

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЮРЧЕНКО СВІТЛАНА ВІКТОРІВНА**

УДК 618.146-006.5-07-084

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ**  
**ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК**  
**З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

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

\_\_\_\_\_ С.В. Юрченко

Науковий керівник: Носенко Олена Миколаївна, доктор медичних наук, професор.

Одеса – 2023

*Юрченко С.В.* Комплексне лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – Одеський національний медичний університет, Одеса, 2023.

### **Зміст анотації:**

Гіперплазія ендометрія – основна форма гиперпроліферативних захворювань слизової оболонки матки, яка має тривалий, рецидивуючий перебіг, відсутність специфічних, патогномонічних симптомів, складність діагностики та ризик малігнізації. Надмірна маса тіла є добре відомим фактором ризику розвитку гіперпроліферації ендометрія. Серед жінок репродуктивного віку з безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія зустрічаються в 50-70% випадків, але репродуктивна функція після лікування реалізується лише в 27% випадків, що потребує подальшої розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування.

У представленій роботі на сучасному методологічному рівні приведене нове рішення актуального завдання гінекології щодо підвищення ефективності лікування НГЕ у жінок з безпліддям та з надмірною масою тіла. На підставі вивчення клініко-анамнестичних, антропометричних даних, результатів ультразвукового дослідження органів малого тазу, гістероскопії, особливостей гормонального, вуглеводного та адипокінового профілю периферичної крові, дослідження рецептивності, проліферувальних, апоптотичних і імунних властивостей ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації розроблена комбінована методика поетапного лікування НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла, застосування якої привело до підвищення числа випадків настання вагітності.

Метою дослідження стало підвищення частоти відновлення репродуктивної функції у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією

ендометрія та надмірною масою тіла на підставі отримання нових наукових даних про особливості гормонального, вуглеводного та адипокінового обміну, морфофункціональний стан ендометрія та розробки комбінованої комплексного методики лікування цієї патології.

Для рішення поставленої мети вирішені наступні завдання дослідження:

1. На підставі ретроспективного аналізу встановити фактори ризику комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з надмірною масою тіла та оцінити ефективність її лікування при різних фармакотерапевтичних підходах.

2. Визначити особливості гормонального, вуглеводного та адипокінового гомеостазу у пацієток з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

3. Встановити відмінності формування піноподій в ендометрії у жінок з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

4. Виявити особливості експресії стероїдних рецепторів і молекул імплантації у жінок з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

5. Вивчити відмінні риси показників імунної реактивності в ендометрії у пацієток з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

6. Дослідити показники проліферативної та апоптотичної реактивності в ендометрії у пацієток з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та наявності надмірної маси тіла.

7. Розробити, застосувати та оцінити ефективність комбінованої методики поетапного лікування неатипової гіперплазії ендометрія у пацієток з надмірною масою тіла.

Дослідження складалося з чотирьох етапів.

*На першому етапі* було проведено ретроспективний аналіз 96

амбулаторних карток та історій хвороб жінок групи Р з безпліддям, надмірною масою тіла та комплексною НГЕ та 87 амбулаторних карток плідних здорових жінок групи К1 з надмірною масою тіла для виявлення факторів ризику розвитку комплексної НГЕ в жінок з надмірною масою тіла та оцінки ефективності лікування НГЕ та відновлення репродуктивної функції при цій патології в залежності від використаного гормонального засобу – гестагенів чи аГнРГ.

*На другому етапі* було комплексно обстежено 118 безплідних жінок з комплексною НГЕ групи НГЕ і 30 умовно гінекологічно і соматично здорових жінки групи К2. У групі НГЕ 74 жінки групи А мали надмірну масу тіла і 44 особи групи Б – нормальний ІМТ. Вивчено особливості клінічної характеристики, ехо-, відеоструктури ендометрія, стан гормонального та вуглеводного гомеостазу та рівня адипокінів в периферичній крові, показники рецептивності ендометрія, його імунної, стероїдної, проліферативної та апоптичної реактивності та доповнена схема патогенезу безпліддя у жінок з комплексною НГЕ та з надмірною масою тіла.

*На третьому етапі* розроблена та застосована патогенетично обґрунтована методика комбінованого поетапного лікування НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла, яке зберігає фертильність, з проведенням гістероскопії, та комплексного післяопераційного поетапного використання аГнРГ, ЛНГ-ВМС, препаратів індол-3-карбінолу, міо-інозитулу, метформіну та агоністів PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів.

*На четвертому етапі дослідження* були оцінені результати застосування розробленої комбінованої методики поетапного лікування комплексної НГЕ у пацієток з безпліддям та надмірною масою тіла порівняно з використанням в якості медикаментозної терапії тільки аГнРГ, дидрогестерону та препаратів фолієвої кислоти.

У роботі були застосовані наступні методи дослідження: загальноклінічні, бактеріологічні, інструментальні (ультразвукове

дослідження, гістероскопія, пайпель-біопсія ендометрія, гістеросальпінгографія), імунохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, скануюча електронна мікроскопія, статистичні.

На підставі проведення ретроспективного дослідження визначено, що серед жінок активного репродуктивного віка з надмірною масою тіла факторами ризику НГЕ є: вік менархе 10-11 років (СШ 13,39 [3,05-58,73]); тривалість менструальної кровотечі  $\geq 6$  днів (СШ 36,35 [14,15-93,38]); рясні менструації (СШ 3,42 [1,69-6,90]); дисменорея (СШ 3,73 [1,82-7,64]); нерегулярні менструації (СШ 38,55 [2,28-651,17]); перенесені урогенітальні інфекції (СШ 142,29 [8,58-2360]); хронічний сальпінгоофорит (СШ 84,16 [5,06-1400]); лейоміома матки (СШ 38,52 [2,28-651]); генітальний ендометріоз (СШ 30,76 [1,81-524]); СПКЯ (СШ 33,82 [1,96-565]). Лікування є неефективним у 17,71 % випадків, серед яких частіше при лікуванні пероральними або ін'єкційними гестагенами порівняно з агоністами ГнРГ у 8,17 раза (СШ 3,31 [1,17-9,41]). Впродовж року рецидив захворювання після лікування агоністами ГнРГ порівняно з гестагенами виявляється рідше в 2,56 раза (СШ 0,11 [0,02-0,53]), а вагітність настає у 2,56 раза ( $p < 0,03$ ) рідше при лікуванні пероральними або ін'єкційними гестагенами, ніж агоністами ГнРГ (СШ 0,11 [0,02-0,53]).

Уточнено, що у жінок з безпліддям та НГЕ при надмірній масі тіла порівняно з особами з НГЕ і нормальним індексом маси тіла на 2-3-й день менструального циклу відмічається статистично значимо підвищений рівень лютеїнізуючого гормону у 1,14 раза, фолікулостимулюючого гормону – у 1,16 раза, тиреотропного гормону – у 1,20 раза, естрадіолу – у 1,15 раза, менша концентрація вільного тестостерону у 1,26 раза, більше співвідношення естрадіол/прогестерон в 4,60 раза, а на 22-й день менструального циклу відмічається підвищений вміст естрадіолу у 1,21 раза ( $p < 0,01$ ), нижча концентрація прогестерону у 1,35 раза ( $p < 0,01$ ) і більший коефіцієнт естрадіол/прогестерон в 2,85 раза ( $p < 0,01$ ); характерний більший рівень

інсуліну в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ), індексу НОМА – в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ), інсулінорезистентність розвивається частіше в 1,81 раза ( $p < 0,01$ ). У жінок з НГЕ та надмірною масою тіла реєструється підвищення рівнів лептину в 4,43 раза ( $p < 0,01$ ) на тлі зниження адипонектину в 1,75 раза ( $p < 0,01$ ). Встановлена кореляційна залежність рівнів лептину та адипонектину з індексом інсулінорезистентності ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ,  $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$ ), а також адипонектину з рівнем інсуліну ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ).

Отримані нові наукові дані щодо зниження рецептивності ендометрія у безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла; при цьому порівняно зі здоровими плідними жінками ділянки відсутності піноподій реєструються частіше у 21,08 раза (СШ 68,55 [8,78-535]); нерівномірність форми і розмірів піноподій – у 8,92 раза (СШ 74,25 [18,30-301]) і у 12,77 раза (СШ 80,18 [16,67-385]), а порівняно з безплідними жінками з НГЕ та нормальною масою тіла підвищена кількість піноподій, що розвиваються у 1,30 раза (СШ 12,00 [2,52-57,22]), зменшена кількість випадків наявності піноподій крупних розмірів – в 3,03 раза (СШ 0,282 [0,879-0,905]) і збільшено число випадків наявності великої кількості коротких, товстих мікрворсинок в 1,55 раза (СШ 2,51 [1,17-5,40]).

Доведено, що для безплідних пацієнток з НГЕ на тлі надмірної маси тіла характерна більш виражена порівняно з безплідними особами з НГЕ та нормальним індексом маси тіла експресія стероїдних рецепторів в ендометрії: IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах – у 2,61 раза ( $p < 0,01$ ) і в стромі – у 2,28 раза ( $p < 0,01$ ), а рецепторів прогестерону в залозах – у 1,21 ( $p < 0,01$ ) і в стромі – у 1,67 рази ( $p < 0,01$ ), а порівняно з аналогічними показниками у здорових плідних жінок IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах більший в 3,23 раза ( $p < 0,01$ ), в стромі ендометрія менший в 1,40 раза ( $p < 0,01$ ); IRS рецепторів прогестерону більший в залозах в 3,25 раза ( $p < 0,01$ ) і менший в стромі в 2,21 раза ( $p < 0,01$ ). Експресія лейкемію інгібіторного фактору і  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла в період

очікуваного вікна імплантації знижена і становить від контрольних показників відповідно 91,10 % ( $p < 0,01$ ) і 89,99 % ( $p < 0,01$ ).

Встановлено, що у безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла має місце підвищена порівняно зі здоровими жінками інфільтрація ендометрія цитотоксичними CD56<sup>+</sup>- і CD16<sup>+</sup>- природним кілерними клітинами, що може знижувати позитивний прогноз для настання вагітності, у той же час порівняно з пацієнтками з НГЕ і з нормальним індексом маси тіла вміст в ендометрії під час очікуваного вікна імплантації CD56<sup>+</sup>- і CD16<sup>+</sup>-природних кілерних клітин менше в 1,29 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ).

На підставі імуногістохімічних досліджень показано, що при НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації різко підвищена проліферація клітин залоз і стромы ендометрія, процеси ж апоптозу в залозах знижені, а в стромі більш інтенсивні, ніж у контролі. Існує зворотна кореляційна залежність між вираженістю апоптозу в клітинах стромы і залозах ендометрія у жінок з комплексною НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ). Значне переважання процесів проліферації над процесами апоптозу веде до накопичення залоз в ендометрії та змін рецептивності ендометрія. При НГЕ експресія Ki-67 в ендометрії жінок з надмірною масою тіла перевищує таку у пацієток з нормальним ІМТ у стромі та залозах в 1,74 ( $p < 0,01$ ) і в 1,54 ( $p < 0,01$ ) раза; каспази-3 – відповідно нижче в 1,17 ( $p < 0,01$ ) і 1,09 ( $p < 0,01$ ) раза; кількість клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу менша у 1,13 ( $p < 0,01$ ) і у 1,38 ( $p < 0,01$ ) раза, а експресія інгібітору апоптозу Bcl-2 в ендометрії вища у 1,16 раза ( $p < 0,01$ ).

Застосована комбінована методика поетапного лікування НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла призводить до вірогідного зниження індексу маси тіла, покращення показників гормонального, вуглеводного та адипокінового обміну, рецептивності ендометрія, зниження проліферативної, цитотоксичної та підвищення апоптотичної активності в ендометрії, що у сукупності призводить до збільшення частоти настання вагітності в 2,08 раза

( $p < 0,01$ , СШ 4,34 [1,64-11,53]), у тому числі, після природньої концепції – в 2,94 раза (СШ 3,75 [1,05-13,35]) і після штучного запліднення – в 2,17 раза (СШ 3,55 [1,18-10,67]).

Наукова новизна представленого дослідження полягає в тому, що у роботі на сучасному методологічному рівні приведені нові рішення актуальної задачі гінекології щодо підвищення частоти відновлення репродуктивної функції у безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла.

На підставі ретроспективного дослідження встановлені фактори ризику комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла ті оцінені ефективність її лікування за різних фармакотерапевтичних підходів. Доведено, що лікування пероральними або ін'єкційними гестагенами менш ефективно, ніж аГнРГ.

Вперше показано, що у безплідних пацієнок з НГЕ при наявності надмірної маси тіла порівняно з жінками з НГЕ і нормальним індексом маси тіла (ІМТ) вірогідно вищі рівні сироваткового рівні гонадотропінів, тиреотропного гормону (ТТГ), більш виражена відносна гіперестрогенія як на початок МЦ, так і період очікуваного вікна, а також спостерігається вірогідно більша кількість жінок з інсулінорезистентністю в 1,81 раза ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що у жінок з НГЕ та надмірною масою тіла реєструється підвищення рівнів лептину в 4,43 раза ( $p < 0,01$ ) на тлі зниження адипонектину в 1,75 раза ( $p < 0,01$ ). Виявлені кореляційні залежності рівнів адипокінів з індексом інсулінорезистентності.

Вперше показано, що при комплексній НГЕ у безплідних жінок в період передбачуваного вікна імплантації значно знижується або відсутня рецептивність ендометрія, що обумовлено затримкою формування піноподій, мозаїцизмом їх форм і розмірів, численними ділянками відсутності піноподій; зниженням частоти формування розвинутих піноподій; зниженням експресії молекул імплантації – лейкемію інгібіторного фактору та  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів. Встановлений вплив надмірної маси тіла на збільшення експресії рецепторів



стероїдних гормонів та інфільтрацію ендометрія цитотоксичними CD56+/- і CD16+/- природним кілерними клітинами, що може знижувати позитивний прогноз для настання вагітності. Доведений зв'язок між активізацією процесів проліферації та зниженням активності апоптозу в ендометрії при збільшенні ІМТ понад 25 кг/м<sup>2</sup> у безплідних пацієнок з НГЕ.

Вперше оцінена ефективність розробленої комбінованої методики поетапного лікування НГЕ у пацієнок з безпліддям та надмірною масою тіла

Практичне значення роботи: для лікарів акушерів-гінекологів запропонована комбінована методика поетапного лікування НГЕ у пацієнок з безпліддям та надмірною масою тіла, яка збільшує частоту настання вагітності взагалі в 2,08 раза, у тому числі, після природньої концепції – в 2,94 раза (СШ 3,75 [1,05-13,35]) і після штучного запліднення – в 2,17 раза (СШ 3,55 [1,18-10,67]).

Запропонована комбінована методика поетапного лікування НГЕ у пацієнок з безпліддям та надмірною масою тіла впроваджена в клінічну практику КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія-Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня «АІРМЕД»» м. Одеси, КНП «Великодолинський консультативно-діагностичний центр» Великодолинської селищної ради Одеського району Одеської області, КНП «Роздільнянська багатoproфільна лікарня» Роздільнянської міської ради Одеської області, КНП «Іванівський медичний центр» Іванівської селищної ради Одеської області.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету охорони МОЗ України.

**Ключові слова:** неатипова гіперплазія ендометрія, безпліддя, надмірна маса тіла, гормональний статус, вуглеводний обмін, адипокіни, рецептивність ендометрія, піноподії, рецептори до стероїдних гормонів, лейкемію

інгібіторний фактор, інтегрини, проліферація, Ki-67, апоптоз, TUNEL-метод, каспаза-3, Bcl-2, лікування, агоністи гонадотропін-релізінг-гормонів, ЛНГ-ВМС, метформін, стимулятори PPAR $\alpha$  та PPAR $\gamma$ , міо-інозитол, коросолієва кислота, вагітність.

## ANNOTATION

*Yurchenko S.V.* Complex treatment of nonatypical endometrial hyperplasia in infertile women with excessive body weight. – Qualifying advanced study on rights for a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 – Medicine. – Odesa National Medical University, Odessa, 2023. – Odesa National Medical University, Odessa, 2023.

### *Contents of the annotation*

Endometrial hyperplasia is the main form of hyperproliferative diseases of the uterine mucosa, which has a long, recurrent course, the absence of specific, pathognomonic symptoms, the complexity of diagnosis and the risk of malignancy. Excess body weight is a well-known risk factor for the development of endometrial hyperproliferation. Among women of reproductive age with infertility, hyperplastic processes of the endometrium occur in 50-70% of cases, but reproductive function is realized after treatment in only 27% of cases, which requires further development of pathogenetically based treatment methods.

The work presented at the modern methodological level provides a new solution to the current task of gynecology to improve the effectiveness of treatment of nonatypical endometrial hyperplasia (NEH) in women with infertility and with excess body weight. On the basis of the study of clinical and anamnestic data, anthropometric data, the results of ultrasound examination of the pelvic organs, hysteroscopy, the characteristics of the hormonal, carbohydrate and adipokine profile of peripheral blood, the study of receptivity, proliferative, apoptotic and

immune properties of the endometrium during the expected window of implantation, a combined method of staged treatment of NEH has been developed in infertile women with excessive body weight, the use of which led to an increase in the number of cases of pregnancy.

The purpose of the study was to increase the frequency of restoration of reproductive function in infertile women with atypical hyperplasia of the endometrium and excess body weight on the basis of obtaining new scientific data on the peculiarities of hormonal, carbohydrate and adipokine metabolism, the morphofunctional state of the endometrium and the development of a combined complex method of treatment of this pathology.

To solve the set goal, the following research tasks were solved:

1. Based on a retrospective analysis, establish the risk factors of complex atypical endometrial hyperplasia in overweight women and evaluate the effectiveness of its treatment with various pharmacotherapeutic approaches.

2. To determine the peculiarities of hormonal, carbohydrate and adipokine homeostasis in patients with infertility against the background of atypical hyperplasia of the endometrium and excessive body weight.

3. To determine the differences in the formation of foam pods in the endometrium in women with infertility against the background of atypical hyperplasia of the endometrium and excessive body weight.

4. To reveal the peculiarities of the expression of steroid receptors and implantation molecules in women with infertility against the background of atypical hyperplasia of the endometrium and excessive body weight.

5. To study the distinguishing features of indicators of immune reactivity in the endometrium in patients with infertility against the background of atypical hyperplasia of the endometrium and excessive body weight.

6. To investigate the indicators of proliferative and apoptotic reactivity in the endometrium in patients with infertility against the background of atypical hyperplasia of the endometrium and the presence of excessive body weight.

7. To develop, apply and evaluate the effectiveness of the combined method of stepwise treatment of atypical endometrial hyperplasia in overweight patients.

At the first stage, a retrospective analysis of 96 outpatient cards and medical histories of women of the P group with infertility, excess body weight and complex NEH and 87 outpatient cards of fertile healthy women of the K1 group with excess body weight was carried out to identify risk factors for the development of complex NEH in overweight women body and evaluation of the effectiveness of NEH treatment and restoration of reproductive function in this pathology, depending on the used hormonal agent - progestogens or aHnRH.

At the second stage, 118 infertile women with complex NEH of the NEH group and 30 conditionally gynecologically and somatically healthy women of the K2 group were comprehensively examined. In the NGE group, 74 women of group A had excess body weight and 44 people of group B had a normal BMI. The peculiarities of the clinical characteristics, echo- and video structure of the endometrium, the state of hormonal and carbohydrate homeostasis and the level of adipokines in peripheral blood, indicators of the receptivity of the endometrium, its immune, steroid, proliferative and apoptotic reactivity and the supplemented scheme of the pathogenesis of infertility in women with complex NEH and with excess weight were studied bodies

At the third stage, a pathogenetically justified method of combined staged treatment of NEH in infertile women with excessive body weight, which preserves fertility, with hysteroscopy, and complex postoperative staged use of aGnRH, LNG-IUS, drugs indole-3-carbinol, myo-inositol was developed and applied metformin and agonists of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  receptors.

At the fourth stage of the study, the results of the application of the developed method of treatment of complex NEH in patients with infertility and excess body weight were evaluated compared to the use of only aGnRH, dydrogesterone and folic acid preparations as drug therapy.

The following research methods were used in the work: general clinical, bacteriological, instrumental (ultrasound examination, hysteroscopy, paypel endometrial biopsy, hysterosalpingography), immunochemical, morphological, immunohistochemical, scanning electron microscopy, statistical.

On the basis of a retrospective study, it was determined that among women of active reproductive age with excessive body weight, the risk factors for NEH are: menarche age 10-11 years (OR 13.39 [3.05-58.73]); duration of menstrual bleeding  $\geq 6$  days (OR 36.35 [14.15-93.38]); heavy menstruation (OR 3.42 [1.69-6.90]); dysmenorrhea (OR 3.73 [1.82-7.64]); irregular menstruation (OR 38.55 [2.28-651.17]); transferred urogenital infections (SS 142.29 [8.58-2360]); chronic salpingo-oophoritis (OR 84.16 [5.06-1400]); leiomyoma of the uterus (SS 38.52 [2.28-651]); genital endometriosis (OR 30.76 [1.81-524]); PCOS (SS 33.82 [1.96-565]). Treatment is ineffective in 17.71% of cases, among which 8.17 times more often when treated with oral or injectable progestogens compared to GnRH agonists (OR 3.31 [1.17-9.41]). Over the course of a year, relapse of the disease after treatment with GnRH agonists is 2.56 times less frequent (OR 0.11 [0.02-0.53]), and pregnancy occurs 2.56 times ( $p < 0.03$ ) less often with treatment oral or injectable progestogens than GnRH agonists (OR 0.11 [0.02-0.53]).

It has been clarified that in women with infertility and NEH with excessive body weight compared to individuals with NEH and a normal body mass index on the 2nd-3rd day of the menstrual cycle, a statistically significantly increased level of luteinizing hormone is noted by 1.14 times, follicle-stimulating hormone by 1.16 times, thyroid-stimulating hormone – 1.20 times, estradiol – 1.15 times, lower concentration of free testosterone by 1.26 times, higher estradiol/progesterone ratio by 4.60 times, and on the 22nd day of the menstrual cycle of the cycle, an increased content of estradiol by 1.21 times ( $p < 0.01$ ), a lower concentration of progesterone by 1.35 times ( $p < 0.01$ ) and a higher ratio of estradiol/progesterone by 2.85 times ( $p < 0.01$ ); a characteristic higher level of insulin by 1.33 times ( $p < 0.01$ ), HOMA index – by 1.42 times ( $p < 0.01$ ), insulin resistance develops more often by 1.81 times

( $p < 0.01$ ). In women with NEX and excess body weight, leptin levels increased by 4.43 times ( $p < 0.01$ ) against a background of adiponectin decrease by 1.75 times ( $p < 0.01$ ). A correlation between the levels of leptin and adiponectin with the index of insulin resistance ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = -0.67$ ,  $p < 0.05$ ), as well as adiponectin with the level of insulin ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.05$ ).

Received new scientific data on the reduction of endometrial receptivity in infertile women with NEH and excess body weight; at the same time, compared to healthy fertile women, areas without foam pods are registered 21.08 times more often (OR 68.55 [8.78-535]); irregularity of the shape and size of the foam pods - 8.92 times (OR 74.25 [18.30-301]) and 12.77 times (OR 80.18 [16.67-385]), and compared to infertile women with NEH and normal body weight increased the number of developing foamopodia by 1.30 times (OR 12.00 [2.52-57.22]), reduced the number of cases of large foamodia by 3.03 times (OR 0.282 [0.879 -0.905]) and the number of cases of the presence of a large number of short, thick microvilli increased by 1.55 times (OR 2.51 [1.17-5.40]).

It has been proven that infertile patients with NEH on the background of excess body weight are characterized by a more pronounced expression of steroid receptors in the endometrium compared to infertile individuals with NGE and a normal body mass index: IRS of estrogen receptors- $\alpha$  in the glands - 2.61 times ( $p < 0.01$ ) and in the stroma - by 2.28 times ( $p < 0.01$ ), and progesterone receptors in the glands - by 1.21 ( $p < 0.01$ ) and in the stroma - by 1.67 times ( $p < 0.01$ ), and compared to similar indicators in healthy fertile women, the IRS of estrogen receptors- $\alpha$  in the glands is 3.23 times higher ( $p < 0.01$ ), and in the stroma of the endometrium is 1.40 times lower ( $p < 0.01$ ). The IRS of progesterone receptors is 3.25 times higher in the glands ( $p < 0.01$ ) and 2.21 times lower in the stroma ( $p < 0.01$ ). The expression of leukemia inhibitory factor and  $\alpha V\beta 3$ -integrins in the endometrium of infertile women with NEH and excess body weight during the period of the expected window of implantation is reduced and amounts to 91.10% ( $p < 0.01$ ) and 89.99% ( $p < 0.01$ ).

It was found that infertile women with NEH and overweight have an increased endometrial infiltration by cytotoxic CD56+ and CD16+ natural killer cells compared to healthy women, which can reduce the positive prognosis for pregnancy, at the same time compared to patients with NEH and with a normal body mass index, the content of CD56+ and CD16+ natural killer cells in the endometrium during the expected window of implantation is 1.29 times less ( $p<0.01$ ) and 1.33 times ( $p<0.01$ ).

On the basis of immunohistochemical studies, it is shown that with NEH during the period of the expected window of implantation, the proliferation of endometrial cells and the stroma is sharply increased, while the processes of apoptosis in the glands are reduced, and in the stroma they are more intense than in the control. There is an inverse correlation between the severity of apoptosis in stromal cells and endometrial glands in women with complex NEH during the expected window of implantation ( $r=-0.45$ ,  $p<0.01$ ). A significant predominance of proliferation processes over apoptosis processes leads to the accumulation of glands in the endometrium and changes in the receptivity of the endometrium. With NEH, Ki-67 expression in the endometrium of overweight women exceeds that of patients with normal BMI in the stroma and glands by 1.74 ( $p<0.01$ ) and 1.54 ( $p<0.01$ ) times; caspase-3 – respectively, lower by 1.17 ( $p<0.01$ ) and 1.09 ( $p<0.01$ ) times; the number of cells in the intermediate and late stages of apoptosis is 1.13 ( $p<0.01$ ) and 1.38 ( $p<0.01$ ) times lower, and the expression of the apoptosis inhibitor Bcl-2 in the endometrium is 1.16 times higher ( $p<0.01$ ).

The applied combined method of staged treatment of NEH in infertile women with excessive body weight leads to a probable decrease in body mass index, improvement in indicators of hormonal, carbohydrate and adipokine metabolism, receptivity of the endometrium, decrease in proliferative, cytotoxic and increase in apoptotic activity in the endometrium, which collectively leads to an increase frequency of pregnancy by 2.08 times ( $p<0.01$ , OR 4.34 [1.64-11.53]), including,

after natural conception – by 2.94 times (OR 3.75 [1.05-13.35]) and after artificial insemination - 2.17 times (OR 3.55 [1.18-10.67]).

The scientific novelty of the presented research lies in the fact that the work at the modern methodological level provides a new solution to the current problem of gynecology regarding increasing the frequency of restoration of reproductive function in infertile women with NEH and excess body weight.

On the basis of a retrospective study, the risk factors of complex atypical endometrial hyperplasia in infertile women with excessive body weight were established and the effectiveness of its treatment with various pharmacotherapeutic approaches was assessed. Treatment with oral or injectable progestogens has been shown to be less effective than aGnRH.

For the first time, it was shown that infertile patients with NEH in the presence of excess body weight compared to women with NEH and a normal body mass index (BMI) are likely to have higher serum levels of gonadotropins, thyroid-stimulating hormone, more pronounced relative hyperestrogenia both at the onset of menstrual cycle and and the period of the expected window, as well as a significantly higher number of women with insulin resistance by 1.81 times ( $p < 0.01$ ). It was found that in women with NEH and excess body weight, leptin levels increased by 4.43 times ( $p < 0.01$ ) against a background of adiponectin decrease by 1.75 times ( $p < 0.01$ ). Correlational dependences of adipokine levels with insulin resistance index were revealed.

For the first time, it was shown that with complex NEH in infertile women during the period of the expected window of implantation, the receptivity of the endometrium is significantly reduced or absent, which is due to the delay in the formation of foamodia, mosaicism of their shapes and sizes, numerous areas of the absence of foamodia; a decrease in the frequency of the formation of developed foam pods; a decrease in the expression of implantation molecules - leukemia inhibitory factor and  $\alpha V\beta 3$ -integrins. The effect of excess body weight on the increase in the expression of steroid hormone receptors and the infiltration of the endometrium by



cytotoxic CD56+ and CD16+ natural killer cells has been established, which can reduce the positive prognosis for the onset of pregnancy. A proven connection between the activation of proliferation processes and a decrease in the activity of apoptosis in the endometrium with an increase in BMI over 25 kg/m<sup>2</sup> in infertile patients with NGE.

For the first time, the effectiveness of the developed combined method of staged treatment of NEH in patients with infertility and excess body weight was evaluated

The practical significance of the work: for obstetrician-gynecologists, a combined method of staged treatment of NEH in patients with infertility and excess body weight is proposed, which increases the frequency of pregnancy in general by 2.08 times, including, after natural conception, by 2.94 times (OR 3.75 [1.05-13.35]) and after artificial insemination - 2.17 times (OR 3.55 [1.18-10.67]).

The proposed combined method of staged treatment of NHE in patients with infertility and excess body weight is implemented in the clinical practice of the KNP "Maternity Hospital No. 7" of the Odesa City Council, LLC "Reproductive Medicine Clinic "Nadia-Odesa" of Odesa, LLC "Professional Hospital "AIRMED" » city of Odesa, KNP "Velikodolynsk consultative and diagnostic center" of Velikodolyn settlement council of Odesa district of Odesa region, KNP "Rozdilnian multispecialty hospital" of Rozdilnian city council of Odesa region, KNP "Ivaniv medical center" of Ivaniv settlement council of Odesa region.

The theoretical and practical provisions of the dissertation work are used in the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

**Key words:** nonatypical endometrial hyperplasia, infertility, excess body weight, hormonal status, carbohydrate metabolism, adipokines, receptivity of the endometrium, pinopodia, receptors for steroid hormones, leukemia inhibitory factor, integrins, proliferation, Ki-67, apoptosis, TUNEL method, caspase-3, Bcl-2,

treatment, gonadotropin-releasing hormone agonists, LNG-IUD, metformin, PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  stimulators, myo-inositol, corosolic acid, pregnancy.

### **Список публікацій здобувача**

*Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:*

1. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз клінічних особливостей та факторів неефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям. East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). 2019;6(46);part 2:63-67.
2. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз ефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок. Вісник морської медицини. 2019; № 2 (83):36-42.
3. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від маси тіла. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;2(48):56-64.
4. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієток із безпліддям та ожирінням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:119-124.
5. Носенко ОМ, Юрченко СВ., Парницька ОІ. Вплив надмірної ваги тіла на рецептивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія. Вісник морської медицини. 2022; 4(97):13-24.
6. Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538.

*Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Nosenko OM, Yurchenko SV. Proliferation and apoptosis in the endometrium of women with infertility and nonatypical endometrial hyperplasia. Тези доповідей на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018:54.

2. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Рівні ліпокінів у безплідних пацієнток з неатиповою гіперплазією ендометрія та ожирінням. Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 21-22 лютого, м. Чернівці. Медуніверситет, 2019:98-100.

3. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Експресія рецепторів естрогенів-А і прогестерону в ендометрії при його нетиповій гіперплазії у безплідних жінок репродуктивного віку в залежності від маси тіла. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019: 67-72

4. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Стан гормонально-метаболічних процесів у жінок репродуктивного впливу з ожирінням та з гіперпластичними процесами ендометрія. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 року. За редакцією ММ Корди, СМ Геряк, МІ Шведа. Тернопіль: Підручники та посібники, 2020. С. 55-56.

5. Юрченко СВ, Носенко ОМ. Особливості проліферації і апоптозу в ендометрії безплідних жінок з його неатиповою гіперплазією в період передбачуваного вікна імплантації. Матеріали Всеукраїнської

міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава, 8 жовтня 2021 року. Полтавський державний медичний університет, 2021: 195-197.

*Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

## ЗМІСТ

|   | Стор.     |
|---|-----------|
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....</b>  | <b>25</b> |
| <b>ВСТУП.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>РОЗДІЛ І СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛАСИФІКАЦІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....</b> | <b>35</b> |
| 1.1. Термінологія, поширеність неатипової гіперплазії ендометрія та частота порушень репродуктивної функції при цій патології.....  | 35        |
| 1.2. Роль статевих стероїдних гормонів та їх рецепторів при безплідді та неатиповій гіперплазії ендометрія у жінок з надмірною масою тіла.....  | 37        |
| 1.3. Роль надмірної ваги тіла, аберантної експресії адипокінів в розвитку гіперплазії ендометрія та репродуктивних порушень.....  | 43        |
| 1.4. Імунореактивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла. . .  | 46        |
| 1.5. Проліферація, апоптоз та аутофагія у жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія, безпліддям та надмірною масою тіла.....   | 50        |
| 1.6. Рецептивність ендометрія у безплідних пацієнток з неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла. . .  | 56        |
| 1.7. Лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям та надмірною масою тіла.....  | 60        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ...</b>   | <b>68</b>  |
| 2.1. Бази та дизайн дослідження.....  | 68         |
| 2.2. Матеріал дослідження.....  | 70         |
| 2.3. Методи дослідження.....  | 71         |
| 2.4. Методи лікування.....  | 78         |
| <b>РОЗДІЛ 3 ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ<br/>ЛІКУВАННЯ, ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ<br/>ФУНКЦІЇ ПРИ НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ<br/>У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ...</b>          | <b>80</b>  |
| <b>РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ТА<br/>ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА<br/>ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП .....</b>   | <b>86</b>  |
| 4.1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених груп.   | 86         |
| 4.2. Дані ультразвукового дослідження внутрішніх геніталій<br>обстежених жінок.....   | 95         |
| 4.3. Результати гістероскопії у безплідних жінок з<br>комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною<br>масою тіла.....  | 99         |
| <b>РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО,<br/>ВУГЛЕВОДНОГО ТА АДИПОКІНОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ<br/>У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З КОМПЛЕКСНОЮ<br/>НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ ТА<br/>НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА.....</b> | <b>102</b> |
| <b>РОЗДІЛ 6 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН<br/>ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ПАЦІЄНТОК З<br/>КОМПЛЕКСНОЮ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ<br/>ЕНДОМЕТРІЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МАСИ ТІЛА .....</b>                              | <b>109</b> |
| 6.1. Хронологічна відповідність морфофункціональних змін<br>ендометрія дню і фазі менструального циклу.....   | 109        |

|   |     |
|---|-----|
| 6.2. Формування піноподій у люмінальному епітелії в період передбачуваного вікна імплантації. . . . . | 111 |
| 6.3. Експресія рецепторів естрогенів- $\alpha$ і прогестерону . . . . .                               | 115 |
| 6.3. Експресія молекул імплантації . . . . .  | 123 |
| 6.4. Імунна реактивність ендометрія . . . . .   | 129 |
| 6.5. Стан проліферації та апоптозу . . . . .  | 132 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>РОЗДІЛ 7 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМБІНОВАНОЇ МЕТОДИКИ ПОЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА . . . . .</b> | <b>149</b> |
| 7.1. Антропометричні показники обстежених жінок в динаміці лікування . . . . .  | 149        |
| 7.2. Ехометричні показники ендометрія в динаміці лікування . . . . .  | 150        |
| 7.3. Показники гормонального, вуглеводного та адипокінового метаболізму в динаміці лікування . . . . .  | 152        |
| 7.4. Формування піноподій в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування . . . . .  | 156        |
| 7.5. Експресія стероїдних рецепторів в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування. . . . .  | 160        |
| 7.6. Експресія молекул імплантації в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування. . . . .  | 163        |
| 7.7. Імунореактивність ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування . . . . .   | 166        |
| 7.8. Проліферація та апоптоз в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування . . . . .   | 169        |
| 7.9. Клінічні результати застосування розробленої комплексної методики поетапного лікування неатипової  |            |

|   |            |
|---|------------|
| гіперплазії ендометрія у безплідних пацієнок з надмірною масою тіла ..... | 174        |
| <b>РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>         | <b>177</b> |
| <b>ВИСНОВКИ.....</b>  | <b>206</b> |
| <b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>  | <b>210</b> |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>                                    | <b>211</b> |
| <b>ДОДАТКИ.....</b>   | <b>257</b> |



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

|                |   |   |
|----------------|---|---|
| АГЕ            | – | атипова гіперплазія ендометрія                    |
| аГнРГ          | – | агоніст гонадотропін--релізінг-гормона            |
| ВМС            | – | внутрішньоматкова система                         |
| ВООЗ           | – | Всесвітня організація охорони здоров'я            |
| ГЕ             | – | гіперплазія ендометрія                            |
| ГнРГ           | – | гонадотропін-релізінг-гормон                      |
| ДІ             | – | довірчий інтервал                                 |
| ДНК            | – | дезоксірибонуклеїнова кислота                     |
| ДРТ            | – | допоміжні репродуктивні технології                |
| Е <sub>2</sub> | – | естрадіол   |
| ЕМК            | – | ендометріально-матковий коефіцієнт                |
| ІГХ            | – | імуногістохімічний                                |
| ІМТ            | – | індекс маси тіла                                  |
| ЛГ             | – | лютеїнізуючий гормон                              |
| ЛНГ-ВМС        | – | левоногестрел виділяюча внутрішньоматкова система |
| МАТ            | – | моноклональні антитіла                            |
| МЦ             | – | менструальний цикл                                |
| НГЕ            | – | неатипова гіперплазія ендометрія                  |
| ПАТ            | – | поліклональні антитіла                            |
| ПКК            | – | природні кілерні клітини                          |
| ПРЛ            | – | пролактин   |
| РЕ             | – | рак ендометрія                                    |
| СЕМ            | – | скануюча електронна мікроскопія                   |
| СПКЯ           | – | синдром полікістозних яєчників                    |
| СШ             | – | ставлення шансів                                  |

|                |   |  |
|----------------|---|--|
| T              | – | тестостерон  |
| T <sub>3</sub> | – | трийодтиронін вільний  |
| T <sub>4</sub> | – | тироксин   |
| ТТГ            | – | тиреотропний гормон  |
| ФСГ            | – | фолікулостимулюючий гормон   |
| цАМФ           | – | циклічний аденозинмонофосфат   |
| AdipoR         | – | рецептор адіпонектину  |
| Akt            | – | протеїнкіназа B  |
| APPL1          | – | adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1 |
| Bcl-2          | – | ген B-клітинної лейкемії, лімфоми-2  |
| E <sub>2</sub> | – | естрадіол  |
| ER             | – | рецептор естрогенів  |
| ERK            | – | сигнально-регульована кіназа   |
| GLUT4          | – | транспортер глюкози типу 4, що реагує на інсулін                                 |
| GPER           | – | ER, зв'язаний з G-білком   |
| HOMA           | – | Homeostatic Model Assessment – оцінка моделі гомеостазу                          |
| Hscore         | – | індекс імунореактивності   |
| INF-γ          | – | інтерферон-γ   |
| IRS            | – | індекс імунореактивності   |
| IVF            | – | запліднення <i>in vitro</i>  |
| IVF-ET         | – | запліднення <i>in vitro</i> - пересадка ембріону                                 |
| LIF            | – | фактор інгібування лейкемії  |
| NF-κB          | – | ядерний фактор-κB  |
| P <sub>4</sub> | – | прогестерон  |
| PCNA           | – | ядерний антиген проліферувальних клітин  |
| PI3K           | – | фосфоінозитид-3-кіназа   |
| PP             | – | відсоток позитивно пофарбованих ядер   |

|               |   |  |
|---------------|---|--|
| PPAR          | – | рецептор активації проліферації пероксисом             |
| PR            | – | рецептор прогестерону                                  |
| PRKO          | – | нокаут рецептора прогестерону                          |
| SI            | – | оптична інтенсивність фарбування                       |
| TNF- $\alpha$ | – | фактор некрозу пухлини- $\alpha$                       |
| TRAIL         | – | tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand |
| TUNEL-метод   | – | transferase mediated dUTP Nick End Labelin -метод      |

## ВСТУП

**Актуальність.** Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової оболонки матки й найбільш часта доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп [1-9]. ГЕ часто спостерігається у жінок з безпліддям [10] і негативно впливає на ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [3, 4, 11]. Проблема лікування та профілактики ГЕ в репродуктивному віці залишається актуальною з огляду на значну поширеність, схильність до рецидивів, зростання захворюваності, відсутність патогномонічної специфічної симптоматики, складність діагностики та вибору терапевтичних програм [11, 13, 14].

ГЕ у жінок репродуктивного віку часто розвиваються на фоні надлишкової естрогенної стимуляції, яка поєднується з недостатністю прогестерону ( $P_4$ ), гормон-незалежною проліферацією, запаленням, зниженим апоптозом, патологічним неоангіогенезом, порушенням імунної реактивності в ендометрії [3, 15-19], а також з інсулінорезистентністю [20-22]. Надмірна маса тіла є добре відомим фактором ризику розвитку гіперпроліферації ендометрія [23-25]. В Україні, за даними Державної служби статистики, надмірну вагу мають 35 % жінок, а ожиріння – 18,3% жінок [20]. Підвищена кількість вільних жирних кислот із надлишку жирової тканини сприяє гіперінсулінемії, яка безпосередньо стимулює проліферацію клітин ендометрія та інгібування апоптозу *in vitro* або опосередковано стимулює гіперестрогенію. Надлишок жирової тканини сприяє секреції андрогенів і ароматизації естрогенів і викликає гіперестрогенію, яка сприяє мітозу в ендометрії [18, 26].

Звісно, що НГЕ нерідко тривало персистує, піддається зворотному розвитку у 35,4-59,49 % випадків й переходить в рак ендометрія (РЕ) приблизно у 2,6-5 % хворих [27-29]. У пацієток з безпліддям варіантами так званого менеджменту, що зберігає фертильність, є гормональна терапія,

гістероскопічне видалення ураження або комбіноване лікування. Гормональна терапія включає пероральні прогестини, внутрішньоматкові спіралі (ВМС), які вивільняють гестагени, і терапію аналогами гонадотропін-рилізінг гормону (аГнРГ) [30]. Більшість клінічних настанов рекомендують прогестини як варіант лікування першої лінії для НГЕ і утримання від вагітності, доки нормальний ендометрій не буде підтверджений гістопатологічним дослідженням [28, 29, 31-33]. Однак, пероральні прогестагени не завжди успішно спричиняють регресію НГЕ через 12–53% випадків резистентності до Р<sub>4</sub> [19, 24, 34]. Збільшення ваги, пов'язане із системним введенням прогестинів, може також ускладнити проблеми безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла [35]. Ефективність відновлення репродуктивної функції при НГЕ варіює за даними різних авторів від 27 % до 39,5 % випадків [15, 36, 37].

Визначення стану ендокринного гомеостазу сироватки периферичної крові, показників рецептивності, імунної, проліферативної та апоптотичної реактивності ендометрія дозволять уточнити схему патогенезу та запропонувати комбіновану методику лікування НГЕ у жінок з безпліддям та надмірною масою тіла, що повинно сприяти підвищенню ефективності лікування та збільшенню числа випадків настання вагітності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету і є фрагментом теми «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494). Дисертантка була співвиконавцем означеної теми.

**Мета дослідження:** підвищити частоту відновлення репродуктивної функції у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла на підставі отримання нових наукових даних про

особливості гормонального, вуглеводного та ліпокінового гомеостазу, морфофункціональний стан ендометрія та розробки комбінованої методики поетапного лікування цієї патології.

**Завдання дослідження:**

1. На підставі ретроспективного аналізу встановити фактори ризику комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з надмірною масою тіла та оцінити ефективність її лікування при різних фармакотерапевтичних підходах.

2. Визначити особливості гормонального, вуглеводного та адипокінового гомеостазу у пацієток з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

3. Встановити відмінності формування піноподій в ендометрії у жінок з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

4. Виявити особливості експресії стероїдних рецепторів і молекул імплантації у жінок з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

5. Вивчити відмінні риси показників імунної реактивності в ендометрії у пацієток з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та надмірної маси тіла.

6. Дослідити показники проліферативної та апоптотичної реактивності в ендометрії у пацієток з безпліддям на тлі неатипової гіперплазії ендометрія та наявності надмірної маси тіла.

7. Розробити, застосувати та оцінити ефективність комбінованої методики поетапного лікування неатипової гіперплазії ендометрія у пацієток з надмірною масою тіла.

**Об'єкт дослідження** – неатипова гіперплазія ендометрія у жінок з безпліддям та надмірною масою тіла.

**Предмет дослідження** – катамнез і клінічна характеристика жінок з безпліддям; антропометричні дані; ультразвукові параметри внутрішніх статевих органів; гістероскопічні дані; гормональний та адипокіновий профіль периферичної крові; характер формування піноподій, імуногістохімічні показники рецептивності, а також імунної, проліферативної, апоптотичної реактивності ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації; результати відновлення репродуктивної функції.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, бактеріологічні, імунорадіометричні, імуноферментні, ультразвукові, рентгенологічні, гістероскопічні, морфологічні, імуногістохімічні, скануюча електронна мікроскопія, статистичні.

**Наукова новизна.** У роботі на сучасному методологічному рівні приведене нове рішення актуального завдання гінекології щодо підвищення частоти відновлення репродуктивної функції у безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла.

На підставі ретроспективного дослідження встановлені фактори ризику комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла ті оцінена ефективність лікування НГЕ за різних фармакотерапевтичних підходів. Доведено, що лікування пероральними або ін'єкційними гестагенами менш ефективно, ніж аГнРГ.

Вперше показано, що у безплідних пацієток з НГЕ при наявності надмірної маси тіла порівняно з жінками з НГЕ і нормальним індексом маси тіла (ІМТ) вірогідно вищі рівні сироваткового рівня гонадотропінів, тиреотропного гормону (ТТГ), більш виражена відносна гіперестрогенія як на початок менструального циклу (МЦ), так і період очікуваного вікна, а також спостерігається вірогідно більша кількість жінок з інсулінорезистентністю в 1,81 раза. Встановлено, що у жінок з НГЕ та надмірною масою тіла реєструється підвищення рівнів лептину в 4,43 раза на тлі зниження адипонектину в 1,75 раза. Виявлені кореляційні залежності рівнів адипокінів з

індексом інсулінорезистентності.

Вперше показано, що при комплексній НГЕ у безплідних жінок в період передбачуваного вікна імплантації значно знижується або відсутня рецептивність ендометрія, що обумовлено затримкою формування піноподій, мозаїцизмом їх форм і розмірів, численними ділянками відсутності піноподій; зниженням частоти формування розвинутих піноподій; зниженням експресії молекул імплантації – лейкемію інгібіторного фактору (LIF) та  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів. Встановлений вплив надмірної маси тіла на збільшення експресії рецепторів стероїдних гормонів та інфільтрацію ендометрія цитотоксичними CD56+ і CD16+ природним кілерними клітинами (ПКК), що може знижувати позитивний прогноз для настання вагітності. Доведений зв'язок між активізацією процесів проліферації та зниженням активності апоптозу в ендометрії при збільшенні ІМТ понад 25 кг/м<sup>2</sup> у безплідних пацієток з НГЕ.

Вперше оцінена ефективність розробленої комбінованої методики поетапного лікування НГЕ у пацієток з безпліддям та надмірною масою тіла

**Практичне значення.** Для лікарів акушерів-гінекологів запропонована комбінована методика поетапного лікування НГЕ у пацієток з безпліддям та надмірною масою тіла, яка збільшує частоту настання вагітності взагалі в 2,08 рази, у тому числі, після природньої концепції – в 2,94 рази (СШ 3,75 [1,05-13,35]) та після штучного запліднення – в 2,17 рази (СШ 3,55 [1,18-10,67]).

**Впровадження результатів дослідження.** Запропонована комбінована методика поетапного лікування НГЕ у пацієток з безпліддям та надмірною масою тіла впроваджена в клінічну практику КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія-Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня «АІРМЕД»» м. Одеси, КНП «Великодолинський консультативно-діагностичний центр» Великодолинської селищної ради Одеського району Одеської області, КНП «Роздільнянська багатопрофільна лікарня» Роздільнянської міської ради Одеської області,



КНП «Іванівський медичний центр» Іванівської селищної ради Одеської області.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету охорони МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно виконаний аналіз літератури, клінічне, інструментальне обстеження та ведення хворих. Самостійно проводилося накопичення, вкопювання первинної документації, розроблено карти обстеження пацієнок. Запропонована, застосована та впроваджена комбінована методика поетапного лікування НГЕ у пацієнок з безпліддям та надмірною масою тіла, оцінена її ефективність. Самостійно проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. У роботах, виконаних у співавторстві, здобувачу належали вибір напрямку досліджень, виконання клініко-лабораторного та інструментального обстеження жінок, збір даних, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертантка не використовувала результати та ідеї співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були докладені на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Яремче, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю. «Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 2019); Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Іноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Буковель, 2019); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я:

імплементация сучасних протоколів в клінічну практику» (Київ, 2020); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)», присвяченій 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 2021); XV з'їзді акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2023).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 11 робіт, з яких: 6 статей (4 – у фахових виданнях України, 2 – в закордонних фахових виданнях), 5 тез.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 264 сторінці комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 180 сторінок) й складається з анотацій, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 5 розділів досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який включає 334 бібліографічних описи (52 – кирилицею, 282 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 47 таблицями, 42 рисунками, які займають 13 цілих сторінок..

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛАСИФІКАЦІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Термінологія, поширеність неатипової гіперплазії ендометрія та частота порушень репродуктивної функції при цій патології

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – найбільш часта доброякісна патологія матки у жінок різних вікових груп [38, 39]. У структурі гінекологічної патології вона становить від 10 до 50% і захворюваність на неї неухильно зростає. Неослабний інтерес до цієї проблеми пояснюється не тільки високим рівнем захворюваності і частими рецидивами, але й можливістю трансформації в атипову гіперплазію і РЕ [5, 6, 16].

ГЕ характеризується надмірною проліферацією ендометріальних залоз неправильного розміру та форми [40].

У 2014 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) переглянула оригінальну класифікацію ГЕ, скасувавши підкласифікацію простої та комплексної ГЕ і запропонувала класифікацію на неатипову (НГЕ) та атипову гіперплазію ендометрія (АГЕ), яка диференціює передракові та доброякісні ГЕ на основі наявності цитологічної атипії [40]. На основі цієї класифікації ядерна атипія є більш надійним показником прогресування до карциноми ендометрія, ніж гістоархітектурна аномалія ендометрія [41], і вона корелює з відповіддю на терапію прогестинами [42].

НГЕ зустрічається у 6,19-114,36 випадків на 100 000 жінок репродуктивного віку, і, вважається, що реальні оцінки розповсюдженості є вищими з огляду на значну кількість безсимптомних недиагностованих жінок [43]. НГЕ зустрічається частіше, ніж АГЕ, і хоча вона зазнає спонтанної

регресії у 80 % випадків, у 3-10 % випадків прогресує до АГЕ і у 1-5 % – до раку ендометрія (РЕ) [44-46]. Більшість випадків регресує спонтанно під час спостереження [47]. НГЕ можна лікувати консервативно як доброякісний стан [48]. Лікування показано жінкам, у яких не спостерігається регресії лише після спостереження, або жінкам із симптомами, у тому числі з безпліддям [49].

Коди захворювання за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я, Десяте видання, Австралійська модифікація, 2017 р. [50] наступні:

№ 85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія:

кістозна

залозисто-кістозна

БДВ (без детального визначення)

поліпоїдна

№ 85.1 Аденоматозна гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна).

Частота виникнення рецидиву НГЕ у жінок репродуктивного віку після гормональної терапії, за даними різних авторів, реєструється у 15-30 %, впродовж 5 років сягає від 20 до 60 % [51].

Серед жінок репродуктивного віку з безпліддям ГЕ зустрічається до 50 % випадків і приводить до порушень репродуктивної функції [52]. При СПКЯ поширеність НГЕ становить 23-36 % [53-55]. З другого боку при НГЕ у жінок репродуктивного віку в 94,4 % випадків спостерігається безпліддя, у 31,5 % осіб – невиношування вагітності [56-58]. Репродуктивна функція після лікування НГЕ реалізується лише в 27 % випадків [59].

Накопичення жирів і ліпідів може посилити будь-яку генетичну схильність до гіперпроліферації та розвитку РЕ [4, 60-63]. Сьогодні ожиріння стало глобальною епідемією, від якої, за даними ВООЗ, страждають понад 600 мільйонів дорослих у всьому світі [64]. Жінки репродуктивного віку не уникли

цієї драматичної тенденції: 23% з них мають ожиріння [65]. В останньому повідомленні Організації економічного співробітництва та розвитку від 2017 року йдеться про те, що надмірна вага, незважаючи на популяризацію здорового способу життя, зафіксована у 20,10% (6 005 282 осіб) населення України [62]. Певні ризики у жінок з надмірною масою тіла включають порушення МЦ, патологію ендометрія, безпліддя, невиношування вагітності й акушерські ускладнення [66-68].

ВООЗ рекомендує використовувати ІМТ для класифікації надмірної ваги та ожиріння у дорослих. Дорослі з  $ІМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$  вважаються такими, що мають надмірну вагу, тоді як ті, у кого  $ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ , вважаються такими, що мають ожиріння [69].

Більшість жінок із надмірною масою тіла та ожирінням не є безплідними, однак негативний вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність добре задокументований [68, 70].

### *Заключення*

Особлива роль НГЕ в розвитку репродуктивних порушень визначає необхідність вивчення факторів, що підвищують ризик неефективності лікування і рецидивного перебігу цього захворювання. Враховуючі важливу роль надмірної маси тіла у розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія, виникає доцільність розробки удосконалених методик відновлення репродуктивної функції жінок з НГЕ з включенням метаболічної терапії.

## **1.2. Роль статевих стероїдних гормонів та їх рецепторів при безплідді та неатиповій гіперплазії ендометрія у жінок з надмірною масою тіла**

Ендометрій володіє здатністю не тільки до циклічного оновлення майже всього клітинного складу, але й до певного реагування на всі зміни гормонів,

цитокінів, молекул адгезії, факторів росту, біогенних амінів та інших біологічно активних речовин на рівні цілого організму [3, 4, 171, 72].

Розвиток і функція ендометрія значною мірою залежать від циклічної секреції статевих стероїдних гормонів і експресії їх споріднених рецепторів [73]. Типи клітин ендометрія, на які в основному впливають стероїдні гормони, включають епітеліальні та стромальні клітини. Проліферація та диференціювання ендометрія регулюються естрогенами [74]. Порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм, переважною характеристикою ГЕ є збільшення співвідношення ендометріальних залоз до строми [75].

На думку більшості дослідників, до виникнення патологічної трансформації ендометрія найчастіше призводять гормональні порушення, які зачіпають всі ланки нейрогуморальної регуляції організму жінки [76], хоча дані за гормональний статус саме при НГЕ та надмірній масі тіла у безплідних пацієнток скудні, основні дослідження присвячені когорті жінок з АГЕ та з ожирінням.

В нормі естрогени під впливом P450 1A1 і P4501A2 метаболізуються в 2-ОН-естрон (2 частини) і під впливом P450 1B1 в 16 $\alpha$ -ОН-естрон (одна частина). 2-ОН-естрон володіє фізіологічною активністю, має слабку естрогенну дію і не викликає проліферацію естроген-залежних клітин. 16 $\alpha$ -ОН-естрон, представляє собою 79 % активності E<sub>2</sub>, проникаючи в клітину та її ядро, з'єднується з естрогеновими рецепторами, запускає проліферацію і сприяє трансформації клітин. 16 $\alpha$ -ОН-естрон має більш сильну дію: здатний діяти в більш низьких концентраціях, має більш виражену проліферативну активність, несе в собі могутній онкогенний потенціал. Таким чином, метаболіти 2-ОН-естрон і 16 $\alpha$ -ОН-естрон володіють абсолютно протилежними біологічними ефектами. 2-ОН-естрон не впливає на проліферацію клітин, у той час як 16 $\alpha$ -ОН-естрон, навпаки, стимулює ріст клітин і є агоністом естрогенів. Відношення 2-ОН-естрон/16 $\alpha$ -ОН-естрон – біологічний маркер прогнозу, діагностичний критерій при визначенні ризику

та прогнозу розвитку естрогензалежних гіперпроліферативних процесів. Нормальним є баланс  $> 2$ . При ГЕ це співвідношення зміщується з перевагою до утворення 16 $\alpha$ -ОН-естрону [77].

Певні успіхи, досягнуті в розумінні патогенезу ГЕ, дозволили обґрунтувати існування двох патогенетично неоднорідних варіантів захворювання: у жінок з наявністю ознак ендокринно-обмінних порушень і при їх відсутності в організмі. Перший патогенетичний варіант пов'язують з дією естрогенів, молодим віком, наявністю надмірної маси тіла або ожиріння, раннім початком менархе, підвищеною експресією рецепторів P<sub>4</sub> (PR) і рецепторів естрогенів (ER). Другий варіант характеризується недостатністю PR і ER, не пов'язаний з дією естрадіолу (E<sub>2</sub>) [78-80].

Механізми залежності зниження фертильності від надмірної маси тіла та ожиріння складні та багатофакторні: гормональні зміни можуть привести до ановуляції, зниження якості ооцитів і сприйнятливості ендометрія [81]. У той же час, надмірна маса тіла є вагомим фактором ризику ГЕ [63, 82].

Естрогени здійснюють критичний вплив на жіночу репродукцію через два основні класичні ER: ER $\alpha$  і ER $\beta$ , й, можливо, через ER, зв'язаний з G-білком (GPER; раніше GPR30) [75, 83]. У здорових жінок під час нормального репродуктивного циклу експресія ER $\alpha$  в епітеліальних клітинах матки знижується в секреторній фазі. Експресія ER $\alpha$  зростає від нормального ендометрія у фазу проліферації до простої та комплексної ГЕ, тоді як експресія ER $\beta$  не показала істотних змін [84-87]. Показано, що експресія рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії безплідних жінок залежить від вираженості секреторних перетворень, наявності хронічних запальних та гіперпроліферативних процесів і є найбільшою в залозах при хронологічній відповідності середній фазі секреції та ГЕ, найменшою – в ендометрії, хронологічно відповідному пізній секреції, без явищ гіперплазії та запалення [88].

У неklasичному шляху дії естрогенів можуть регулювати гени, у яких відсутній канонічний ER. ER може активувати або пригнічувати експресію генів на тлі взаємодії з іншими факторами транскрипції, такими як білок-активатор-1, білок специфічності-1, ядерний фактор каппа-B (NF-κB) [89, 90]. Починаючи з 1990-х років, з'являлося все більше доказів того, що швидка модуляція (протягом секунд або хвилин) опосередкованих естрогеном сигнальних шляхів відбувається через субпопуляцію ER, розташованих у плазматичній мембрані або поруч із нею; ці негеномні ефекти, індуковані E<sub>2</sub>, були визначені спостереженням, що вплив E<sub>2</sub> на клітини матки або яєчників може швидко індукувати приплив іонів, виробництво циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і активацію фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) [91-95]. У 2000-х роках були охарактеризовані мембранні ER; вони в основному склалися з GPR30/GPER, ER-X і мембранного ER Gq [96, 97].

Серед усіх мембранних ER GPER визнано основним медіатором швидких клітинних ефектів E<sub>2</sub>, оскільки стимуляція GPER активує металопротеїнази та індукує вивільнення гепаринзв'язуючого епідермального фактора росту, який зв'язує та активує рецептор епідермального фактора росту; ця взаємодія призводить до активації нижчих сигнальних молекул, таких як позаклітинна сигнально-регульована кіназа 1/2 (ERK1/2), з наступною продукцією циклічного цАМФ, внутрішньоклітинної мобілізації кальцію та активації PI3K [98]. Крім того, GPER опосередковано регулює транскрипційну активність через сигнальні механізми, які включають цАМФ, ERK і PI3K [99]. Експресія GPER сильно виражена при АЕГ, і тенденція його експресії повторює тенденцію експресії ERα, яка поступово збільшується від нормального проліферативного ендометрія до простої НГЕ, а потім до максимуму при комплексній НГЕ. Це може означати, що при нормальній і доброякісній проліферації експресія GPER збільшується пропорційно через індукцію GPER ERα [100, 101]. Активність ароматази не виявляється в нормальному ендометрії, але сильно виражена в еутопічному ендометрії при



ендометріозі та PE [102, 103]. Таким чином, припускається, що механізм, за допомогою якого GPER регулює ріст аномальних клітин ендометрія, може полягати в тому, що він індукує експресію ароматази, збільшуючи синтез внутрішньоклітинного естрогену. У свою чергу, естроген активує внутрішньоклітинний GPER внутрішньоклітинним шляхом, ще більше збільшуючи аномальну швидкість проліферації клітин [75].

Клітини можуть експресувати набір корегуляторів, які можуть посилювати або зменшувати транскрипційну активність рецепторів стероїдних гормонів, вони називаються ER коактиваторами та корепресорами відповідно. Приблизно 200 коактиваторів відіграють центральну роль у опосередкованій ER стимуляції експресії генів [104].

З фізіологічної точки зору  $P_4$  відіграє важливу роль у запобіганні GE [105]. На тваринних моделях високі рівні естрогену без втручання  $P_4$  можуть призвести до GE або PE, що свідчить про те, що під час утворення раку в балансі між естрогенами та прогестагенами часто домінують естрогени [106, 107]. В даний час вважається, що  $E_2$ -індукована проліферація епітеліальних клітин матки опосередковується стромальним  $ER\alpha$  [75].

Існує два основних рецептори: рецептор  $P_4$  A (PR-A, довжина 116 кДа) і рецептор  $P_4$  B (PR-B, 4 кДа, без 164 амінокислот на N-кінці), які однаково експресуються при фізіологічному стані [108, 109]. PR-A діє переважно як репресор, а PR-B – як активатор. Порушений баланс між PR-A і PR-B може призвести до декількох гінекологічних патологій, наприклад, ендометріозу та GE [108, 109]. Гіперекспресія PR-A або PR-B під час вікна імплантації порушує імплантацію ембріона та викликає безпліддя [110, 111]. Крім того, було також показано, що миші з гіперекспресією PR-A і PR-B розвивають пухлини яєчників [111].

Передача сигналів  $P_4$  через PR контролює гомеостаз ендометрія та керує програмою транскрипції під час децидуалізації [653]. Дослідження на мишах були критично важливими для розуміння функції PR у матці та під час ранньої

вагітності [112, 113]. Наприклад, миші з нокаутом PR (PRKO) продемонстрували, що PR відіграє важливу роль у різних аспектах репродуктивної здатності та що самки мишей безплідні через безліч дефектів PR [112]. Зокрема, самки PRKO не могли овулювати та мали дефекти матки, такі як GE, запалення та порушення імплантації. Миші PRKO також показали дефекти молочної залози, а також порушення сексуальної поведінкової реакції [112].

Дослідження на мишах окреслили активну роль PR під час періімплантаційного періоду та продемонстрували, що в той час як рівні PR знижуються в епітелії просвіту ендометрія під час імплантації, вони підвищуються в нижніх стромальних клітинах [111].

Резистентність до  $R_4$  широко відома як нечутливість ендометрія до  $R_4$  з подальшою дисрегуляцією епітеліальних і стромальних генних мереж в ендометрії [26, 114-117]. Накопичення зміненого  $R_4$  та постійна дія естрогену від одного МЦ до іншого викликає аномальні патофізіологічні зміни в ендометрії. Це може призвести до розвитку захворювань, пов'язаних з ендометрієм, таких як GE, ендометріоз, аденоміоз, СПКЯ, недостатність імплантації [114-118].

Широкомасштабні дослідження експресії генів при ендометріозі та СПКЯ виявили, що гени, регульовані  $R_4$ , швидше за все, змінюються у своїй експресії в ендометрії під час ранньої та середньої фаз секреторної фази, і ці гени з порушенням регуляції пов'язані з втратою нормальної функції ендометрія та виникненням і прогресуванням GE [119-121].

### *Заключення*

Поточні результати показують, що безперервний вплив на ендометрій естрогенів підвищує ризик розвитку GE та PE та підкреслюють важливість модуляції ER для контролю розвитку GE. Порушений баланс між PR-A і PR-B може призвести до GE, а їх гіперекспресія під час вікна імплантації порушує

імплантацію ембріона та викликає безпліддя. Потрібні додаткові дослідження експресії ER і PR у жінок з безпліддям, НГЕ та надмірною масою тіла.

### **1.3. Роль надмірної ваги тіла, аберантної експресії адипокінів в розвитку неатипової гіперплазії ендометрія та репродуктивних порушень**

Надмірна маса тіла негативно впливає на жіночу фертильність [122]. Підвищення ІМТ призводить до зниження фертильності, навіть у жінок з еуменоресєю [82, 123-125]. Ймовірність вагітності знижується на 5% на одиницю ІМТ, що перевищує 29 кг/м<sup>2</sup> [126]. Несприятливий вплив надмірної маси тіла на фертильність було підтверджено декількома дослідженнями ефективності профілактичних заходів, включаючи правильне харчування, втрату ваги, фізичну активність та бариатричну хірургію [127, 128].

Існує тісний зв'язок між високим ІМТ і результатами ДРТ [227]. Жінки з надмірною масою тіла та ожирінням демонструють знижену плідність навіть після кількох циклів лікування в програмах ДРТ [129, 130]. Виявлено значно нижчу клінічну частоту вагітності серед жінок з ІМТ від 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, ніж серед жінок з нормальним ІМТ (<25 кг/м<sup>2</sup>) [19 об'єднаних досліджень, співвідношення шансів (СШ) 0,89, 95% ДІ 0,84-0,94, P<0,00001]. Жінки з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> мали значно нижчу клінічну частоту вагітності порівняно з жінками з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> (СШ 0,80, 95% ДІ 0,74-0,87, P < 0,00001). Крім того, високий ІМТ у жінок також корелює з підвищеною частотою викиднів. Жінки з ІМТ від 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> мають більшу ймовірність викидня, ніж жінки з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> (об'єднані 18 досліджень, СШ 1,15 95% ДІ 1,05–1,26, P = 0,002). Крім того, ризик викидня був вищим у жінок з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, ніж у жінок з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> (об'єднані 17 досліджень, СШ 1,52, 95% ДІ 1,28-1,81, P < 0,00001) [128].

Докази свідчать про те, що надмірна маса тіла особливо впливає на морфофункціональний стан ендометрія та його проліферативну активність

[68, 131, 132]. За даними О. О. Єфіменко, К. Д. Дейнюк (2018) [62], у жінок з ожирінням відсоток випадків АГЕ (65,9%) значно вищий, ніж у жінок з нормальною масою тіла (28,6%). У молодих жінок з ожирінням тіла відсоток АГЕ становив 57,9%, а для ІМТ<30 кг/м<sup>2</sup> – 16,7%.

Жінки з надмірною масою тіла мають підвищений рівень ендогенних естрогенів у зв'язку з перетворенням андростендіону в естрон в периферійній жировій тканині [133]. Продукція цих естрогенних субстанцій, пов'язаних з кількістю жирової тканини, може бути суттєвим джерелом естрогенів у жінок, які страждають на надмірну масу тіла та ожиріння. Таке збільшення циркулюючих естрогенів має локальний вплив на ендометрій, що призводить до його проліферації, розвитку ПЕ, а в деяких випадках – до РЕ [134].

Жирова тканина є основним метаболічним та ендокринним органом, який бере участь у системному гомеостазі енергії, глюкози та ліпідів. Ця ендокринна функція частково опосередкована циркулюючими факторами, що виділяються з жирової тканини і передаються кров'ю. Історично найбільш добре охарактеризованими факторами циркуляції, що секретуються жировою тканиною, були білки, включаючи лептин, адипонектин й адипсин [135].

Високий ІМТ у жінок коригує із підвищенням рівня лептину в сироватці крові та фолікулярній рідині. Лептин відомий як гормон насичення, який регулює енергетичний баланс, пригнічує відчуття голоду. Підвищений рівень лептину в сироватці крові безпосередньо впливає на реакцію рецепторів на клітинах теки та гранульози, що супроводжується зниженням реактивного процесу яєчникового стероїдного генезу [122].

Рівень адипонектину зворотно корелює зі ступенем розвитку резистентності до інсуліну: чим вона вища, тим нижче рівень адипонектину в сироватці. У цьому зв'язку адипонектин розглядають як фактор, що перешкоджає розвитку інсулінової резистентності [136, 137].

Одним з механізмів, що пояснюють пряму антипроліферативну активність адипонектину, може бути взаємодія з низкою ростових факторів,

що впливають на клітинну проліферацію [138]. Це в свою чергу перешкоджає їх взаємодії зі своїми рецепторами. Адипонектин селективно зв'язує фактор росту тромбоцитів, гепаринзв'язуючий епідермальний фактор росту, основний фактор росту фібробластів; всі вони є мітогенами для клітин-мішеней [139]. Таким чином, адипонектин здатний блокувати проліферативні каскади не тільки на рецепторному, але й на пререцепторному рівні.

Недавні дослідження виявили присутність рецепторів адипонектину на багатьох типах клітин, в тому числі в естрогензалежних тканинах [140, 141]. Вивчення регуляторних механізмів експресії рецепторів до адипонектину представляє величезний практичний інтерес, насамперед тому, що, можлива фармакологічна корекція їх експресії – один з перспективних підходів до лікування патологічної естрогенної проліферації.

Існує чіткий взаємозв'язок рівня сироваткового інсуліну та рівня експресії рецепторів до адипонектину (AdipoR): гіперінсулінемія надає патофізіологічний вплив на експресію обох типів рецепторів. Показано, що на тлі гіперінсулінемії експресія AdipoR1 і AdipoR2 істотно знижується, що створює умови для порушення фізіологічних функцій адипонектину. Зниження експресії рецепторів адипонектину призводить до розвитку так званої «адипонектинової резистентності» [137]. Цей феномен проявляється наступним чином. Незважаючи на адекватний сироватковий рівень адипонектину, в клітинах не спостерігається адипонектиніндукованих сигналів, оскільки щільність рецепторів до нього надзвичайно низька. Феномен адипонектинової резистентності нерозривно пов'язаний зі стійкістю тканин до інсуліну: при гіперінсулінемії блокується експресія рецепторів до адипонектину, що вносить істотний внесок у порушення функцій адипонектину і, як наслідок, у розвиток інсулінової резистентності. Тому даний взаємозв'язок можна охарактеризувати як «порочне коло». У підвищенні транскрипційної активності генів AdipoR1 і AdipoR2 вносять внесок агоністи рецепторів активації проліферації пероксисом PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$ ,

які також традиційно використовують для корекції інсулінової резистентності [142-144]. Є також дані про те, що адипонектин активує PPAR $\alpha$ -рецептори. Тому можна стверджувати, що взаємодія адипонектину зі своїми рецепторами супроводжується збільшенням рівня його власних рецепторів [142-144].

Кілька досліджень показали зв'язок між адипонектином і репродукцією [145, 146]. Адипонектин і AdipoR1/R2s гормонально регулюється в критичні моменти пери- та післяімплантаційний період і що відхилення у продукції адипонектину і AdipoR1/R2s трапляються при деяких патологічних станах, пов'язаних з втратою вагітності та патології імплантації [147]. Формальні дослідження залежності перехресних перешкод між адипонектином та жіночим репродуктивним трактом під час імплантації та ранньої вагітності, проте, досі поодинокі.

#### *Заклучення*

Розуміння впливу надмірної маси тіла на ендометрій є обов'язковим для розробки профілактичних заходів проти РЕ та відновлення фертильності жінок із надмірною масою тіла. Порушення експресії рецепторів до адипонектину супроводжує інсулінову резистентність, на тлі якої розвиваються естрогензалежні гіперпластичні процеси. Імплантаційні невдачі і втрати вагітності у жінок з надмірною масою можуть бути результатом аберантної експресії адипокінів і субоптимальної децидуалізації в матці, що потребує подальших досліджень у безплідних жінок репродуктивного віку з НГЕ та надмірною масою тіла.

### **1.4. Імунореактивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла**

Надмірна вага тіла та ожиріння пов'язані зі змінами в функціональності імунних клітин, таких як макрофаги, В і Т - лімфоцити, тучні клітини і природні кілерні клітини (ПКК) [148-151].

ПКК є великими гранулярними лімфоцитами, які забезпечують швидкий вроджений імунітет проти вірусів, бактерій, паразитів і пухлинних клітин без попередньої сенсibiliзації, залишаючись при цьому толерантними до нормальних клітин [152]. ПКК здатні виконувати безліч функцій, які варіюють від їхніх класичних вроджених протипухлинних і противірусних ефекторних функцій до регуляторних ролей в модуляції інших імунних клітин і стимулюванні зростання тканин [153].

ПКК експресують як активуючі, так й інгібуючі рецептори, які беруть участь в регуляції ефекторних функцій ПКК. Опосередкований ПКК лізис клітин-мішеней індукується за допомогою екзоцитозу гранзимів і перфोरину. Крім прямої цитотоксичної дії, ПКК секретують кілька цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерферон- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) та інші, щоб регулювати адаптивну імунну відповідь [152].

Згідно з результатами, отриманими на мишах і щурах, було показано, що надмірна маса тіла пов'язана зі зниженням кількості ПКК у крові, печінці, тканинах матки чи товстої кишки у людей [154-157], тоді як деякі інші дослідження цього не підтвердили цей факт при порівнянні людей із нормальною масою та людей із надмірною масою тіла [158-160]. Ці розбіжності можуть бути спричинені використанням різних маркерів і методів для ідентифікації ПКК і субпопуляцій у крові та різних тканинах та індивідуальних параметрів у досліджуваній популяції, таких як стать, ІМТ, етнічна приналежність, харчові або метаболічні відмінності.

Щодо функціональних параметрів, надмірна маса тіла пов'язана з різними змінами у фенотипі ПКК. Дослідження показали, що експресія функціонального маркера TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand) та активуючого рецептора ПКК НКр46 знижується у людей із ожирінням [160, 161]. Інші дослідження зареєстрували високоактивований стан ПКК у людей із ожирінням із збільшенням експресії CD69, НКр46 та білка запрограмованої клітинної смерті-1, а також зниженням інгібуючого

комплексу NKG2A/CD94 та експресії CD16, яка, як відомо, знижується в активованих ПКК [155, 161, 162].

При надмірній масі тіла значно знижується здатність ПКК до дегрануляції, а також цитотоксичність проти злоякісних клітин [154, 155, 161, 163].

Надмірна маса тіла пов'язана з накопиченням ліпідів у ПКК, керованих пероксисомними проліфератор-активованими рецепторами (PPARs), що призводить до метаболічних дисфункцій, таких як інгібування секреції перфोरину, IFN- $\gamma$  та гранзиму B, а також лізису клітин-мішеней. Встановлено, що ці метаболічні дефекти ПКК, спричинені ліпідами, пов'язані з втратою протипухлинної відповіді [164].

На сьогоднішній день функціональні субпопуляції ПКК в основному ідентифіковані та вивчені на основі фенотипічних маркерів. Згідно найбільш класичним визначенням, людські ПКК широко діхотомізовані на CD56-яскраві і CD16- регуляторні ПКК з більшою здатністю продукувати цитокіни і CD56dimCD16+ протипухлинні/противірусні ПКК з більш високими цитотоксичними функціями [153]. У периферичній крові ПКК складають 10-20 % лімфоцитів, при цьому CD16+ПКК становлять близько 85-90%, тоді як CD16- ПКК – не більше за 10-15%. На противагу до ПКК периферичної крові більшість ендометріальних ПКК є CD16-, які досягають 70-80% ендометріальних лімфоцитів у середню секреторну фазу [165-167].

У ПКК матки та селезінки мишей, а також у ПКК периферичної крові людини були виявлені ER [168-170]. Результати досліджень мишачих і людських ПКК вказують на інгібуючу дію естрогенів на функціональність ПКК. Естрогени знижують цитотоксичність, експресію активуючих рецепторів, міграцію, проліферацію, метаболічну активність, експресію гранзиму та секрецію IFN- $\gamma$  ПКК та збільшують експресію інгібуючого рецептора CD94 [171, 172].

Окрім T- і B-лімфоцитів, макрофагів, тучних клітин і еозинофілів, на



фізіологію ПКК впливають гормони та цитокіни, що виділяються жировою тканиною [173]. Дослідження *in vitro* виявили докази зміненої цитотоксичності, секреції цитокінів та фенотипу первинних ПКК і ліній ПКК після інкубації з адипокінами, лептином або адипонектином, а також з адипокінвміщуючими супернатантами, отриманими з культивованих адипоцитів. Показано, що здатність до дегрануляції і цитотоксичність ПКК щодо пухлинних клітин послідовно знижується у суб'єктів з надмірною масою тіла в порівнянні з людьми з нормальною вагою [152].

Лептин є найкраще охарактеризованим адипокіном, концентрація якого в циркулюючій плазмі крові корелює з кількістю жирової тканини й тому підвищується при надмірній масі тіла [174]. Дослідження показали, що рецептор лептину (рецептор ожиріння) експресується на ПКК печінки та периферичної крові людини [152, 160, 175, 176]. Хоча рівні експресії рецептора лептину на ПКК досить слабкі, дані різних лабораторій демонструють функціональну роль цього рецептора на ПКК [152, 176, 177]. Лептин негативно впливає на активність ПКК, головним чином у патологічно підвищених концентраціях, як визначено в осіб із надмірною масою тіла [168]. Показано, що лептин впливає на проліферацію, а також на міграцію ПКК [178, 179]. Існують суперечливі дані про вплив лептину на цитотоксичність ПКК і секрецію цитокінів. Кілька досліджень продемонстрували, що лептин підвищує цитолітичну активність ПКК [175, 180, 181].

На відміну від лептину, рівні адипонектину в плазмі знижені у людей з надмірною масою тіла порівняно з людьми з нормальною масою [182]. Адипонектин підвищує експресію CD107a та цитотоксичність ПКК, виділених від людей із нормальною вагою, що вказує на користь цього адипокіну для функції ПКК. Але адипонектин не може підвищити активність ПКК у людей із ожирінням [183]. Дослідження за участю людей з надмірною масою тіла показали, що експресія рецептору адипонектину 2 знижена і що низькі концентрації адипонектину в плазмі крові корелюють зі зниженою

цитолітичною активністю ПКК у людей з ожирінням [176, 184].

Роботи з вивчення імунної реактивності ендометрія при НГЕ у жінок з порушенням репродуктивної функції та надмірною масою тіла поодинокі [185].

#### *Заключення*

Представлені дані чітко демонструють зв'язок порушення функціональності ПКК з надмірною масою тіла та ожирінням, але переважна частина робіт присвячена саме жінкам з ожирінням. Пов'язані з надмірною масою тіла та з ожирінням зміни в метаболізмі естрогенів та зміни концентрацій і сигнальних каскадів адипокінів можуть бути перш за все відповідальними за зміни ПКК. ПКК чутливі до змін, пов'язаних з надмірною масою тіла, на багатьох, але не повністю з'ясованих рівнях, і значною мірою впливають на інфекцію, гіперпроліферацію, малігнізацію та фертильність. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати суперечливі результати в цій галузі та найбільш відповідні зміни у функціях ПКК і експресії адипокінів у безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла.

### **1.5. Проліферація, апоптоз та аутофагія у жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія, безпліддям та надмірною масою тіла**

Як у розвитку безпліддя, так і в патогенезі ГЕ грають значну роль порушення в організмі жінки процесів проліферації, апоптозу та аутофагії.

В даний час загально визнаною є багатоступенева концепція канцерогенезу, згідно з якою рак виникає внаслідок поступового накопичення безлічі мутацій, зокрема в генах-промоторах онкогенезу та в генах-онкосупресорах [186, 187]. Постійність проліферативної активності клітин в нормі підтримується за рахунок балансу між активністю протоонкогенів, що сприяють активації клітинної проліферації, і онкосупресорних генів, що сприяють зниженню рівня клітинної проліферації [188]. В результаті мутацій,

що лежать в основі розвитку раку, відбувається деактивація онкосупресорних генів, за рахунок чого порушується баланс між стимуляцією і пригніченням клітинної проліферації у клітинних ядрах протягом G1, S, G2 фаз клітинного циклу, а також протягом фази мітозу [186].

Важливу роль у процесі проліферації грає роль такий маркер проліферації, як Ki-67. Фізіологічна роль цього антигену в житті клітини до сих пір залишається достеменно невідомою, проте внаслідок того, що він експресується практично у всіх фазах мітотичного циклу і, відповідно, відображає показник проліферативного пулу, цей білок використовується зараз в якості універсального маркеру проліферації. Впродовж нормального МЦ рівень експресії Ki-67 у слизовій оболонці матки зростає в фазу проліферації та знижується в фазу секреції [189, 190]. G. T. Gurda et al. (2014) [191] у своєму дослідженні прийшли до висновку, що білок Ki-67 є дуже чутливим та специфічним (>90%) маркером для проведення диференційної діагностики між секреторним ендометрієм, НГЕ, АГЕ та РЕ. Показник експресії цього маркеру зростає від 2,6 % при секреторному ендометрії до 17 % при НГЕ та до 36 % та 60 % при АГЕ та РЕ відповідно. За даними З. В. Чумак та співав. (2015) [192], показники маркеру проліферації Ki-67 при простій НГЕ виявилися нижчими, ніж у жінок контрольної групи, як в клітинах епітелію, так і в стромі. Ю. Я. Круть, Н. А. Земляна (2020) [193] оцінювали рівні маркера проліферації Ki-67 в сироватці крові у жінок із різними формами ГЕ в поєднанні з міомою матки та виявили підвищення цього маркера у групах з комплексною НГА та РЕ порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ) і простою НГЕ ( $p < 0,05$ ). Автори зробили висновок, що рівень маркера проліферації Ki-67 у сироватці крові в жінок із ГЕ та міомою асоціювався з важкістю та тривалістю ГЕ, тому його можна вважати неінвазивним предиктором прогресування патологічного стану [193].

У даний час антитіла до Ki-67 широко застосовують як імуногістохімічний маркер клітинної проліферації. Потребуються подальші

дослідження щодо ролі Ki-67 у розвитку та прогресії НГЕ, у безплідних жінок з надмірною масою тіла.

Процес прикріплення та інвазії ембріона через епітеліальні клітини ендометрія та подальша імплантація в децидуалізовану строму ендометрія є новаторським кроком для встановлення успішної вагітності. Необхідними передумовами є сприйнятливий ендометрій, якісний ембріон і добре організований молекулярний діалог між ембріоном і материнським ендометрієм. Кілька ембріональних білків, включаючи вищезгадані, беруть участь у процесі апоптозу, який обов'язково має відбуватися в материнському ендометрії, щоб дозволити ембріону вторгнутися. При цьому епітелій люмінального ендометрія повністю розпадається в певній ділянці, тоді як строма ендометрія, здається, потребує більш обмеженого по глибині апоптозу. На сьогоднішній день точні механізми та фактори, що опосередковують процес апоптозу, що бере участь у цих, очевидно, порізному регульованих інцидентах, не повністю зрозумілі, особливо щодо апоптозу стромальних клітин [4].

Апоптоз є формою запрограмованої клітинної смерті, при якій клітини змінюють клітинні мембрани, конденсують і фрагментують свій ядерний матеріал, конденсують свій цитоплазматичний матеріал, а потім вивільняють свій вміст у зв'язаних мембраною апоптотичних тільцях. Клітини спонукаються до апоптозу зовнішніми або внутрішніми шляхами, обидва з яких конвергують при розщепленні неактивної прокаспаси-3 до активної, розщепленої каспази-3, протеази цистеїну-аспарагінової кислоти (каспаси), яка є «каторою», чия активація необоротно ініціює каскад апоптотичних подій. Зовнішні апоптотичні шляхи призводять до розщеплення прокаспаси-3 «ініціаторною» каспазою-8, тоді як внутрішні апоптотичні шляхи призводять до розщеплення прокаспаси-3 ініціаторною каспазою-9. Очищення апоптотичних клітин резидентними фагоцитами є критичним моментом у переході від запалення до розсмоктування, діючи як на виснаження клітин

запалення з ділянки, так і на перекручування фагоцитів до протизапального фенотипу [194].

Баланс про- та антиапоптотичних білків відіграє вирішальну роль у регуляції загибелі клітин, і порушення цього делікатного балансу може призвести до канцерогенезу через чисте зниження апоптозу [195].

Ініціація апоптозу може бути викликана або мітохондріальним витоком проапоптотичних медіаторів, або опосередкованою лігандом активацією клітинного рецептора, також відомою як внутрішній або зовнішній шляхи відповідно. Внутрішній шлях активується кількома різними механізмами, такими як пошкодження ДНК/активація p53, відсутність фактора росту, окислювальний стрес та/або перевантаження внутрішньоклітинного кальцію [195].

Ген В-клітинної лейкемії, лімфоми-2 (Bcl-2) був першим ідентифікованим геном, який пригнічує апоптоз у багатьох клітинних системах. Відомо, що білки родини Bcl-2 відіграють вирішальну роль у регуляції проліферації клітин, оскільки співвідношення Bcl-2/BAH підтримує баланс проліферації клітин ендометрія. Взаємодія між проапоптотичними та антиапоптотичними членами родини білків Bcl-2 є важливою для індукції апоптозу у внутрішньому шляху. Проапоптотичні медіатори в сімействі Bcl-2, включаючи Bax, Bak, Bid і Bcl-2, сприяють вивільненню цитохрому C з мітохондрій у цитозоль, що зрештою призводить до апоптозу. У цитозолі цитохром C поєднується з арф-1 і каспазою-9, утворюючи апоптосому, яка здатна активувати ефекторні каспази-3 і -7. Баланс між проапоптотичними білками та антиапоптотичними білками є визначним фактором кінцевої апоптотичної відповіді та клітинної виживаємості [196].

Були припущені циклічні варіації експресії Bcl-2 у нормальному ендометріальному залозистому епітелії. Оскільки ген Bcl-2 може підвищувати проліферативну активність залозистого ендометрія, це може зрештою призвести до розвитку ГЕ та, можливо, неоплазії. Показано, що механізм

апоптозу відбувається через зміну експресії сімейства генів, що контролюють апоптоз [197].

Кілька досліджень вивчали експресію Bcl-2 у нормальному та гіперплазованому ендометрії, а також аденокарциномі ендометрія; з суперечливими результатами. Було встановлено, що при простій НГЕ у 62,37% пацієток показники Bcl-2 в ендометрії не були відмінні від таких у здорових жінок у фазу секретії. У 34,95% пацієток з простою НГЕ рівень Bcl-2 був підвищений щодо групи контролю. Істотне зниження аж до повної відсутності експресії Bcl-2 протеїну епітеліальними залізистими клітинами виявлено в 2,69% випадках. Рівень експресії Bcl-2 у пацієток з простою НГЕ коливався в достатньо широких межах [198]. Деякі автори показали підвищену експресію Bcl-2 у карциномі ендометрія, особливо при ендометріоїдному типі низького ступеня [199, 200], тоді як інші показали зниження експресії в карциномі ендометрія [201, 202].

Інший шлях клітинної загибелі шляхом апоптозу реалізується за участю рецепторів плазматичної мембрани. Зовнішній шлях апоптозу включає активацію «рецепторів смерті», які належать до надродина рецепторів TNF. Приклади рецепторів смерті включають білкові комплекси, такі як TNF-R1, CD95, DR3 та TRAIL рецептори [203]. Ліганди рецепторів смерті включають TNF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CD95L і TRAIL. Після активації рецептора смерті зовнішній шлях призводить до активації каспази-8 і подальшої активації ефекторної каспази [203]. Як у внутрішньому, так і зовнішньому шляхах ефекторні каспази в кінцевому підсумку відповідають за структурні зміни та ядерну фрагментацію, пов'язану з апоптозом [195]

Досить поширеною формою клітинної смерті (запрограмована загибель клітин II типу) є аутофагія. Аутофагія – процес «самоперетравлення», при якому органели та ділянки цитоплазми оточуються мембранами, спрямовуються до власних лізосом, формуючи аутофагосому, та розщеплюються гідролітичними ферментами. Аутофагія — це

консервативний фундаментальний клітинний процес, основною функцією якого є катаболізація шкідливого або надлишкового клітинного вмісту, такого як білкові агрегати, дисфункціональні/довгоіснуючі органели, внутрішньоклітинні патогени та запасні поживні речовини. Все більше доказів показує, що базальна аутофагія має важливе значення для підтримки гомеостазу ендометрія та забезпечення специфічних функцій ендометрія, включаючи менструальний цикл, імплантацію ембріона та децидуалізацію. Однак порушені рівні аутофагії можуть призвести до серйозних патологій ендометрія, включаючи GE, PE, ендометріоз, аденоміоз і лейоміому [204-208]. Аутофагія як основна біологічна активність тісно пов'язана з клітинною проліферацією та апоптозом [209].

Базальна аутофагія має вирішальне значення для опосередкованої P4 проліферації стромальних клітин [594]. Порушення децидуалізації також спостерігалось у мишей із надмірною масою тіла, спричиненою дієтою [210]. Продемонстровано, що високий рівень пальмітинової кислоти, звичайного метаболіту, який спостерігається у людей із надмірною масою тіла через дисбаланс енергетичного метаболізму, може пригнічувати аутофагію та спричиняти невдачу імплантації у мишей, а також децидуалізацію клітин ендометрія людини [210]. Це може бути одним із механізмів, які призводять до поганих репродуктивних результатів і ранньої втрати вагітності у жінок із надмірною масою тіла, таким чином створюючи потенційний зв'язок між аутофагією та надмірною масою тіла у контексті репродуктивної придатності. І навпаки, повідомляється, що фолієва кислота індукує аутофагію ендометрія, сприяючи процесу децидуалізації [596]. Модулятори аутофагії можуть забезпечити потенційні терапевтичні альтернативи для лікування безпліддя, пов'язаного з надмірною масою тіла. Роль аутофагії при GE глибоко не досліджена. На даний момент існують лише поодинокі дослідження, які намагалися визначити роль аутофагії при GE [93, 211].

Вказується на збільшення апоптозу в залозистому епітелії пізньої секреторної фази та менструального ендометрія порівняно з проліферативною фазою циклу [212-214], що свідчить про потенційний зв'язок між аутофагією та апоптозом у циклічному ремоделюванні ендометрія людини.

#### *Заклучення*

Проліферація, апоптоз і аутофагія – важливіші загальнобіологічні процеси, які змінюються в гіперплазованому ендометрії та при безплідді. Ці зміни потребують подальшого вивчення в жінок з безпліддям, надмірною масою тіла та НГЕ.

### **1.6. Рецептивність ендометрія у безплідних пацієнток з неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла**

Звісно, що успішна імплантація залежить від сприйнятливою ендометрія, функціональної бластоцисти та синхронізованого перехресного зв'язку між ними [215, 216].

Ендометрій піддається суттєвому ремоделюванню впродовж МЦ, зазнає морфологічних, цитоскелетних, біохімічних і генетичних змін, щоб стати функціонально компетентним та адекватно підготуватися до сприйнятливості бластоцисти, яка імплантується, під час «вікна імплантації», яке охоплює 20–24-й дні МЦ при 28-денному МЦ [217]. Морфофункціональні зміни в першу чергу стосуються залозистого епітелію, епітелію просвіту ендометрія, так званого люмінального епітелію, і стромі. Такі зміни включають збільшення секреторної здатності та звивистість залозистого епітелію, придбання адгезивності та втрату інгібіторних клітинних компонентів у люмінальному епітелії та децидуалізацію стромальних клітин [218].

Посилення секреції залозистими епітеліальними клітинами збігається з втратою полярності клітин у люмінальному епітелії ендометрія, щоб ендометрій став сприйнятливим і дозволив імплантацію. Втрата клітинної



полярності люмінального епітелію передбачає морфологічні та молекулярні зміни. Ці апікальні зміни включають зміни мікрворсинок, маркерів клітинної поверхні, клітинних з'єднань, молекул цитоскелета та заряду клітинної поверхні. Формуються піноподії, або утеродоми, які є великими бульбашковими виступами апікальної плазматичної мембрани епітеліальних клітин матки розміром 5-10 мкм, що виходять за межі мікрворсинок [219, 220]. Піноподії збільшуються під час середньої секреторної фази і, як вважають, містять специфічні рецептори, необхідні для адгезії бластоцисти на верхівці [216].

На основі скануючої електронної мікроскопії (SEM) аналізу піноподій впродовж МЦ, їх класифікують як такі, що розвиваються/незрілі, повністю розвинені/зрілі та регресуючі відповідно до їх ультраструктурної морфології [219, 221, 222].

Функція піноподій недостатньо відома [223]. Вважають, що вони пов'язані з молекулярними маркерами сприйнятливості ендометрія, такими як інтегрини, LIF, I-селектин, глутаредоксин, глікоделін-А, мікроРНК, муцин-1, і, послідовно: (i) їх розвиток збігається з вікном імплантації; (ii) прикріплення бластоцисти відбувається в місці експресії піноподій *in vitro*; (iii) на поверхні піноподій є рецептори для молекул адгезії, які є фундаментальними для прикріплення ембріона до слизової оболонки матки [69, 224-226].

Таким чином, ультраструктурна організація клітин ендометрія та експресія піноподій є важливою частиною складного процесу імплантації та їх формування є вирішальним кроком для адекватної плацентації на початку вагітності [223]. Здатність ідентифікувати вікно імплантації ендометрія в клінічних умовах надає можливість покращити результати лікування безпліддя [226].

Формування піноподій в день передбачуваного вікна імплантації в ендометрії залежить від наявності в ньому хронічного запалення та

гіперпроліферації [221, 222]. Роботи, присвячені вивченню піноподій при ГЕ у безплідних жінок, поодинокі.

Зміна сприйнятливості ендометрія, що виникає внаслідок метаболічних розладів, може негативно вплинути на правильну імплантацію ембріона, призвести до підвищення частоти викиднів і зниження фертильності. Такі ускладнення пов'язують із наслідками дисбалансу метаболізму глюкози, компенсаторною гіперінсулінемією в інсулінорезистентних пацієнтів [227].

Було припущено, що надмірна маса тіла та ожиріння викликають значні зміни в сприйнятливості матки та експресії маркерів децидуалізації та імплантації, що, здається, вказує на молекулярні механізми дисфункції ендометрія [227]. Встановлено, що жінки з ожирінням демонструють іншу експресію генів ендометрія, ніж контрольна група під час вікна імплантації, яка є більш вираженою, коли ожиріння пов'язано з безпліддям або СПКЯ [9].

Субоптимальна сприйнятливість ендометрія та змінені перехресні перешкоди між ембріоном і ендометрієм є причиною приблизно двох третин невдалих імплантацій у людини [228].

Під час діалогу ендометрія і бластоцисти експресується велика кількість сигнальних молекул, які здійснюють паракринну, аутокринну, інтракринну та юкстакринну регуляцію внутрішньо- й міжклітинних взаємодій.

Інтегрини — це однопрохідні трансмембранні глікопротеїни, виявлені як облігатні  $\alpha/\beta$  гетеродимерні пари. У людини існує 18 різних  $\alpha$ -субодиниць і 8 різних  $\beta$ -субодиниць, які разом утворюють 24 різні специфічні гетеродимери інтегрину. Інтегрини класично вважаються посередниками міжклітинної взаємодії та зв'язування з позаклітинним матриксом, тому їхня роль у клітинній адгезії добре охарактеризована [230]. Адгезія, опосередкована інтегринами, регулює актиновий цитоскелет, уможливаючи механосенсацію, координуючи реакції клітин на силу, що передається з позаклітинного середовища [230]. Інтегрини пов'язані з актиновим цитоскелетом через каркасні білки (включаючи талін, кіндлін і паксілін), які

також утворюють сигнальні центри, які сприяють внутрішньоклітинній передачі сигналів [229-232].

Інтегрини відіграють найважливішу роль у регуляції проліферації і диференціюванні клітин завдяки їх ефектам на різні шляхи передачі сигналу при кооперації з іншими молекулами, такими як гормони, цитокіни та фактори росту [233-240].

У той же час інтегрини відіграють найважливішу роль у репродукції та рецептивності ендометрія. Спільна продукція  $\beta 3$ ,  $\alpha 4$  и  $\alpha 1$ -інтегринів спостерігається в залозистому епітелії тільки в період вікна імплантації. У жінок з різними видами безпліддя відзначені порушення секреції  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів саме в цей період [241-245].

Апікальна поверхня люмінального епітелію також має зміну білків, які сприяють адгезивній здатності. Знижена експресія рецептора LIF спостерігається в апікальному люмінальному епітелії жінок з нез'ясованим безпліддям, і таке зниження впливає на LIF-залежні шляхи, що беруть участь у регуляції сприйнятливості ендометрія. Вважається, що LIF є ключовим регулятором сприйнятливості ендометрія у мишей і людей і, отже, життєво важливий для імплантації. Було виявлено, що експресія білка LIF є найбільш помітною в середній та пізній фазах секреторної активності залозистого та люмінального епітелію фертильних жінок. Показано, що матрична РНК (мРНК) LIF посилено регулюється в люмінальному та залозистому епітелії та децидуальній оболонці протягом секреторної фази. Відсутність адекватної регуляції секреції LIF у пацієнтів із нез'ясованою фертильністю та повторюваною невдачею імплантації підтверджує вирішальну роль LIF для імплантації. Причому в природних умовах лікування ГЕ ендометрія міфепристоном, антагоністом прогестерону, знижує експресію LIF в очікуваний час імплантації, показуючи, що експресія LIF може принаймні частково регулюватися  $P_4$ . Було показано, що LIF взаємодіє з різними іншими секретованими факторами для регулювання сприйнятливості ендометрія,

децидуалізації, активації бластоцисти, взаємодії ембріона з ендометрієм, інвазії ендометрію та імунної модуляції, що є вирішальним для імплантації [246, 247].

Роботи, присвячені експресії LIF при НГЕ, є поодинокими. Так, I. Mylonas et al. (2005) [242] вивчали експресію LIF у тканині ендометрія від здорових жінок у пременопаузі (n=15), від пацієток з ГЕ (n=20), з ендометріюдною аденокарциномою (n=32) і поліпами ендометрія (n=9). Найнижча експресія LIF спостерігалася в аденокарциномах ендометрія порівняно з усіма групами, тоді як поліпи ендометрія експресували найвище імунне фарбування LIF. Експресія LIF в нормальних залозистих клітинах людини була значно вищою під час пізньої секреторної фази, ніж у проліферативній фазі. Найбільшу експресію LIF спостерігали в поліпах ендометрія. Проста НГЕ показала значно вищу експресію LIF, ніж проліферативний ендометрій та аденокарцинома. Аденоматозна гіперплазія I-III ступенів мала значно вищу експресію LIF, ніж аденокарцинома. Найнижча експресія LIF спостерігалася в аденокарциномі, що є статистично значущим порівняно з усіма групами.

### *Заклучення*

Актуальним є виявлення особливостей формування піноподій в ендометрії безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла в період вікна імплантації та оцінка експресії таких молекул імплантації, як LIF і  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів.

## **1.7. Лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям та надмірною масою тіла**

Лікування, що призводить до повернення ГЕ до нормального ендометрія, є ключовим для запобігання розвитку РЕ [248] та відновлення фертильності. Р<sub>4</sub> пригнічує ріст, керований естрогенами, і оскільки естрогени

беруть участь у розвитку ГЕ, прогестини опосередковують їх дію через PR. Дослідження постійно демонструють ефективність лікування прогестинами при ГЕ. Терапія прогестином впливає на клітини ендометрія вже через 10 тижнів після початку лікування, але більшість визнає необхідність принаймні 3 місяців терапії прогестином перед оцінкою відповіді. Вважається, що регресія ГЕ за допомогою прогестинів відбувається через активацію PR, що призводить до децидуалізації стромы та подальшого витончення слизової оболонки ендометрія. Дози та типи прогестинів для лікування ГЕ підбираються індивідуально [249].

Відповідь на прогестини при лікуванні ГЕ вельми залежить від статусу рецепторів до стероїдних гормонів [250-253]. Відсутність, зміни структури PR та ER та резистентність до  $P_4$  є несприятливим фактором для успішності лікування прогестинами НГЕ [250].

В останні роки виявлено, що тривала монотерапія гестагенами і/або тамоксіфеном (антиестроген) індукує атрофію ендометрія, але може стимулювати проліферацію ендоцервікальних залоз і клітин резерву, спровокувати розвиток певних видів метаплазій аж до виникнення відповідних їм форм раку: муцинозної, світлоклітинної аденокарцином і серозної карциноми [254, 255]. Це змушує фахівців більш обережно відноситись до застосування даних препаратів у лікуванні ГЕ, і при виявленні певних метапластичних змін в ендоцервікальному епітелії віддати перевагу іншим методам лікування, наприклад, аГнРГ.

Основний механізм дії аГнРГ заснований на створенні медикаментозної менопаузи шляхом пригнічення синтезу всіх статевих стероїдів (естрогени, прогестерон, андрогени) в яєчниках за рахунок десенситизації рецепторів гіпофіза і зниження його гонадотропної функції, пригнічення мітогенних факторів росту, неоангіогенезу, онкогенних факторів і інгібіторів апоптозу [256, 257]. Блокада гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної осі під впливом аГнРГ призводить до наступних ефектів: гормональна абляція; атрофія ендометрія;

локальне пригнічення синтезу ароматази; місцевий антиестрогенний ефект; прямий антипроліферативний ефект в ендометрії і міометрії (включаючи лейоміоматозні та аденоміозні вузли за їхньої наявності); зниження кровотоку в судинах матки; пригнічення активності деяких факторів росту і зменшення експресії рецепторів до них (епідермального, трансформуючого, інсуліноподібного, судинного ендотеліального факторів росту); активація апоптозу; гальмування захоплення тимідину міоцитами [4].

У теперішній час до кінця неясні механізми неефективності гормонального лікування окремих хворих на ГЕ, а також причини виникнення рецидивів захворювання. Застосування традиційних гормональних препаратів, що діють на системному рівні, у ряді випадків призводить до розвитку побічних ефектів, обмежуючи їхнє використання. Пероральні препарати Р<sub>4</sub> викликають побічні ефекти у 84 % жінок, і це може перешкодити жінкам завершити лікування. Крім того, таблетки Р<sub>4</sub> не завжди діють, а ГЕ може повернутися у 14–30 % жінок після проведеного лікування. Левоногестрел виділяюча внутрішньоматкова система (ЛНГ-ВМС) пов'язана з нерегулярними вагінальними кровотечами у 82 % жінок, і багатьом жінкам її використання болісно або з інших причин неприйнятно [21]. Виникають питання щодо введення ЛНГ-ВМС у порожнину матки безплідним жінкам.

J. Bian et al. (2015) [258] досліджували результати запліднення *in vitro* (IVF) після попереднього лікування ЛНГ-ВМС для простої НГЕ у пацієток із СПКЯ, які проходили процедуру пересадки ембріону IVF (IVF-ET). Дане дослідження продемонструвало, що ЛНГ-ВМС можна безпечно використовувати протягом 6 місяців для лікування пацієнтів із СПКЯ та простою неатиповою НГЕ. Крім того, використання ЛНГ-ВМС може підвищити клінічні показники вагітності та частоту імплантації пацієток із СПКЯ та простою НГЕ, які проходять процедуру IVF-ET за протоколами аГнРГ [258].

M. M. El Behery et al. (2015) [259] порівняли ефективність і безпеку ЛНГ-ВМС з дидрогестероном, який застосовувався протягом такого ж часу у пацієнок з НГЕ. Висновок дослідників, що у лікуванні НГЕ ЛНГ-ВМС досягає вищої частоти регресії та нижчої частоти гістеректомії, ніж пероральний дидрогестерон, і може використовуватися як терапія першої лінії.

S.De Rocco et al. (2022) [31] провели метааналіз даних Medline та Embase про результати вагітності жінок, які пройшли курс лікування ГЕ або раннього РЕ, що зберігало фертильність. Було включено 29 досліджень (1036 жінок), і 82,8 % [95 % довірчий інтервал (ДІ) 72,3–91,2] жінок досягли повної ремісії. Частота настання вагітності становила 56,3 % (95 % ДІ 41,6–70,5) при застосуванні мегестролу або МПА; 63,1 % (95 % ДІ 37,0–85,6) – при застосуванні ЛНГ-ВМС, 57,9 % (95 % ДІ 37,7–76,8) з мегестролом або МПА і метформіном, 59,8 % (95 % ДІ 48,3–70,7) – з МПА і ЛНГ-ВМС, 15,4 % (95 % ДІ 4,3–42,2) – з аГнРГ у поєднанні з ЛНГ-ВМС або летрозолом, і 40,7 % (95 % ДІ 24,5–59,3) – з ЛНГ-ВМС і аГнРГ. Частота викиднів відповідно була 17,4 % (95 % ДІ 12,2–23,4), 14,3 % (95 % ДІ 6,4–24,7), 57,9 % (95 % ДІ 37,7–76,8), 26,9 % (95 % ДІ 14,6–39,3), 100 % (95 % ДІ 34,0–100) і 18,2 % (95 % ДІ 5,1–47,7), а показники живонароджуваності – 68,8 % (95 % ДІ 56,0–80,3), 80,8 % (95 % ДІ 69,5–90,0), 69,9 % (95 % ДІ 56,1–82,0), 25,97 (95 % ДІ 14,6–39,3), 0 % (95 % ДІ 0–66,0) і 81,8 % (95 % ДІ 52,3–94,8). Нарешті, стратифікуючи аналіз, враховуючи лише метод взяття зразків ендометрія, з'ясували, що частота настання вагітності становила 68,6 % (95 % ДІ 51,2–83,6; 10 досліджень,  $I^2 = 83,5$  %) у жінок, які пройшли гістероскопію, і 60,5 % (95 % ДІ 53,4–67,5; 13 досліджень,  $I^2 = 39,8$  %) у жінок з лікуванням шляхом дилатації та кюретажу; частота викиднів і живонародження становила 13,2 % (95 % ДІ 8,0–19,5;  $I^2 = 0$  %) і 81,2 % (95 % ДІ 67,4–91,8;  $I^2 = 67,3$  %) відповідно для гістероскопії та 25,2 % (95 % ДІ 17,8–33,3;  $I^2 = 15,5$  %) і 67,5 % (95 % ДІ 58,8–75,5;  $I^2 = 0$  %) відповідно для дилатації та кюретажної біопсії. Автори зробили висновок, що лікування, яке зберігає фертильність у жінок з РЕ або

ГЕ, пов'язане із загальною гарною відповіддю на терапію, гарними шансами на вагітність і гарним рівнем народжуваності. Діагностичне спостереження за допомогою гістероскопії асоціювалося з більш високим рівнем вагітності, хоча це потребує підтвердження в рандомізованих дослідженнях із достатньою потужністю [31].

Y. Shan et al. (2021) [260] дослідили онкологічні та репродуктивні наслідки лікування, що зберігає фертильність, у пацієнтів з АГЕ та РЕ із надмірною вагою. Автори зробили висновок, що лікування, що зберігає фертильність, для пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням має бути більш індивідуальним. аГнРГ та/або ЛНГ-ВМС можуть бути варіантами перед лікуванням, що зберігає фертильність, у пацієнтів з зайвою вагою.

Приведені дані диктують необхідність пошуку препаратів, які діють на молекулярні ланки патогенезу ГЕ у жінок з надмірною масою тіла, не створюючи системних ефектів, діють вибірково тільки на клітини з аномально високим проліферативним потенціалом [21].

Такі властивості мають препарати на основі метформіну, агоністи PPAR $\alpha$ -рецепторів гіполіпідемічні засоби – фібрати (гемфіброзил, фенофібрат, безафібрат, цiproфібрат), агоністи PPAR $\gamma$ -рецепторів – глітазони, застосовувані для корекції синдрому інсулінорезистентності (розиглітазон, піоглітазон, троглітазон).

У деяких дослідженнях на людях було показано, що метформін, пероральна таблетка, яка зазвичай використовується для лікування діабету та СПКЯ, особливо в осіб із надмірною вагою та ожирінням, або у випадках, коли є резистентність до інсуліну, лікує ГЕ. Оскільки резистентність до інсуліну пов'язана з появою АГЕ [26, 261], а метформін має антипроліферативну, антиінвазивну та антиметастатичну дію при багатьох видах раку, використання метформіну є логічним підходом до лікування ГЕ [261- 263].

Метформін впливає на процеси дозрівання, проліферації та імплантації в ендометрії через його модуляторний вплив на стероїдні рецептори, оскільки



він зменшує кількість ER та підвищує експресію PR [264-267]. Таким чином, метформін, як видається, посилює інгібуючу дію P4 на проліферацію клітин ендометрія, потенційно долаючи елементи резистентності до P4, спричинені пригніченням експресії PR, що може позитивно вплинути на частоту рецидивів [266, 268]. Іншими ефектами є інгібування субпопуляції ракових стовбурових клітин у випадках інтраепітеліальної неоплазії та запобігання перетворенню епітеліальних клітин у мезенхімальні клітини [265].

Хоча жінки, які приймають метформін, можуть відчувати побічні ефекти, лікування зазвичай добре переноситься [21].

Багаторічні дослідження механізмів антипроліферативної дії індол-3-карбінолу за кордоном дозволили встановити його високу вибіркочу протипухлинну активність [269, 270]. Препарати індол-3-карбінолу володіють антиестрогенними, антипроліферативними та проапоптичними властивостями, забезпечуючи різнобічний вплив на ключові молекулярні механізми розвитку гіперпластичних процесів. Основна антипроліферативна дія індол-3-карбінолу полягає в тому, що цей препарат нормалізує метаболізм естрогенів в печінці [269].

Експресія рецепторів до адипонектину регулюється PPAR $\alpha$ -рецепторами. Їх активація супроводжується збільшенням щільності експресії рецепторів до адипонектину на клітинах. Також відомо, що взаємодія адипонектину зі своїм рецептором активує PPAR $\alpha$ , що також призводить до збільшення експресії рецепторів адипонектину. Тому застосування препаратів, що використовуються для корекції інсулінової резистентності, в тому числі агоністів PPAR $\gamma$ -рецепторів, призводить до підвищення рівня адипонектину і його рецепторів. Таким чином, корекція феномену «адипонектинової резистентності» досягається, в числі іншого, через нормалізацію експресії його рецепторів на клітинах-мішенях естрогенів, що необхідно для розвитку протипухлинної активності адипонектину [271, 272].

Доцільно припустити, що сучасні підходи до корекції патологічної естрогензалежної проліферації можуть полягати, в тому числі, й в застосуванні агоністів PPAR $\alpha$ -і PPAR $\gamma$ -рецепторів як самотійно, так і в комбінації з традиційною терапією. Дана група сполук надає плейотропну дію на гіперпластичні процеси [272-275]. Крім ефектів, пов'язаних з активацією транскрипції генів, що регулюють метаболічні процеси в клітині, клітинний цикл, апоптоз, глітазони і фібрати мають і позагеномні ефекти, реалізація яких також призводить до блокування проліферативних реакцій і апоптотичної загибелі клітин. Одним з можливих механізмів розвитку протипухлинної активності агоністів PPAR $\alpha$ -і PPAR $\gamma$ -рецепторів є активація адипонектинового каскаду в клітинах-мішенях адипонектину. Щоб дані молекулярні події відбулися, необхідна наявність адипонектину, з одного боку, і рецептора до адипонектину на клітинах, з іншого. Комбінована терапія агоністами PPAR $\alpha$ -і PPAR $\gamma$ -рецепторів відновлює рівень адипонектину, який знижений при ряді гіперпластичних процесів, а також його рецепторів на клітинах, що призводить до нівелювання синдрому «адипонектинової резистентності» і робить можливим реалізацію адипонектиніндукованих антипроліферативних сигналів. Таким чином, синергізм агоністів PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$  можна розглядати, з одного боку, як один з нових підходів, застосовуваних для корекції «резистентності до адипонектину», а з іншого – для блокування патологічної проліферації в естрогензалежних тканинах [272-275].

*Таким чином, спільне застосування препаратів аГнРГ, ЛНГ-ВМС, індол-3-карбінолу, міо-інозитулу та агоністів PPAR $\gamma$  і PPAR $\alpha$ , ймовірно, дозволить поліпшити результати лікування НГЕ.*

\*\*\*

На підставі проведеного огляду літератури можна зробити висновок, що дослідження, присвячене підвищенню ефективності лікування НГЕ у пацієнток з безпліддям та відновленню їх репродуктивної функції шляхом

розробки та впровадження патогенетично обґрунтованої диференційованої методики лікування з урахуванням маси тіла жінок є актуальним. Потрібно проведення ретроспективного аналізу для дослідження ефективності лікування НГЕ та відновлення репродуктивної функції при цій патології у жінок репродуктивного віку з безпліддям в залежності від використаного таргетного гормонального засобу та маси тіла пацієнток; визначення у пацієнток з безпліддям на тлі НГЕ в залежності від маси їх тіла особливостей гормонального гомеостазу; рівня ліпокінів в периферичній крові пацієнток; особливостей формування в ендометрії піноподій, експресії стероїдних рецепторів, LIF та  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів; показників проліферативної, апоптотичної та імунної реактивності. Актуальна розробка, впровадження та оцінка ефективності індивідуалізованої схеми лікування НГЕ у пацієнток з безпліддям з урахуванням їх маси тіла.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Бази та дизайн дослідження

Робота виконувалася впродовж 2016-2022 років на базі Одеського національного медичного університету ім. М. Горького – ректор академік НАМНУ, д.мед.н., проф. В. М. Запорожан, кафедри акушерства та гінекології (зав. каф. – проф., д.мед.н. І. З. Гладчук); КНП «Пологовий будинок № 7» ОМР (головний лікар – проф., д.мед.н. Т. М. Москаленко); Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ (директор – доцент, к.мед.н. Т. М. Муратова), ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» (директор – к.мед.н. І. Л. Захаренко), КНП «Великодолинський консультативно-діагностичний центр» Великодолинської селищної ради Одеського району Одеської області (директор – О. Л. Белемук), КНП «Роздільнянська багатoproфільна лікарня» Роздільнянської міської ради Одеської області (генеральний директор – Д. С. Кущенко), КНП «Іванівський медичний центр» Іванівської селищної ради Одеської області (в.о. головного лікаря – В. Г. Заломай). Морфологічні дослідження проводилися на базі ТОВ "Експертний патологоанатомічний центр" – зав. д.мед.н., доц. Л. Г. Роша. Визначення піноподій методом скануючої електронної мікроскопії проводили на базі відділу патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України ім. О. М. Лук'янової» (зав. – д.мед.н., проф. Т. Д. Задорожна) та Інституту проблем матеріалознавства ім. І.Н. Францевича НАН України (дир. – академік НАНУ, проф., д.фіз.-мат.н. Ю. М. Солонін). Лабораторні дослідження виконувалася в лабораторіях клінічних баз ОНМедУ, ТОВ «Сінево Україна» та ТОВ «Смартлаб». Усі лабораторії є сертифікованими.

Автор виносить глибоку подяку за виготовлення патоморфологічних зразків і фотографій старшому науковому співробітнику відділу

патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» О. І. Парницькій; к.фіз.-мат.н., старшому науковому співробітнику Інституту проблем матеріалознавства ім. І.Н. Францевича НАН України О. Ю. Ковалю.

Була висунута наступна робоча гіпотеза:

1. У безплідних пацієнок з НГЕ з надмірною масою тіла спостерігається дисфункція синтезу адипокінів, гонадотропних і стероїдних гормонів, наявність інсулінорезистентності, що є важливими факторами гіперпроліферації ендометрія та репродуктивних порушень .

2. Гіперпроліферативні процеси в ендометрії у жінок з комплексною НГЕ та з надмірною масою тіла відрізняються хронологічною невідповідністю секреторних змін ендометрія передбачуваному вікну імплантації, підвищеним рівнем проліферації, зниженням апоптозу, порушенням експресії стероїдних рецепторів і молекул імплантації, збільшенням кількості високоцитотоксичних CD16+CD56+ПКК, мозаїцизмом форми, розмірів, відставанням розвитку піноподій, що потребує удосконалення підходів до лікування і відновлення репродуктивної функції.

3. Застосування у безплідних пацієнок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла зберігаючого фертильність комбінованого лікування з проведенням гістероскопії, та комплексного післяопераційного поетапного використання аГнРГ, ЛНГ-ВМС, препаратів індол-3-карбінолу, міо-інозитулу, метформіну та агоністів PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів може привести до нормалізації процесів проліферації та апоптозу в ендометрії, відновлення його рецептивності та підвищення числа випадків реалізації репродуктивної функції.

Дослідження складалося з чотирьох етапів.

*На першому етапі* було проведено ретроспективний аналіз 96 амбулаторних карток та історій хвороб жінок групи Р з безпліддям, надмірною масою тіла та НГЕ та 87 амбулаторних карток плідних здорових жінок групи

К1 з надмірною масою тіла для виявлення факторів ризику розвитку НГЕ в жінок з надмірною масою тіла та оцінки ефективності лікування НГЕ та відновлення репродуктивної функції при цій патології в залежності від використаного гормонального засобу – гестагенів чи аГнРГ.

*На другому етапі* було комплексно обстежено 118 безплідних жінок з комплексною НГЕ групи НГЕ і 30 умовно гінекологічно і соматично здорових жінки групи К2. У групі НГЕ 74 жінки групи А мали надмірну масу тіла і 44 особи групи Б – нормальний ІМТ. Вивчено особливості клінічної характеристики, ехо-, відеоструктури ендометрія, стан гормонального та вуглеводного гомеостазу та рівня адипокінів в периферичній крові, показники рецептивності ендометрія, його імунної, стероїдної, проліферативної та апоптичної реактивності та доповнена схема патогенезу безпліддя у жінок з комплексною НГЕ та з надмірною масою тіла.

*На третьому етапі* була розроблена та застосована патогенетично обґрунтована комбінована методика поетапного лікування НГЕ, яке зберігає фертильність, з проведенням гістероскопії, видаленням ураження та комплексного післяопераційного поетапного використання аГнРГ, ЛНГ-ВМС, препаратів індол-3-карбінолу, міо-інозитулу, метформіну та агоністів PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів.

*На четвертому етапі дослідження* оцінені результати застосування розробленої комбінованої методики поетапного лікування НГЕ у пацієток з безпліддям та надмірною масою тіла.

## **2.1. Матеріал дослідження**

*Матеріал ретроспективного дослідження* склали 183 жінки репродуктивного віку з надмірною масою тіла, з яких 96 безплідних пацієток групи Р з комплексною НГЕ, які звернулися з приводу лікування безпліддя, та 87 умовно гінекологічно та соматично здорових, плідних жінок групи К1.

*Матеріал проспективного дослідження* склали 118 жінок репродуктивного віку групи НГЕ з комплексною НГЕ та безпліддям, з яких 74 пацієнтки групи А були з надмірною масою тіла і 44 жінки групи Б – з нормальним ІМТ. У групі А 34 пацієнткам основної групи О було проведено комбіноване лікування, яке зберігає фертильність, з проведенням гістероскопії та комплексного післяопераційного поетапного використання аГнРГ, ЛНГ-ВМС, препаратів індол-3-карбінолу, міо-інозитулу, метформіну та агоністів PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів. 40 пацієнткам групи порівняння П після гістероскопічної резекції ураження на першому етапі на другому етапі лікування були призначені аГнРГ впродовж 3 місяців, потім на третьому етапі лікування дидрогестерон та метилфолат-кватрафолік впродовж 6 місяців.

По закінченні другого етапу пацієнткам обох груп проводили контрольну гістероскопію з гістологічним дослідженням зразків операційного матеріалу, після закінчення третього етапу виконували контрольну пайпель-біопсію ендометрія на 22-й день МЦ.

Контрольну групу К2 склали 30 умовно соматично та гінекологічно здорових жінки з нормальним ІМТ, обстежених у програмі сурогатного материнства, які мали в анамнезі вагітності, що закінчилися пологами.

Критеріями відбору хворих у групу НГЕ були: репродуктивний вік від 20 до 35 років; наявність за даними гістологічного дослідження зразків ендометрія з комплексною НГЕ; надмірна маса тіла; регулярний менструальний цикл; відсутність ендометріозу, гіперпролактинемії, цукрового діабету; прохідні маткові труби; нормоспермія у чоловіка.

## **2.2. Методи дослідження**

У роботі застосовані наступні методи дослідження: загальноклінічні, бактеріологічні, інструментальні (ультразвукове дослідження, гістероскопія, пайпель-біопсія ендометрія, гістеросальпінгографія), імунохімічні,

морфологічні, імуногістохімічні, скануюча електронна мікроскопія, статистичні.

*Загальноклінічні методи.* У обстежених пацієнток детально вивчено скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний та інфекційний анамнез.

Проведено оцінку масо-ростових даних з визначенням маси тіла, росту та ІМТ за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2} \quad (2.1),$$

де  $m$  – маса тіла,  $h$  – зріст.

Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів оцінювали при гінекологічному бімануальному дослідженні, огляді шийки матки у дзеркалах та проведенні кольпоскопії.

Усі жінки були повністю лабораторно обстежені.

*Бактеріологічні методи.* Стан біоценозу піхви оцінювали за вмістом лактобацил, наявністю патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, з кількісним їх визначенням методом мікроскопії урогенітальних виділень, урогенітального бактеріологічного посіву. Обстеження на урогенітальні інфекції (хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, уреоплазмоз, гонорея) проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції.

*Інструментальні методи.* Інструментальне обстеження жінок включало УЗД, гістеросальпінгографію, гістероскопію.

УЗД проводили за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків частотою 3,5 та 5 МГц. Дослідження проводили при первинному обстеженні до гістероскопії на 5-й и 22-й день МЦ з контрольним дослідженням через 3 і 9 місяців від початку лікування.

При проведенні УЗД спочатку визначали положення матки, оцінювали характер її контурів та внутрішню структуру. Потім вимірювали розміри матки: довжину ( $D_{1m}$ ) та товщину матки ( $D_{2m}$ ) при поздовжньому, а ширину ( $D_{3m}$ ) – при поперечному скануванні. Звертали увагу на наявність серединного



ехо (М-ехо). При виявленні М-ехо визначали його розміри, локалізацію, ехогенність, звукопровідність, стан контурів, наявність включень.

По результатам дослідження розраховували ендометріально-матковий коефіцієнт (ЕМК) за формулою:

$$\text{ЕМК} = \text{М-ехо} / \text{Д}_{2\text{м}} \quad (2.2),$$

де М-ехо – товщина ендометрія,  $\text{Д}_{2\text{м}}$  – товщина тіла матки.

За норму ЕМК вважали значення не більше за 0,33.

При дослідженні яєчників вимірювали їх розміри та об'єм за формулою (2.3)

$$V = \text{Д}_{1\text{я}} \times \text{Д}_{2\text{я}} \times \text{Д}_{3\text{я}} \times \pi / 6 \quad (2.3),$$

де  $\text{Д}_{1\text{я}}$  – довжина яєчника,  $\text{Д}_{2\text{я}}$  – товщина яєчника,  $\text{Д}_{3\text{я}}$  – ширина яєчника.

*Гістеросальпінгографію* виконували на 5-9-й день МЦ. Застосовували рентгенологічний апарат фірми "Siemens" (Німеччина) з електронно-оптичним перетворювачем В якості водорозчинної рентгенконтрастної речовини використовували 76% розчин урографіну.

*Гістероскопію* здійснювали апаратурою фірми "Storz" (Німеччина) на 22-й день МЦ. Відеомоніторинг проводили за допомогою ендовідеоскопічної камери фірми "Storz" та ендовідеотелевізійної установки фірми "Sony" (Японія). При виявленні осередкової патології ендометрія проводили прицільну біопсію за допомогою біопсійних щипців, потім виконували механічний кюретаж холодною петлею.. У жінок контрольної групи проводили пайпель-біопсію ендометрія.

*Імунохімічні методи.* На 2–3-й день менструального циклу (МЦ) визначали рівні гормонів у сироватці периферичної крові. На автоматичному аналізаторі Cobas-e411 (Roche Diagnostic, Швейцарія) при застосуванні імуноелектрохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією та реактивів фірми Roche Diagnostic (Швейцарія) вимірювали вміст гіпофізарних гормонів (лютеїнізуючого гормону – ЛГ, фолікулоstimулюючого гормону – ФСГ, пролактину – ПРЛ), стероїдних гормонів (вільного тестостерону – Т,

естрадіолу – E<sub>2</sub>, прогестерону – P<sub>4</sub>), інсуліну, гормонів тиреоїдної системи (тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного (Т<sub>3</sub>), тироксину вільного (Т<sub>в</sub>)) в сироватці периферичної крові на 2-3-й день МЦ; E<sub>2</sub> і P<sub>4</sub> – додатково на 22-й день МЦ.

Рівень глюкози плазми визначали гексокіназним методом.

Для оцінки інсулінорезистентності розраховували індекс НОМА (The Homeostatic Model Assessment) за формулою:

$$\text{НОМА} = \left( \frac{\text{концентрація глюкози в плазмі крові натще (ммоль/л)} \times \text{концентрація інсуліну в плазмі крові натще (мкОД/л)}}{22,5} \right) \quad (2.4).$$

За норму вважали індекс НОМА не більше за 2,5.

*Морфологічні методи.* Матеріалом дослідження стали зіскрібки ендометрія від 74 жінок репродуктивного віку з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла, отримані під час гістероскопії на 22-й день МЦ до початку лікування та через 3 і 9 місяців від початку лікування, а також біоптати ендометрія від 30 умовно соматично та гінекологічно здорових жінок, що взяли участь в програмі ДРТ як сурогатні матері, у яких зміни в ендометрії під час забору біопсій на 22-й день МЦ відповідали критеріям R.W. Noyes [218] і О. И. Топчиевой [276].

Отримані зразки ендометрія поміщали в нейтральний забуферений 10% розчин формаліну (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали у високоочищений парафін з полімерними добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температурі не вище 60° С. На ротаційному мікротомі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Зрізи тканини поміщали на предметні скельця (Menzel, Німеччина) й потім фарбували за стандартними методиками гематоксиліном та еозином (готовими розчинами гематоксиліну Майєра та еозину виробництва БіоОптика, Італія).

*Імуногістохімічне дослідження (ІГХ)* проводили на депарафінізованих та дегідратованих зрізах. Для демаскування антигенності тканини

використовували метод теплової обробки зрізів у буфері Target Retrieval Solution High pH (Dako, Данія) шляхом нагрівання в PT Link (Dako, Данія) протягом 30 хв. при температурі 98-99° С. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протейновим блоком (Diagnostic Biosystems, США), наносили первинні антитіла

*Вивчення рецепторів стероїдних гормонів в залозах і стромі ендометрія* проводили з використанням мишиних моноклональних антитіл (МАТ) до ER- $\alpha$  (клон 1D5, ДАКО, Данія), PR (клон 16&SAN27, Novocastra, Великобританія). Для візуалізації гістологічної структури зрізів імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксилином Майєра та вміщували в канадський бальзам. Для оцінки експресії ER- $\alpha$  та PR в ендометрії розраховували напівкількісний індекс імунореактивності за формулою:

$$IRS = SI \times PP \quad (2.5),$$

де IRS – індекс імунореактивності,

SI – оптична інтенсивність фарбування,

PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер.

*Визначення експресії молекул потенційної імплантації ( $\alpha V\beta_3$ -інтегринів, LIF) в ендометрії.* Рівень експресії  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії визначали з використанням мишачих МАТ проти людських  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів (clone LM609, розведення 1:200) системи Chemicon International Inc. (США) згідно з інструкціями фірми-виробника. Рівень експресії LIF в ендометрії вивчали з використанням мишачих МАТ проти LIF (J-14F):SC-80159) системи Santa Cruz Biotechnology Inc. (США) – згідно з інструкціями фірми-виробника. Інтерпретацію результатів імунозабарвлення МАТ здійснювали з урахуванням того, що ці маркери мають цитоплазматичний характер фарбування. У якості вторинних антитіл застосовували ImmunoCruz™: sc-2050 або ABC:sc-2017 мишачі IgG відповідно інструкції фірми виробника. Облік позитивних реакцій проводили за кількістю клітин, які відреагували (виражали у відсотках до загальної кількості клітин на площі гістологічного препарату) з урахуванням

інтенсивності забарвлення. Оптична інтенсивність забарвлення визначалася суб'єктивно і мала 4 градації: 0 – відсутність забарвлення, 1 – слабе фарбування, 2 – фарбування середньої інтенсивності, 3 – інтенсивне фарбування. Відсоток позитивно забарвлених клітин коливався від 0 до 100. Число імунопозитивних клітин при мікроскопії підраховували в 3-х полях зору при збільшенні мікроскопа  $\times 300$ . Далі обчислювали індекс імунореактивності за формулою:

$$\text{Hscore} = 1 \times (\text{P1}) + 2 \times (\text{P2}) + 3 \times (\text{P3}) \quad (2.6),$$

де Hscore – індекс імунореактивності;

P1, P2 і P3 – відсотки позитивно забарвлених клітин з відповідною інтенсивністю забарвлення.

*Проліферативну активність* досліджували ІГХ-методом визначення Ki-67 за допомогою кролячих МАТ до Ki-67 (клон SP6, Thermo Scientific, Великобританія). Ядра проліферувальних клітин набували коричневий колір. Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Далі пофарбовані зрізи укладали в напівсинтетичні середу Permanent Mounting Medium (ДАКО, Данія). Здійснювали підрахунок позитивно забарвлених клітин у трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин по відношенню до всіх клітин стромы або залоз. Розрахунок здійснювався не менше, ніж на 1000 клітинних елементів стромы або залоз.

*Для оцінки процесів апоптозу застосовували TUNEL-метод з використанням TUNEL Assay Kit - HRP-DAB, ab206386 (Китай), визначення експресії активної форми каспази-3 за допомогою поліклональних антитіл (ПАТ) (caspase-3 /CPP32 RP096, PDR172, Diagnostic Biosystems, Нідерланди), інгібітору апоптозу Bcl-2 – за допомогою мишиних МАТ (клон 124, ДАКО, Данія) відповідно інструкцій фірм-виробників.*

TUNEL-метод заснований на виявленні дефрагментованих ділянок ДНК клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу. Ці ділянки визначали за допомогою ферменту термінальної дезоксинуклеотиділтрансферази, який

«пришивав» модифіковані олігонуклеотиди, мічені пероксидазою хрому, до вільних 3'ОН-груп в місцях фрагментації ДНК. В результаті цієї взаємодії утворювалися стійкі комплекси мічених олігонуклеотидів з кінцевими ділянками фрагментованої ДНК, які потім візуалювали за допомогою DAPI-хромогену. Таким чином, ядра клітин, що знаходилися в процесі проміжних та кінцевих стадій апоптозу, здобували коричневий колір. Для візуалізації гістологічної структури досліджуваної тканини оброблені зрізи дофарбовували метиловим зеленим.

При дослідженні апоптозу TUNEL-методом та визначенні експресії каспази-3 робили підрахунок позитивно забарвлених клітин у трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин по відношенню до всіх клітин. Розрахунок здійснювався на не менш, ніж 1 000 клітинних елементів, у трьох репрезентативних полях зору при збільшенні мікроскопу  $\times 400$ , розраховували Hscore за формулою (2.6).

Для визначення *CD16+* і *CD56+ПКК* використовували МАТ до *CD16* (клон 2Y7, Novocastra, Великобританія) і до *CD56* (клон 123C3.D5, Diagnostic BioSystems, США). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Advance. Здійснювали підрахунок позитивно забарвлених клітин у трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин по відношенню до всіх клітин стромы. Клітини залозистих структур, які потрапляли в поле зору, при підрахунку не враховувалися. Розрахунок здійснювався не менше, ніж на 1000 стромальних клітинних елементів.

Мікроскопію препаратів і усі морфометричні дослідження здійснювали на мікроскопі Olympus AX70 Provis («Olympus», Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro («Soft Imaging», Німеччина).

Визначення *піноподій* проводили методом скануючої електронної мікроскопії (SEM). Зразки ендометрія для проведення SEM занурювали в 2,5% розчин глютарового альдегіду на фосфатному буфері і витримували так

24 години, потім вони фіксувалися у 4% розчині осмію на фосфатному буфері, дегідратованому розчином ацетону на дистильованій воді у зростаючих концентраціях (від 20% до 100%), висушували у вуглекислому газі, покривали золотом (150-200 А). СЕМ проводилася на мікроскопі JEOL Super probe 733 (Японія) зі збільшенням  $\times 2000$ .

*Статистичні методи.* Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжированою шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програм Statistica 6.0 та Біостат і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t-критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок;  $\chi^2$ -критерій Пірсона (Pearson Chi-square) – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення стохастичної залежності між показниками (r). Визначали ставлення шансів (СШ) – відношення шансів події в групах порівняння. Значення СШ від 0 до 1 вважали відповідним зниженню ризику, більше за 1 – його збільшенню, а рівний 1 як відсутність ефекту.

### **2.3. Методи лікування**

На першому етапі пацієнткам груп О і П була проведена рідинна гістероскопія, прицільна біопсія при необхідності та гістероскопічне видалення ураження холодною петлею гістерорезектоскопу.

На другому етапі жінки основної групи О впродовж 3 міс. отримували аГнРГ (гозерелін 3,6 підшкірно 1 раз в 28 днів) і ад'ювантну терапію препаратами індол-3-карбінолу (по 0,4 г по 2 капсули 2 рази на день під час прийому їжі, запиваючи водою); пігулками метформіну, вкритими плівковою оболонкою 1 000 мг, по 1 пігулці на ніч; стимуляторами PPAR $\alpha$  та PPAR $\gamma$  –

холіну фенофібратом по 135 мг, по 1 капсулі на добу *per os* під час одного з основних прийомів їжі та піоглітазону гідрохлориду по 15 мг по 1 пігулці один раз на добу *per os*.

На третьому етапі лікування пацієнткам групи О на 6 міс. вводилася ЛНГ-ВМС (20 мкг/24 години); вони отримували пігулки метформіну, вкриті плівковою оболонкою, 1 000 мг, по 1 пігулці на ніч; вітамінно-мінеральний комплекс у вигляді порошку у стік-пакетиках, вміст якого був : міо-інозитол 2 000 мг, 48 мг банаба (*Lagerstroemia Speciosa*, листя), титр. екстракт 1% коросолієвої кислоти, 1 000 МО вітаміну D3, 400 мкг Метилфолат-Кватрафолік, 40 мкг хрому, по 1 стік-пакетику, розчиненому у склянці води, під час їжі. Пацієнтки групи порівняння П після гістероскопічної резекції ураження на другому етапі лікування отримували аГнРГ (гозерелін 3,6 підшкірно 1 раз в 28 днів) впродовж 3 місяців, потім на третьому етапі лікування – дидрогестерон по 10 мг двічі на добу з 14-го по 25-й день МЦ та 5-метилтетра-гідрофолат 600 мкг 6 місяців.

Усі використані препарати зареєстровані в Україні.

По закінченні другого етапу пацієнткам обох груп проводили контрольну гістероскопію з гістологічним дослідженням зразків операційного матеріалу, після закінчення третього етапу виконували контрольну пайпель-біопсію ендометрія на 22-й день МЦ.

**РОЗДІЛ 3**  
**ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ,**  
**ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ**  
**НЕАТИПОВІЙ ГШЕРІЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ**  
**ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

Було проведено ретроспективне вивчення амбулаторних карток та історій хвороб 96 пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла (група Р), що звернулися з приводу лікування безплідного шлюбу. Всім пацієткам була виконана гістероскопія на 22-й день МЦ, видалення ураження холодною петлею резектокопу з наступним гістологічним дослідженням зразків ендометрія. У всіх випадках діагноз НГЕ був підтверджений гістологічно. У контрольну групу К1 увійшли 87 умовно здорових пацієток з регулярним овуляторним циклом з надмірною масою тіла.

Вік обстежених жінок коливався від 21 до 35 років і в середньому склав у групі Р ( $30,19 \pm 0,34$ ) років, у контрольній групі – ( $29,26 \pm 0,36$ ) років ( $p > 0,05$ ). Розподіл пацієток по віковим категоріям у групах Р і К був гомогенним: відсоток жінок у віці 21-35 років у групі Р був 7,29 % (7) і у групі К – 9,20 % (8), у віці 26-30 років – 45,83 % (44) і 47,13 % (41), у віці 31-35 років – 46,88 % (45) і 43,68 % (38).

Досліджувані групи були однорідними за антропометричними показниками: маса тіла у групі Р сягала ( $76,95 \pm 0,57$ ) кг і у групі К1 – ( $76,86 \pm 0,71$ ) кг, зріст – ( $1,65 \pm 0,01$ ) м проти ( $1,66 \pm 0,01$ ) м, ІМТ – ( $28,25 \pm 0,12$ ) кг/м<sup>2</sup> проти ( $27,93 \pm 0,12$ ) кг/м<sup>2</sup>.

При проведенні аналізу показників менструальної функції виявлено, що середній вік менархе у групі Р склав ( $12,23 \pm 0,14$ ) років і був нижчим за такий у контролі – ( $12,78 \pm 0,07$ ) років ( $p < 0,01$ ).

Серед пацієток групи Р вік менструації починалися у 10-11 років у 10,42 раза частіше, ніж у групі К1 (23,96 % (23) проти 2,30 % (2); СШ 13,39



[3,05-58,73]), у віці 12-13 років – у 1,50 раза рідше (57,29 % (55) проти 86,21 % (75), СШ 0,21 [0,10-0,45]). Частота менархе у 14-15 років і у 16-17 років не мала вірогідних відмінностей між групами – відповідно 16,67 % (16) проти 11,49 % (10) ( $p>0,05$ ) і 2,08 % (2) проти 0,00 % (0) ( $p>0,05$ ).

Середня тривалість менструальної кровотечі ((6,27±0,12) днів) у пацієток з комплексною НГЕ перевищувала аналогічну у контролі ((5,10±0,06) днів,  $p>0,05$ ), як і середня тривалість МЦ – (36,57±2,94) днів проти (28,37±0,15) днів),  $p<0,01$ ). Питома вага пацієток з тривалістю менструації до 5 днів серед жінок з НГЕ (24,08 % (26)) була нижче, ніж така серед жінок контрольної групи (93,10 % (81)) у 3,44 раза (СШ 0,03 [0,01-0,07]), тоді як частота випадків тривалості менструальної кровотечі 6 днів та довше перевищувала аналогічну у групі К1 у 10,57 раза (72,92 % (70) проти 6,90 % (6), СШ 36,35 [14,15-93,38]). Відповідно середня кількість МЦ на рік у групі Р була вірогідно меншою за таку в контролі ((12,17±0,33) проти (12,89±0,06),  $p<0,04$ ).

Найбільш вираженими серед показників менструальної функції були відмінності, що стосуються характеру менструацій за кількістю крові, що втрачається, і вираженості больового синдрому. У пацієток з комплексною НГЕ рясні менструації зустрічалися в 2,46 раза частіше (39,58 % (38) проти 16,09 % (14), СШ 3,42 [1,69-6,90]), помірні – у 1,39 раза рідше (60,42 % (58) проти 83,91 % (73), СШ 0,29 [0,14-0,59]), ніж у контрольній групі. Болісні менструації реєструвалися в 2,65 раза частіше у безплідних пацієток з комплексною НГЕ, ніж у здорових жінок (39,58 % (38) проти 14,94 % (13), СШ 3,73 [1,82-7,64]). У 17,71 % (17) жінок групи Р були виявлені нерегулярні менструації тоді як у групі К1 менструації у всіх жінок були регулярними ((СШ 38,55 [2,28-651,17])).

Середній вік початку статевого життя у обстежених жінок досліджуваних груп вірогідно не відрізнявся – у групі Р (18,67±0,17) років, у групі К1 – (18,20±0,16 років) ( $p<0,05$ ).

44,79 % (43) жінки груп Р мали в анамнезі урогенітальні інфекції (СШ 142,29 [8,58-2360]). Аналіз структури перенесених інфекцій показав, що у хворих на комплексну НГЕ уреаплазмоз зустрічався у 23,96 % (23) випадків (СШ 55,95 [3,34-937]), хламідіоз – у 12,50 % (12) (СШ 25,89 [1,51-444],  $p < 0,01$ ), трихомоніаз – у 6,25 % (6) (СШ 12,57 [0,70-226]), бактеріальний вагіноз – у 14,58 % (14) (СШ 30,76 [1,81-524]). Жінки контрольної групи заперечували наявність в анамнезі урогенітальних інфекцій.

Серед гінекологічної патології у безплідних пацієнок з НГЕ в анамнезі реєструвалися хронічний сальпінгоофорит у 32,29 % (31) випадках (СШ 84,16 [5,06-1400]), лейоміома матки – у 17,71 % (17) (СШ 38,52 [2,28-651]), генітальний ендометріоз – у 14,58 % (14) (СШ 30,76 [1,81-524]), СПКЯ – у 15,63 % (СШ 33,82 [1,96-565]). У жінок групи Р частіше у 2,31 раза діагностувалася ектопія циліндричного епітелію шийки матки – (29,17 % (28) проти 12,64 % (11), СШ 2,84 [1,32-6,15]).

Апендектомії та тонзилектомії в анамнезі хворих груп Р і К1 зустрічалися з вірогідно однаковою частотою.

Частота інфекційних захворювань дитячого віку і соматична захворюваність у групах Р і в К1 також не мали статистично значущих відмінностей.

Дослідження даних, що характеризують стан репродуктивної функції в групах спостереження, показало, що в групі з НГЕ безпліддя було первинним у 33,33 % (32) жінок і вторинним – у 71,88 % (69). Середня тривалість безпліддя склала  $(4,17 \pm 0,30)$  років.

Стимуляцію овуляції кломіфен-цитратом в анамнезі отримували 59,38 % (57) жінок з НГЕ; з метою прегравідарної підготовки комбіновані оральні контрацептиви – 26,04 % (25) пацієнок і метформін – 66,67 % (64) осіб; інсемінації спермою чоловіка – 27,08 % (26); ДРТ – 9,38 % (9); резекція яєчників виконувалася у 18,75 % (18) пацієнок, відновлення прохідності труб

– у 9,38 % (9), сальпінгоектомія – у 15,67 % (15). Жінки групи К1 заперечували наявність в анамнезі гінекологічних операцій

Середня кількість вагітностей в анамнезі в групі з НГЕ і контролі не мала вірогідних відмінностей ((1,55±0,13) проти (1,49±0,12)). При НГЕ кількість жінок зі штучними абортами була більше таку в контролі у 3,47 раза (47,92 % (46) проти 13,79 % (12), СШ 5,75 [2,77-11,92]), з викиднями – у 4,53 раза (15,63 % (15) проти 3,45 % (3), СШ 5,19 [1,45-18,59]). Пологи в анамнезі у групі Р жінки мали у 2,09 раза рідше (47,92 % (46) проти 100 % (87), СШ 0,005 [0,0003-0,0872]), при цьому середня кількість пологів в обстежуваних групах статистично не відрізнялася ((1,24±0,04) проти (1,32±0,05)), тоді як середня кількість ускладнених пологів у жінок з НГЕ достовірно перевищувала таку в контролі в 3,78 раза ((0,35±0,05) проти (0,09±0,03),  $p < 0,01$ ). У 9,38 % (9) осіб групи Р вагітності були ектопічними (СШ 19,00 [1,09-331,52]).

Пацієнтки з комплексною НГЕ після гістероскопії і/або вишкрібання ендометрія отримували пероральні або ін'єкційні гестагени у 47 (48,96 %) випадках, аГнРГ – у 49 (51,04%) випадках впродовж 6 міс. При контрольній гістероскопії через 6 міс. лікування персистенція комплексної НГЕ діагностована у 17,71% (17) жінок, серед яких лише у 2,04 % (1) з 49 пацієнток з НГЕ, які отримували аГнРГ, та у 34,04 % (16) з 47 жінок, які отримували гестагени (СШ 0,040 [0,005-0,320]).

Впродовж року серед жінок, які лікувалися гестагенами, вагітність настала у 12,77 % (6/47) випадків, тоді як серед пацієнток, які лікувалися аГнРГ, вагітність спостерігалася у 2,56 раза частіше – у 32,65 % (16/49) випадків (СШ 3,31 [1,17-9,41]).

Через рік після закінчення лікування під наглядом залишилося 74 пацієнтки з групи Р, так як 22 жінки завагітніли.

Серед 74 жінок рецидив комплексної НГЕ через рік після закінчення лікування при контрольній пайпель-біопсії був виявлений у 22,97 % (17/74) випадках, з яких у 36,59 % (15/41) пацієнток після лікування гестагенами і у

6,06 % (2/33) після ін'єкцій аГнРГ. Частота рецидивів комплексної НГЕ після лікування аГнРГ була нижча за таку при лікуванні гестагенами в 2,56 раза (СШ 0,11 [0,02-053]).

#### *Заклучення*

Серед жінок активного репродуктивного віка з надмірною масою тіла факторами ризику комплексної НГЕ є: вік менархе 10-11 років (СШ 13,39 [3,05-58,73]); тривалість менструальної кровотечі 6 днів та довше (СШ 36,35 [14,15-93,38]); рясні менструації (СШ 3,42 [1,69-6,90]); дисменорея (СШ 3,73 [1,82-7,64]); нерегулярні менструації (СШ 38,55 [2,28-651,17]); перенесені в анамнезі урогенітальні інфекції (СШ 142,29 [8,58-2360]); супутня гінекологічна патологія – хронічний сальпінгоофорит (СШ 84,16 [5,06-1400]), лейоміома матки (СШ 38,52 [2,28-651]), генітальний ендометріоз (СШ 30,76 [1,81-524]), СПКЯ (СШ 33,82 [1,96-565]), ектопія циліндричного епітелію шийки матки (СШ 2,84 [1,32-6,15]).

Лікування комплексної НГЕ у жінок з безпліддям та надмірною масою тіла є неефективним у 17,71 % випадків, серед яких частіше при лікуванні пероральними або ін'єкційними гестагенами порівняно з агоністами ГнРГ у 8,17 раза (СШ 3,31 [1,17-9,41]). Через рік після закінчення лікування гестагенами рецидив захворювання виявляється у 22,97 % випадків, після лікування аГнРГ рідше в 2,56 раза (СШ 0,11 [0,02-053]). Вагітність у жінок з безпліддям, з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла впродовж року після закінчення лікування настає у 22,92 % випадків, з яких у 2,56 раза ( $p < 0,03$ ) частіше при лікуванні аГнРГ, ніж пероральними або ін'єкційними гестагенами (СШ 0,11 [0,02-053]).

Отримані результати ретроспективного дослідження переконливо показують переваги щодо використання для гормонального лікування комплексної НГЕ аГнРГ та необхідність розробки більш ефективних способів лікування з урахуванням надмірної маси тіла пацієнток.

*Матеріали розділу викладені у друкованих працях:*

1. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз клінічних особливостей та факторів неефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям. East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). 2019;6(46);part 2:63-67. [59]
2. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз ефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок. Вісник морської медицини. 2019; № 2 (83):36-42. [277]

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

#### 4.1. Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних груп

Вік обстежених жінок коливався від 25 до 35 років і в середньому склав: у групі А ( $30,36 \pm 0,24$ ) років, у групі О – ( $30,41 \pm 0,37$ ) років, у групі П – ( $30,33 \pm 0,33$ ) років, у групі Б – ( $30,27 \pm 0,27$ ) років, у групі К2 – ( $30,50 \pm 0,54$ ) років і статистично вірогідно між групами не відрізнявся.

Дослідження антропометричних даних жінок обстежених груп показало, що середня маса тіла пацієток у групі А перевищувала таку у групі К2 в 1,31 раза ( $p < 0,01$ ), у групі О – в 1,32 раза ( $p < 0,01$ ), у групі П – в 1,31 раза ( $p < 0,01$ ). Не спостерігалось вірогідних відмінностей між показниками маси і ІМТ між групами Б і К2, О і П (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Антропометричні характеристики пацієток,  $M \pm SE$

| Група   | Маса, кг                    | Зріст, м        | ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ |
|---|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| А, n=74   | $75,53 \pm 0,84^{\text{к}}$ | $1,64 \pm 0,01$ | $28,03 \pm 0,25^{\text{к}}$ |
| О, n=34   | $75,88 \pm 1,30^{\text{к}}$ | $1,64 \pm 0,01$ | $28,21 \pm 0,37^{\text{к}}$ |
| П, n=40   | $75,23 \pm 1,12^{\text{к}}$ | $1,64 \pm 0,01$ | $27,87 \pm 0,34^{\text{к}}$ |
| Б, n=44   | $57,75 \pm 0,69$            | $1,65 \pm 0,01$ | $21,42 \pm 0,22$            |
| К2, n=30  | $57,50 \pm 0,91$            | $1,63 \pm 0,01$ | $21,69 \pm 0,47$            |
| Примітки: 1. <sup>к</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2, ( $p < 0,05$ );<br>2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                             |                 |                             |

Розподіл середніх показників росту в досліджуваних групах вірогідно не відрізнявся (див. табл. 4.1).

Як видно з табл. 4.1, середній ІМТ складав у групі А ( $28,03 \pm 0,25$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ , у групі О – ( $28,21 \pm 0,37$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ , у групі П – ( $27,87 \pm 0,34$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ , у групі Б –

(21,42±0,22) кг/м<sup>2</sup>, у групі К2 – (21,69±0,47) кг/м<sup>2</sup>, таким чином, у групі А він перевищував аналогічний у групі К2 в 1,29 раза (p<0,01), у групі О – у 1,30 раза (p<0,01) і у групі П – в 1,29 (p<0,01) раза. Групи Б і К2, О і П не мали вірогідних відмінностей за розподілом ІМТ.

Аналіз менструальної функції виявив, що жінки груп А і Б з НГЕ вірогідно відрізнялися від осіб групи К2 більш раннім віком менархе (11,72±0,07) років (p<0,01) і (12,32±0,12) років (p<0,01) проти (12,73±0,14) років. При цьому менархе у пацієток з НГЕ і надмірною масою тіла настало раніше, ніж у жінок з НГЕ і з ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> (p<0,03). Встановлений зворотній кореляційний зв'язок у хворих на НГЕ між віком менархе і: масою тіла (r=-0,27, p<0,01), ІМТ (r=-0,25, p<0,01) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Характеристика МЦ у обстежених жінок, М±SE

| Група  | Вік менархе, у роках      | Середня тривалість менструації, у днях | Середня тривалість МЦ, у днях | Середня кількість МЦ на рік |
|--|---------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------|
| А, n=74  | 11,72±0,07 <sup>к,б</sup> | 6,35±0,14 <sup>к</sup>                 | 28,09±0,41                    | 13,22±0,22                  |
| О, n=34  | 11,71±0,12 <sup>к</sup>   | 6,38±0,22 <sup>к</sup>                 | 28,44±0,57                    | 13,03±0,31                  |
| П, n=40  | 11,73±0,09 <sup>к</sup>   | 6,33±0,58 <sup>к</sup>                 | 27,80±0,58                    | 13,38±0,32                  |
| Б, n=44  | 12,32±0,12 <sup>к,а</sup> | 6,09±0,13 <sup>к</sup>                 | 28,25±0,17                    | 12,94±0,06                  |
| К2, n=30   | 12,73±0,14                | 5,07±0,17                              | 28,03±0,24                    | 13,05±0,11                  |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – вірогідна статистична відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                           |  |                               |                             |

Як видно з табл. 4.2, для хворих з комплексною НГЕ була характерна більша тривалість менструацій порівняно зі здоровими жінками незалежно від маси тіла. Середня тривалість менструації у жінок з НГЕ та з надмірною масою тіла перевищувала аналогічну у хворих на НГЕ з нормальною масою тіла – (6,33±0,58) проти (6,09±0,13) днів (p<0,01). У безплідних жінок з комплексною НГЕ як з надмірною, так і з нормальною масою тіла тривалість менструацій

порівняно зі здоровими жінками була більшою відповідно в 1,25 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,20 раза ( $p < 0,01$ ). Групи О і П були однорідними за віком менархе, середньою тривалістю менструацій. Середня тривалість МЦ і кількості МЦ на рік в групах А і Б; О і П статистично не відрізнялася і не мала вірогідних відмінностей з контролем.

Виявлені вірогідні розходження між групами з НГЕ і К2, що стосуються характеру менструацій: кількості крові, що втрачається, і вираженості больового синдрому (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Характеристика менструацій у обстежених жінок, n (%)

| Група    | Болісні                | Скудні   | Помірні                | Рясні                  |
|----------|------------------------|----------|------------------------|------------------------|
| А, n=74  | 46(62,16) <sup>к</sup> | 7(9,46)  | 26(35,14) <sup>к</sup> | 41(55,41) <sup>к</sup> |
| О, n=34  | 21(61,76) <sup>к</sup> | 3(8,82)  | 12(35,29) <sup>к</sup> | 19(55,88) <sup>к</sup> |
| П, n=40  | 25(62,50) <sup>к</sup> | 4(10,00) | 14(35,00) <sup>к</sup> | 22(55,00) <sup>к</sup> |
| Б, n=44  | 27(61,36) <sup>к</sup> | 3(6,82)  | 18(40,91) <sup>к</sup> | 23(52,27) <sup>к</sup> |
| К2, n=30 | 10(33,33)              | 2(6,67)  | 25(83,33)              | 3(10,00)               |

Примітки: 1. <sup>к</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2, ( $p < 0,05$ );  
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено.

У пацієток, що страждають на НГЕ, у 1,86 ( $p < 0,01$ , СШ 3,29 [1,35-8,02]) раза частіше при надмірній масі тіла і у 1,84 ( $p < 0,01$ , СШ 3,18 [1,20-8,39]) раза частіше при нормальній масі тіла, ніж у контрольній групі, зустрічалися болісні менструації та відповідно частіше рясні менструації – у 5,54 раза ( $p < 0,01$ , СШ 11,18 [3,12-40,13]) та 5,23 раза ( $p < 0,01$ , СШ 9,86 [2,60-37,32]), а помірні були навпаки рідше у 2,37 раза ( $p < 0,01$ , СШ 0,11 [0,04-0,32]) і у 2,04 раза ( $p < 0,01$ , СШ 0,14 [0,04-0,43]). Вірогідної різниці в розподілі показників характеру менструацій між досліджуваними групами О і П не виявлено.

Середній вік початку статевого життя у групі А склав ( $18,18 \pm 0,29$ ) років, у групі Б – ( $17,66 \pm 0,47$ ) років і не відрізнявся від такого у контрольній групі ( $18,00 \pm 0,33$ ) роки. Розподіл віку статевого дебюту у групах А і Б; А і К2; Б і К2; О і П був гомогенним (табл. 4.4).



Таблиця 4.4 – Вік статевого дебюту,  $M \pm SE$ , у роках

| Група  | Вік статевого дебюту |
|--|----------------------|
| А, n=74  | 18,18 $\pm$ 0,29     |
| О, n=34  | 18,52 $\pm$ 0,47     |
| П, n=40  | 17,89 $\pm$ 0,36     |
| Б, n=44  | 17,66 $\pm$ 0,47     |
| К2, n=30   | 18,00 $\pm$ 0,33     |
| Примітка. Статистично вірогідної різниці між показниками досліджуваних груп не виявлено ( $p > 0,05$ ) |                      |

Аналіз репродуктивної функції показав, що серед пацієток з НГЕ у групі раніше вагітніли 32,43 % (24) жінок (СШ 0,008 [0,001-0,137]) і у групі Б – 29,59 % (13) (СШ 0,007 [0,001--0,1242]), в групі К2 – 100 % (30), при цьому в середньому на одну жінку групи А приходилося (0,47 $\pm$ 0,09) вагітностей, групи Б – (0,45 $\pm$ 0,12) вагітностей ( $p > 0,05$ ), у контрольній групі було більше відповідно в 3,08 раза ( $p < 0,01$ ) і в 3,38 раза – (1,77 $\pm$ 0,15) ( $p < 0,01$ ) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Репродуктивний анамнез обстежених жінок

| Група   | Кількість жінок з вагітностями, n (%) | Середня кількість вагітностей, $M \pm SE$ | Кількість жінок зі штучними абортами, n (%) | Середня кількість штучних абортів, $M \pm SE$ | Кількість жінок з викиднями, n (%) | Середня кількість викиднів, $M \pm SE$ |
|---|---------------------------------------|---|---|---|------------------------------------|--|
| А, n=74   | 24(32,43)                             | 0,47 $\pm$ 0,09 <sup>к</sup>              | 9(12,16)                                    | 0,18 $\pm$ 0,06                               | 18(24,32) <sup>к</sup>             | 0,30 $\pm$ 0,06 <sup>к</sup>           |
| О, n=34   | 12(35,29) <sup>к</sup>                | 0,53 $\pm$ 0,14 <sup>к</sup>              | 5(14,71)                                    | 0,21 $\pm$ 0,09                               | 8(23,53) <sup>к</sup>              | 0,32 $\pm$ 0,11 <sup>к</sup>           |
| П, n=40   | 12(30,00) <sup>к</sup>                | 0,43 $\pm$ 0,11 <sup>к</sup>              | 4(10,00)                                    | 0,15 $\pm$ 0,08                               | 10(25,00) <sup>к</sup>             | 0,28 $\pm$ 0,07 <sup>к</sup>           |
| Б, n=44   | 13(29,59) <sup>к</sup>                | 0,45 $\pm$ 0,12 <sup>к</sup>              | 8(18,18)                                    | 0,14 $\pm$ 0,06                               | 6(13,64) <sup>к</sup>              | 0,18 $\pm$ 0,07 <sup>к</sup>           |
| К2, n=30  | 30(100)                               | 1,77 $\pm$ 0,15                           | 7(23,33)                                    | 0,33 $\pm$ 0,12                               | 0(0,00)                            | 0,00 $\pm$ 0,00                        |
| Примітки: 1. <sup>к</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2, ( $p < 0,05$ );<br>2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                                       |   |   |   |                                    |  |

Пацієтки з НГЕ не мали в анамнезі пологів, тоді як у групі К2 кожна жінка хоча би раз народжувала.

За розподілом наявності в анамнезі перенесених штучних переривань вагітності та їх середньою кількістю групи А і Б; А і К; Б і К; О і П не мали вірогідних відмінностей між собою (див. табл. 4.5).

У групах жінок, що страждали на НГЕ, відзначалася висока частота невиношування вагітності анамнезі: 24,32 % (18) ( $p < 0,01$ ) жінок з надмірною масою тіла та 13,64 % (6) ( $p < 0,03$ ) осіб з нормальним ІМТ мали викидні ( $p > 0,05$ ), середня кількість викиднів на одну жінку відповідно дорівнювала ( $0,30 \pm 0,06$ ) та ( $0,18 \pm 0,07$ ) ( $p > 0,05$ ). Розподіл частоти та середньої кількості викидні у групах О і П вірогідно не відрізнявся.

Серед пацієток з НГЕ первинне безпліддя відзначалося у 67,57 % (50) жінок з надмірною масою тіла та 70,45 % (31) осіб з нормальним ІМТ і вторинне – відповідно у 32,43 % (24) та 29,55 % (13) (рис. 4.1).

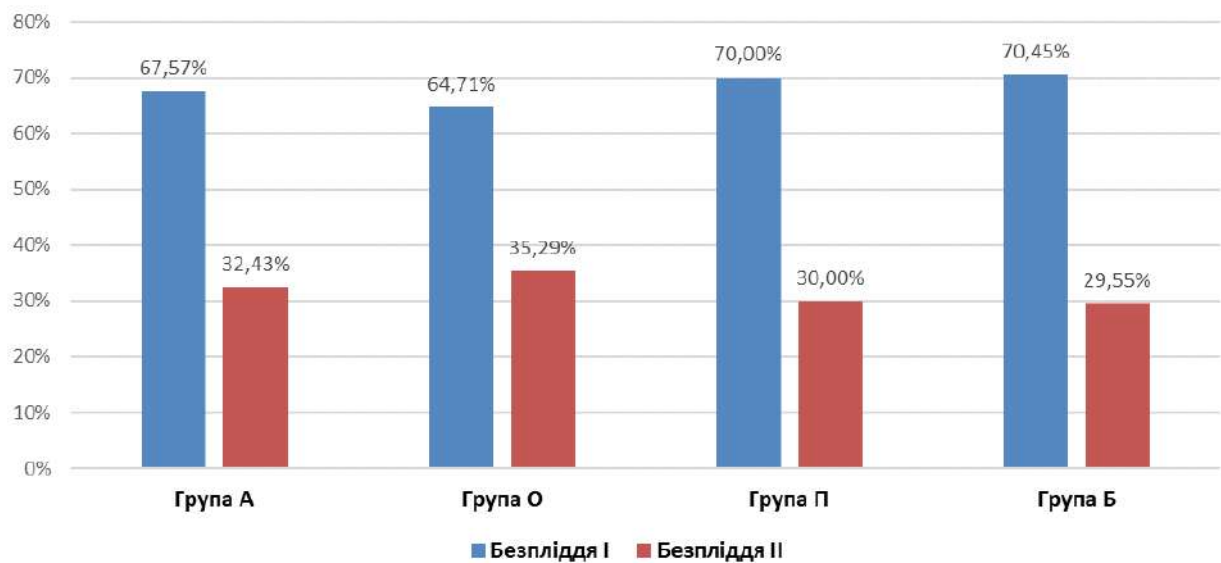


Рисунок 4.1 – Розподіл первинного та вторинного безпліддя у досліджуваних групах.

Як видно з рис. 4.1 розподіл первинного та вторинного безпліддя у групах А і Б; О і П не мав вірогідних відмінностей.

Середня тривалість безпліддя у жінок з НГЕ варіювала від 1 до 12 років, в середньому склала у групі А ( $5,23 \pm 0,28$ ) років та у групі Б ( $6,07 \pm 0,30$ ) років

( $p < 0,05$ ). Групи О ((5,38±0,43) років) та П ((5,10±0,37) років) вірогідно не відрізнялися за тривалістю безпліддя (рис. 4.2).

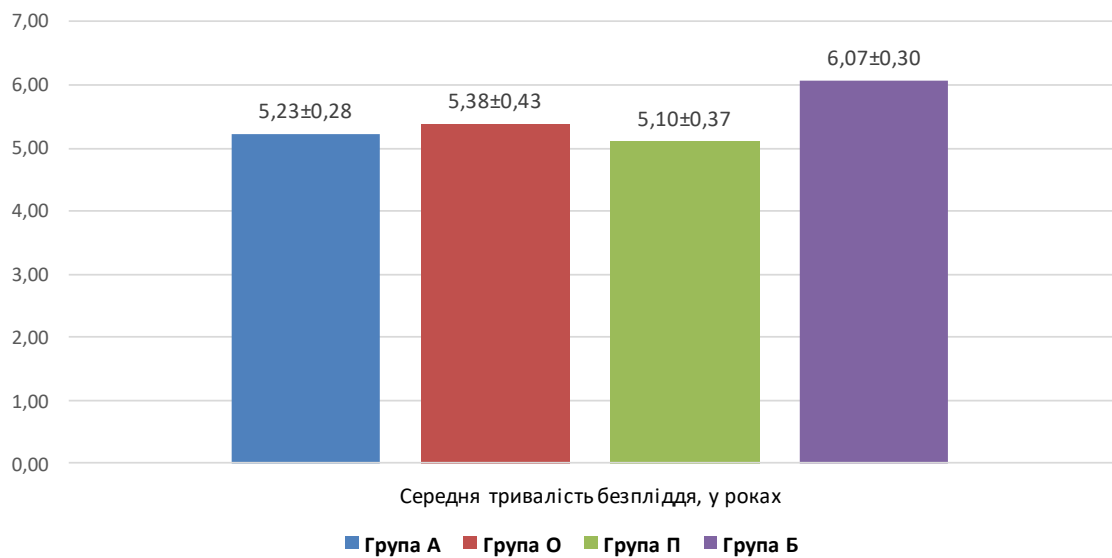


Рисунок 4.2 – Середня тривалість безпліддя в досліджуваних групах з НГЕ.

Аналіз інфектологічного анамнезу показав, що понад половини жінок з НГЕ мали урогенітальні інфекції (УГІ) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Наявність УГІ в анамнезі пацієнток досліджуваних груп, n (%)

| Група   | Наявність УГІ          | Хламідіоз              | Уреаплазмоз            | Генітальний мікоплазмоз | Трихомоніаз | Бактеріальний вагіноз  |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------|------------------------|
| А, n=74 | 38(51,35) <sup>к</sup> | 12(16,22) <sup>к</sup> | 17(22,97) <sup>к</sup> | 4(5,41)                 | 3(4,05)     | 27(36,49) <sup>к</sup> |
| О, n=34 | 17(50,00) <sup>к</sup> | 5(14,71) <sup>к</sup>  | 7(20,59) <sup>к</sup>  | 2(5,88)                 | 1(2,94)     | 12(35,29) <sup>к</sup> |
| П, n=40 | 21(52,50) <sup>к</sup> | 7(17,50) <sup>к</sup>  | 10(25,00) <sup>к</sup> | 2(5,00)                 | 2(5,00)     | 15(37,50) <sup>к</sup> |
| Б, n=44 | 23(52,27) <sup>к</sup> | 6(13,64) <sup>к</sup>  | 14(31,82) <sup>к</sup> | 1(2,27)                 | 3(6,82)     | 12(27,27) <sup>к</sup> |

Примітки: 1. <sup>к</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2, ( $p < 0,05$ );  
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено.

Урогенітальний хламідіоз зустрічався у 16,22 % (12) жінок групи А ( $p < 0,02$ ) і у 13,64 % (6) жінок групи Б ( $p < 0,03$ ); уреаплазмоз – відповідно у 22,97 % (17) ( $p < 0,01$ ) і у 31,82 % (14) ( $p < 0,01$ ); генітальний мікоплазмоз – у 5,41 % (4) ( $p > 0,05$ ) і у 2,27 % (1) ( $p > 0,05$ ); трихомоніаз – у 4,05 % (3) ( $p > 0,05$ ) і

у 6,82 % (3) ( $p>0,05$ ); бактеріальний вагіноз – у 36,49 % (27) ( $p<0,01$ ) і у 27,27 % (12) ( $p<0,01$ ). Групи О і П не мали вірогідних відмінностей за частотою перенесених жінками УГІ ( див. табл. 4.6). У контрольній групі жінки заперечували наявність УГІ в анамнезі.

Не викликає сумніву, що висока інфікованість статевих органів обстежених жінок сприяла виникненню хронічних захворювань геніталій : хронічні запалення матки та її придатків зустрічалися у 50,00 % (37) безплідних пацієнок з НГЕ з надмірною масою тіла ( $p<0,01$ ) та у 43,18 % (19) осіб з нормальним ІМТ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Гінекологічні захворювання в анамнезі у пацієнок досліджуваних груп, n (%)

| Група  | Хронічний сальпінго-оофорит | Фонові захворювання шийки матки | Лейоміома матки        | СПКЯ                   | НГЕ       |
|--|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| А, n=74  | 37(50,00) <sup>к</sup>      | 17(22,97) <sup>к</sup>          | 21(28,38) <sup>к</sup> | 11(14,86) <sup>к</sup> | 19(25,68) |
| О, n=34  | 18(52,94) <sup>к</sup>      | 8(23,53) <sup>к</sup>           | 9(26,47) <sup>к</sup>  | 5(14,71) <sup>к</sup>  | 11(32,35) |
| П, n=40  | 19(47,50) <sup>к</sup>      | 9(22,50) <sup>к</sup>           | 12(30,00) <sup>к</sup> | 6(15,00) <sup>к</sup>  | 8(20,00)  |
| Б, n=44  | 19(43,18) <sup>к</sup>      | 16 (36,36) <sup>к</sup>         | 5(11,36)               | 12(27,27) <sup>к</sup> | 11(25,00) |
| Примітки: 1. <sup>к</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2 ( $p<0,05$ );<br>2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                             |                                 |                        |                        |           |

Серед жінок с НГЕ лейоміома матки була у 28,38 % (21) безплідних пацієнок з НГЕ з надмірною масою тіла ( $p<0,01$ ) та у 11,36 % (5) осіб з нормальним ІМТ ( $p<0,03$ , СШ 3,09 [1,07-8,91]), СПКЯ – у 14,86 5 (11) проти 27,27 % (12) ( $p>0,05$ ), пролікована раніше НГЕ – у 25,68 % (19) проти 25,00 % (11) ( $p>0,05$ ). Фонові процеси шийки матки відмічалися у 22,97 % (17) жінок групи А ( $p>0,05$ ), у 36,36 % (16) жінок групи Б ( $p>0,05$ ), у 20,00 % (6) групи К2. Групи О і П були однорідними за розподілом гінекологічних захворювань.

Спектр перенесених дитячих інфекцій між досліджуваними групами вірогідно не відрізнявся (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Дитячі інфекційні захворювання у пацієнток досліджуваних груп, n (%)

| Група  | Краснуха  | Вітряна віспа | Кір      | Паротит  | Скарлатина |
|--|-----------|---------------|----------|----------|------------|
| А, n=74  | 9 (12,16) | 16 (21,62)    | 1 (1,35) | 6 (8,11) | 3 (4,05)   |
| О, n=34  | 4 (11,76) | 8 (23,53)     | 1 (2,94) | 3 (8,82) | 1 (2,94)   |
| П, n=40  | 5 (12,50) | 8 (20,00)     | 0 (0,00) | 3 (7,50) | 2 (5,00)   |
| Б, n=44  | 6 (13,64) | 11 (25,00)    | 4 (9,09) | 2 (4,55) | 0 (0,00)   |
| К2, n=30   | 2 (6,67)  | 4 (13,33)     | 2 (6,67) | 1 (3,33) | 1 (3,33)   |
| Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між показниками досліджуваних груп не виявлено ( $p>0,05$ ). |           |               |          |          |            |

Вивчення соматичного анамнезу показало (табл. 4.9), що у безплідних пацієнток з комплексною НГЕ захворювання шлунково-кишкового тракту реєструвалися у групі А у 43,24 % (32) ( $p<0,01$ ) пацієнток і у групі Б – у 45,45 % (20) ( $p<0,01$ ), жовчовидільної системи – відповідно у 22,97 % (17) ( $p<0,01$ ) і у 9,09 % (6) ( $p>0,05$ ), серцево-судинної системи – у 18,92 % (14) ( $p<0,01$ ) і у 6,82 % (3) ( $p>0,05$ ), дихальної системи – у 6,76 % (5) ( $p>0,05$ ) і у 6,82 % (3) ( $p>0,05$ ).

Розподіл коморбідних захворювань у групах А і Б; О і П був представлений з вірогідно однаковою частотою, хоча у групі А намічалася тенденція до більшої частоти супутніх захворювань жовчовидільної системи і серцево-судинної.

Жінки контрольної групи заперечували наявність будь-яких коморбідних захворювань (див. табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Соматичні захворювання у пацієток досліджуваних груп, n (%)

| Група  | Захворювання систем організму |           |                         |                         |               |
|--|-------------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|---------------|
|  | серцево-судинної              | дихальної | шлунково-кишкової       | жовчовидільної          | сечовидільної |
| А, n=74  | 14 (18,92) <sup>к</sup>       | 5 (6,76)  | 32 (43,24) <sup>к</sup> | 17 (22,97) <sup>к</sup> | 5 (6,76)      |
| О, n=34  | 6 (17,65) <sup>к</sup>        | 3 (8,82)  | 15 (44,12) <sup>к</sup> | 9 (26,47) <sup>к</sup>  | 2 (5,88)      |
| П, n=40  | 8 (20,00) <sup>к</sup>        | 2 (5,00)  | 17 (42,50) <sup>к</sup> | 8 (20,00) <sup>к</sup>  | 3 (7,50)      |
| Б, n=44  | 3 (6,82) <sup>к</sup>         | 2 (4,55)  | 20 (45,45) <sup>к</sup> | 4 (9,09)                | 2 (4,55)      |
| Примітки: 1. <sup>к</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2 (p<0,05);<br>2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                               |           |                         |                         |               |

### Заключення

За віком, антропометричними даними, даними інфекційного, соматичного, гінекологічного, репродуктивного та соматичного анамнезу групи О і П були однорідні, що надало можливість об'єктивізувати наступні порівняльні дослідження.

Відмінними клініко-анамнестичними рисами безплідних жінок з НГЕ з надмірною масою тіла порівняно з безплідними жінками з НГЕ з нормальним ІМТ були: менший середній вік менархе на 0,60 роки (p<0,01); більш тривалі менструальні кровотечі ((6,33±0,58) проти (6,09±0,13) днів (p<0,01); частіше наявність лейоміоми матки у 2,50 раза (p<0,03, СШ 3,09 [1,07-8,91]).

Встановлений зворотній кореляційний зв'язок у хворих на НГЕ між віком менархе і: масою тіла (r=-0,27, p<0,01) та ІМТ (r=-0,25, p<0,01).

Відмінними клініко-анамнестичними рисами безплідних жінок з НГЕ з надмірною масою тіла від здорових фертильних жінок з нормальною масою тіла були: менший середній вік менархе на 1,01 роки (p<0,01); більша тривалість менструацій в 1,25 раза (p<0,01); частіше болісні та рясні менструації у 1,86 раза (СШ 3,29 [1,35-8,02]); менша частота настання вагітності у 3,08 раза (СШ 0,008 [0,001-0,137]); висока частота викиднів –

24,32 % ( $p<0,01$ ); первинне безпліддя у 67,57 % жінок ( $p<0,01$ ) і вторинне у 32,43 % ( $p<0,01$ ); перенесені УГІ у 51,35 % (38) випадків ( $p<0,01$ ), з яких найчастіше були уреоплазмоз (22,97 %,  $p<0,01$ ) і бактеріальний вагіноз (36,49%,  $p<0,01$ ); наявність хронічного сальпінгоофориту у 50,00 % випадків ( $p<0,01$ ), лейоміоми матки у 28,38 %, СПКЯ – у 14,86 % ( $p<0,01$ ), рецидивів НГЕ у 25,68 % ( $p<0,01$ ) жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту у 43,24 % ( $p<0,01$ ), жовчовидільної системи – у 22,97 % ( $p<0,01$ ).

#### 4.2. Дані ультразвукового дослідження внутрішніх геніталій обстежених жінок

За даними УЗД, на 5-й день МЦ довжина матки в групі А перевищувала таку в контролі в 1,12 раза ((5,34±0,09) см проти (4,77±0,09) см,  $p<0,01$ ); товщина – в 1,10 раза ((4,32±0,10) см проти (3,91±0,08) см,  $p<0,01$ ); ширина – в 1,20 раза ((5,07±0,14) см проти (4,23±0,07) см,  $p<0,01$ ); товщина М-ехо на 5-й день МЦ – в 1,37 ((8,27±0,09) мм проти (6,03±0,14) мм,  $p<0,01$ ) і на 22-й день МЦ – в 1,36 ((16,34±0,18) проти (12,00±0,17) мм,  $p<0,01$ ); ЕМК на 5-й день МЦ – в 1,22 ((0,200±0,005) проти (0,156±0,005),  $p<0,01$ ) і на 22-й день МЦ – в 1,28 ((0,392±0,010) проти (0,309±0,005),  $p<0,01$ ) (табл. 4.10, табл. 4.11).

Таблиця 4.10 – Дані УЗД маток пацієнток досліджуваних груп,  $M\pm SE$

| Група   | $D_{1M}$ , у см          | $D_{2M}$ , у см        | $D_3$ , у см             |
|---|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| А, n=74   | 5,34±0,09 <sup>к,б</sup> | 4,32±0,10 <sup>к</sup> | 5,07±0,14 <sup>к,б</sup> |
| О, n=34   | 5,29±0,14 <sup>к</sup>   | 4,27±0,15 <sup>к</sup> | 5,03±0,19 <sup>к</sup>   |
| П, n=40   | 5,38±0,12 <sup>к</sup>   | 4,37±0,14 <sup>к</sup> | 5,11±0,19 <sup>к</sup>   |
| Б, n=44   | 4,98±0,10 <sup>к,а</sup> | 4,32±0,11 <sup>к</sup> | 4,45±0,12 <sup>к,а</sup> |
| К2, n=30  | 4,77±0,09                | 3,91±0,07              | 4,23±0,07                |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2, А, Б ( $p<0,05$ ); 2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                          |                        |                          |

Таблиця 4.11 – Товщина М-ехо та ЕМК у пацієток досліджуваних груп,  $M \pm SE$

| Група  | М-ехо на 5-й день МЦ, у мм | М-ехо на 22-й день МЦ, у мм | ЕМК на 5-й день МЦ       | ЕМК на 22-й день МЦ      |
|--|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| А, n=74  | 8,27±0,09 <sup>к</sup>     | 16,34±0,18 <sup>к</sup>     | 0,200±0,005 <sup>к</sup> | 0,392±0,010 <sup>к</sup> |
| О, n=34  | 8,33±0,14 <sup>к</sup>     | 16,38±0,25 <sup>к</sup>     | 0,203±0,008 <sup>к</sup> | 0,399±0,014 <sup>к</sup> |
| П, n=40  | 8,23±0,11 <sup>к</sup>     | 16,30±0,26 <sup>к</sup>     | 0,197±0,007 <sup>к</sup> | 0,387±0,013 <sup>к</sup> |
| Б, n=44  | 7,60±0,21 <sup>к</sup>     | 15,89±0,21 <sup>к</sup>     | 0,181±0,007 <sup>к</sup> | 0,376±0,009 <sup>к</sup> |
| К2, n=30   | 6,03±0,14                  | 12,00±0,17                  | 0,156±0,005              | 0,309±0,005              |
| Примітки: 1. <sup>к</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2 ( $p < 0,05$ );<br>2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                            |                             |                          |                          |

За даними УЗД, на 5-й день МЦ довжина матки в групі Б ((4,98±0,10) см) перевищувала таку в контролі в 1,04 раза ( $p < 0,01$ ); товщина ((4,32±0,11) см) – в 1,11 раза ( $p < 0,01$ ); ширина ((4,45±0,12) см) – в 1,05 раза ( $p < 0,01$ ); товщина М-ехо на 5-й день МЦ ((7,60±0,21)) – в 1,26 раза і на 22-й день МЦ ((15,89±0,21) см) – в 1,32 раза; ЕМК на 5-й день МЦ ((0,181±0,007)) – в 1,16 ( $p < 0,01$ ) раза і на 22-й день МЦ (0,376±0,009) – в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 4.10, табл. 4.11).

За розмірами матки і М-ехо групи О і П були однорідними.

Пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла від пацієток з комплексною НГЕ та нормальною масою тіла відрізняла статистично вірогідно більша довжина ((5,34±0,09) см проти (4,98±0,10) см,  $p < 0,01$ ) та ширина ((5,07±0,14) см проти (4,23±0,07) см) матки, а також більша товщина М-ехо на 5-й день МЦ ((8,27±0,09) мм проти (7,60±0,21) мм,  $p < 0,01$ ).

М-ехо у пацієток груп з НГЕ мало на ехограмах не тільки кількісні але й якісні відмінності порівняно з таким у жінок групи К2: асиметричне або симетричне збільшення товщини, нерівність внутрішніх контурів, підвищену ехогенність на окремих ділянках або на всьому протязі (рис. 4.3).





Рисунок 4.3 – Ехограма матки пацієнтки з комплексною НГЕ та безпліддям. М-ехо має неоднорідну структуру, з наявністю множинних анехогенних включень різної форми та розмірів. Позаду потовщеного ендометрія спостерігається ефект акустичного посилення.

Патологічно змінені ділянки ендометрія могли мати розміри 2-3 мм або займати усю порожнину матки. Внутрішня структура М-ехо при цьому могла мати різну структуру: однорідну, неоднорідну, губчасту, з наявністю множинних анехогенних включень різної форми та розмірів. У 20,27 % (15) пацієнток групи НГЕ позаду потовщеного ендометрія спостерігався ефект акустичного посилення.

Дані УЗД яєчників виявили збільшення усіх розмірів яєчників та їх об'єму у пацієнток груп А і Б порівняно з аналогічними показниками контрольної групи: об'єм правого яєчника у групі А перевищував аналогічний у контролі у 1,93 раза ( $(10,90 \pm 0,38)$  см<sup>3</sup> проти  $(5,86 \pm 0,18)$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,01$ ), а лівого у 1,69 раза ( $(10,29 \pm 0,41)$  см<sup>3</sup> проти  $(6,37 \pm 0,20)$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,01$ ); у групі Б – відповідно у 1,70 ( $(9,58 \pm 0,45)$  см<sup>3</sup> проти  $(5,86 \pm 0,18)$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,01$ ) і 1,58 раза ( $(9,64 \pm 0,49)$  см<sup>3</sup> проти  $(6,37 \pm 0,20)$  см<sup>3</sup>,  $p < 0,01$ ) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Дані УЗД яєчників у досліджуваних групах,  $M \pm SE$ 

| Група   | Д <sub>1я</sub> , у см     |                            | Д <sub>2я</sub> , у см       |                              | Д <sub>3я</sub> , у см       |                              | V, у см <sup>3</sup>          |                               |
|---|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|   | правий                     | лівий                      | правий                       | лівий                        | правий                       | лівий                        | правий                        | лівий                         |
| А,<br>n=74  | 3,29±<br>0,03 <sup>к</sup> | 3,28±<br>0,04 <sup>к</sup> | 2,37±<br>0,06 <sup>к,б</sup> | 2,32±<br>0,06 <sup>к,б</sup> | 2,76±<br>0,03 <sup>к,б</sup> | 2,68±<br>0,03 <sup>к,б</sup> | 10,90±<br>0,38 <sup>к,б</sup> | 10,29±<br>0,41 <sup>к,б</sup> |
| О,<br>n=34  | 3,27±<br>0,05 <sup>к</sup> | 3,21±<br>0,06 <sup>к</sup> | 2,45±<br>0,07 <sup>к</sup>   | 2,36±<br>0,09 <sup>к</sup>   | 2,77±<br>0,05 <sup>к</sup>   | 2,67±<br>0,04 <sup>к</sup>   | 11,18±<br>0,48 <sup>к</sup>   | 10,18±<br>0,55 <sup>к</sup>   |
| П,<br>n=40  | 3,31±<br>0,05 <sup>к</sup> | 3,34±<br>0,05 <sup>к</sup> | 2,31±<br>0,08 <sup>к</sup>   | 2,28±<br>0,09 <sup>к</sup>   | 2,76±<br>0,04 <sup>к</sup>   | 2,69±<br>0,04 <sup>к</sup>   | 10,66±<br>0,57 <sup>к</sup>   | 10,39±<br>0,59 <sup>к</sup>   |
| Б,<br>n=44  | 3,28±<br>0,05 <sup>к</sup> | 3,18±<br>0,07 <sup>к</sup> | 2,25±<br>0,07 <sup>к,а</sup> | 2,35±<br>0,07 <sup>к,а</sup> | 2,59±<br>0,05 <sup>к,а</sup> | 2,60±<br>0,04 <sup>к,а</sup> | 9,58±<br>0,45 <sup>к,а</sup>  | 9,64±<br>0,49 <sup>к,а</sup>  |
| К2,<br>n=30   | 2,99±<br>0,05              | 2,97±<br>0,05              | 2,08±<br>0,03                | 2,15±<br>0,04                | 1,82±<br>0,04                | 1,92±<br>0,04                | 5,86±<br>0,18                 | 6,37±<br>0,20                 |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – вірогідна статистична відмінність з групою К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О і П не виявлено. |                            |                            |                              |                              |                              |                              |                               |                               |

У пацієток з НГЕ з надмірною масою тіла об'єм правого яєчника перевищував аналогічний у жінок з НГЕ з нормальною масою тіла в 1,14 раза ((10,90±0,38) см<sup>3</sup> проти (9,58±0,45) см<sup>3</sup>, p<0,04), а лівого – у 1,07 раза ((10,29±0,41) см<sup>3</sup> проти (9,64±0,49) см<sup>3</sup>, p<0,05).

#### Заключення

Групи О і П були однорідні за розмірами матки та яєчників, що дозволило порівнювати результати подальших досліджень.

Матки жінок з комплексною НГЕ незалежно від ІМТ пацієток відрізнялися від здорових фертильних жінок більшою довжиною, та шириною, потовщеним М-ехо та збільшеним ЕМК на 5-й і 22-й день МЦ.

Пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла від пацієток з комплексною НГЕ та нормальною масою тіла відрізняла статистично вірогідно більша довжина ((5,34±0,09) см проти (4,98±0,10) см, p<0,01) та ширина ((5,07±0,14) см проти (4,23±0,07) см) матки, а також більша товщина М-ехо на 5-й день МЦ ((8,27±0,09) мм проти (7,60±0,21) мм, p<0,01).

Яєчники безплідних жінок з комплексною НГЕ незалежно від маси тіла мали збільшені розміри порівняно з контрольною групою, при цьому об'єм яєчників у жінок з надмірною масою тіла перевищував такий у жінок з нормальною масою тіла: правий у 1,14 раза ((10,90±0,38) см<sup>3</sup> проти (9,58±0,45) см<sup>3</sup>, p<0,04), а лівий – у 1,07 раза ((10,29±0,41) см<sup>3</sup> проти (9,64±0,49) см<sup>3</sup>, p<0,05).

#### **4.3. Результати гістероскопії у безплідних жінок з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла**

Під час гістероскопії слизова оболонка виглядала рівномірно або нерівномірно потовщеною, утворювала складки різної висоти, була блідо-рожевого кольору (рис. 4.4) або нерівномірно забарвленою (рис. 4.5).



Рисунок 4.4 – Гістероскопія. Комплексна НГЕ у жінок з безпліддям. Ендометрій утворює складки різної висоти та форми, блідо-рожевого та біло-синього кольору, без вираженого судинного рисунку.

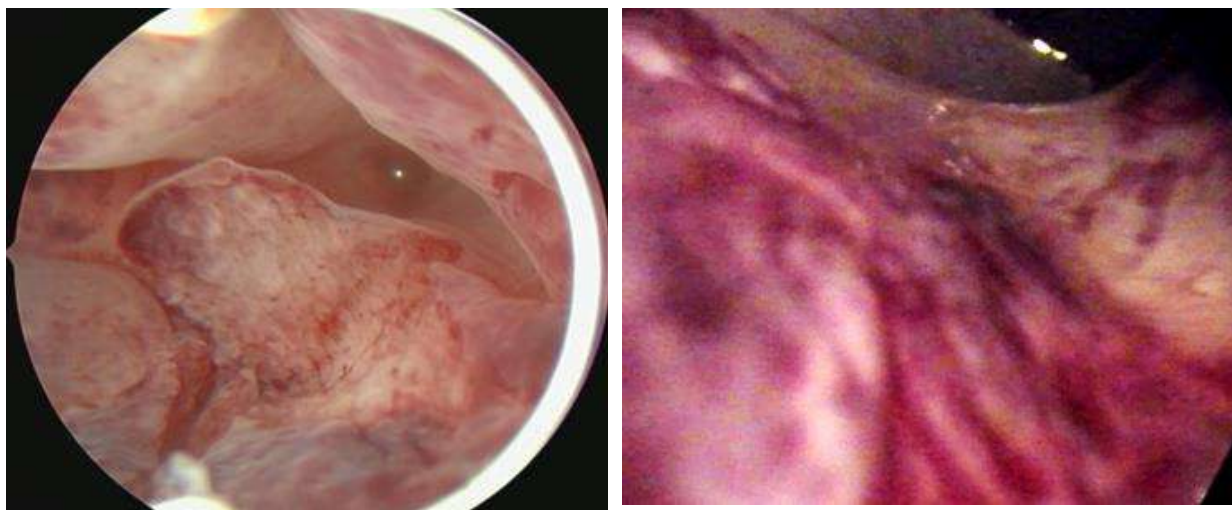


Рисунок 4.5 – Гістероскопія. Комплексна НГЕ у жінок з безпліддям. Ендометрій нерівномірно потовщений, з поліпоподібними виростами, нерівномірно забарвлений, з вираженим судинним рисунком.

При зміні швидкості потоку рідини в порожнині матки відзначали хвилеподібний рух ендометрія. Часто бахромчасті розростання ендометрія візуалізували в дні матки та біля гирл маткових труб (рис. 4.6).

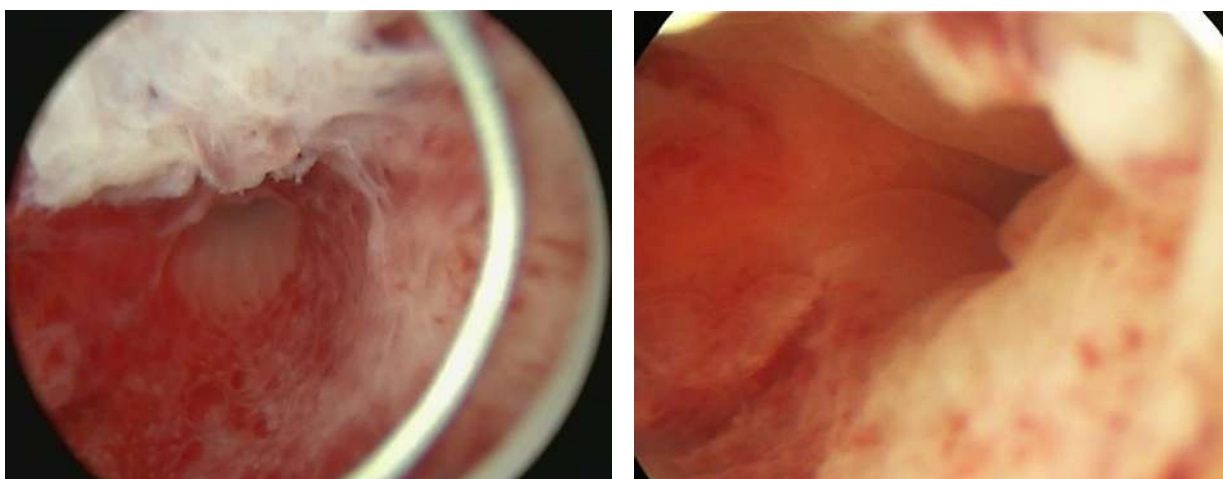


Рисунок 4.6 – Гістероскопія. Комплексна НГЕ у жінок з безпліддям. Поліпоподібні та бахромчасті розростання ендометрія в дні матки та біля гирл маткових труб.

### *Заклучення*

Специфічної гістероскопічної картини, характерної для комплексної НГЕ в залежності від маси тіла виявлено не було.

### *Матеріали розділу викладені в друкованій праці:*

1. Nosenko OM, Yurchenko SV. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044. [278]

**РОЗДІЛ 5**

**ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ТА**

**АДИПОКІНОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У БЕЗПЛІДНИХ**

**ЖІНОК З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ**

**ТА НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

Аналіз отриманих даних показав, що гормональний гомеостаз у безплідних пацієнок з комплексною НГЕ незалежно від маси тіла відрізнявся від такого у здорових фертильних жінок.

Порушення гонадотропної регуляції при НГЕ характеризувалися підвищенням на 2-3-й день МЦ порівняно з групою К2 рівня ЛГ в сироватці крові у 1,73 раза ((8,39±0,35) мМО/л проти (4,86±0,18) мМО/л, p<0,01) при надмірній масі тіла і у 1,51 раза при нормальному ІМТ ((7,35±0,19) мМО/л проти (4,86±0,18) мМО/л, p<0,01); рівня ФСГ відповідно у 1,29 раза ((5,96±0,16) мМО/л проти (4,63±0,15) мМО/л, p<0,01) і у 1,10 раза ((5,11±0,17) мМО/л проти (4,63±0,15) мМО/л, p<0,01); співвідношення ЛГ/ФСГ у 1,37 раза ((1,47±0,07) проти (1,07±0,04), p<0,01) і у групі Б у 1,40 раза ((1,50±0,05) проти (1,07±0,04), p<0,01) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Рівні сироваткових гонадотропнів на 2-3-й день МЦ, М±SE

| Група    | ФСГ, мМО/л               | ЛГ, мМО/л                | ЛГ/ФСГ                 | ПРЛ, нг/мл |
|----------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------|
| А, n=74  | 5,96±0,16 <sup>к,б</sup> | 8,39±0,35 <sup>к,б</sup> | 1,47±0,07 <sup>к</sup> | 8,72±0,35  |
| О, n=34  | 5,97±0,21 <sup>к</sup>   | 8,46±0,53 <sup>к</sup>   | 1,46±0,10 <sup>к</sup> | 8,83±0,51  |
| П, n=40  | 5,94±0,23 <sup>к</sup>   | 8,34±0,46 <sup>к</sup>   | 1,48±0,10 <sup>к</sup> | 8,62±0,49  |
| Б, n=44  | 5,11±0,17 <sup>к,а</sup> | 7,35±0,19 <sup>к,а</sup> | 1,50±0,05 <sup>к</sup> | 9,48±0,43  |
| К2, n=30 | 4,63±0,15                | 4,86±0,18                | 1,07±0,04              | 8,85±0,47  |

Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05).

Профіль гонадотропних гормонів у безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла відрізнявся від такого у пацієток з НГЕ і нормальною масою тіла підвищеними рівнями ЛГ в 1,14 раза ( $p < 0,01$ ) і ФСГ в 1,16 раза ( $p < 0,01$ ). Концентрація ПРЛ у сироватці крові у обстежених пацієток з НГЕ у групах А і Б не відрізнялася від такої в контрольній групі ( $(8,72 \pm 0,35)$  нг/мл і  $(9,48 \pm 0,43)$  нг/мл проти  $(8,85 \pm 0,47)$  нг/мл).

Дисфункція синтезу статевих стероїдних гормонів у жінок з НГЕ проявлялася на 2-3-й день МЦ підвищенням рівнів  $E_2$  у групі А і у групі Б відповідно в 1,40 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ) ( $(0,465 \pm 0,008)$  пмоль/л і  $(0,405 \pm 0,013)$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ) проти  $(0,331 \pm 0,019)$  пмоль/л,  $p < 0,01$ ); Т – відповідно в 1,50 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,89 раза ( $p < 0,01$ ) ( $(2,35 \pm 0,10)$  нмоль/л і  $(2,96 \pm 0,14)$  нмоль/л проти  $(1,57 \pm 0,12)$  нмоль/л) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Рівні статевих гормонів,  $M \pm SE$

| Група       | $E_2$ на 2-3-й день МЦ, пмоль/л | $E_2$ на 22-й день МЦ, пмоль/л | $P_4$ на 2-3-й день МЦ, нмоль/л | $P_4$ на 22-й день МЦ, нмоль/л | Т на 2-3-й день МЦ, нмоль/л |
|-------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| А,<br>n=74  | $0,465 \pm 0,008$<br>к,б        | $0,615 \pm 0,010$<br>к,б       | $1,89 \pm 0,10$                 | $19,43 \pm 0,92$<br>к,б        | $2,35 \pm 0,10$<br>к,б      |
| О,<br>n=34  | $0,462 \pm 0,012$<br>к          | $0,599 \pm 0,015$<br>к         | $1,83 \pm 0,15$                 | $19,67 \pm 1,25$<br>к          | $2,38 \pm 0,15$<br>к        |
| П,<br>n=40  | $0,467 \pm 0,011$<br>к          | $0,628 \pm 0,012$<br>к         | $1,93 \pm 0,15$                 | $19,22 \pm 1,36$<br>к          | $2,32 \pm 0,14$<br>к        |
| Б,<br>n=44  | $0,405 \pm 0,013$<br>к,а        | $0,509 \pm 0,009$<br>к,а       | $2,20 \pm 0,13$                 | $26,17 \pm 1,53$<br>к,а        | $2,96 \pm 0,14$<br>к,а      |
| К2,<br>n=30 | $0,331 \pm 0,019$               | $0,451 \pm 0,021$              | $2,34 \pm 0,22$                 | $54,92 \pm 1,32$               | $1,57 \pm 0,12$             |

Примітки: 1. к, а, б – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б ( $p < 0,05$ ); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено ( $p > 0,05$ ).

На 22-й день МЦ у групах А і Б реєстрували збільшення вмісту  $E_2$  в 1,40 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ) ( $(0,615 \pm 0,010)$  пмоль/л і  $(0,509 \pm 0,009)$  пмоль/л проти  $(0,451 \pm 0,021)$  пмоль/л); зниження концентрації  $P_4$  в 2,83 раза

( $p < 0,01$ ) і 2,10 рази ( $p < 0,01$ ) ( $(19,43 \pm 0,92)$  нмоль/л і  $(26,17 \pm 1,53)$  нмоль/л проти  $(54,92 \pm 1,32)$  нмоль/л) і підвищення співвідношення  $E_2/P_4$  в 4,60 рази ( $p < 0,01$ ) і в 2,85 рази ( $p < 0,01$ ) ( $(38,01 \pm 2,56)$  і  $(23,58 \pm 2,10)$  проти  $(8,26 \pm 0,35)$ ) (див. табл. 5.2).

У той же час зареєстрована різниця у вмісті стероїдних гормонів у групах з НГЕ в залежності від маси тіла. На 2-3-й і 22-й день МЦ відмічалось підвищення концентрації  $E_2$  у групі А порівняно з групою Б в 1,15 ( $p < 0,01$ ) і 1,21 рази ( $p < 0,01$ ). На 22-й день МЦ у групі А виявлена більш низька концентрація  $P_4$  1,35 рази ( $p < 0,01$ ) і нижчий коефіцієнт  $E_2/P_4$  у 1,35 рази. Зареєстровані більш низькі рівні Т у групі А порівняно з групою у 1,26 рази ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 5.2).

Аналіз тиреоїдного статусу показав, що у всіх жінок рівень ТТГ і тиреоїдних гормонів був у межах референтного інтервалу, але середній сироватковий вміст ТТГ у пацієток у групі А перевищував аналогічний у групі Б у 1,20 рази ( $p < 0,01$ ) і у групі К2 у 1,40 рази ( $p < 0,01$ ) ( $(1,92 \pm 0,07)$  мкМО/мл проти  $(1,60 \pm 0,07)$  мкМО/мл і  $(1,37 \pm 0,13)$  мкМО/мл).

Таблиця 5.3 – Рівні ТТГ та гормонів щитоподібної залози,  $M \pm SE$

| Група    | ТТГ, мкМО/мл                   | $T_{3в}$ , пмоль/л | $T_{4в}$ , пмоль/л |
|----------|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| А, n=74  | $1,92 \pm 0,07$ <sup>к,б</sup> | $4,74 \pm 0,12$    | $13,27 \pm 0,18$   |
| О, n=34  | $1,86 \pm 0,09$ <sup>к</sup>   | $4,71 \pm 0,18$    | $13,17 \pm 0,29$   |
| П, n=40  | $1,97 \pm 0,10$ <sup>к</sup>   | $4,76 \pm 0,17$    | $13,36 \pm 0,23$   |
| Б, n=44  | $1,60 \pm 0,07$ <sup>к,а</sup> | $4,85 \pm 0,14$    | $13,44 \pm 0,36$   |
| К2, n=30 | $1,37 \pm 0,13$                | $4,93 \pm 0,19$    | $13,42 \pm 0,32$   |

Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б ( $p < 0,05$ ); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Дослідження вуглеводного обміну виявило, що у безплідних пацієток з комплексною НГЕ з надмірною і нормальною масою тіла відмічалось



підвищення порівняно з групою К2 рівня інсуліну в 1,68 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,26 раза ( $p < 0,01$ ) ( $(17,61 \pm 0,50)$  мкОД/мл і  $(13,26 \pm 0,29)$  мкОД/мл проти  $(10,51 \pm 0,39)$  мкОД/мл); індексу НОМА – в 1,93 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ) ( $(4,03 \pm 0,14)$  і  $(2,85 \pm 0,09)$  проти  $(2,17 \pm 0,07)$ ), що привело до наявності інсулінорезистентності у групах з НГЕ відповідно у 82,43 % (61) і 45,45 % (20) жінок ( $p < 0,01$ ; СШ 5,63 [2,42-13,08]) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Рівні інсуліну, глюкози, індексу НОМА у обстежених пацієнток

| Група   | Інсулін,<br>M±SE,<br>мкОД/мл    | Глюкоза,<br>M±SE,<br>ммоль/л | Індекс<br>НОМА,<br>M±SE        | Кількість жінок з<br>інсулінорезис-<br>тентністю, n (%) |
|---|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---|
| А, n=74   | $17,61 \pm 0,50$ <sup>к,б</sup> | $5,10 \pm 0,07$ <sup>к</sup> | $4,03 \pm 0,14$ <sup>к,б</sup> | 61 (82,43) <sup>к,б</sup>                               |
| О, n=34   | $17,72 \pm 0,73$ <sup>к</sup>   | $5,17 \pm 0,08$ <sup>к</sup> | $4,88 \pm 0,09$ <sup>к</sup>   | 28 (82,35) <sup>к</sup>                                 |
| П, n=40   | $17,52 \pm 0,70$ <sup>к</sup>   | $5,05 \pm 0,11$ <sup>к</sup> | $3,97 \pm 0,21$ <sup>к</sup>   | 33 (82,50) <sup>к</sup>                                 |
| Б, n=44   | $13,26 \pm 0,29$ <sup>к,а</sup> | $4,84 \pm 0,12$              | $2,85 \pm 0,09$ <sup>к,а</sup> | 20 (45,45) <sup>к,а</sup>                               |
| К2, n=30  | $10,51 \pm 0,39$                | $4,68 \pm 0,10$              | $2,17 \pm 0,07$                | 0(0,00)   |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б ( $p < 0,05$ ); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено ( $p > 0,05$ ). |                                 |                              |                                |   |

Рівні глюкози були в межах норми у всіх групах, але у групі А перевищували такий у групі К2 в 1,13 раза ( $(5,10 \pm 0,07)$  ммоль/л проти  $(4,68 \pm 0,10)$  ммоль/л ( $p < 0,01$ )).

Як видно з табл. 5.4, у жінок з НГЕ на тлі надмірної маси тіла спостерігався вірогідно більш високий рівень інсуліну порівняно з групою з НГА на тлі нормальної маси тіла в 1,33 раза і індексу НОМА – в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ). Число жінок з інсулінорезистентністю у групі А перевищувало таке у групі Б в 1,81 раза ( $p < 0,01$ )).

До гормонів жирової тканини відносять адипокіни адипонектин і лептин, що секретуються виключно адипоцитами. Як показало проведене дослідження, у жінок з НГЕ реєструвалося підвищенням рівнів лептину у групі

А і у групі Б відповідно в 4,43 раза ( $p<0,01$ ) і в 4,14 раза ( $p<0,01$ ) ( $(38,37\pm 2,55)$  нг/мл і  $(35,80\pm 2,48)$  нг/мл проти  $(8,65\pm 0,38)$  нг/мл) на тлі зниження адипонектину – відповідно в 1,75 раза ( $p<0,01$ ) і в 1,56 раза ( $p<0,01$ ) ( $(8,49\pm 0,50)$  мкг/мл і  $(9,53\pm 0,45)$  мкг/мл проти  $(14,83\pm 0,63)$  мкг/мл (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Рівні адипокінів у обстежених пацієнток,  $M\pm SE$

| Група   | Лептин, нг/мл              | Адипонектин, мкг/мл       |
|---|----------------------------|---------------------------|
| А, n=74   | $38,37\pm 2,55^{\text{к}}$ | $8,49\pm 0,50^{\text{к}}$ |
| О, n=34   | $37,36\pm 4,06^{\text{к}}$ | $8,82\pm 0,85^{\text{к}}$ |
| П, n=40   | $39,22\pm 3,26^{\text{к}}$ | $8,21\pm 0,59^{\text{к}}$ |
| Б, n=44   | $35,80\pm 2,48^{\text{к}}$ | $9,53\pm 0,45^{\text{к}}$ |
| К2, n=30  | $8,65\pm 0,38$             | $14,83\pm 0,63$           |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б ( $p<0,05$ ); 2. Статистично значимої відмінності між показниками груп О і П не виявлено ( $p>0,05$ ). |                            |                           |

Рівень лептину та адипонектину між групами А і Б вірогідно не відрізнявся. Було виявлено пряму кореляцію рівнів лептину з індексом інсулінорезистентності ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що в контролі рівень адипонектину в сироватці периферичної крові зворотно корелював з ІМТ ( $r=-0,68$ ,  $p<0,05$ ), тоді як при НГЕ продукція адипонектину не корелювала ні з ІМТ, ні з масою тіла, але встановлена вірогідна зворотна залежність з величиною індексу інсулінорезистентності НОМА ( $r=-0,67$ ,  $p<0,05$ ) та рівнем інсуліну ( $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ).

Усі досліджені показники гормонального, вуглеводного та адипокінового обміну між групами О і П не мали вірогідних відмінностей.

### *Заключення*

Результати проведених досліджень гормонального профілю сироватки периферичної крові у безплідних хворих на НГЕ свідчать про наявність

гіпергонадотропінемії, гіперандрогенії та відносної гіперестрогенії зі зниженням синтезу  $P_4$  в секреторну фазу МЦ, розвиток інсулінорезистентності у 82,43% випадків.

У безплідних жінок з НГЕ на тлі надмірної маси тіла порівняно з безплідними пацієнтками з НГЕ та нормальним ІМТ на 2-3-й день МЦ відмічається підвищений рівень ЛГ у 1,14 раза ( $p<0,05$ ), ФСГ – у 1,16 ( $p<0,01$ );  $E_2$  – у 1,15 ( $p<0,01$ ), менша концентрація Т у 1,26 ( $p<0,01$ ) раза, більше співвідношення  $E_2/P_4$  в 4,60 раза ( $p<0,01$ ), підвищений ТТГ у 1,20 раза ( $p<0,01$ ), а на 22-й день МЦ відмічається підвищений вміст  $E_2$  у 1,21 раза ( $p<0,01$ ), нижча концентрація  $P_4$  у 1,35 раза ( $p<0,01$ ) і більший коефіцієнт  $E_2/\Pi$  в 2,85 ( $p<0,01$ ) раза. Для безплідних пацієнток з НГЕ на тлі надмірної маси тіла характерний більший рівень інсуліну в 1,33 раза ( $p<0,01$ ), індексу НОМА – в 1,42 ( $p<0,01$ ), інсулінорезистентність розвивається частіше в 1,81 ( $p<0,01$ ) раза.

У жінок з НГЕ та надмірною та нормальною масою тіла реєструється підвищення рівнів лептину відповідно в 4,43 раза ( $p<0,01$ ) і в 4,14 раза ( $p<0,01$ ) на тлі зниження адипонектину в 1,75 раза ( $p<0,01$ ) і в 1,56 раза ( $p<0,01$ ). Існує пряма кореляція рівнів лептину з індексом інсулінорезистентності ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ).

У здорових жінок рівень адипонектину в сироватці периферичної крові зворотно корелює з ІМТ ( $r=-0,68$ ,  $p<0,05$ ), тоді як при НГЕ продукція адипонектину не корелює з ІМТ, але встановлена вірогідна зворотна залежність з величиною індексу інсулінорезистентності НОМА ( $r=-0,67$ ,  $p<0,05$ ) та рівнем інсуліну ( $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ).

*Матеріали розділу представлені у друкованих працях:*

1. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від

маси тіла. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.2021;2(48):56-64 [279].

2. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Рівні ліпокінів у безплідних пацієнок з неатиповою гіперплазією ендометрія та ожирінням. Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 21-22 лютого, м. Чернівці. Медуніверситет, 2019:98-100 [280].

3. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Стан гормонально-метаболических процесів у жінок репродуктивного впливу з ожирінням та з гіперпластичними процесами ендометрія. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 року. За редакцією ММ Корди, СМ Геряк, МІ Шведа. Тернопіль: Підручники та посібники, 2020. С. 55-56 [281].

## РОЗДІЛ 6

### МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ПАЦІЄНТОК З КОМПЛЕКСНОЮ НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МАСИ ТІЛА

#### 6.1. Хронологічна відповідність морфофункціональних змін ендометрія дню і фазі менструального циклу

Для оцінки морфофункціонального стану ендометрія безплідних пацієнток з комплексною НГЕ гістологічно досліджено 118 зскрібків слизової оболонки матки, отримані під час гістероскопії на 22-й день МЦ, а також біоптати ендометрія 30 здорових жінок групи К2.

При дослідженні зскрібків ендометрія пацієнток групи з комплексною НГЕ відзначали наявність різко вираженої вогнищевої або дифузної проліферації епітелію залоз (рис. 6.1).

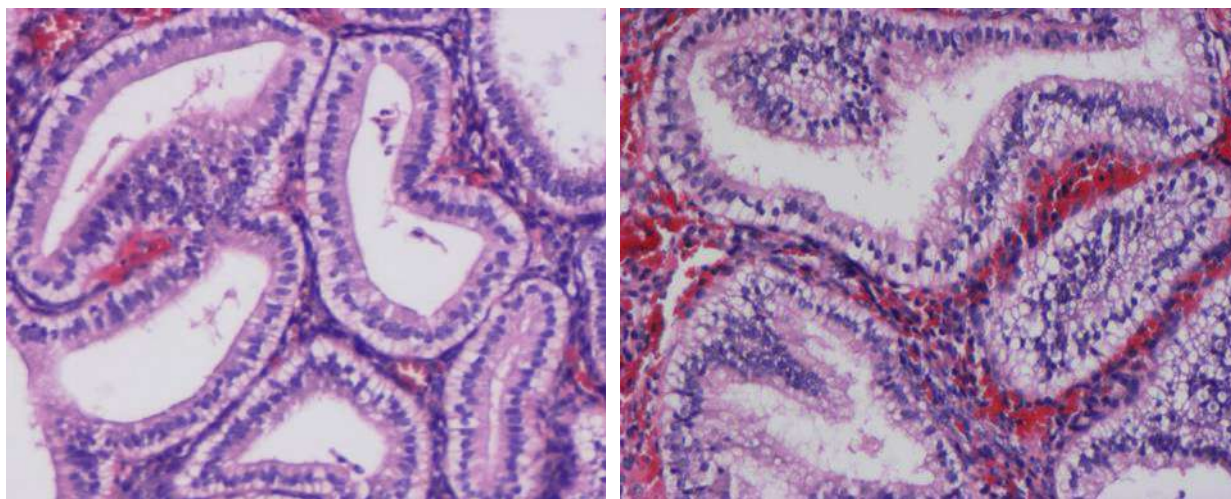


Рисунок 6.1 – Комплексна НГЕ у безплідних пацієнток. А – ендометрій без повноцінних секреторних змін, хронологічно відповідних 22-ому дню МЦ; Б – ендометрій з повноцінними секреторними змінами, хронологічно відповідними 22-ому дню МЦ: наявність багат шарових епітеліальних сосочкових структур, що вдаються в просвіт залоз. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.  $\times 60$  (А),  $\times 100$  (Б).

Залози були збільшені в кількості, розташовані тісно, місцями "спинка до спинки", мали химерну, розгалужену форму, проте, інвазія епітелію в підлеглу строму була відсутня, залози були чітко відмежовані одна від одної. Просвіт ряду залоз був звужений, неправильної форми (див. рис. 6.1А).

В окремих випадках спостерігали багаторядні сосочкові структури, котрі вдаються в просвіт залоз, і структури типу "залоза в залозі", що є ознаками розгалуження і брунькування залоз (див. рис. 6.1Б). В епітеліоцитах відзначали наявність поодиноких фігур мітозу, виражену багатосаровість залозистих клітин.

У 63,51 % (47) безплідних пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла та у 34,09 % (15) з нормальним ІМТ спостерігали неповноцінні секреторні зміни ендометрія, хронологічно невідповідні 22-ому дню МЦ за критеріями R.W. Noyes [110] і О.И. Топчиевой [276] (СШ 3,37 [1,54-7,36]).

Повноцінні секреторні зміни ендометрія, хронологічно відповідні 22-ому дню МЦ (див. рис. 6.1 Б) за вказаними критеріями R.W. Noyes і О. И. Топчиевой спостерігали у 36,49 % (27) пацієток групи А і у 65,91 % (29) групи Б (СШ 0,30 [0,14-0,65]) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Хронологічна відповідність секреторних змін ендометрія у обстежених жінок критеріям R.W. Noyes [110] і О.И. Топчиевой [276], n (%)

| Група   | Хронологічно невідповідні секреторні перетворення на 22-й день МЦ | Хронологічно відповідні секреторні перетворення на 22-й день МЦ |
|---|---|---|
| А, n=74   | 47 (63,51) <sup>к,б</sup>   | 27 (36,49) <sup>к,б</sup>                                       |
| О, n=34   | 22 (64,71) <sup>к</sup>   | 12 (35,29) <sup>к</sup>   |
| П, n=40   | 25 (62,50) <sup>к</sup>   | 15 (37,50) <sup>к</sup>   |
| Б, n=44   | 15 (34,09) <sup>к,а</sup>   | 29 (65,91) <sup>к,а</sup>                                       |
| К2, n=30  | 0(0,00)   | 30(100)   |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05). |   |   |

У жінок з НГЕ і з надмірною масою тіла секреторні зміни ендометрія, хронологічно невідповідні 22-ому дню МЦ зустрічалися частіше, ніж хронологічно відповідні, у 1,74 раза ( $p < 0,01$ ; СШ 3,03 [1,55-5,92]), а у жінок з НГЕ і нормальним ІМТ – рідше у 1,93 раза ( $p < 0,01$ ; СШ 0,27 [0,11-0,65]).

#### *Заклучення*

При комплексній НГЕ та безплідді повноцінні секреторні зміни в ендометрії, хронологічно відповідні 22-ому дню МЦ за критеріями R.W. Noyes і О. И. Топчиевой, у жінок з надмірною масою тіла зустрічаються рідше, ніж у жінок з нормальним ІМТ у 1,81 раза (СШ 0,30 [0,14-0,65]), тоді як невідповідні зміни – частіше у 1,86 раза (СШ 3,37 [1,54-7,36]).

У безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла секреторні зміни ендометрія, хронологічно невідповідні 22-ому дню МЦ реєструються частіше, ніж хронологічно відповідні, у 1,74 раза (СШ 3,03 [1,55-5,92]), а у жінок з НГЕ і нормальним ІМТ – рідше у 1,93 раза (СШ 0,27 [0,11-0,65]).

Розподіл хронологічно відповідних і невідповідних секреторних перетворень в ендометрії за критеріями R.W. Noyes і О. И. Топчиевой в групах О і П був гомогенним.

## **6.2. Формування піноподій у люмінальному епітелії в період передбачуваного вікна імплантації**

Проведення СЕМ зразків ендометрія від жінок з комплексною НГЕ показало порушення рецептивності ендометрія, яке проявлялося відхиленнями у розвитку піноподій (табл. 6.2), їх мікроворсинок (табл. 6.3), появою циліарних клітин в період передбачуваного вікна імплантації у всіх групах пацієнток з комплексною НГЕ (табл. 6.2, табл. 6.3, табл. 6.4).

Таблиця 6.2 – Характер піноподій в ендометрії обстежених жінок на L+8 день МЦ за ступенем розвитку та розмірами, n (%)

| Група   | Піноподії, що розвиваються | Розвинені піноподії    | Піноподії, що регресують | Піноподії дрібних розмірів | Піноподії середніх розмірів | Піноподії крупних розмірів |
|---|----------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| А, n=74   | 72 (97,30) <sup>к,б</sup>  | 8 (10,81) <sup>к</sup> | 4 (5,41)                 | 63 (85,14) <sup>к</sup>    | 45 (60,81) <sup>к</sup>     | 5 (6,76) <sup>к,б</sup>    |
| О, n=34   | 33 (97,06) <sup>к</sup>    | 5 (14,71) <sup>к</sup> | 3 (8,82)                 | 30 (88,24) <sup>к</sup>    | 22 (64,71) <sup>к</sup>     | 3 (8,82) <sup>к</sup>      |
| П, n=40   | 39 (97,50) <sup>к</sup>    | 3 (7,50) <sup>к</sup>  | 1 (2,50)                 | 33 (82,50) <sup>к</sup>    | 23 (57,50) <sup>к</sup>     | 2 (5,00) <sup>к</sup>      |
| Б, n=44   | 33 (75,00) <sup>к,а</sup>  | 9 (20,45) <sup>к</sup> | 4 (9,09)                 | 34 (77,27) <sup>к</sup>    | 29 (65,91) <sup>к</sup>     | 9 (20,45) <sup>к,а</sup>   |
| К2, n=30  | 2 (6,67)                   | 27 (90,00)             | 3 (10,00)                | 3 (10,00)                  | 5 (16,67)                   | 30 (100)                   |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05); 3. У різних ділянках біоптатів ендометрія могли зустрічатися різні форми піноподій. |                            |                        |                          |                            |                             |                            |

Таблиця 6.3 – Особливості формування піноподій в ендометрії обстежених жінок на L+8 день менструального циклу, n (%)

| Група  | Ділянки відсутності       | Різна форма               | Різні розміри             |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| А, n=74  | 52 (70,27) <sup>к,б</sup> | 66 (89,19) <sup>к,б</sup> | 63 (85,14) <sup>к,б</sup> |
| О, n=34  | 23 (67,65) <sup>к</sup>   | 31 (91,18) <sup>к</sup>   | 30 (88,24) <sup>к</sup>   |
| П, n=40  | 29 (72,50) <sup>к</sup>   | 35 (87,50) <sup>к</sup>   | 33 (82,50) <sup>к</sup>   |
| Б, n=44  | 19 (43,18) <sup>к,а</sup> | 21 (47,73) <sup>к,а</sup> | 28 (63,64) <sup>к,а</sup> |
| К2, n=30   | 1 (3,33)                  | 3 (10,00)                 | 2 (6,67)                  |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05); 3. У різних ділянках біоптатів ендометрія могли спостерігатися різні особливості формування піноподій. |                           |                           |                           |



Таблиця 6.4 – Чисельність мікрворсинок на люмінальному епітелії у обстежених жінок на L+8 день в залежності від кількості, n (%)

| Група     | Рясні                     | Помірна кількість | Мала кількість          |
|-----------|---------------------------|-------------------|-------------------------|
| А, n=74   | 47 (63,51) <sup>к,б</sup> | 17 (22,97)        | 8 (10,81) <sup>к</sup>  |
| О, n=34   | 22 (64,71) <sup>к</sup>   | 7 (20,59)         | 4 (11,76) <sup>к</sup>  |
| П, n=40   | 25 (62,50) <sup>к</sup>   | 10 (25,00)        | 4 (10,00) <sup>к</sup>  |
| Б, , n=44 | 18 (40,91) <sup>к,а</sup> | 13 (29,55)        | 10 (22,73) <sup>к</sup> |
| К2, n=30  | 1 (3,33)                  | 3 (10,00)         | 27 (90,00)              |

Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б ( $p < 0,05$ ); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено ( $p > 0,05$ ); 3. У різних ділянках біоптатів ендометрія могла зустрічатися різна кількість мікрворсинок.

Порівняно з фертильним контролем з нормальним ІМТ групи К2 у безплідних жінок з комплексною НГЕ і з надмірною масою тіла групи А відмічали підвищення зустрічальності піноподій, що розвиваються у 14,59 раза (СШ 504 [67,66-3754]); зниження наявності розвинених піноподій у 8,33 раза (СШ 0,014 [0,003-0,545]); збільшення числа піноподій дрібних і середніх розмірів у 8,51 (СШ 51,55 [13,31-199,61]) і в 3,65 раза (СШ 7.76 [2,67-22,57]); зменшення кількості випадків наявності піноподій крупних розмірів в 14,80 раза ( $p < 0,01$ ); збільшення випадків наявності великої кількості коротких, товстих мікрворсинок в 19,05 раза (СШ 50,49 [6,51-392]); зменшення числа спостережень малої кількості мікрворсинок у 8,33 раза (СШ 0,014 [0,003-0,055]). У безплідних жінок з НГЕ і з надмірною масою тіла порівняно з контролем у 21,08 раза (СШ 68,55 [8,78-535]) частіше в люмінальному епітелії реєстрували ділянки відсутності піноподій; у 8,92 раза (СШ 74,25 [18,30-301]) частіше – нерівномірність форми піноподій і у 12,77 раза (СШ 80,18 [16,67-385]) частіше – нерівномірність розмірів піноподій (див. табл. 6.2, табл. 6.3, табл. 6.4).

Порівняно з безплідними жінками з комплексною НГЕ та нормальною масою тіла групи Б у безплідних жінок з комплексною НГЕ та з надмірною масою тіла групи А реєстрували підвищення зустрічальності піноподій, що розвиваються у 1,30 рази (СШ 12,00 [2,52-57,22]); зменшення кількості випадків наявності піноподій крупних розмірів – в 3,03 рази (СШ 0,282 [0,879-0,905]); збільшення випадків наявності великої кількості коротких, товстих мікроворсинок – в 1,55 рази (СШ 2,51 [1,17-5,40]).

У безплідних жінок групи А порівняно з пацієнтками групи Б частіше у люмінальному епітелії реєстрували ділянки відсутності піноподій у 1,63 рази (СШ 3,11 [1,43-6,77]); частіше нерівномірність форми піноподій у 1,87 рази (СШ 1,87 [18,30-301]) і нерівномірність розмірів піноподій у 1,34 рази (СШ 9,04 [3,52-23,19]) (див. табл. 6.2, табл. 6.3, табл. 6.4, рис. 6.2).

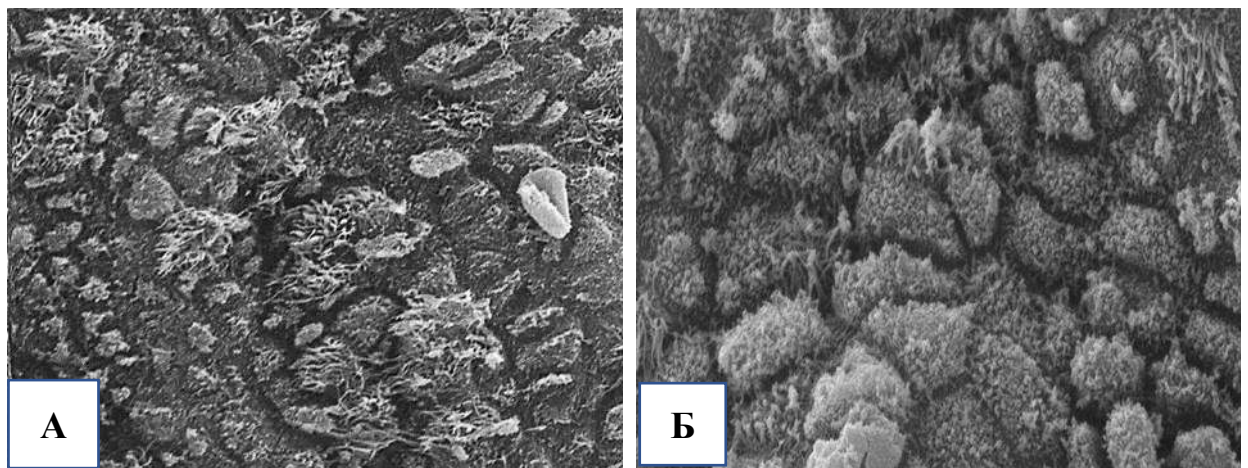


Рисунок 6.2 – СЕМ ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації: відставання та десинхронізація розвитку, мозаїцизм форми та розмірів, ділянки відсутності піноподій, безліч коротких, товстих мікроворсинок, наявність циліарних клітин: А – у жінки без хронологічної відповідності ендометрія дню МЦ і Б – у жінки з хронологічною відповідністю дню МЦ (Б). Шкала барів = 5 мкм.

Між групами О і П не виявлено особливостей розподілу піноподій в ендометрії жінок на L+8 день за ступенем розвитку та розмірами, особливостями формування та розподілом мікрворсинок.

### *Заклучення*

У безплідних жінок з комплексною НГЕ спостерігається зниження рецептивності ендометрія з відхиленнями у терміні розвитку, розмірах, формі, розподілі та кількості піноподій та їх мікрворсинок, появою циліарних клітин. Надмірна вага тіла у безплідних жінок з комплексною НГЕ посилює порушення рецептивності ендометрія, які притаманні ГЕ, що проявляється більшою затримкою розвитку піноподій, тобто більшим зміщенням вікна імплантації, збільшенням варіабельності форми, розмірів і кількості піноподій, більш вираженою десинхронізацією їх розвитку, збільшенням чисельності коротких, товстих мікрворсинок та циліарних клітин.

### **6.3. Експресія рецепторів естрогенів- $\alpha$ і рецепторів прогестерону**

При вивченні вмісту рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації виявлено, що у контрольній групі кількість імунореактивних клітин до МАТ до ER- $\alpha$  в залозах варіювала від 7,01 % до 21,20 %, в стромі – від 24,49 % до 97,20 % і в середньому склала відповідно  $(14,68 \pm 0,65)$  % і  $(51,19 \pm 3,36)$  %; до PR – в залозах коливалася від 10,60 % до 29,78%, в стромі – від 38,20 % до 96,70 % і в середньому дорівнювала відповідно  $(24,16 \pm 0,81)$  % і  $(61,56 \pm 2,87)$  % (табл. 6.5).

Таблиця 6.5 – Експресія ER- $\alpha$  і PR в ендометрії у безплідних пацієнток з НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації

| Група   | Кількість імунореактивних клітин до МАТ, М $\pm$ SE, % |                                 |                                 |                               |
|---|--|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|   | до ER- $\alpha$  |                                 | до PR                           |                               |
|   | залози   | строма                          | залози                          | строма                        |
| А, n=74   | 48,51 $\pm$ 3,45 <sup>к,б</sup>                        | 35,36 $\pm$ 2,43 <sup>к,б</sup> | 53,54 $\pm$ 3,04 <sup>к,б</sup> | 38,79 $\pm$ 2,47 <sup>к</sup> |
| О, n=34   | 51,38 $\pm$ 4,84 <sup>к</sup>                          | 36,61 $\pm$ 3,35 <sup>к</sup>   | 56,95 $\pm$ 4,38 <sup>к</sup>   | 41,75 $\pm$ 3,62 <sup>к</sup> |
| П, n=40   | 46,08 $\pm$ 4,91 <sup>к</sup>                          | 34,29 $\pm$ 3,51 <sup>к</sup>   | 50,64 $\pm$ 4,22 <sup>к</sup>   | 36,28 $\pm$ 3,37 <sup>к</sup> |
| Б, n=44   | 18,57 $\pm$ 3,45 <sup>к,а</sup>                        | 15,52 $\pm$ 2,07 <sup>к,а</sup> | 44,25 $\pm$ 3,34 <sup>к,а</sup> | 35,98 $\pm$ 3,04 <sup>к</sup> |
| К2, n=30  | 14,68 $\pm$ 0,65 <sup>к</sup>                          | 51,19 $\pm$ 3,36 <sup>к</sup>   | 24,16 $\pm$ 0,81                | 61,56 $\pm$ 2,87              |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05). |  |                                 |                                 |                               |

При комплексній НГЕ у безплідних пацієнток групи А з надмірною масою тіла кількість імунореактивних клітин до МАТ к ER- $\alpha$  в залозах варіювала від 0,00 % до 77,70 %, в стромі – від 0,00 % до 61,40 % і в середньому склала відповідно (48,51 $\pm$ 3,45) % (p<0,01) і (35,36 $\pm$ 2,43) % (p<0,01) проти (14,68 $\pm$ 0,65) % і (51,19 $\pm$ 3,36) % в контролі; до PR – в залозах коливалася від 0,00 % до 88,00 %, в стромі – від 0,00 % до 66,00 % і в середньому дорівнювала відповідно (53,54 $\pm$ 3,04) % (p<0,01) і (38,79 $\pm$ 2,47) % (p<0,01) проти (24,16 $\pm$ 0,81) % і (61,56 $\pm$ 2,87) % в контролі (див. табл. 6.5).

Найбільш характерним типом експресії стероїдних рецепторів при комплексній НГЕ було переважання чисельності ER- $\alpha$  і PR в залозах порівняно зі стромою (рис. 6.3).

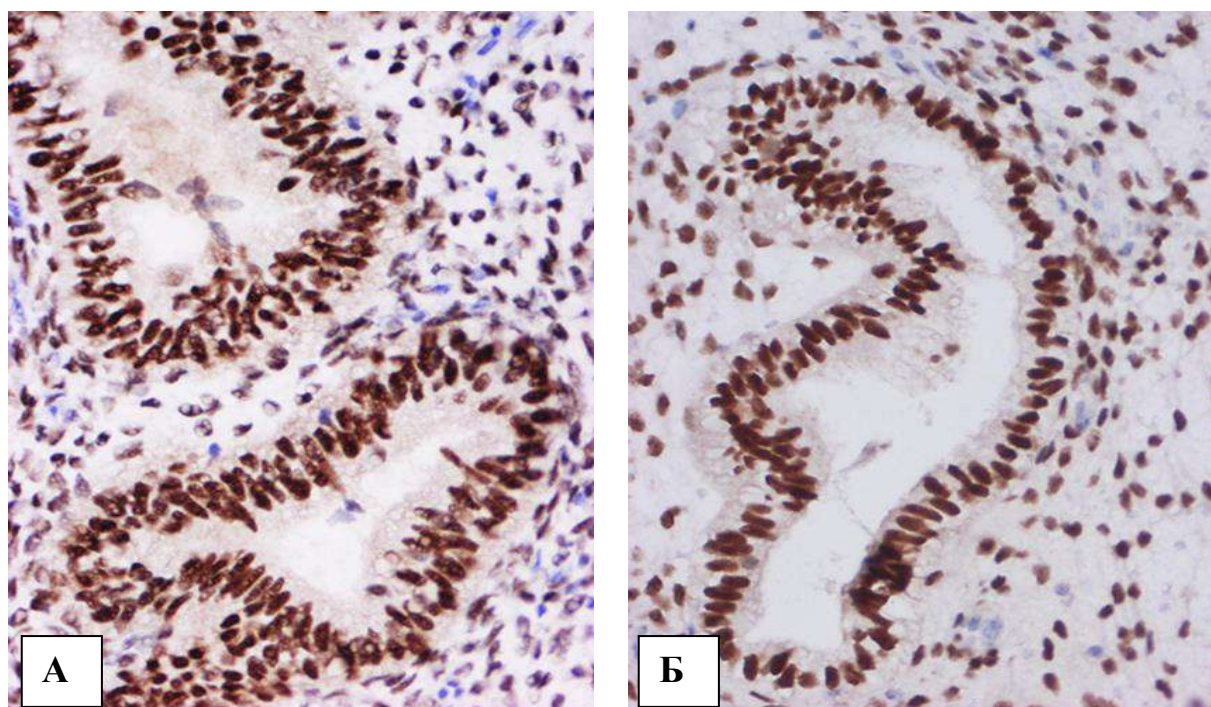


Рисунок 6.3 – Переважання експресії ER- $\alpha$  (А) і PR (Б) в залозах порівняно з експресією в стромі при комплексній НГЕ у безплідних пацієнток з надмірною масою тіла. ІГХ-зabarвлення МАТ до ER- $\alpha$  і PR. Зб.  $\times 150$ .

У кожної окремої пацієнтки спостерігалися індивідуальні особливості експресії стероїдних рецепторів в ендометрії (рис. 6.4, рис. 6.5). У 12,16 % (9) випадків у групі А і у 15,91 % (7) випадків у групі Б спостерігали виражене порушення стану рецепторного апарату з відсутністю або слідами імунозabarвлення ER- $\alpha$  і PR в залозах і в стромі (див. рис. 6.4 Г, рис. 6.5 Г).



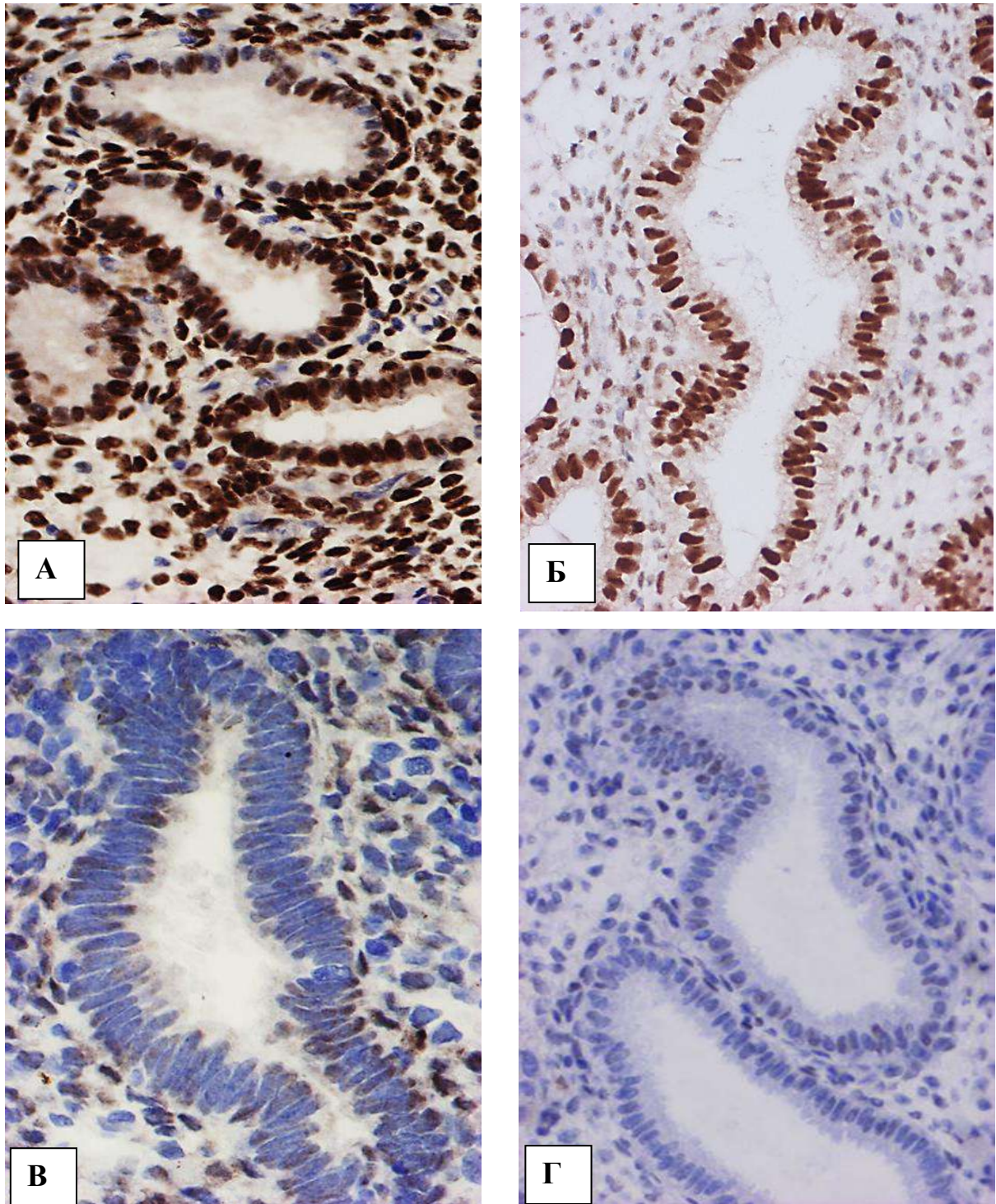


Рисунок 6.4 – Варіабельність експресії ER- $\alpha$  в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ: А – інтенсивна експресія в залозах і в стромі ендометрія; Б – підвищена експресія в залозах і низька в стромі ендометрія; В – сліди експресії в залозах, помірна експресія в стромі; Г – відсутність експресії в залозах і в стромі ендометрія. ІГХ-зabarвлення МАТ до ER- $\alpha$ . Зб.  $\times 300$  (А і В),  $\times 150$  (Б і Г),



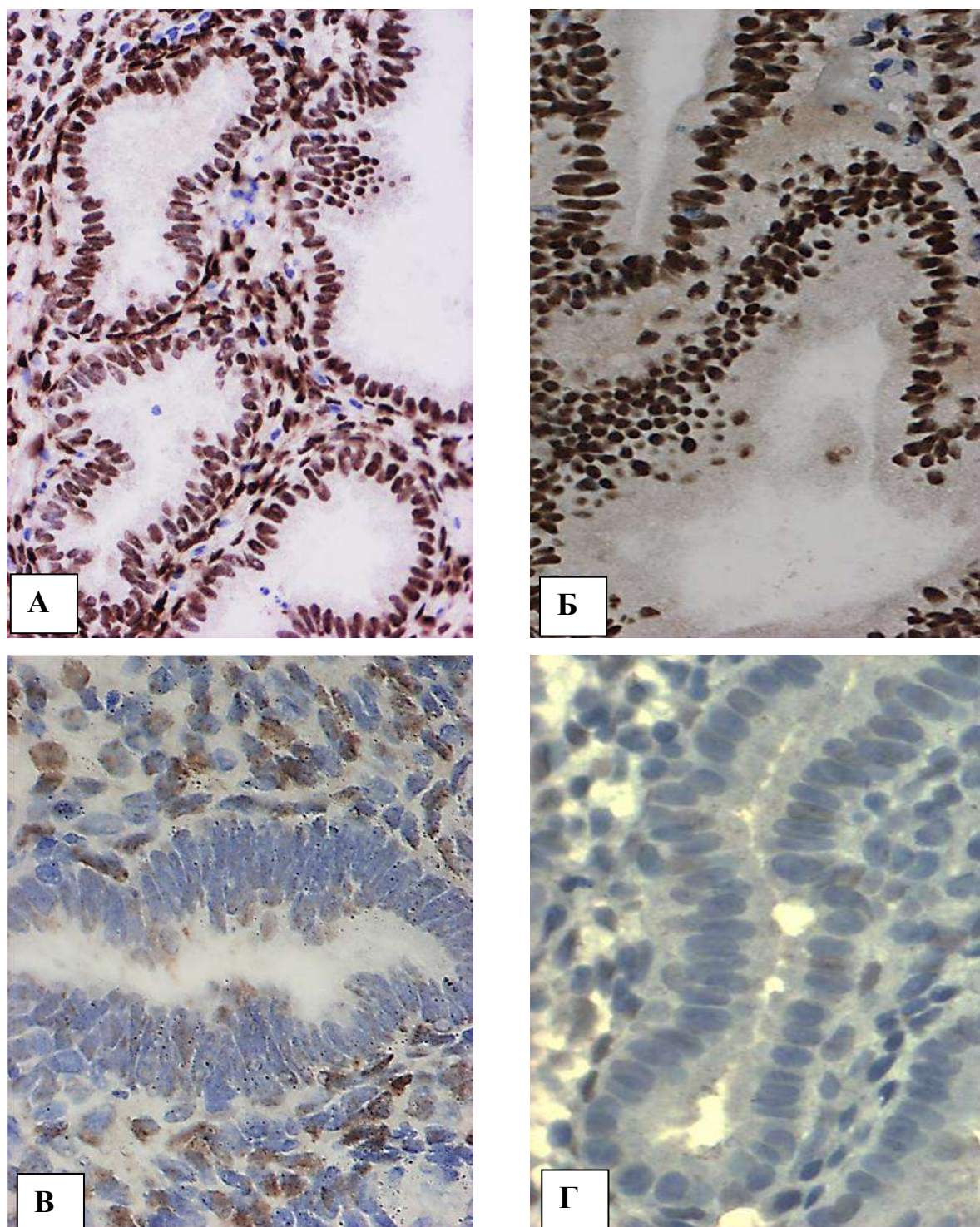


Рисунок 6.5 – Варіабельність експресії PR в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ: А – інтенсивна експресія в залозах і в стромі ендометрія; Б – підвищена експресія в залозах і сліди в стромі ендометрія; В – сліди експресії в залозах, помірна експресія в стромі; Г – відсутність експресії в залозах і в стромі ендометрія. ІГХ-зabarвлення МАТ до PR. Зб.  $\times 150$  (А і Б),  $\times 300$  (В і Г).

Кількість імунореактивних клітин до МАТ до ER- $\alpha$  в залозах і стромі у пацієнток з НГЕ і з надмірною масою тіла була більше за таку у жінок з НГЕ і нормальним ІМТ: у залозах в 2,61 раза ((48,51 $\pm$ 3,45) % проти (18,57 $\pm$ 3,45) %,  $p < 0,01$ ) і у стромі – в 2,28 рази ((35,36 $\pm$ 2,43) % проти (15,52 $\pm$ 2,07) %,  $p < 0,01$ ); PR у залозах – у 1,21 раза ((53,54 $\pm$ 3,04) % проти (44,25 $\pm$ 3,34) %,  $p < 0,01$ ). Кількість імунореактивних клітин до МАТ до PR в стромі не демонструвала залежності від маси тіла пацієнток.

Більш інтенсивно у жінок з НГЕ, як і в контролі, в період передбачуваного вікна імплантації забарвлювалися рецептори PR. IRS в залозах ендометрія у групах А і Б дорівнював для ER- $\alpha$  (48,51 $\pm$ 3,45) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (18,57 $\pm$ 3,45) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (15,00 $\pm$ 0,32) ум. од. в контролі; для PR – (81,34 $\pm$ 6,54) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (55,60 $\pm$ 5,03) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (24,99 $\pm$ 0,63) ум. од.; відповідно в стромі для ER- $\alpha$  – (42,98 $\pm$ 3,53) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (15,52 $\pm$ 2,07) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (60,03 $\pm$ 1,29) ум. од., а для PR – (70,70 $\pm$ 5,36) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (44,84 $\pm$ 4,41) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (155,96 $\pm$ 2,31) ум. од. (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – IRS стероїдних рецепторів в ендометрії у безплідних пацієнток з комплексною НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації,  $M \pm SE$ , в ум. од.

| Група  | IRS ER- $\alpha$                |                                 | IRS PR                          |                                 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|  | залози                          | строма                          | залози                          | строма                          |
| А, n=74  | 48,51 $\pm$ 3,45 <sup>к,б</sup> | 42,98 $\pm$ 3,53 <sup>к,б</sup> | 81,34 $\pm$ 6,54 <sup>к,б</sup> | 70,70 $\pm$ 5,36 <sup>к,б</sup> |
| О, n=34  | 51,38 $\pm$ 4,84 <sup>к</sup>   | 44,91 $\pm$ 5,11 <sup>к</sup>   | 91,66 $\pm$ 9,96 <sup>к</sup>   | 76,00 $\pm$ 8,09 <sup>к</sup>   |
| П, n=40  | 46,08 $\pm$ 4,91 <sup>к</sup>   | 41,34 $\pm$ 4,91 <sup>к</sup>   | 72,57 $\pm$ 8,50 <sup>к</sup>   | 66,19 $\pm$ 7,17 <sup>к</sup>   |
| Б, n=44  | 18,57 $\pm$ 3,45 <sup>к,а</sup> | 15,52 $\pm$ 2,07 <sup>к,а</sup> | 55,60 $\pm$ 5,03 <sup>к,а</sup> | 44,84 $\pm$ 4,41 <sup>к,а</sup> |
| К2, n=30   | 15,00 $\pm$ 0,32                | 60,03 $\pm$ 1,29                | 24,99 $\pm$ 0,63                | 155,96 $\pm$ 2,31               |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К, А, Б ( $p < 0,05$ ); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено ( $p > 0,05$ ). |                                 |                                 |                                 |                                 |



IRS ER- $\alpha$  в залозах ендометрія у групі А і у групі Б статистично значимо перевищував аналогічний в групі К2 в 3,23 раза і 1,24 раза, а в стромі ендометрія був менший в 1,40 і 3,87 раза; IRS PR у групі А і у групі Б був статистично значимо більший за такий у групі К2 в залозах в 3,25 і 2,23 раза і менший в стромі ендометрія в 2,21 раза і в 3,48 раза (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Коефіцієнт співвідношення IRS для стероїдних рецепторів в ендометрії у безплідних пацієток з НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації до IRS для стероїдних рецепторів в ендометрії у здорових фертильних пацієток

| Група  | IRS ER- $\alpha$ при НГЕ/<br>IRS ER- $\alpha$ в контролі |                              | IRS PR при НГЕ/<br>IRS PR в контролі |                              |
|--|--|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|  | залози   | строма                       | залози                               | строма                       |
| А, n=74  | 3,23 $\pm$ 0,23 <sup>б</sup>                             | 0,72 $\pm$ 0,06 <sup>б</sup> | 3,25 $\pm$ 0,26 <sup>б</sup>         | 0,45 $\pm$ 0,03 <sup>б</sup> |
| О, n=34  | 3,43 $\pm$ 0,32  | 0,75 $\pm$ 0,09              | 3,67 $\pm$ 0,40                      | 0,49 $\pm$ 0,05              |
| П, n=40  | 3,07 $\pm$ 0,33  | 0,69 $\pm$ 0,08              | 2,90 $\pm$ 0,34                      | 0,42 $\pm$ 0,05              |
| Б, n=44  | 1,24 $\pm$ 0,23 <sup>а</sup>                             | 0,26 $\pm$ 0,03 <sup>а</sup> | 2,23 $\pm$ 0,20 <sup>а</sup>         | 0,29 $\pm$ 0,03 <sup>а</sup> |
| Примітки: 1. <sup>а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05). |  |                              |                                      |                              |

Збільшений ІМТ у пацієток групи А супроводжувався підвищенням IRS ER- $\alpha$  порівняно з аналогічним у групі Б в залозах у 2,61 раза (p<0,01) і в стромі у 2,77 раза (p<0,01); IRS PR – відповідно у 1,46 раза (p<0,01) і у 1,58 раза (p<0,01).

В окремих спостереженнях відзначалося нерівномірне імунозabarвлення стероїдних рецепторів в різних клітинах залоз і строми, а також осередкове забарвлення епітелію залоз з високою інтенсивністю в ділянках багат шаровості епітеліальних клітин при іноді повній відсутності забарвлення в залозах з однорядним епітелієм (рис. 6.6).

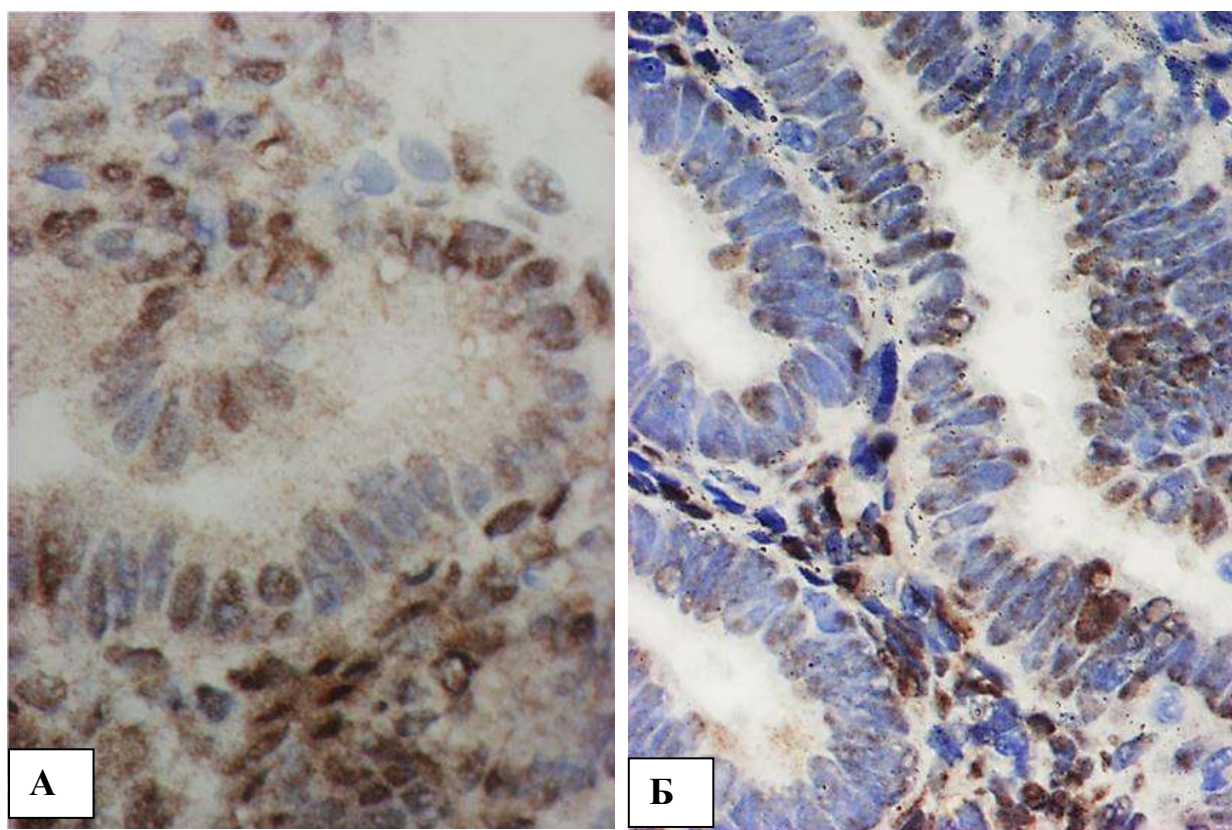


Рисунок 6.6 – Нерівномірність експресії ER- $\alpha$  (А) і PR (Б) в клітинах залозистого епітелію та стромі – від відсутності до помірної та вираженої. ІГХ-забарвлення МАТ до ER- $\alpha$  і PR. Зб.  $\times 300$ .

### *Заключення*

Кількість імунореактивних клітин до МАТ до ER- $\alpha$  в залозах і стромі у пацієнток з комплексною НГЕ і з надмірною масою тіла більше за таку у жінок з НГЕ і нормальним ІМТ: у залозах в 2,61 раза ((48,51 $\pm$ 3,45) % проти (18,57 $\pm$ 3,45) %,  $p < 0,01$ ) і у стромі – в 2,28 рази ((35,36 $\pm$ 2,43) % проти (15,52 $\pm$ 2,07) %,  $p < 0,01$ ); PR у залозах – у 1,21 раза ((53,54 $\pm$ 3,04) % проти (44,25 $\pm$ 3,34) %,  $p < 0,01$ ). Кількість імунореактивних клітин до МАТ до PR в стромі не демонструє залежності від маси тіла пацієнток.

IRS ER- $\alpha$  в залозах ендометрія у безплідних пацієнток з НГЕ і з надмірною масою тіла і осіб з НГЕ і нормальним ІМТ статистично значимо перевищував аналогічний у здорових плідних жінок в 3,23 раза і 1,24 раза, а в стромі ендометрія був менший в 1,40 і 3,87 раза; IRS PR відповідно був

статистично значимо більший в залозах в 3,25 і 2,23 рази і менший в стромі ендометрія в 2,21 рази і в 3,48 рази.

Рівень IRS стероїдних рецепторів при комплексній НГЕ у безплідних жінок широко варіює як у різних залозах, і в різних ділянках строми ендометрія, у різних пацієток. В окремих спостереженнях відзначається осередкове забарвлення епітелію залоз з високою інтенсивністю в ділянках багат шаровості епітеліальних клітин при іноді повній відсутності забарвлення в залозах з однорядним епітелієм. У 12,16 % пацієток з комплексною НГЕ і надмірною масою тіла та у 15,91 % жінок з комплексною НГЕ і нормальним ІМТ спостерігається виражене порушення стану рецепторного апарату ендометрія з відсутністю або слідами імунозабарвлення ER- $\alpha$  і PR.

Групи О і П не мали вірогідних відмінностей за експресією стероїдних рецепторів.

### **6.3. Експресія молекул імплантації в ендометрії**

Було досліджено експресію таких молекул імплантації як LIF та  $\alpha V\beta 3$ -інтегрини в період передбачуваного вікна імплантації.

LIF в ендометрії жінок контрольної групи виявлявся в цитоплазмі клітин ендометріальних залоз, з переважною локалізацією в апікальній та поверхневій частинах, іноді зустрічався в стромі. HScore LIF в ендометрії пацієток контрольної групи була у межах від 206,9 ум. од. до 302,2 ум. од. і в середньому склав  $(276,79 \pm 3,60)$  ум. од.

HScore LIF в ендометрії жінок з комплексною НГЕ з надмірною масою тіла варіював від 0,00 ум. од. до 314,89 ум. од., в середньому дорівнював  $(253,55 \pm 2,92)$  ум. од. і у осіб з НГЕ і нормальним ІМТ був від 202,27 ум. од. до 336,79 ум. од., що від такого в контрольній групі складало відповідно 91,19 % ( $p < 0,01$ ) і 92,80 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 6.7, табл. 6.8).



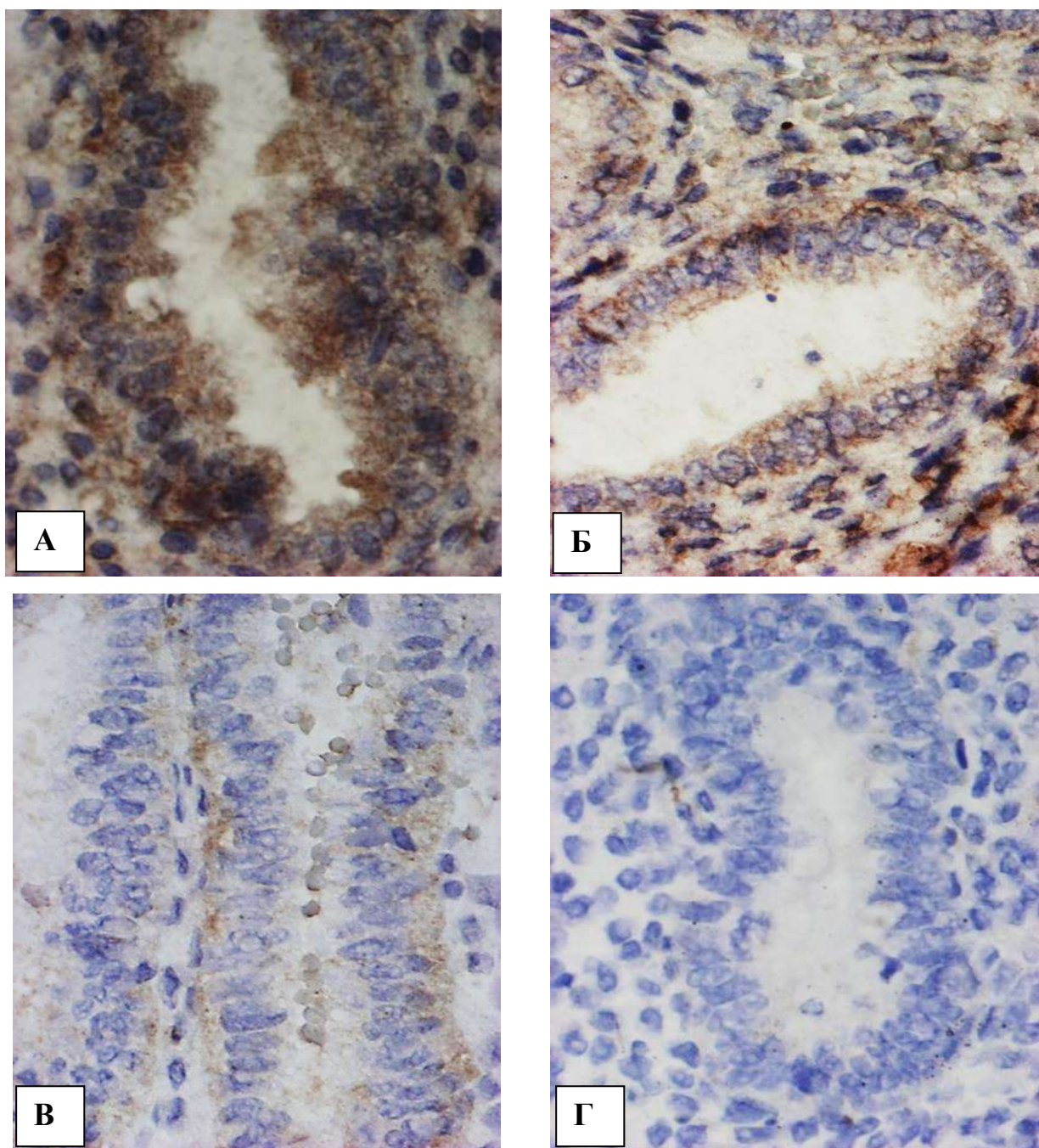


Рисунок 6.7 – Секреція LIF в ендометрії безплідних пацієнок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ: А – нерівномірна інтенсивна в залозах і помірна в стромі; Б – нерівномірна помірна в залозах і в стромі; В – нерівномірна слабка в залозах; Г – відсутність секреції. ІГХ забарвлення МАТ до LIF. Зб.  $\times 300$ .

Таблиця 6.8 – Показники імунореактивності LIF і  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у пацієток з НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації,  $M \pm SE$  в ум. од.

| Група  | Hscore LIF                     | Hscore $\alpha V\beta_3$ -інтегринів |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| А, n=74  | 253,55 $\pm$ 2,92 <sup>к</sup> | 269,58 $\pm$ 2,15 <sup>к</sup>       |
| О, n=34  | 251,10 $\pm$ 4,29 <sup>к</sup> | 267,55 $\pm$ 3,04 <sup>к</sup>       |
| П, n=40  | 255,63 $\pm$ 3,99 <sup>к</sup> | 271,31 $\pm$ 3,03 <sup>к</sup>       |
| Б, n=44  | 256,87 $\pm$ 4,31 <sup>к</sup> | 266,11 $\pm$ 3,07 <sup>к</sup>       |
| К2, n=30   | 278,48 $\pm$ 2,53              | 295,92 $\pm$ 2,78                    |
| Примітки: 1. <sup>к</sup> – статистично значима відмінність з групою К2 (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05). |                                |                                      |

Як видно з табл. 6.7, HScore LIF в ендометрії не залежав від маси тіла пацієток.

Слід відмітити, що інтенсивність імунозабарвлення МАТ до LIF переважно була нерівномірною (рис. 6.8).

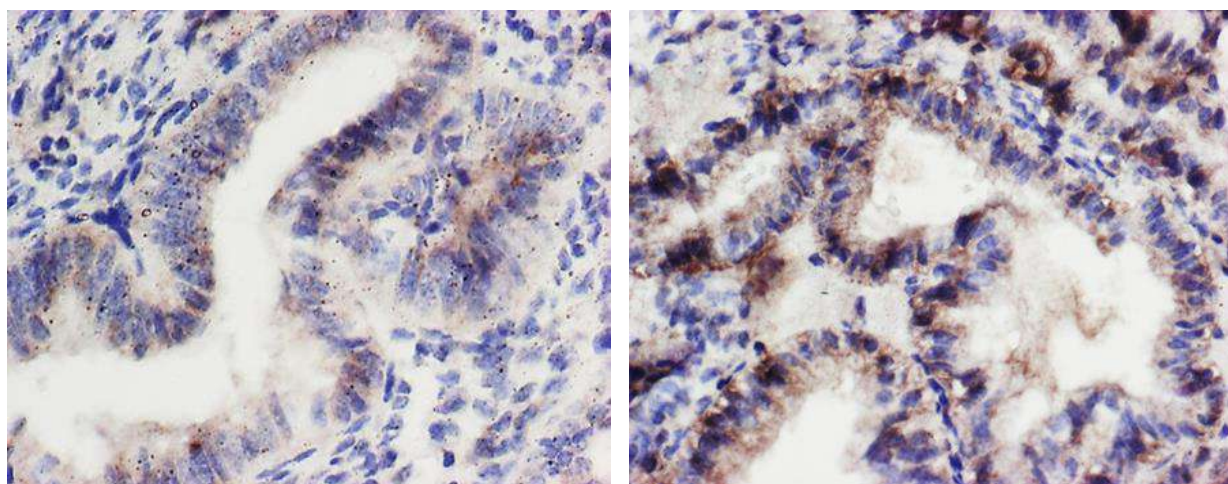


Рисунок 6.8 – Нерівномірна за наявністю та інтенсивністю експресія LIF в клітинах залоз ендометрія у безплідних жінок з комплексною НГЕ. ІГХ забарвлення МАТ до LIF. Зб.  $\times 300$ .

$\alpha V\beta_3$ -інтегрини у групі К2 реєструвалися в залозах, поверхневому



епітелії, в стромі і кровоносних судинах. HScore  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в контролі був у межах від 244,29 ум. од. до 323,12 ум. од. і в середньому склав  $(295,92 \pm 2,78)$  ум. од. (див. табл. 6.7).

HScore  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ з надмірною масою тіла варіював від 236,82 ум. од. до 312,19 ум. од., в середньому дорівнював  $(269,58 \pm 2,15)$  ум. од. і у осіб з комплексною НГЕ і нормальним ІМТ був від 214,32 ум. од. до 302,12 ум. од., в середньому сягав  $(266,11 \pm 3,07)$  ум. од., що від аналогічного рівня в контрольній групі складало відповідно 91,10 % ( $p < 0,01$ ) і 89,99 % ( $p < 0,01$ ). HScore  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії не залежав від маси тіла пацієток (рис. 6.9, рис. 6.10).

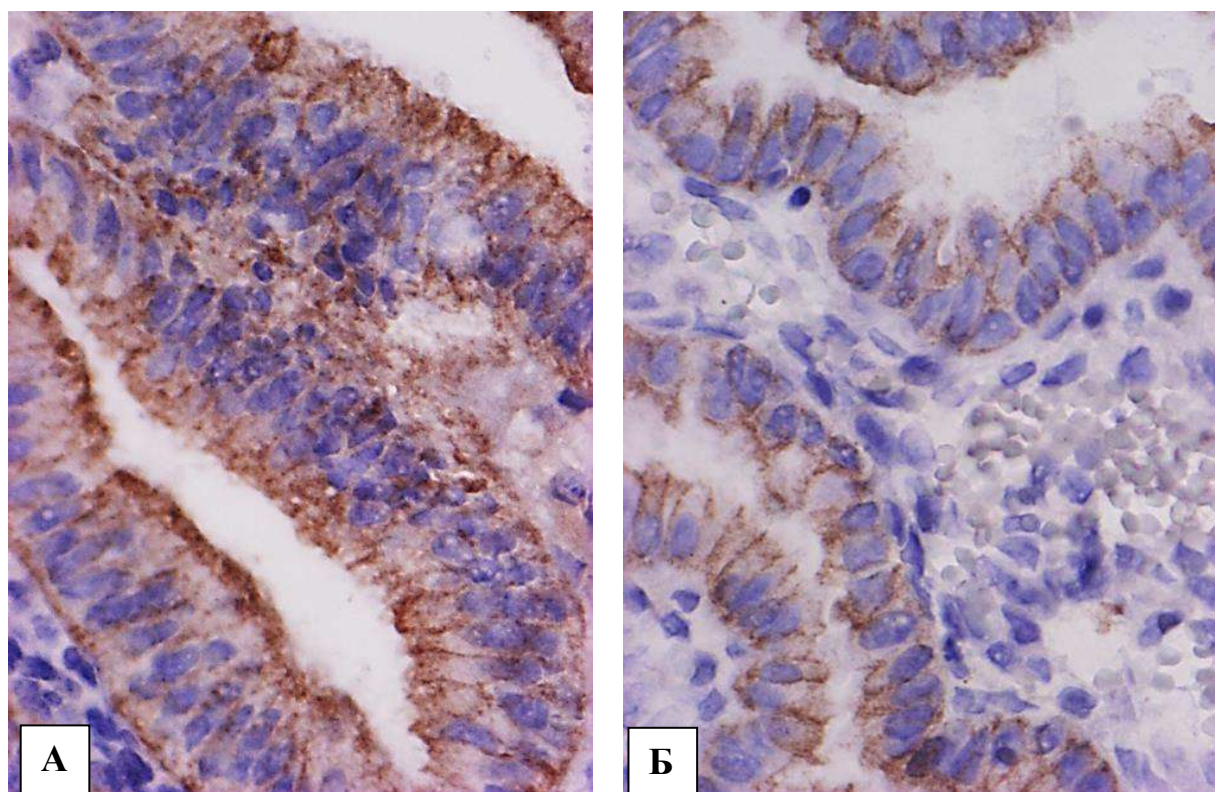


Рисунок 6.9 – Інтенсивна (А) та помірна (Б) експресія  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в базальних та апікальних відділах клітин залоз ендометрія у безплідних пацієток з комплексною НГЕ. ІГХ забарвлення МАТ до  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів. Зб.  $\times 300$ .

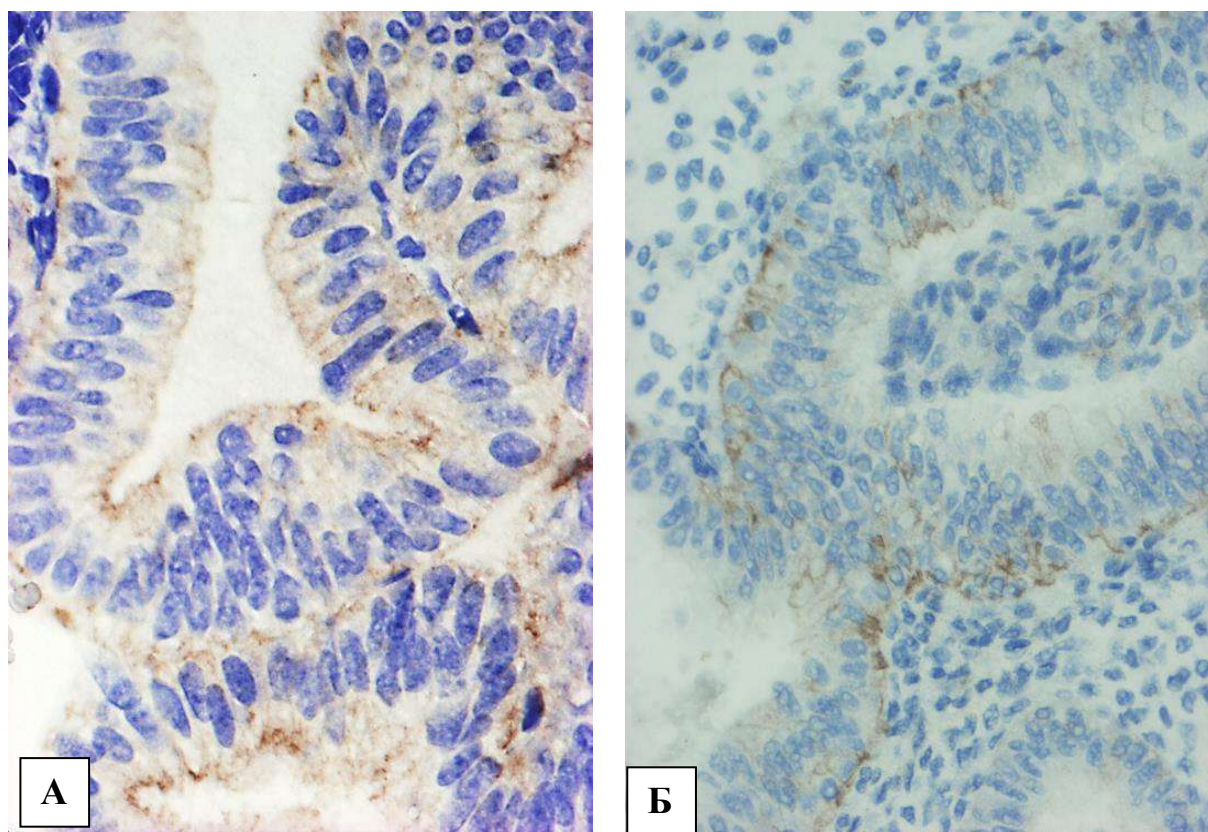


Рисунок 6.10 – Нерівномірна слабка експресія  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в базальних та апікальних відділах клітин залоз ендометрія (А) і слабка експресія  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів практично тільки в базальних відділах клітин залоз ендометрія (Б) у безплідних пацієнок з комплексною НГЕ. ІГХ забарвлення МАТ до  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів. Зб.  $\times 300$ .

Характерною рисою експресії  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії безплідних пацієнок з комплексною НГЕ в період очікуваного вікна імплантації була наявність різної інтенсивності секреції цих молекул між різними пацієнтками, у однієї і тієї ж пацієнтки, в різних залозах, в базальних та апікальних відділах клітин залоз ендометрія, в різних клітинах (рис. 6.11).



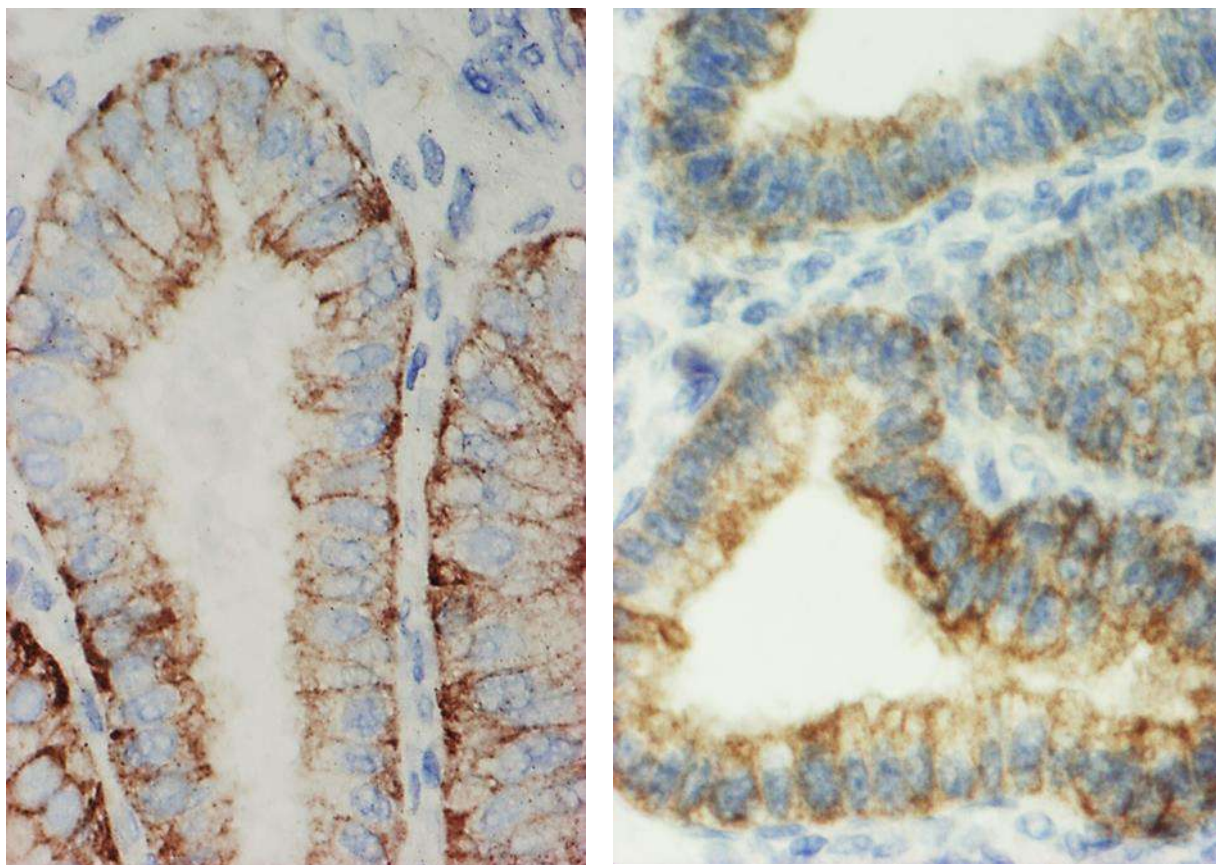


Рисунок 6.11 – Нерівномірна від слідів до високої інтенсивності секреції  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в базальних та апікальних відділах клітин залоз ендометрія у пацієток з НГЕ. ПГХ фарбування МАТ до  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів. Зб.  $\times 300$ .

### *Заклучення*

Експресія таких молекул імплантації, як LIF і  $\alpha V\beta 3$ -інтегрини, в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ в період вікна імплантації знижена і становить від контрольних показників відповідно 91,10 % ( $p < 0,01$ ) і 89,99 % ( $p < 0,01$ ). Не спостерігається відмінностей HScore LIF та  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії безплідних пацієток з комплексною НГЕ в залежності від їх маси тіла.

Групи О і П не мали вірогідних відмінностей за експресією молекул імплантації.



#### 6.4. Імунна реактивність ендометрія

Серед жінок контрольної групи кількість імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія варіювала від 2,21 ‰ до 9,56 ‰ і в середньому дорівнювала (7,18±41) ‰, CD16+ПКК варіювала від 0,20 ‰ до 3,05 ‰ і в середньому склала (0,88±0,15) ‰, коефіцієнт співвідношення CD16+ПКК/CD56+ПКК був (0,14±0,02) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9 – Показники імунної реактивності в стромі ендометрія на 22-й день МЦ у безплідних пацієнток з комплексною НГЕ, М±SE

| Група   | Кількість CD56+ПКК, ‰     | Кількість CD16+ПКК, ‰     | Коефіцієнт CD16+ПКК/ CD56+ПКК |
|---|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| А, n=74   | 50,78±2,35 <sup>к,б</sup> | 35,91±2,32 <sup>к,б</sup> | 0,69±0,04 <sup>к</sup>        |
| О, n=34   | 52,15±3,51 <sup>к</sup>   | 36,61±3,48 <sup>к</sup>   | 0,68±0,06 <sup>к</sup>        |
| П, n=40   | 49,61±3,19 <sup>к</sup>   | 35,32±3,14 <sup>к</sup>   | 0,70±0,05 <sup>к</sup>        |
| Б, n=44   | 63,60±3,63 <sup>к,з</sup> | 47,92±1,91 <sup>к,з</sup> | 0,75±0,02 <sup>к</sup>        |
| К2, n=30  | 7,18±0,41                 | 0,88±0,15                 | 0,14±0,02                     |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05). |                           |                           |                               |

При вивченні імунної реактивності ендометрія безплідних пацієнток з НГЕ зареєстровані вірогідні відмінності в залежності від маси тіла пацієнток. Встановлено, що кількість імунопозитивних CD56+ПКК при комплексній НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла варіювала від 18,03 ‰ до 142,41 ‰ і склала в середньому (50,78±2,35) ‰, а у безплідних жінок з нормальним ІМТ була у межах від 31,11 ‰ до 142,57 ‰ і в середньому сягала (63,60±3,63) ‰, тобто кількість імунопозитивних CD56+ПКК при комплексній НГЕ у безплідних жінок з нормальним ІМТ перевищувала аналогічний показник у безплідних жінок з надмірною масою тіла в 1,29 рази (p<0,01) (див. табл. 6.8, рис. 6.12).

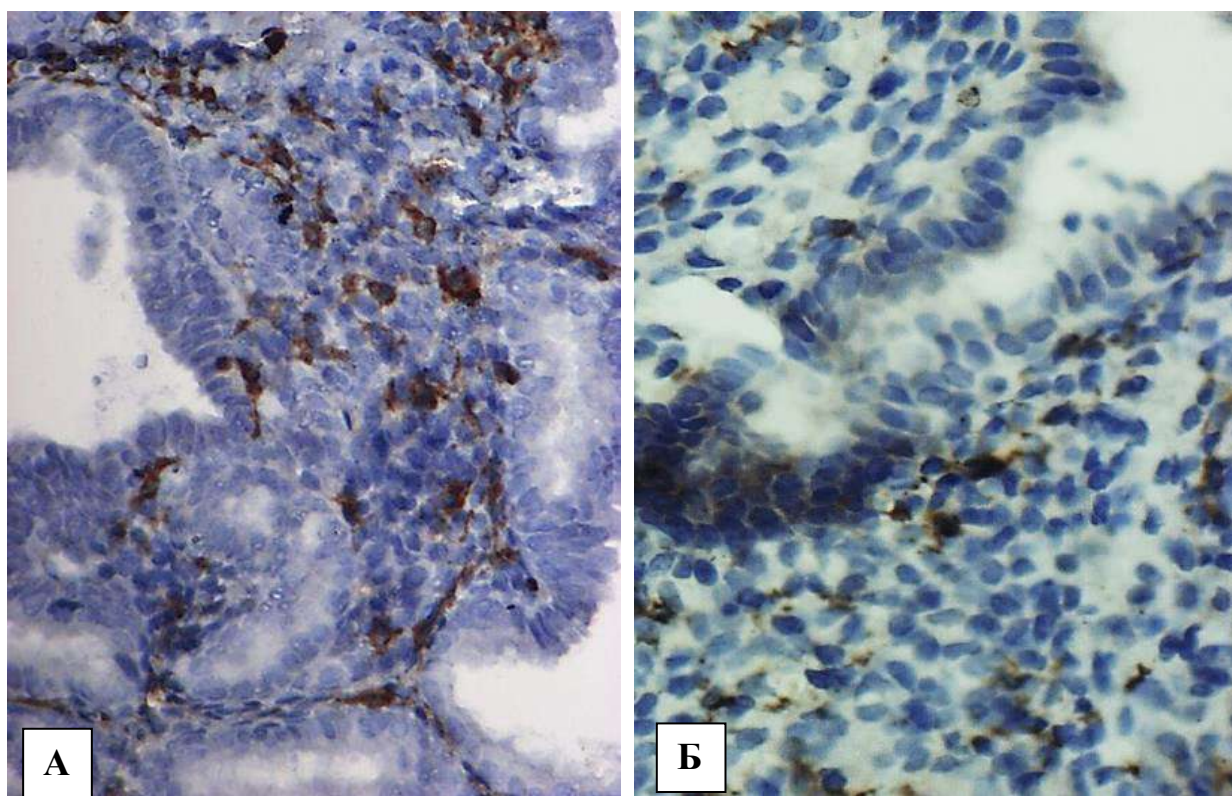


Рисунок 6.12 – Експресія CD56+ПКК в ендометрії у жінки з безпліддям та з комплексною НГЕ з нормальним ІМТ (А) і у пацієнтки з безпліддям та з комплексною НГЕ і надмірною масою тіла (Б) на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення з МАТ до CD56+. Зб.  $\times 150$ .

Число імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія у жінок групи А перевищувало аналогічне число у групі К2 в 7,07 раза ( $p < 0,01$ ), у групі Б – у 9,14 раза ( $p < 0,01$ ).

Кількість імунопозитивних CD16+ПКК при комплексній НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла варіювала від 5,00 % до 66,20 % і склала в середньому  $(35,91 \pm 2,32)$  %, а у безплідних жінок з НГЕ та нормальним ІМТ була у межах від 22,33 % до 71,10 % і в середньому склала  $(47,92 \pm 1,91)$  %, тобто кількість імунопозитивних CD16+ПКК при комплексній НГЕ у безплідних жінок з нормальним ІМТ перевищувала аналогічний показник у безплідних жінок з надмірною масою тіла в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ). Але число імунопозитивних CD16+ПКК в стромі ендометрія у жінок групи А перевищувало аналогічне число у групі К2 у 40,81 раза ( $p < 0,01$ ), у групі Б – у

54,55 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 6.8. рис. 6.13).

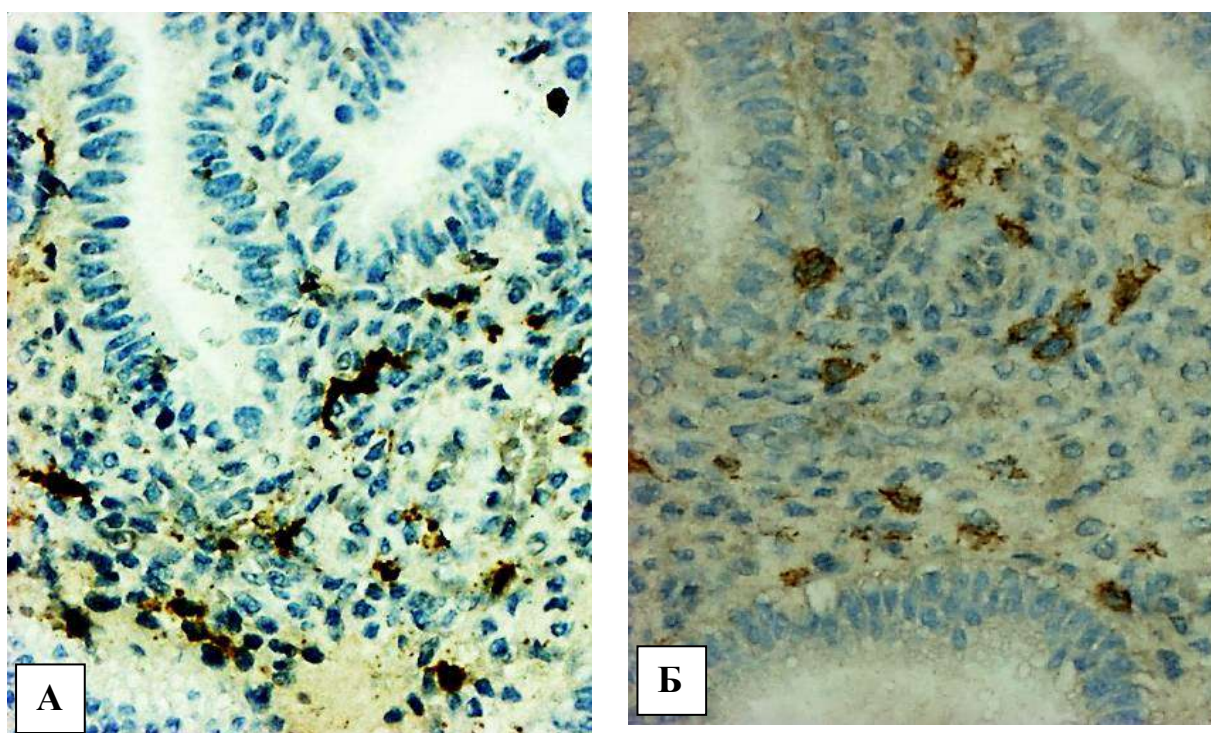


Рисунок 6.13 – Експресія CD16+ПКК у безплідної жінки з комплексною НГЕ і з нормальним ІМТ (А); у безплідної пацієнтки з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла (Б) на 22-й день МЦ. ІГХ-зabarвлення з МАТ до CD16+. 36.  $\times 150$ .

### *Заключення*

У безплідних жінок з комплексною НГЕ в ендометрії має місце надмірна активізація імунної реактивності, що характеризується підвищеною його інфільтрацією CD56+ПКК і CD16+ПКК, що може знижувати позитивний прогноз для настання вагітності. У той же час у когорті жінок з НГЕ і з надмірною масою тіла порівняно з пацієнтками з НГЕ і з нормальним ІМТ внаслідок системного хронічного запалення цитотоксичність НК-клітин знижується і вміст в ендометрії під час очікуваного вікна імплантації CD56+ПКК в 1,29 ( $p < 0,01$ ) раза і CD16+ПКК ( $p < 0,01$ ) в 1,33 раза менший.

Групи О і П були однорідними за інфільтрацією ендометрія CD56+ПКК і CD16+ПКК.

## 6.5. Стан проліферації та апоптозу

Клітинну проліферацію вивчали шляхом визначення асоційованого з проліферацією ядерного антигену Ki-67.

У жінок групи К2 під час очікуваного вікна імплантації експресія Ki-67 у стромі ендометрія варіювала від 0,00 % до 0,95 % і дорівнювала у середньому  $(0,28 \pm 0,07)$  %, а у залозах ендометрія знаходилася в межах в від 0,00 % до 0,53 % і у середньому була менше аналогічного значення у стромі у 5,60 раз (p<0,01) –  $(0,05 \pm 0,02)$  % (табл. 6.10).

Таблиця 6.10 – Кількість імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації у безплідних жінок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ (n, %)

| Група   | Кількість імунопозитивних клітин при ІГХ забарвленні МАТ до Ki-67 |                        |
|---|---|------------------------|
|   | Строма  | Залози                 |
| А, n=74   | $5,57 \pm 0,65^{к,б}$   | $16,52 \pm 1,80^{к,б}$ |
| О, n=34   | $5,94 \pm 0,96^к$   | $15,92 \pm 2,92^к$     |
| П, n=40   | $5,25 \pm 0,89^к$   | $17,04 \pm 2,25^к$     |
| Б, n=44   | $3,20 \pm 0,37^{к,а}$   | $10,76 \pm 1,82^{к,а}$ |
| К2, n=30  | $0,28 \pm 0,07$   | $0,05 \pm 0,02$        |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б (p<0,05); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено (p>0,05). |   |                        |

При комплексній НГЕ незалежно від ІМТ в ендометрії переважали проліферативні процеси в залозистому компартменті. У безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла в період передбачуваного вікна імплантації в стромі чисельність клітин в стані проліферації була від 0,00 % до 20,32 %, в середньому дорівнювала  $(5,57 \pm 0,65)$  %, була вище аналогічного показника у контролі в 19,64 раз (p<0,01), а в залозах варіювала від 0,00% до 54,26 %, в середньому складала  $(16,52 \pm 1,80)$  %, і була більше за таку в контролі – в 349,09



раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 6.9, рис. 6.14). У безплідних пацієток з комплексною НГЕ та нормальним ІМТ кількість стромальних клітин в стані проліферації варіювала від 0,00 % до 11,12 %, в середньому була  $(3,20 \pm 0,37)$  % і перевищувала аналогічний показник у контролі в 11,29 раза ( $p < 0,01$ ), а в залозах варіювала від 0,00% до 52,32 %, в середньому складала  $(10,76 \pm 1,82)$  %, і була більше за таку в контролі – в 227,29 раза ( $p < 0,01$ ). Кількість Ki-67 в стромі і залозах у пацієток групи А перевищувала аналогічну у групі Б в 1,74 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,54 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 6.9, рис. 6.14).

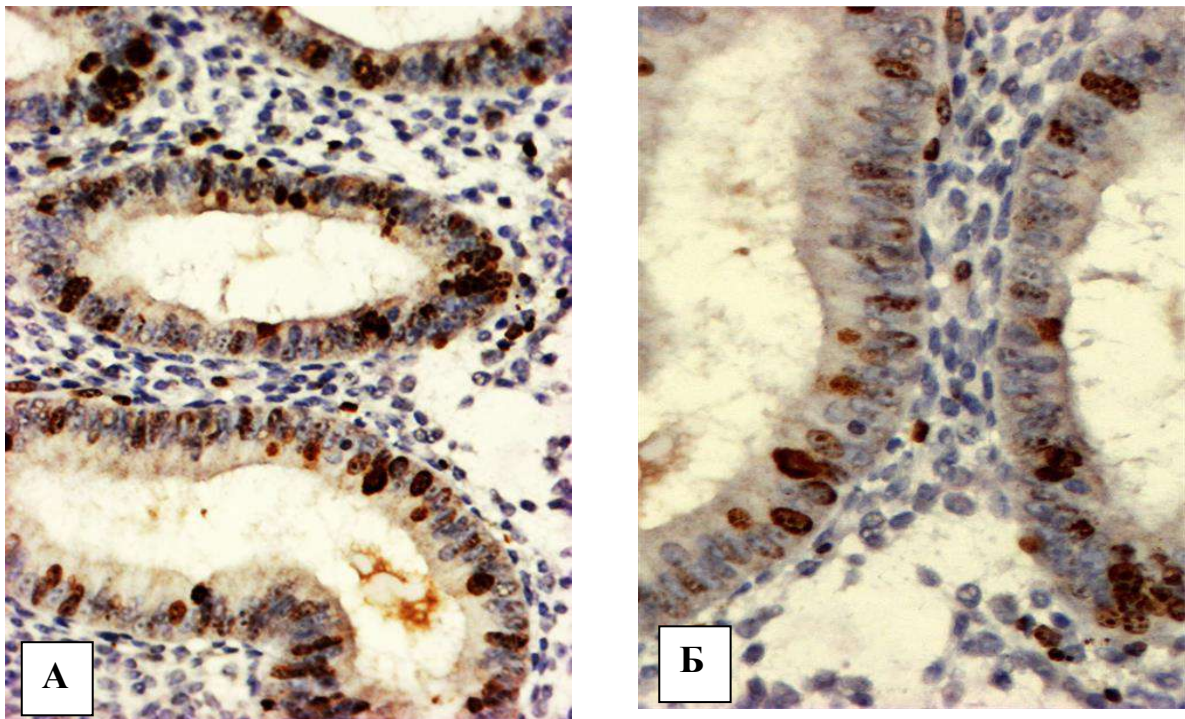


Рисунок 6.14 – Переважання експресії Ki-67 в епітелії залоз порівняно зі стромою при комплексній НГЕ на 22-й день МЦ: А – у жінки з надмірною масою тіла; Б – з нормальним ІМТ. ІГХ-зabarвлення з МАТ до Ki-67. Зб.  $\times 200$  (А),  $\times 400$  (Б).

Відмінною рисою ендометрія від пацієток з комплексною НГЕ була варіабельність експресії Ki-67 між окремими залозистими і стромальними клітинами, залозами, між різними ділянками стромы (рис. 6.15, рис. 6.16).

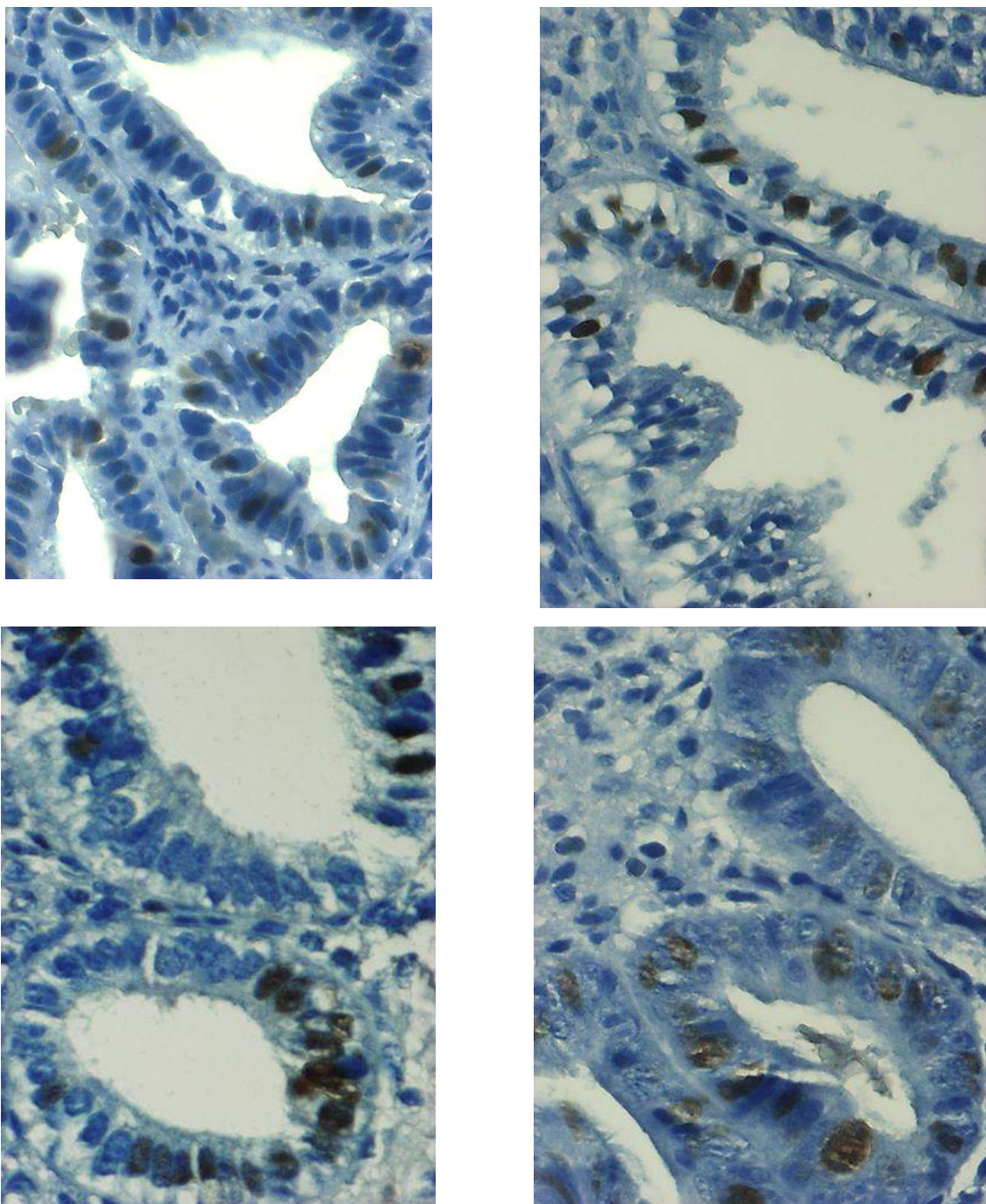


Рисунок 6.15 – Варіабельність наявності Ki-67 та інтенсивності імунозабарвлення Ki-67-позитивних клітин в межах однієї залози, різних залоз у пацієток з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб.  $\times 400$ .



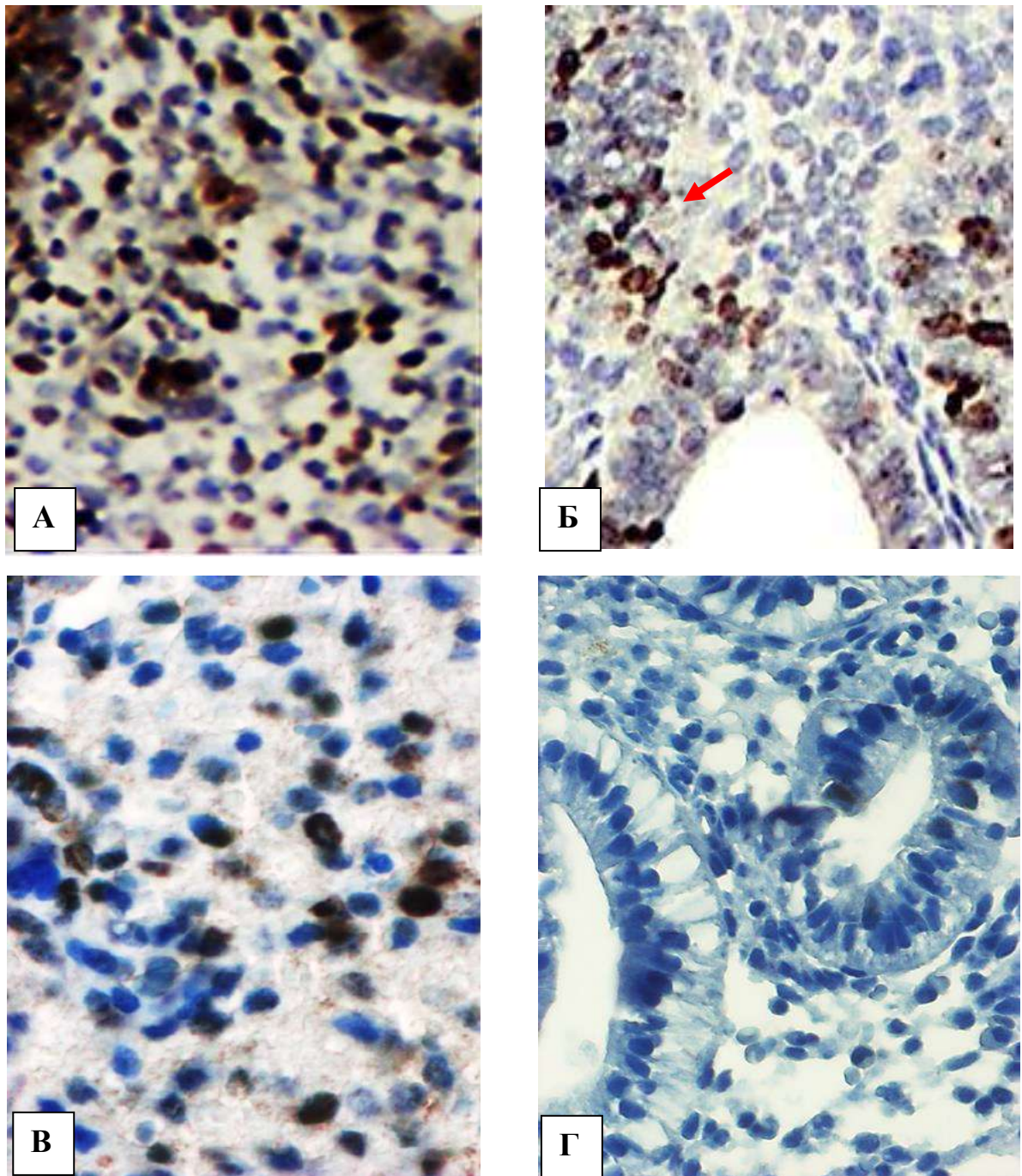


Рисунок 6.16 – Варіабельність наявності Ki-67 та інтенсивності імунозабарвлення Ki-67-позитивних клітин в окремих клітинах і ділянках стромы у пацієток з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ: наявність Ki-67-позитивних стромальних клітин в ендометрії від великої кількості (до  $\approx 50\%$ ) (А) до вогнищового їх скупчення (Б), помірної кількості (В) і відсутності (Г). ІГХ-забарвлення з МАТ до Ki-67. Зб.  $\times 150$  (А),  $\times 100$  (Б),  $\times 200$  (В, Г).

При оцінці процесів апоптозу проводили ІГХ дослідження експресії активної форми каспази-3, наявності клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу TUNEL-методом, експресії білка інгібітора апоптозу Bcl-2.

Відомо, що функціональна активація каспаз відіграє вирішальну роль у процесі апоптозу клітин. Активація каспаз є ключовим етапом у проміжних і термінальних стадіях програмованої клітинної смерті. Вони порушують структуру, реплікацію і репарацію ДНК, переривають сплайсинг, розривають ядерні структури. Ключовою ланкою каскадних апоптичних процесів, як правило, є каспаза-3.

Експресія каспази-3 в ендометрії жінок контрольної групи варіювала в стромі ендометрія від 232,47 ‰ до 398,58 ‰ і в середньому становила (327,43±9,55) ‰, в залозах – від 800,00 ‰ до 1020,20 ‰ і в середньому була вище порівняно з аналогічним показником в стромі в 2,88 раза ( $p>0,01$ ) – (943,54±13,33) ‰ (табл. 6.11).

Таблиця 6.11 – Імуногістохімічні показники апоптозу в ендометрії у безплідних жінок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ, М±SE

| Група   | Кількість імунопозитивних клітин при ІГХ забарвленні МАТ до каспази-3, ‰ |                             | Кількість клітин в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу, ‰ |                          |
|---|--|-----------------------------|--|--------------------------|
|   | Строма   | Залози                      | Строма   | Залози                   |
| А, n=74   | 179,91±1,00 <sup>к,б</sup>   | 632,05±1,85 <sup>к,б</sup>  | 5,71±0,30 <sup>к,б</sup>   | 1,06±0,13 <sup>к,б</sup> |
| О, n=34   | 179,17±1,84 <sup>к</sup>   | 632,48±3,43 <sup>к</sup>    | 5,74±0,47 <sup>к</sup>   | 1,09±0,22 <sup>к</sup>   |
| П, n=40   | 180,54±1,02 <sup>к</sup>   | 631,68±1,84 <sup>к</sup>    | 5,69±0,39 <sup>к</sup>   | 1,03±0,17 <sup>кІ</sup>  |
| Б, n=44   | 209,76±2,74 <sup>к,з</sup>   | 690,41±12,68 <sup>к,з</sup> | 6,47±0,19 <sup>к,з</sup>   | 1,46±0,17 <sup>к,з</sup> |
| К2, n=30  | 327,43±9,55  | 943,54±13,33                | 4,67±0,27  | 2,46±0,24                |
| Примітки: 1. <sup>к, а, б</sup> – статистично значима відмінність з групами К2, А, Б ( $p<0,05$ ); 2. Статистично значимої різниці між показниками груп О і П не виявлено ( $p>0,05$ ). |  |                             |  |                          |

У безплідних жінок з комплексною НГЕ з надмірною масою тіла



кількість імунопозитивних клітин при ІГХ забарвленні МАТ до каспази-3 варіювала в межах від 159,69 ‰ до 197,03 ‰ і в середньому дорівнювала  $(179,91 \pm 1,00)$  ‰, а в залозах була в межах від 601,02 ‰ до 684,80 ‰ і в середньому дорівнювала  $(632,05 \pm 1,85)$  ‰. Таким чином, чисельність імунопозитивних клітин до МАТ до каспази-3 в стромі ендометрія у групі А була нижче за аналогічний показник в групі Б в 1,17 раза ( $p < 0,01$ ) і в групі К2 – в 1,82 раза ( $p < 0,01$ ), в залозах відповідно – в 1,09 раза та 1,49 раза. Експресія каспази-3 у групі Б в стромі була менше за таку в групі К2 в 1,56 раза ( $p < 0,01$ ) і в залозах – в 1,37 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 6.10, рис. 6.17).

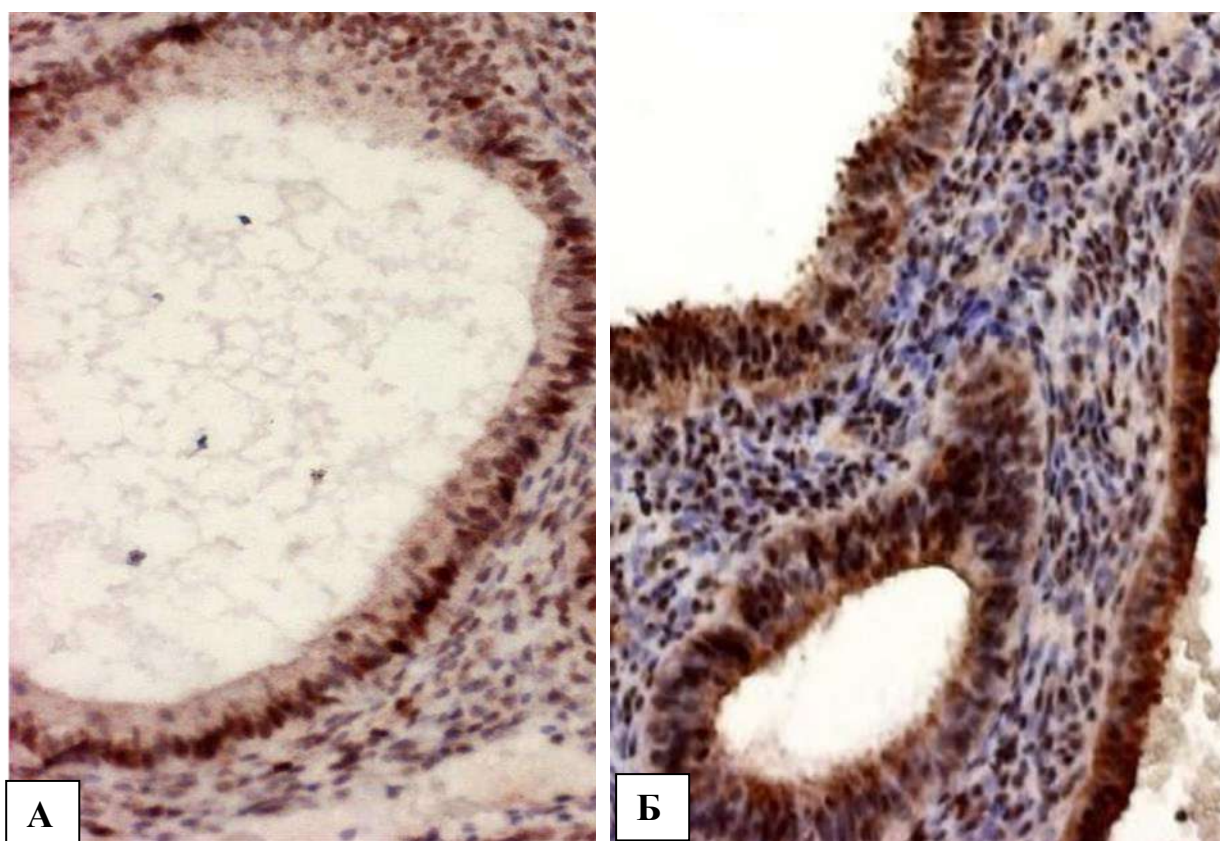


Рисунок 6.17 – Експресія каспази-3 в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ: А – у групі жінок з надмірною масою тіла; Б – у жінок з нормальним ІМТ. ІГХ з ПАТ до каспази-3. Зб.  $\times 100$ .

Характерною рисою експресії каспази-3 була нерівномірною в межах окремих клітин, окремих залоз, окремих ділянок стромы, окремих випадках

(рис. 6.18).

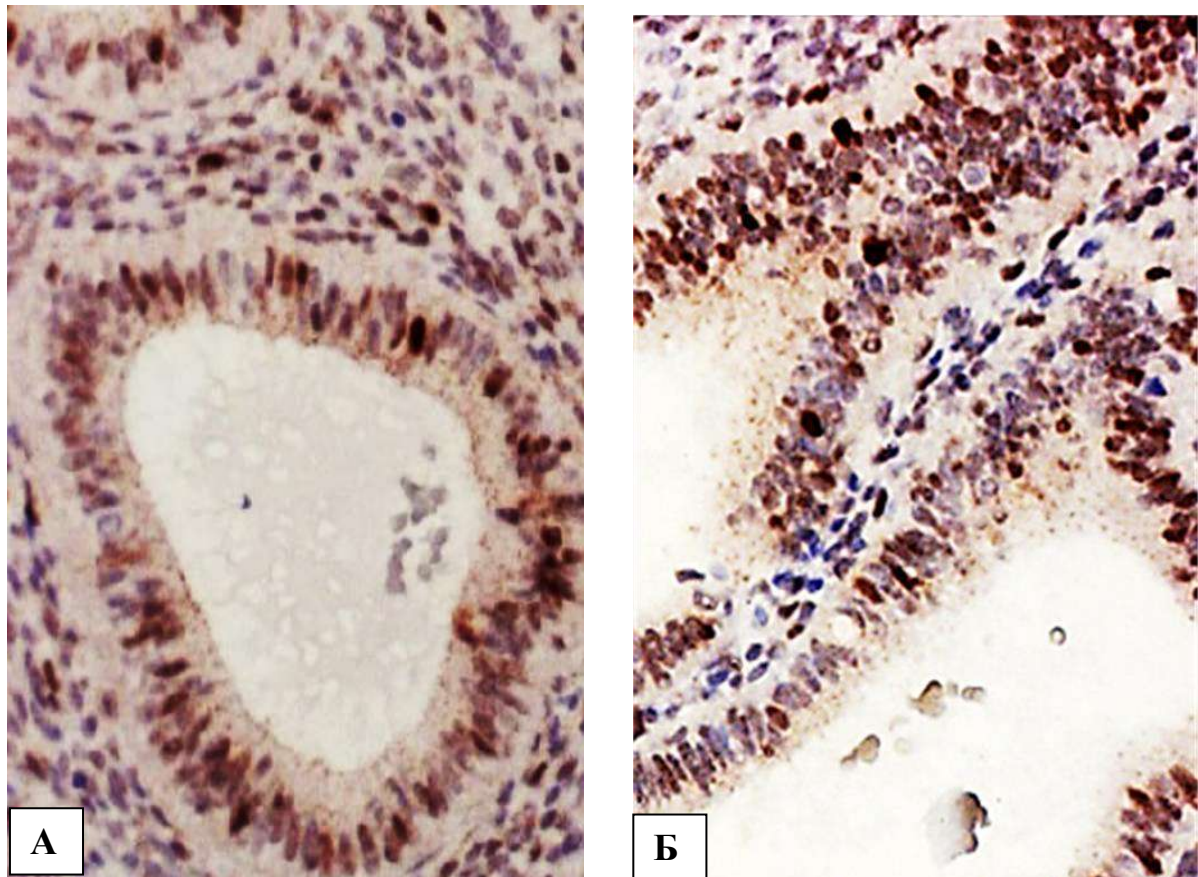


Рисунок 6.18 – Нерівномірна за наявністю та інтенсивністю експресія каспази-3 в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ. ІГХ з ПАТ до каспази-3. Зб.  $\times 150$  (А),  $\times 100$  (Б).

Фрагментація ДНК демонструється наявністю безлічі розривів ланцюгів ДНК і вважається золотим стандартом для ідентифікації запрограмованої смерті клітини [789]. При застосуванні TUNEL-методу виявляли апоптотичні клітини на проміжних та пізніх стадіях апоптозу. При цьому в контрольній групі у стромі ендометрія під час очікуваного вікна імплантації в стані апоптозу знаходилося від 2,64 % до 6,96 % клітин, в середньому  $(4,67 \pm 0,27)$  % клітин, а в залозах в 1,90 раз менше ( $p < 0,01$ ) – від 0,00 % до 3,60 % клітин і в середньому  $(2,46 \pm 0,24)$  % клітин (див. табл. 6.10)

У безплідних жінок з комплексною НГЕ характерною рисою була виражена варіабельність чисельності апоптотичних клітин ендометрія на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в період передбачуваного вікна імплантації.

У жінок групи А кількість апоптотичних клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в стромі варіювала від 1,98 % до 12,33 %, у групі Б – від 3,92 % до 8,92%, а в залозах – відповідно від 0,00 % до 4,62 % і від 0,00 % до 6,12 %.

У жінок групи А клітини стромы ендометрія на проміжних та пізніх стадіях апоптозу ( $(5,71 \pm 0,30)$  %) зустрічалися у 1,22 раза ( $p < 0,01$ ) частіше в порівнянні з контролем, а в залозах ( $(1,06 \pm 0,13)$  %) – у 2,32 раза рідше ( $p < 0,01$ ), тобто кількість зареєстрованих апоптотичних клітин в стромі ендометрія перевищувала таку в залозах у 5,39 раза ( $p < 0,01$ ).

У жінок з групи Б апоптотичні клітини на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в стромі ендометрія ( $(6,47 \pm 0,19)$  %) зустрічалися в 1,38 раза ( $p < 0,01$ ) частіше в порівнянні з контролем, а в залозах ( $(1,06 \pm 0,13)$  %) – у 1,68 раза рідше ( $p < 0,01$ ), тобто кількість апоптотичних клітин в стромі ендометрія перевищувала таку в залозах в 4,43 раза ( $p < 0,01$ ).

Кількість клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в ендометрії в жінок групи А вірогідно була нижче за таку у пацієток групи Б у стромі у 1,13 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 6.10, рис. 6.19), а в залозах – у 1,38 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 6.10, рис. 6.20, 6.21).



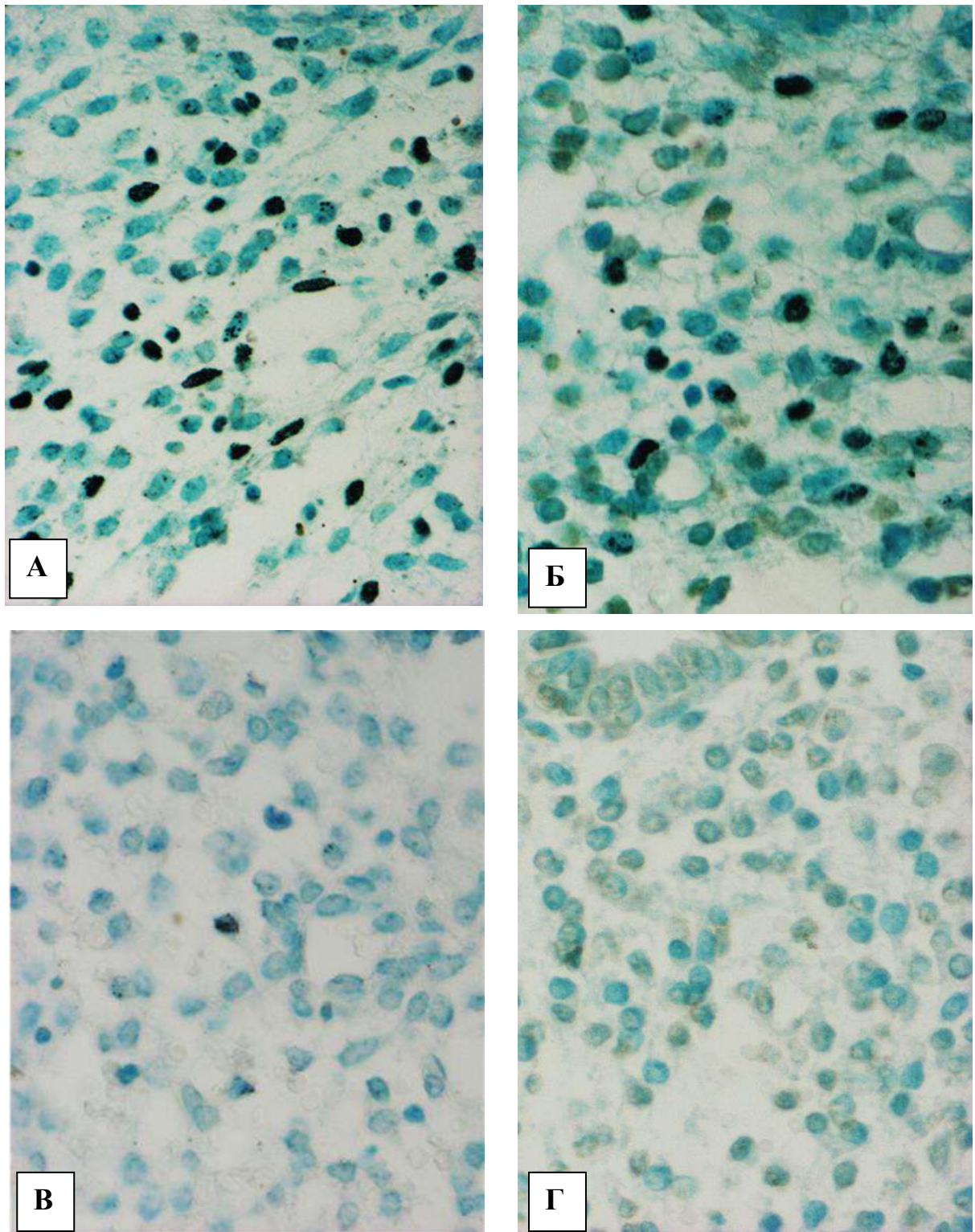


Рисунок 6.19 – Варіабельність чисельності клітин стріми на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в ендометрії при комплексній НГЕ на 22-й день МЦ у жінок з безпліддям: велика кількість (А), помірна кількість (Б), поодинокі клітини (В), практична відсутність клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу (Г). TUNEL-метод. Зб.  $\times 200$ .



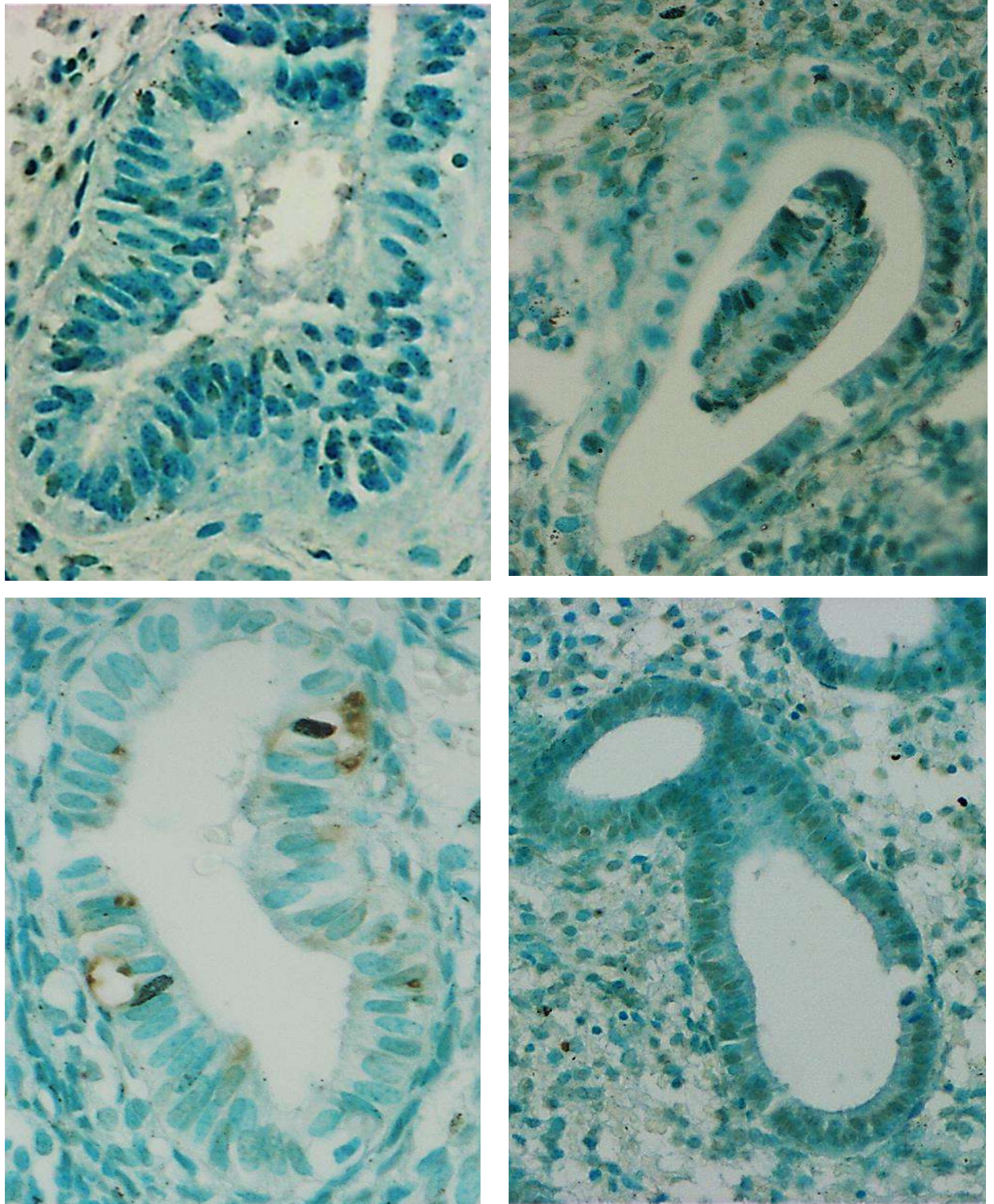


Рисунок 6.20 – Варіабельність чисельності клітин епітелію на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в залозах ендометрія при комплексній НГЕ на 22-й день МЦ у жінок з безпліддям та надмірною масою тіла: велика кількість (А), помірна кількість (Б), поодинокі клітини (В), практична відсутність клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу (Г). TUNEL-метод. Зб.  $\times 200$ .



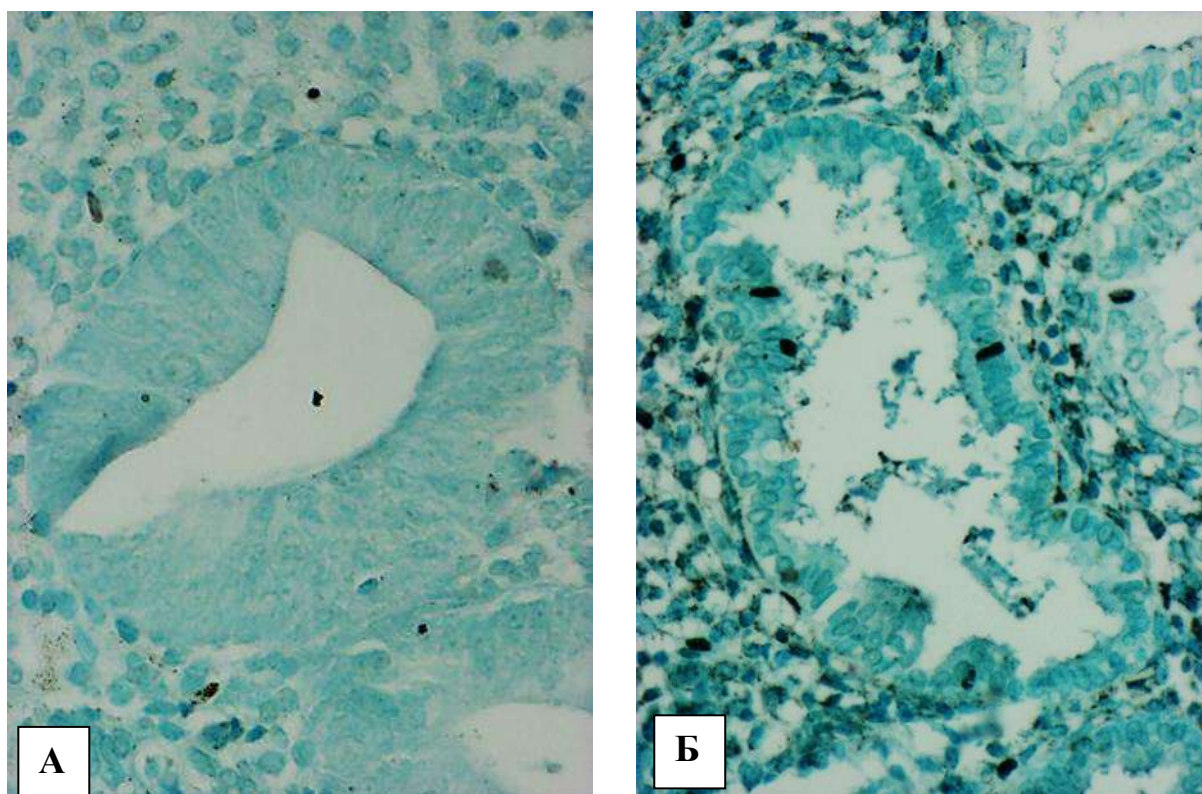


Рисунок 6.21 – Клітини епітелію на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в ендометрії у безплідних жінок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ: А – у пацієнтки з надмірною масою тіла; Б – з нормальним ІМТ. TUNEL-метод, Зб.  $\times 150$ .

Встановлена зворотна кореляційна залежність між вираженістю апоптозу його на проміжних та пізніх стадіях в клітинах стромі і залозах ендометрія у жінок з НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації ( $r=-0,45$ ,  $p<0,01$ ).

Білки сімейства Bcl-2 (англ. B-cell lymphoma/leukemia-2) є головними регуляторами мітохондріального шляху апоптозу. Bcl-2 протеїн є фактором виживання клітини, який захищає її від програмованої загибелі, і виявляє онкогенний ефект, так як знижує апоптозу.

При проведенні дослідження щодо наявності Bcl-2-позитивної реакції ендометрія, спостерігали переважно цитоплазматичне імунозabarвлення МАТ до Bcl-2 незалежно від наявності та вираженості патологічного процесу.

У групі К2 експресія Vcl-2 спостерігалася в основному в стромі ендометрія за відсутності імунозабарвлення в епітелії залоз, Hscore Vcl-2 варіював від 63,10 % до 84,20 % і в середньому дорівнював  $(76,64 \pm 1,55)$  %.

У хворих на НГЕ спостерігали в основному імунозабарвлення в епітелії залоз. При цьому у жінок групи А Hscore Vcl-2 варіював від 14,58 % до 207,15 %, у групі Б – від 26,91 % до 190,32 %. У середньому у осіб групи А Hscore Vcl-2  $((138,14 \pm 6,66)$  %) був в 1,80 раза ( $p < 0,01$ ) більший в порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ). У жінок групи Б Hscore Vcl-2 в ендометрії  $((119,03 \pm 7,75)$  %) перевищував в 1,55 раза ( $p < 0,01$ ) аналогічний показник в контролі ( $p < 0,01$ ). Hscore Vcl-2 в ендометрії в жінок групи А вірогідно був нижчий за такий у пацієток групи Б у 1,16 раза ( $p < 0,01$ ) (рис. 6.22).

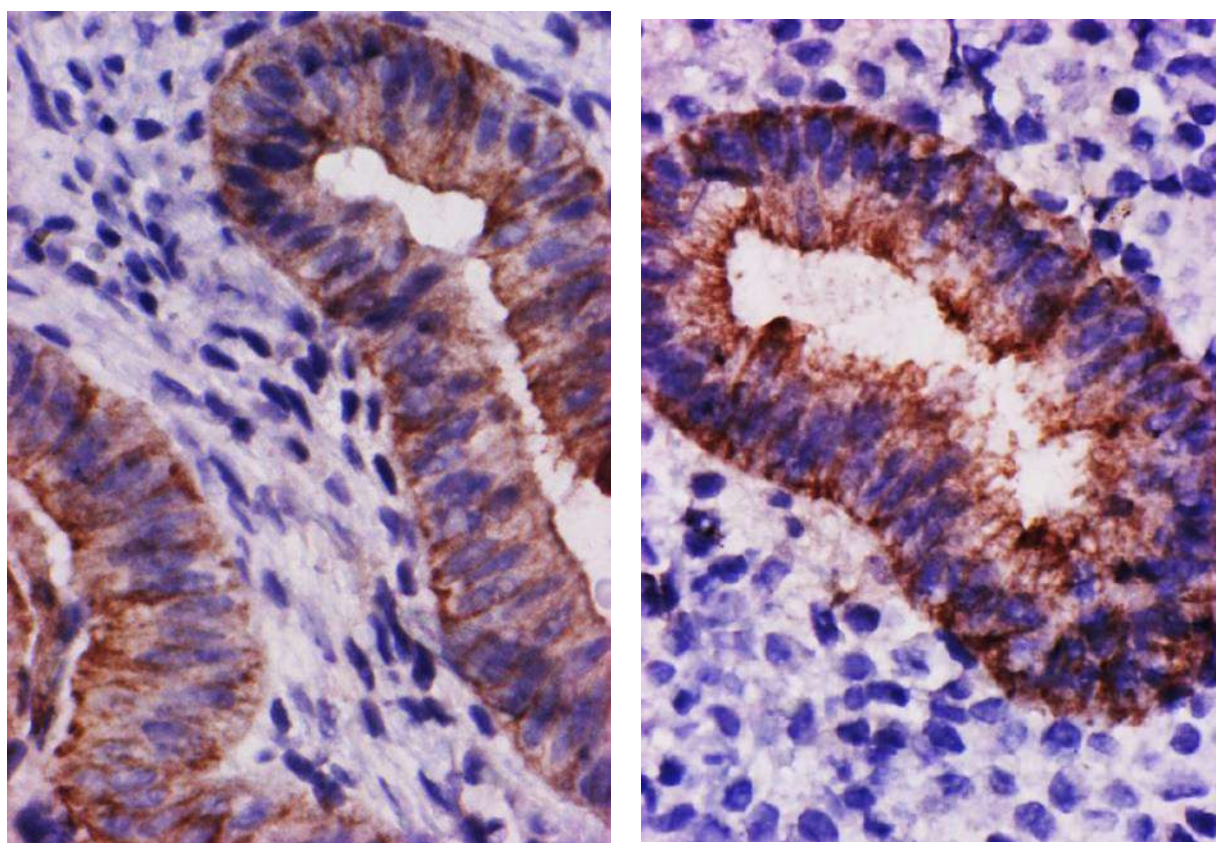


Рисунок 6.22 – Експресія Vcl-2 переважно в залозах ендометрія у безплідних жінок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ: А – у пацієтки з надмірною масою тіла; Б – з нормальним ІМТ. ІГХ МАТ до Vcl-2. Зб.  $\times 300$ .

У частині випадків спостерігали підсилення експресії Vcl-2 у вогнищах



скупчення клітин лімфоїдно-гістіоцитарних інфільтратів (рис. 6.23).

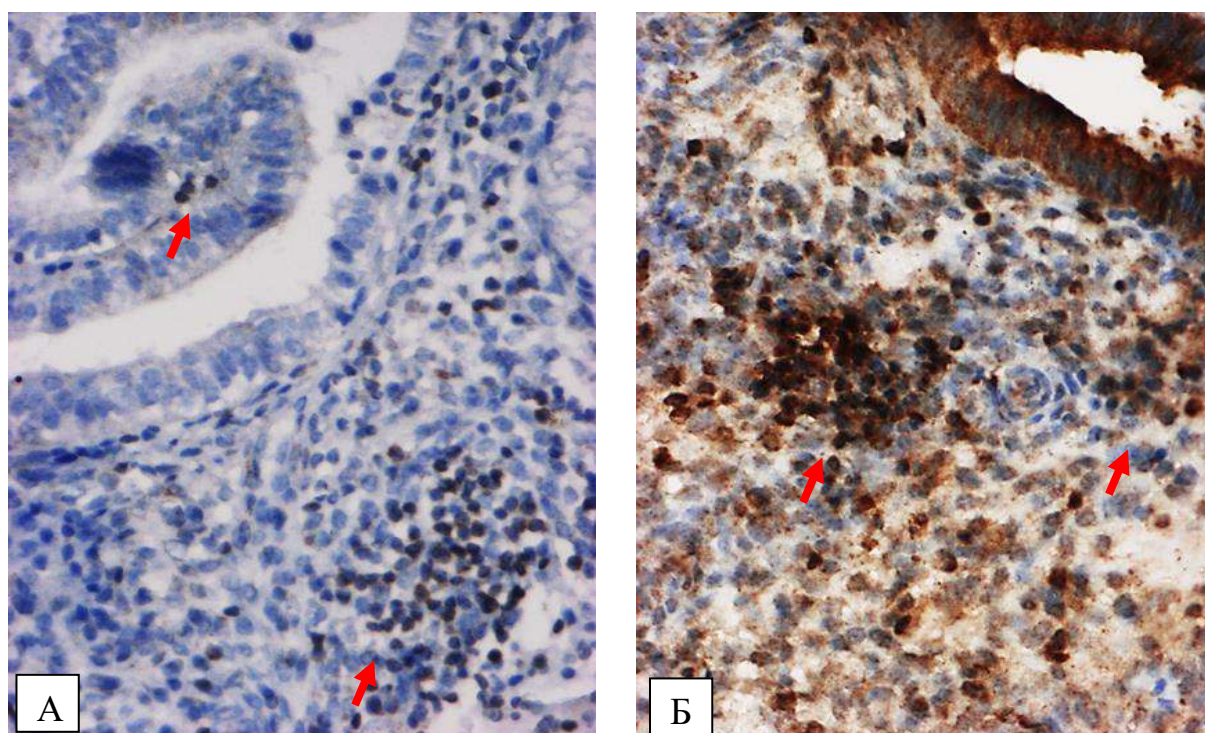


Рисунок 6.23 – Експресія Vcl-2 в стромі ендометрія у безплідних жінок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ: А – посилення експресії Vcl-2 у вогнищі скупчення клітин лімфоїдно-гістіоцитарного інфільтрату на тлі експресії Vcl-2 в поодиноких клітинах епітелію залоз (стрілки); Б – високий рівень експресії Vcl-2 в клітинах ендометріальних залоз і стромі ендометрія з інтенсивним посиленням у вогнищах скупчення клітин лімфоїдно-гістіоцитарного інфільтрату (стрілки). ІГХ з МАТ до Vcl-2. 3б.  $\times 150$  (А),  $\times 190$  (Б).

Характерними рисами експресії інгібітору апоптозу Vcl-2 в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ в день очікуваного вікна імплантації був різний ступінь інтенсивності експресії в залозах – від вираженого до відсутності (рис. 6.24), різна інтенсивність імунозabarвлення, мозаїцизм та нерівномірність експресії Vcl-2 в апікальних та базальних відділах клітин залозистого епітелію, окремих ділянках залоз, окремих залозах (рис. 6.25).



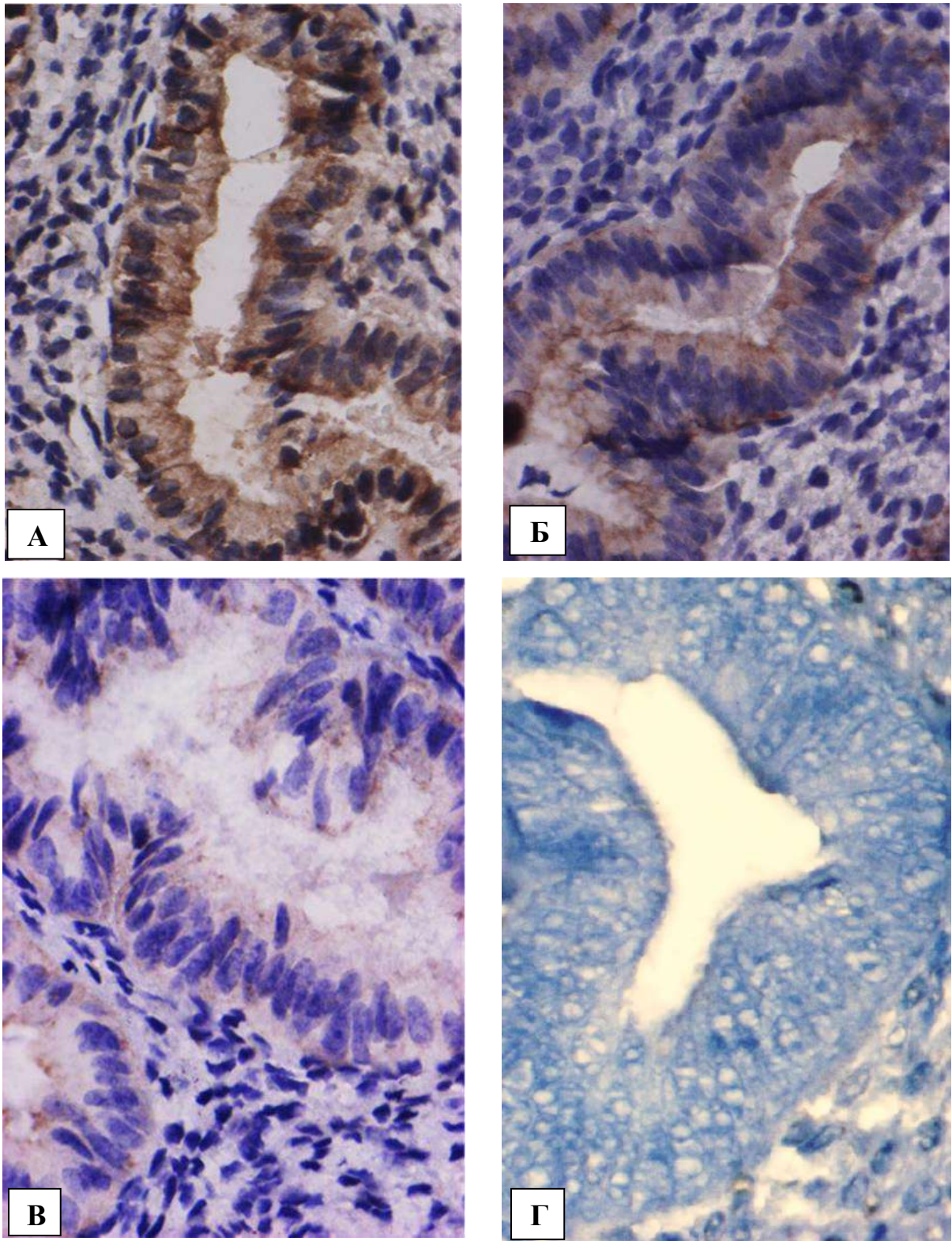


Рисунок 6.24 – Інтенсивність імунозабарвлення Vcl-2 в залозах ендометрія у безплідних жінок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ: А – нерівномірна висока, Б – нерівномірна помірна, В – нерівномірна слабка; Г – відсутність імунозабарвлення. ІГХ МАТ до Vcl-2. Зб.  $\times 300$ .



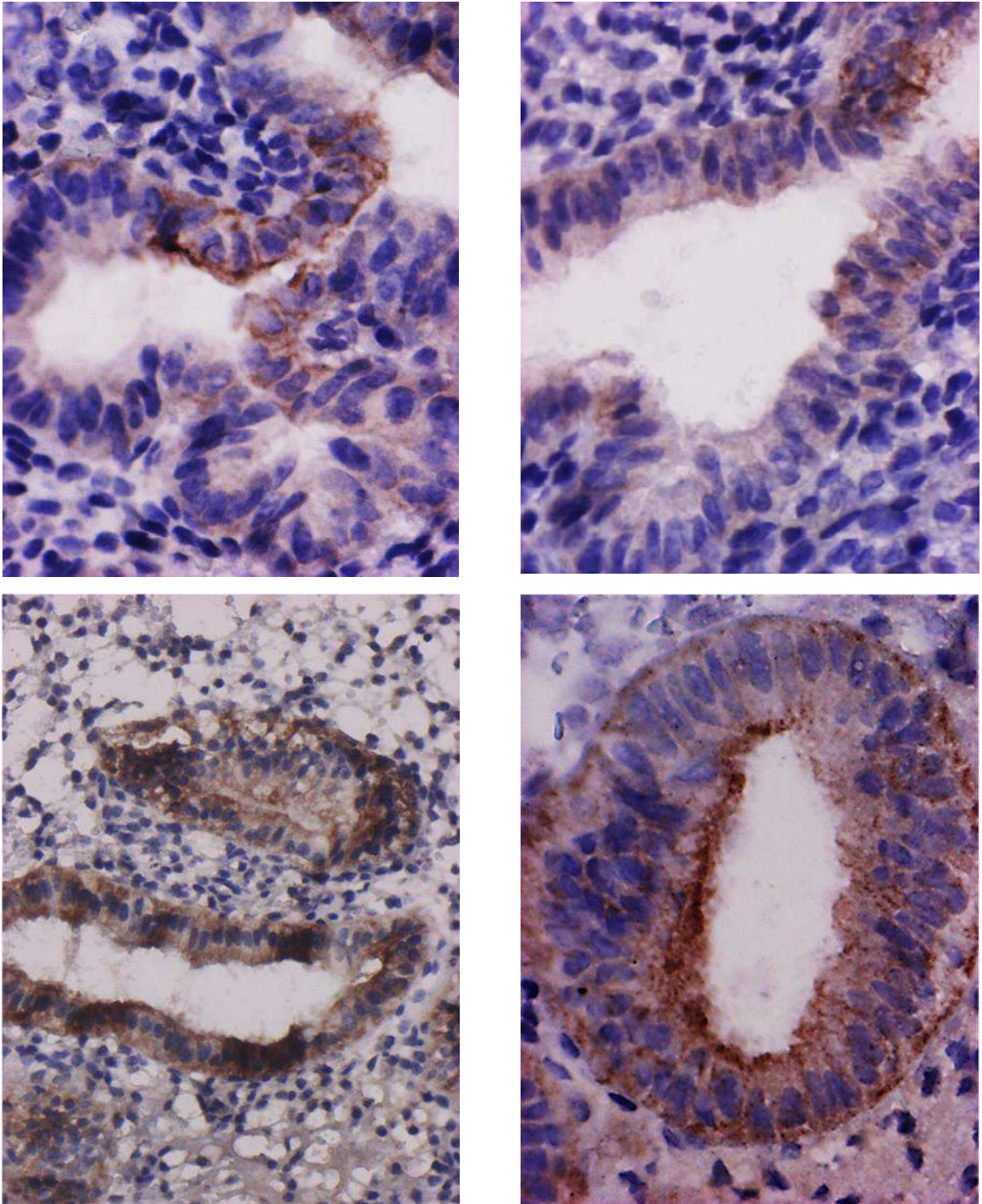


Рисунок 6.25 – Різна інтенсивність імунозabarвлення, мозаїцизм та нерівномірність експресії Vcl-2 в апікальних та базальних відділах клітин залозистого епітелію, окремих ділянках залоз, окремих залозах ендометрія у безплідних жінок з комплексною НГЕ на 22-й день МЦ. ІГХ МАТ до Vcl-2. Зб.  $\times 300$ .

### *Заклучення*

При комплексній НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації різко підвищена проліферація клітин залоз і стромы ендометрія, процеси ж апоптозу в залозах знижені, а в стромі більш інтенсивні, ніж у контролі. Існує зворотна кореляційна залежність між вираженістю апоптозу в клітинах стромы і залозах ендометрія у жінок з комплексною НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації ( $r=-0,45$ ,  $p<0,01$ ). Значне переважання процесів проліферації над процесами апоптозу веде до накопичення залоз в ендометрії та зміни рецептивності ендометрія.

Існують вірогідні відмінності між процесами проліферації та апоптозу в ендометрії під час очікуваного вікна імплантації при його комплексній НГЕ в залежності від маси тіла пацієнок. Експресія Ki-67 в ендометрії жінок з надмірною масою тіла перевищує таку у пацієнок з нормальним ІМТ у стромі та залозах в 1,74 ( $p<0,01$ ) і в 1,54 ( $p<0,01$ ) раза; каспази-3 – відповідно нижче в 1,17 ( $p<0,01$ ) і 1,09 ( $p<0,01$ ) раза; кількість клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу менша у 1,13 ( $p<0,01$ ) і у 1,38 ( $p<0,01$ ) раза, а експресія інгібітору апоптозу Bcl-2 в ендометрії вища у 1,16 раза ( $p<0,01$ ).

### *Матеріали розділу викладені в друкованих працях:*

1. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Вплив надмірної ваги тіла на рецептивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія. Вісник морської медицини. 2022;4(97):13-24. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569947>. [282]

2. Nosenko OM, Yurchenko SV. Proliferation and apoptosis in the endometrium of women with infertility and nonatypical endometrial hyperplasia. Тези доповідей на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С.54. [283]

3. Носенко О.М., Юрченко С.В. Експресія рецепторів естрогенів-А і прогестерону в ендометрії при його нетиповій гіперплазії у безплідних жінок репродуктивного віку в залежності від маси тіла. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с.67-72. [284]

4. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієнток із безпліддям та ожирінням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:119-124. [52]

5. Юрченко СВ, Носенко ОМ. Особливості проліферації і апоптозу в ендометрії безплідних жінок з його неатиповою гіперплазією в період передбачуваного вікна імплантації. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава, 8 жовтня 2021 року. Полтавський державний медичний університет, 2021: 195-197. [285]

## РОЗДІЛ 7

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМБІНОВАНОЇ МЕТОДИКИ ПОЕТАПНОГО ЛІКУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ НЕАТИПОВОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Після застосування розробленої комбінованої методики поетапного лікування комплексної НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла були оцінені в динаміці антропометричні дані пацієнток, ехометричні показники ендометрія, гормональний профіль та рівні адипонектину периферичної крові; в ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації – динаміка формування піноподій, експресії стероїдних рецепторів,  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів і LIF, ПКК, показників проліферації та апоптозу, а також результати відновлення репродуктивної функції у групах О і П.

#### **7.1. Антропометричні показники обстежених жінок в динаміці лікування**

Аналіз антропометричних показників безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла показав, що після проведення лікування в основній групі О відмічалася тенденція до статистично значимого зниження маси тіла та ІМТ, а у групі порівняння П – до збереження вихідних показників (табл. 7.1). У групі О середня маса тіла жінок в динаміці лікування зменшилася на 7,59 % – з  $(75,88 \pm 1,30)$  кг до  $(70,53 \pm 1,29)$  кг ( $p < 0,01$ ) та ІМТ – на 7,57 % з  $(28,21 \pm 0,37)$  кг/м<sup>2</sup> до  $(26,23 \pm 0,39)$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). У групі П середня маса тіла жінок в динаміці лікування збільшилася на 2,82 % – з  $(75,23 \pm 1,12)$  кг до  $(77,35 \pm 1,08)$  кг ( $p > 0,05$ ) та ІМТ – на 2,84 % з  $(27,87 \pm 0,34)$  кг/м<sup>2</sup> до  $(28,66 \pm 0,33)$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ) (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Антропометричні показники безплідних пацієнток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла в динаміці лікування,  $M \pm SE$

| Група   | Маса тіла, кг           |                                    | ІМТ, кг/м <sup>2</sup>  |                                    |
|---|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
|   | до лікування            | через 9 міс. від початку лікування | до лікування            | через 9 міс. від початку лікування |
| О, n=34   | 75,88±1,30 <sup>к</sup> | 70,53±1,29 <sup>к,п,д</sup>        | 28,21±0,37 <sup>к</sup> | 26,23±0,39 <sup>к,п,д</sup>        |
| П, n=40   | 75,23±1,12 <sup>к</sup> | 77,35±1,08 <sup>к,о</sup>          | 27,87±0,34 <sup>к</sup> | 28,66±0,33 <sup>к,о</sup>          |
| К2, n=30  | 57,50±0,91              |                                    | 21,69±0,47              |                                    |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П (p<0,05);<br>2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування (p<0,05). |                         |                                    |                         |                                    |

При використанні розробленої комбінованої методики лікування у жінок групи О відмічалось вірогідне зменшення в динаміці лікування порівняно з пацієнтками групи П середньої маси тіла на 9,67 % (p<0,01) та ІМТ на 9,29 % (p<0,01).

#### *Заключення*

При використанні розробленої комбінованої методики лікування у жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла відмічалось вірогідне зменшення в динаміці лікування порівняно з пацієнтками з комплексною НГЕ та нормальним ІМТ середньої маси тіла на 9,67 % (p<0,01) та ІМТ на 9,29 % (p<0,01).

## **7.2. Ехометричні показники ендометрія в динаміці лікування**

Лікування комплексної НГЕ привело до вірогідного зменшення товщини М-ехо та нормалізації його ехоструктури на 5-й і 22-й дні МЦ в динаміці в обох досліджуваних групах.

Так у групі О в динаміці лікування товщина М-ехо на 5-й день МЦ зменшилася в 1,59 рази – з (8,33±0,14) мм до (5,25±0,15) мм (p<0,01) і на 22-й день МЦ в 1,32 рази – з (16,38±0,25) мм до (12,41±0,19) мм (p<0,01); а у групі

П відповідно в 1,42 раза – з  $(16,38 \pm 0,25)$  мм до  $(12,41 \pm 0,19)$  мм ( $p < 0,01$ ) і в 1,22 раза – з  $(16,30 \pm 0,26)$  мм до  $(12,00 \pm 0,17)$  мм ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,01$ ) (табл. 7.2).

Таблиця 7.2 – Товщина М-ехо ендометрія у безплідних пацієнток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла в динаміці лікування, мм,  $M \pm SE$

| Група   | М-ехо на 5-й день МЦ |                                    | М-ехо на 22-й день МЦ |                                    |
|---|----------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
|   | до лікування         | через 9 міс. від початку лікування | до лікування          | через 9 міс. від початку лікування |
| О, n=34   | $8,33 \pm 0,14^k$    | $5,25 \pm 0,15^{k,п,д}$            | $16,38 \pm 0,25^k$    | $12,41 \pm 0,19^{п,д}$             |
| П, n=40   | $8,23 \pm 0,11^k$    | $5,82 \pm 0,12^{o,д}$              | $16,30 \pm 0,26^k$    | $13,40 \pm 0,30^{k,o,д}$           |
| К2, n=30  | $6,03 \pm 0,14$      |                                    | $12,00 \pm 0,17$      |                                    |
| Примітки: 1. $k, o, п$ – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ );<br>2. $д$ – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                      |                                    |                       |                                    |

Через 9 міс. від початку лікування товщина М-ехо на 5-й день МЦ у жінок групи О була менша за таку у групі К2 в 1,15 раза ( $p < 0,01$ ), а між групами П і К2 вірогідно не відрізнялася; товщина М-ехо на 22-й день МЦ у жінок групи О не мала вірогідних відмінностей від такого показника у групі К2, а у осіб групи П перевищувала контрольний показник в 1,12 раза ( $p < 0,01$ ).

При цьому товщина М-ехо через 9 місяців від початку лікування у групі О була менша за таку у групі П на 5-й день МЦ в 1,11 раза ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ – в 1,08 раза ( $p < 0,01$ ).

Проведення лікування привело до вірогідного зменшення ЕМК на 5-й і 22-й дні МЦ в динаміці лікування в обох досліджуваних групах.

У групі О в динаміці лікування ЕМК став менше на 5-й і 22-й дні МЦ в 1,58 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ); у групі П – в 1,41 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ). Не зареєстровано вірогідних відмінностей величини ЕМК між групами О і П в динаміці лікування на 5-й день і 22-й день МЦ (табл. 7.3).

Таблиця 7.3 – Динаміка ЕМК пацієток з НГЕ в залежності від методу лікування та морфофункціонального стану ендометрія в динаміці лікування,  $M \pm SE$

| Група   | ЕМК на 5-й день МЦ       |                                    | ЕМК на 22-й день МЦ      |                                    |
|---|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
|   | до лікування             | через 9 міс. від початку лікування | до лікування             | через 9 міс. від початку лікування |
| ЗІ, n=34  | 0,203±0,008 <sup>к</sup> | 0,128±0,006 <sup>к,д</sup>         | 0,399±0,014 <sup>к</sup> | 0,299±0,008 <sup>д</sup>           |
| ЗІІ, n=40   | 0,197±0,007 <sup>к</sup> | 0,139±0,006 <sup>к,д</sup>         | 0,387±0,013 <sup>к</sup> | 0,318±0,010 <sup>д</sup>           |
| К2, n=30  | 0,156±0,005              |                                    | 0,309±0,005              |                                    |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ );<br>2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                          |                                    |                          |                                    |

### Заклучення

Проведення лікування комплексної НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла як за розробленою, так і за традиційною схемою приводить до вірогідного зменшення товщини М-ехо на 5-й і 22-й дні МЦ в динаміці лікування. Застосування розробленої схеми лікування порівняно з традиційною зменшує товщину М-ехо на 5-й день МЦ в 1,11 раза ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ – в 1,08 раза ( $p < 0,01$ ).

### 7.3. Показники гормонального, вуглеводного та адипокінового метаболізму в динаміці лікування

Аналіз гормонального профілю периферичної крові пролікованих безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла через 9 міс. від початку лікування показав, що на 2-3-й день МЦ рівень ФСГ у групі О був ((4,99±0,26) мМО/мл) нижчий проти такого у групі П ((5,67±0,24) мМО/мл) у 1,14 раза ( $p < 0,01$ ); ЛГ ((5,99±0,54) мМО/мл проти (7,34±0,50) мМО/мл) – у 1,23 раза (табл. 7.4).



Таблиця 7.4 – Рівні сироваткових гонадотропінів у обстежених пацієнток на 2-3-й день МЦ в динаміці лікування,  $M \pm SE$

| Група   | ФСГ, мМО/л             |                          | ЛГ, мМО/л              |                            | ЛГ/ФСГ                 |                        |
|---|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
|   | до лікування           | через 9 міс.             | до лікування           | через 9 міс.               | до лікування           | через 9 міс.           |
| О, n=34   | 5,97±0,21 <sub>к</sub> | 4,99±0,26 <sub>п,д</sub> | 8,46±0,53 <sub>к</sub> | 5,99±0,54 <sub>к,п,д</sub> | 1,46±0,10 <sub>к</sub> | 1,26±0,12 <sub>к</sub> |
| П, n=40   | 5,94±0,23 <sub>к</sub> | 5,67±0,24 <sub>к,о</sub> | 8,34±0,46 <sub>к</sub> | 7,34±0,50 <sub>к,о</sub>   | 1,48±0,10 <sub>к</sub> | 1,36±0,10 <sub>к</sub> |
| К2, n=30  | 4,63±0,15              |                          | 4,86±0,18              |                            | 1,07±0,04              |                        |
| Примітки: 1. <sub>к, о, п</sub> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ );<br>2. <sub>д</sub> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                        |                          |                        |                            |                        |                        |

Аналіз рівня статевих стероїдів показав, що в динаміці лікування сироватковий рівень  $E_2$  у групі О став менший на 2-3-й день МЦ порівняно з аналогічним показником групи П в 1,12 раза ( $0,39 \pm 0,01$ ) пмоль/л проти ( $0,43 \pm 0,01$ ) пмоль/л ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ – в 1,20 раза ( $0,49 \pm 0,02$ ) пмоль/л проти ( $0,59 \pm 0,01$ ) пмоль/л,  $p < 0,01$ ) (табл. 7.5); рівень  $P_4$  став більший на 2-3-й день МЦ в 2,24 раза – ( $4,72 \pm 0,53$ ) нмоль/л проти ( $2,11 \pm 0,14$ ) нмоль/л ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ в 1,57 раза – ( $40,74 \pm 1,43$ ) нмоль/л проти ( $26,03 \pm 1,38$ ) нмоль/л,  $p < 0,01$ ) (табл. 7.6); рівень Т на 2-3-й день МЦ вірогідно не відрізнявся – ( $1,94 \pm 0,15$ ) проти ( $2,13 \pm 0,14$ ) нмоль/л (табл. 7.7).

Таблиця 7.5 – Рівні  $E_2$  у обстежених пацієнток на 2-3-й і 22-й день МЦ в динаміці лікування, пмоль/л,  $M \pm SE$

| Група   | $E_2$ на 2-3-й день МЦ   |                              | $E_2$ на 22-й день МЦ    |                              |
|---|--------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|
|   | до лікування             | через 9 міс.                 | до лікування             | через 9 міс.                 |
| О, n=34   | 0,462±0,012 <sub>к</sub> | 0,385±0,014 <sub>п,д</sub>   | 0,599±0,015 <sub>к</sub> | 0,492±0,015 <sub>к,п,д</sub> |
| П, n=40   | 0,467±0,011 <sub>к</sub> | 0,430±0,011 <sub>к,о,д</sub> | 0,628±0,012 <sub>к</sub> | 0,590±0,013 <sub>к,о</sub>   |
| К2, n=30  | 0,331±0,019              |                              | 0,451±0,020              |                              |
| Примітки: 1. <sub>к, о, п</sub> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ );<br>2. <sub>д</sub> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                          |                              |                          |                              |

Таблиця 7.6 – Рівні  $P_4$  у обстежених пацієнток на 2-3-й і 22-й день МЦ в динаміці лікування, нмоль/л,  $M \pm SE$

| Група   | $P_4$ на 2-3-й день МЦ |                          | $P_4$ на 22-й день МЦ   |                             |
|---|------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|   | до лікування           | через 9 міс.             | до лікування            | через 9 міс.                |
| О, n=34   | 1,83±0,15              | 4,72±0,53 <sup>п,д</sup> | 19,67±1,25 <sup>к</sup> | 40,74±1,43 <sup>к,п,д</sup> |
| П, n=40   | 1,93±0,15              | 2,11±0,14 <sup>о</sup>   | 19,22±1,36 <sup>к</sup> | 26,03±1,38 <sup>к,о,д</sup> |
| К2, n=30  | 2,34±0,22              |                          | 54,92±1,32              |                             |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ );<br>2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                        |                          |                         |                             |

Таблиця 7.7 – Рівні Т у обстежених пацієнток на 2-3-й МЦ в динаміці лікування, нмоль/л,  $M \pm SE$

| Група  | Т                      |                          |
|--|------------------------|--------------------------|
|  | до лікування           | через 9 міс.             |
| О, n=34  | 2,38±0,15 <sup>к</sup> | 1,94±0,15 <sup>к,д</sup> |
| П, n=40  | 2,32±0,14 <sup>к</sup> | 2,13±0,14 <sup>к</sup>   |
| К2, n=30   | 1,57±0,12              |                          |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                        |                          |

Лікування у основній групі О порівняно з групою порівняння П привело до більш низьких рівнів інсуліну в 1,23 раза – (14,36±0,73) мкОд/мл проти (17,60±0,70) мкОд/мл ( $p < 0,01$ ), індексу НОМА в 1,28 раза – (3,15±0,19) проти (4,03±0,21) ( $p < 0,01$ ) (табл. 7.8), лептину у 1,68 раза – (14,90±1,10) нг/мл проти (24,96±1,87) нг/мл ( $p < 0,01$ ) та більшого вмісту адипонектину у 1,31 раза – (15,16±0,71) мкг/мл проти (11,94±0,46) мкг/мл ( $p < 0,01$ ) (табл. 7.9).

Таблиця 7.8 – Рівні показників вуглеводного обміну в динаміці лікування,  $M \pm SE$

| Група       | Інсулін, мкОД/мл         |                             | Глюкоза, ммоль/л       |                          | Індекс НОМА            |                            |
|-------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
|             | до лікування             | через 9 міс.                | до лікування           | через 9 міс.             | до лікування           | через 9 міс.               |
| О,<br>n=34  | 17,72±0,73 <sup>к</sup>  | 14,36±0,73 <sup>к,п,д</sup> | 5,17±0,08 <sup>к</sup> | 4,88±0,09 <sup>к,д</sup> | 4,10±0,21 <sup>к</sup> | 3,15±0,19 <sup>к,п,д</sup> |
| П,<br>n=40  | 17,52±0,70 <sup>кІ</sup> | 17,60±0,70 <sup>к,о</sup>   | 5,05±0,11 <sup>к</sup> | 5,09±0,11 <sup>к</sup>   | 3,97±0,21 <sup>к</sup> | 4,03±0,21 <sup>к,о</sup>   |
| К2,<br>n=30 | 10,51±0,39               |                             | 4,68±0,10              |                          | 2,17±0,07              |                            |

Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 7.9 – Рівні адипокінів в периферичній крові в динаміці лікування,  $M \pm SE$

| Група       | Адипонектин, мкг/мл    |                             | Лептин, нг/мл           |                             |
|-------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|             | до лікування           | через 9 міс.                | до лікування            | через 9 міс.                |
| О,<br>n=34  | 8,82±0,85 <sup>к</sup> | 13,48±0,83 <sup>п,д</sup>   | 37,36±4,06 <sup>к</sup> | 14,90±1,10 <sup>к,п,д</sup> |
| П,<br>n=40  | 8,21±0,59 <sup>к</sup> | 10,27±0,76 <sup>к,о,д</sup> | 39,22±3,26 <sup>к</sup> | 24,96±1,87 <sup>к,о,д</sup> |
| К2,<br>n=30 | 14,83±0,63             |                             | 8,65±0,38               |                             |

Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ).

### Заклучення

Аналіз гормонального профілю периферичної крові пролікованих безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла через 9 міс. від початку лікування показав, що на 2-3-й день МЦ вміст ФСГ знизився у 1,14 раза ( $p < 0,01$ ), ЛГ – у 1,23 раза ( $p < 0,01$ ); рівень  $E_2$  став менший на 2-3-й день МЦ в 1,12 раза ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ в 1,20 раза ( $p < 0,01$ ); рівень  $P_4$  став більший на 2-3-й день МЦ в 2,24 раза ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ в 1,57 раза ( $p < 0,01$ ); а рівень Т на 2-3-й день МЦ вірогідно не відрізнявся. Лікування у основній групі порівняно з контрольною групою привело до нижчих рівнів

інсуліну в 1,23 раза ( $p<0,01$ ), індексу НОМА в 1,28 раза ( $p<0,01$ ), лептину у 1,68 раза ( $p<0,01$ ) та більшого вмісту адипонектину у 1,31 раза ( $p<0,01$ ).

#### 7.4. Формування піноподій в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування

При проведенні СЕМ люмінального епітелію ендометрія встановлено, що у кожної пацієнтки з комплексною НГЕ та з надмірною вагою тіла як на початок лікування, так і після його закінчення співіснували піноподії різного ступеню розвитку, розмірів та з різними особливостями формування, різна кількість та різні розміри мікроворсинок.

При дослідженні динаміки формування піноподій оцінювали їх розподіл за ступенем розвинутості (табл. 7.10), розмірами (табл. 7.11) та особливостями формування (табл. 7.12).

Таблиця 7.10 – Розподіл піноподій в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла на L+8 день за ступенем розвитку в динаміці лікування, n (%)

| Група       | Піноподії, що розвиваються |                     | Розвинуті піноподії |                     | Піноподії, що регресують |              |
|-------------|----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|--------------|
|             | до лікування               | через 9 міс.        | до лікування        | через 9 міс.        | до лікування             | через 9 міс. |
| О,<br>n=34  | 33(97,06)<br>к             | 8 (23,53)<br>п,д    | 5 (14,71)<br>к      | 24 (70,59)<br>п,д   | 3 (8,82)                 | 3 (8,82)     |
| П,<br>n=40  | 39(97,50)<br>к             | 21 (52,50)<br>к,о,д | 3(7,50)<br>к        | 13 (32,50)<br>к,о,д | 1(2,50)                  | 5 (12,50)    |
| К2,<br>n=30 | 0(0,00)                    |                     | 27(90,00)           |                     | 3(10,00)                 |              |

Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p<0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p<0,05$ ).

Таблиця 7.11 – Розподіл піноподій в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла на L+8 день за розмірами в динаміці лікування, n (%)

| Група  | Дрібних розмірів       |                       | Середніх розмірів      |                        | Крупних розмірів     |                    |
|--|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|--------------------|
|  | до лікування           | через 9 міс.          | до лікування           | через 9 міс.           | до лікування         | через 9 міс.       |
| О,<br>n=34   | 30(88,24) <sup>к</sup> | 4(11,76) <sup>д</sup> | 22(64,71) <sup>к</sup> | 9(26,47) <sup>д</sup>  | 3(8,82) <sup>к</sup> | 27(79,41)<br>к,п,д |
| П,<br>n=40   | 33(82,50) <sup>к</sup> | 6(15,00) <sup>д</sup> | 23(57,50) <sup>к</sup> | 13(32,50) <sup>д</sup> | 2(5,00) <sup>к</sup> | 16(40,00)<br>к,о,д |
| К2,<br>n=30  | 0(0,00)                |                       | 5(16,67)               |                        | 30(100,00)           |                    |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П (p<0,05); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування (p<0,05). |                        |                       |                        |                        |                      |                    |

Таблиця 7.12 – Особливості формування піноподій в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла на L+8 день в динаміці лікування, n (%)

| Група  | Ділянки відсутності |                  | Різна форма    |                   | Різні розміри  |                  |
|--|---------------------|------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------|
|  | до лікування        | через 9 міс.     | до лікування   | через 9 міс.      | до лікування   | через 9 міс.     |
| О, n=34  | 23(67,65)<br>к      | 8(23,53)<br>к,д  | 31(91,18)<br>к | 12 (35,29)<br>к,д | 30(88,24)<br>к | 14(41,18)<br>к,д |
| П, n=40  | 29(72,50)<br>к      | 18(45,00)<br>к,д | 35(87,50)<br>к | 22 (55,00)<br>к,д | 33(82,50)<br>к | 20(50,00)<br>к,д |
| К2, n=30   | 1(3,33)             |                  | 3(10,00)       |                   | 2(6,67)        |                  |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П (p<0,05); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування (p<0,05). |                     |                  |                |                   |                |                  |

При оцінці стану люмінального епітелію ендометрія пролікованих жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла методом СЕМ через 9 міс. лікування в день передбачуваного вікна імплантації не зареєстровано статистично значимих відмінностей щодо кількості піноподій, які регресують, піноподій дрібних та середніх розмірів, ділянок відсутності піноподій, випадків наявності їх різної форми та різних розмірів (див. табл. 7.10, табл. 7.11 і табл. 7.12).

Як видно з табл. 7.10, табл. 7.11 і табл. 7.12, у групі О на L+8 день порівняно з групою П спостерігали зменшення кількості піноподій, що

розвиваються, в 2,23 раза (23,53 % проти 52,50 %,  $\chi^2=6,47$ ,  $p<0,01$ ), збільшення числа випадків з ділянками розвинутих піноподій у 2,17 раза (70,59 % проти 32,50 %,  $\chi^2=10,66$ ,  $p<0,01$ ) і піноподій крупних розмірів – в 1,99 раза (79,41% проти 40,00 %,  $\chi^2=11,73$ ,  $p<0,01$ ); зменшення відсотка випадків з наявністю ділянок відсутності піноподій в 1,91 раза (23,53 % проти 45,00 %,  $\chi^2=3,72$ ,  $p<0,05$  (рис. 7.1).

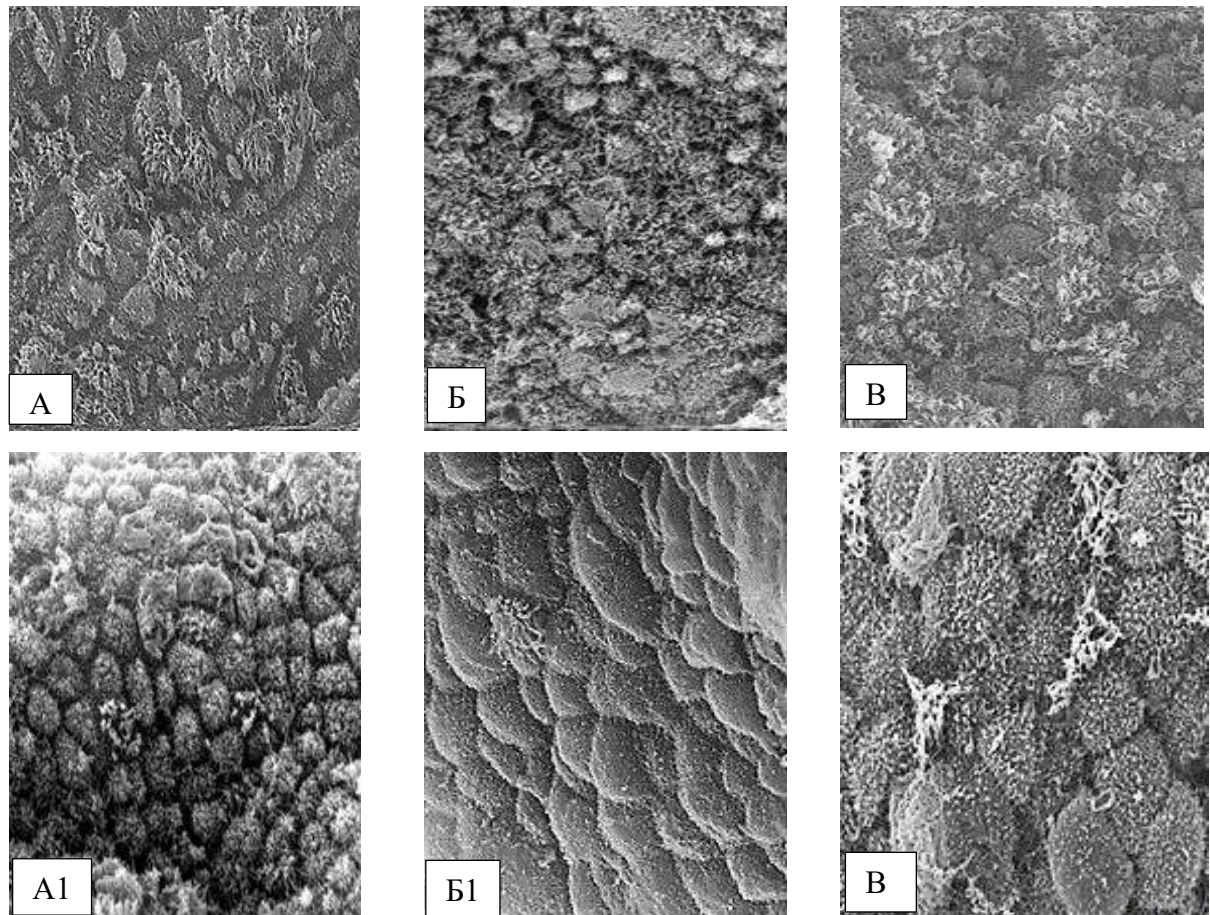


Рисунок 7.1 – СЕМ люмінального епітелію ендометрія у безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла на L+8 день: до початку лікування у групі П (А) і групі О (Б, В) – різні за формою та розміром піноподії переважно дрібних розмірів, рясні товсті та короткі мікрворсинки, численні циліарні клітини, зустрічаються ділянки відсутності піноподій; відповідні знімки СЕМ після лікування (А1, Б1, В1) – у групі П піноподії середніх розмірів, вкриті численними мікрворсинками (А1); у групі О – різні за формою піноподії переважно великих розмірів, помірна кількість мікрворсинок зустрічаються поодинокі циліарні клітини (Б1 і В1). Зб.  $\times 2\ 000$ .

При аналізі кількості мікрворсинок в ендометрії встановлено, що в динаміці лікування відсоток хворих з наявністю великої кількості мікрворсинок в ендометрії вірогідно зменшився у групі О в 7,67 раза ( $\chi^2=23,53$ ,  $p<0,01$ ) і у групі П – у 2,60 раза ( $\chi^2=12,93$ ,  $p<0,01$ ), у результаті кількість осіб з наявністю великої кількості мікрворсинок в ендометрії у групі О була невірогідно менша за таку у групі П у 2,83 раза ( $\chi^2=3,32$ ,  $p>0,05$ ). Вірогідних змін за кількістю пацієток з помірною чисельністю мікрворсинок в динаміці лікування у досліджуваних групах не відбулося. Через 9 міс. від початку лікування зареєстровані вірогідні відмінності між відсотком хворих з наявністю малої кількості мікрворсинок в залежності від використаної методики терапії: він був більше у групі О проти такого у групі П відповідно в 2,46 раза (67,65 % (23) проти 27,50 % (11);  $\chi^2=11,93$ ,  $p<0,01$ ) (табл. 7.13, див. рис. 7.1).

Таблиця 7.13 – Розподіл мікрворсинок в ендометрії жінок на L+8 день в динаміці лікування, n (%)

| Група  | Велика кількість |                  | Помірна кількість |                | Мала кількість |                    |
|--|------------------|------------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------|
|  | до лікування     | через 9 міс.     | до лікування      | через 9 міс.   | до лікування   | через 9 міс.       |
| О, n=34  | 23(67,65)<br>к   | 3(8,82)<br>д     | 9(26,47)          | 8(23,53)<br>д  | 4(11,76)<br>к  | 23(67,65)<br>к,п,д |
| П, n=40  | 26(65,00)<br>к   | 10(25,00)<br>к,д | 12(30,00)<br>к    | 19(47,50)<br>к | 3(7,50)<br>к   | 11(27,50)<br>к,о,д |
| К2, n=30   | 1(3,33)          |                  | 3(10,00)          |                | 27(90,00)      |                    |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p<0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p<0,05$ ). |                  |                  |                   |                |                |                    |

### Заключення

Застосування у безплідних пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла розробленої методики порівняно з традиційною приводить на L+8 день до зменшення кількості піноподій, що розвиваються, в 2,23 раза ( $\chi^2=6,47$ ,

$p < 0,01$ ), збільшення числа випадків з ділянками розвинутих піноподій у 2,17 разів ( $\chi^2=10,66$ ,  $p < 0,01$ ) і піноподій крупних розмірів – в 1,99 разів ( $\chi^2=11,73$ ,  $p < 0,01$ ); зменшення відсотка випадків з наявністю ділянок відсутності піноподій в 1,91 ( $\chi^2=3,72$ ,  $p < 0,05$ ) і збільшення числа випадків з наявністю малої кількості мікрроворсинок в 2,46 разів ( $\chi^2=11,93$ ,  $p < 0,01$ ).

### 7.5. Експресія стероїдних рецепторів в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування

Проведений аналіз експресії стероїдних рецепторів у безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла в динаміці лікування в період передбачуваного вікна імплантації виявив її зміни як в основній, так і в групі порівняння, причому, як в стромі, так і в залозах (табл. 7.14).

Таблиця 7.14 – IRS стероїдних рецепторів (в ум.од.) в ендометрії у безплідних пацієнток з комплексною НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації в динаміці лікування ( $M \pm SE$ )

| Група  | IRS ER- $\alpha$                 |                                    |                                  |                                      | IRS PR                           |                                      |                                  |                                       |
|--|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
|  | залози                           |                                    | строма                           |                                      | залози                           |                                      | строма                           |                                       |
|  | до лікування                     | через 9 міс.                       | до лікування                     | через 9 міс.                         | до лікування                     | через 9 міс.                         | до лікування                     | через 9 міс.                          |
| О,<br>n=34   | 51,38 $\pm$<br>4,84 <sup>к</sup> | 22,11 $\pm$<br>1,39 <sup>к,д</sup> | 44,91 $\pm$<br>5,11 <sup>к</sup> | 58,57 $\pm$<br>0,86 <sup>к,п,д</sup> | 91,66 $\pm$<br>9,96 <sup>к</sup> | 35,27 $\pm$<br>3,27 <sup>к,п,д</sup> | 76,00 $\pm$<br>8,09 <sup>к</sup> | 129,67 $\pm$<br>7,96 <sup>к,п,д</sup> |
| П,<br>n=40   | 46,08 $\pm$<br>4,91 <sup>к</sup> | 30,27 $\pm$<br>1,94 <sup>к,д</sup> | 33,79 $\pm$<br>3,27 <sup>к</sup> | 45,40 $\pm$<br>2,73 <sup>к,о</sup>   | 72,57 $\pm$<br>8,50 <sup>к</sup> | 53,41 $\pm$<br>1,98 <sup>к,о,д</sup> | 66,19 $\pm$<br>7,17 <sup>к</sup> | 92,09 $\pm$<br>6,97 <sup>к,о,д</sup>  |
| К2,<br>n=30  | 15,00 $\pm$ 0,32                 |                                    | 60,03 $\pm$ 1,29                 |                                      | 24,99 $\pm$ 0,63                 |                                      | 155,96 $\pm$ 2,31                |                                       |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                                  |                                    |                                  |                                      |                                  |                                      |                                  |                                       |

У залозах ендометрія середній IRS ER- $\alpha$  став вірогідно менше в динаміці лікування у пацієнток групи О в 2,32 разів (з (51,38 $\pm$ 4,84) ум.од. до (22,11 $\pm$ 1,39) ум.од.,  $p < 0,01$ ) і у групі П – у 1,52 разів (з (46,08 $\pm$ 4,91) ум.од. проти (30,27 $\pm$ 1,94) ум.од.,  $p < 0,01$ ), у стромі відповідно збільшився в 1,30 разів (з (44,91 $\pm$ 5,11)



ум.од. до  $(58,57 \pm 0,86)$  ум.од.,  $p < 0,01$ ) і у 1,10 раза (з  $(33,79 \pm 3,27)$  ум.од. до  $(45,40 \pm 2,73)$  ум.од.,  $p > 0,05$ ) (рис. 7.2).

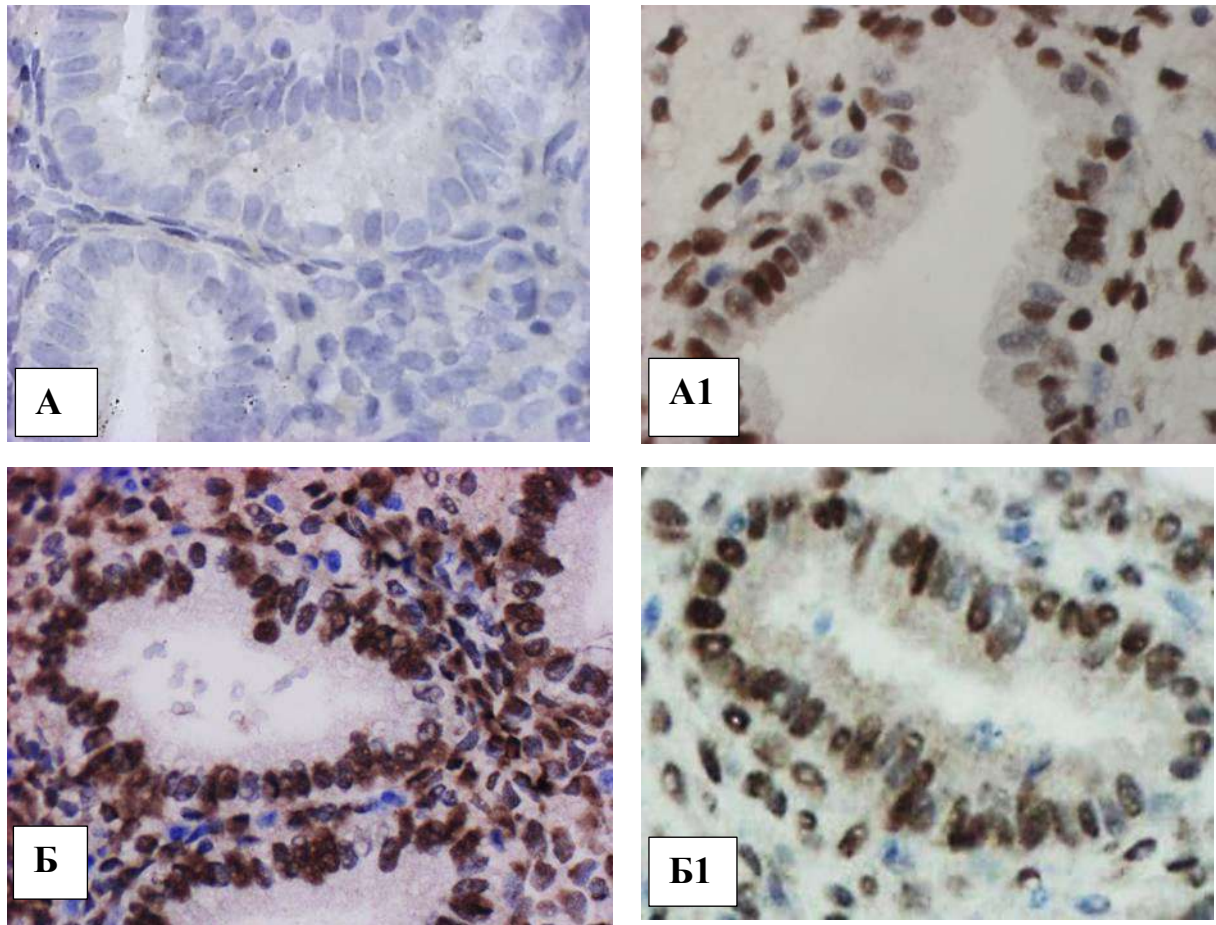


Рисунок 7.2 – Динаміка експресії ER- $\alpha$  в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації у пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під впливом проведеного лікування: А – відсутність експресії ER- $\alpha$  в залозах та стромі до лікування; А1 – поява помірної експресії ER- $\alpha$  в залозах і стромі ендометрія; Б – підвищена експресія ER- $\alpha$  в стромі і залозах до лікування; Б1 – зниження експресії ER- $\alpha$  в стромі і залозах після лікування. ІГХ з МАТ до естрогенів- $\alpha$ . Зб.  $\times 400$  (А, А1),  $\times 150$  (Б, Б1).

Через 9 міс. від початку лікування середній IRS ER- $\alpha$  у групі О в залозах був менший за відповідний показник у групі П у 1,37 раза ( $p < 0,01$ ) і більший в стромі в 1,29 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 7.14).

Після проведеного лікування середній IRS PR на LH+8 день у групі О у залозах ендометрія став вірогідно менше в 2,60 раза (з  $(91,66 \pm 9,96)$  ум.од. до

( $35,27 \pm 3,27$ ) ум.од.,  $p < 0,01$ ), у групі II – в 1,36 раза (з ( $72,57 \pm 8,50$ ) ум. од. до ( $53,41 \pm 1,98$ ) ум. од.,  $p < 0,02$ ), у стромі ендометрія відповідно збільшився в 1,71 раза (з ( $76,00 \pm 8,09$ ) ум.од. до ( $129,67 \pm 7,96$ ) ум. од.,  $p < 0,02$ ) і в 1,39 раза (з ( $66,19 \pm 7,17$ ) ум.од. до ( $92,09 \pm 6,97$ ) ум.од.,  $p < 0,02$ ) (рис. 7.3).

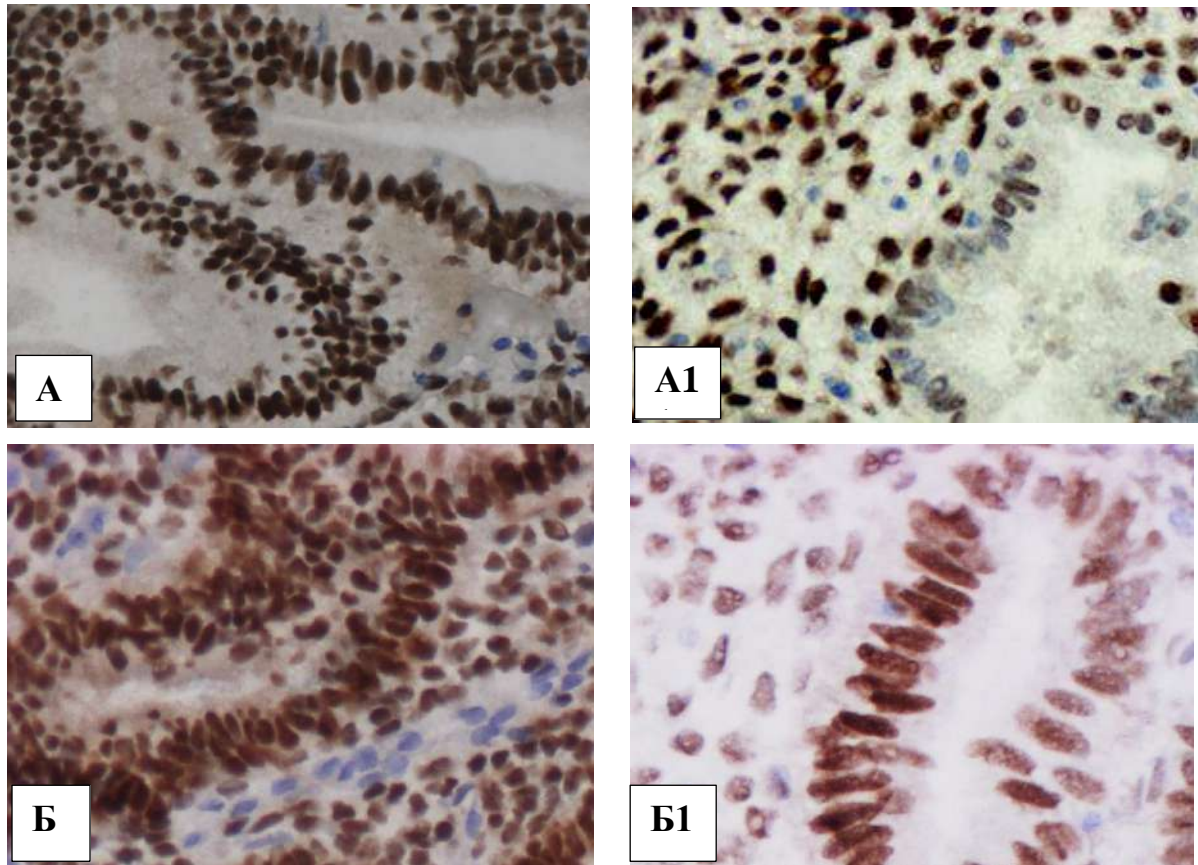


Рисунок 7.3 – Динаміка експресії PR в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації у пацієток з комплексною НГЕ під впливом проведеного лікування: А – виражена експресія PR в залозах та знижена в стромі до лікування, А1 – незначна експресія PR в залозах і виражена у стромі ендометрія після лікування; Б – знижена експресія PR в стромі і виражена в залозах до лікування; Б2 – помірної експресії PR в залозах і незначна в стромі ендометрія після лікування. ІГХ з МАТ до Р<sub>4</sub>. Зб.  $\times 150$ .

Через 9 міс. від початку лікування середній IRS PR в залозах був менше в групі О порівняно з групою II в 1,51 рази ( $p < 0,01$ ), а у стромі більший у 1,41 раза ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, застосування у безплідних пацієток з НГЕ розробленої схеми порівняно з традиційною приводить до зниження середнього IRS ER- $\alpha$

в залозах в 1,37 раза ( $p < 0,01$ ) і збільшення в стромі в 1,29 раза ( $p < 0,01$ ); зниження середнього IRS PR в залозах в 1,51 раза ( $p < 0,01$ ) і підвищення в стромі в 1,41 раза ( $p < 0,03$ ).

#### 7.6. Експресія молекул імплантації в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування

Проведення лікування за традиційною і розробленою методикою привело у безплідних пацієнок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла до підвищення експресії молекул імплантації LIF і  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії, але в основній групі статистично значимо, а в групі порівняння статистично незначимо.

Так, середній Hscore LIF в ендометрії після проведеного лікування у жінок групи О підвищився на 5,87 % ( $p < 0,01$ ) і у групі П на 1,36 % ( $p > 0,05$ ) та склав відповідно ( $265,83 \pm 1,09$ ) % проти ( $259,10 \pm 1,15$ ) % ( $p < 0,01$ ) (табл. 7.15, рис. 7.4).

Середній Hscore  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії після проведеного лікування у жінок групи О збільшився на 7,74 % ( $p < 0,01$ ) і у групі П на 3,87 % ( $p > 0,05$ ) та дорівнював відповідно ( $288,27 \pm 2,39$ ) % проти ( $277,52 \pm 2,21$ ) % ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 7.15, рис. 7.5).

Таблиця 7.15 – Показники імунореактивності LIF і  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в ендометрії у безплідних пацієнок з НГЕ в динаміці лікування,  $M \pm SE$ , ум.од.

| Група  | Hscore LIF                     |                                    | Hscore $\alpha V\beta_3$ -інтегринів |                                    |
|--|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|  | до лікування                   | через 9 міс.                       | до лікування                         | через 9 міс.                       |
| О, n=34  | 251,10 $\pm$ 4,29 <sup>к</sup> | 265,83 $\pm$ 1,09 <sup>к,п,д</sup> | 267,55 $\pm$ 3,04 <sup>к</sup>       | 288,27 $\pm$ 2,39 <sup>к,п,д</sup> |
| П, n=40  | 255,63 $\pm$ 3,99 <sup>к</sup> | 259,10 $\pm$ 1,15 <sup>к,о</sup>   | 271,31 $\pm$ 3,03 <sup>к</sup>       | 277,52 $\pm$ 2,21 <sup>к,о</sup>   |
| К2, n=30   | 276,79 $\pm$ 3,60              |                                    | 295,92 $\pm$ 2,78                    |                                    |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                                |                                    |                                      |                                    |



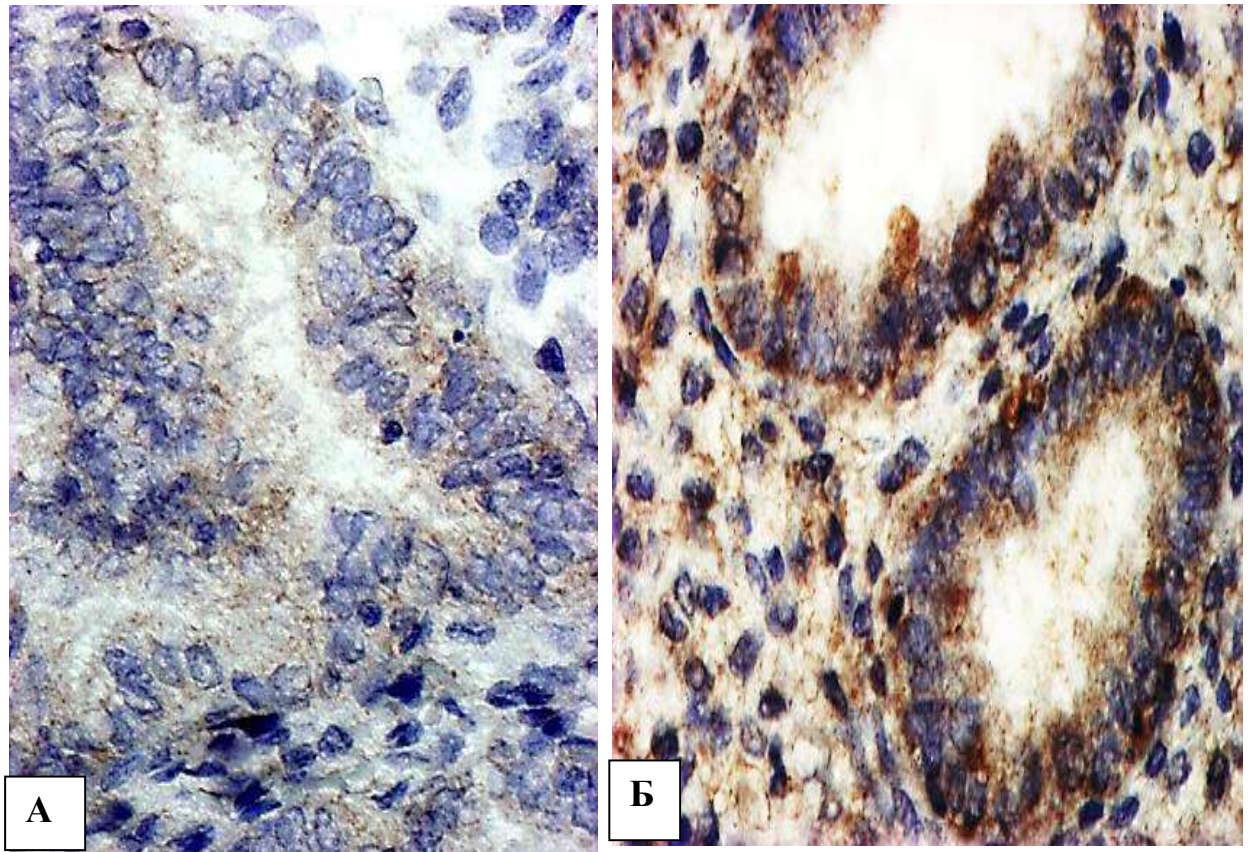


Рисунок 7.4 – Динаміка експресії LIF в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації у пацієнтки з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під впливом проведеного лікування з групи О: А – сліди експресії LIF до проведення лікування; Б – нормальна експресія LIF через 9 міс. від початку лікування. ІГХ-зabarвлення з МАТ до LIF.  $\times 300$ .

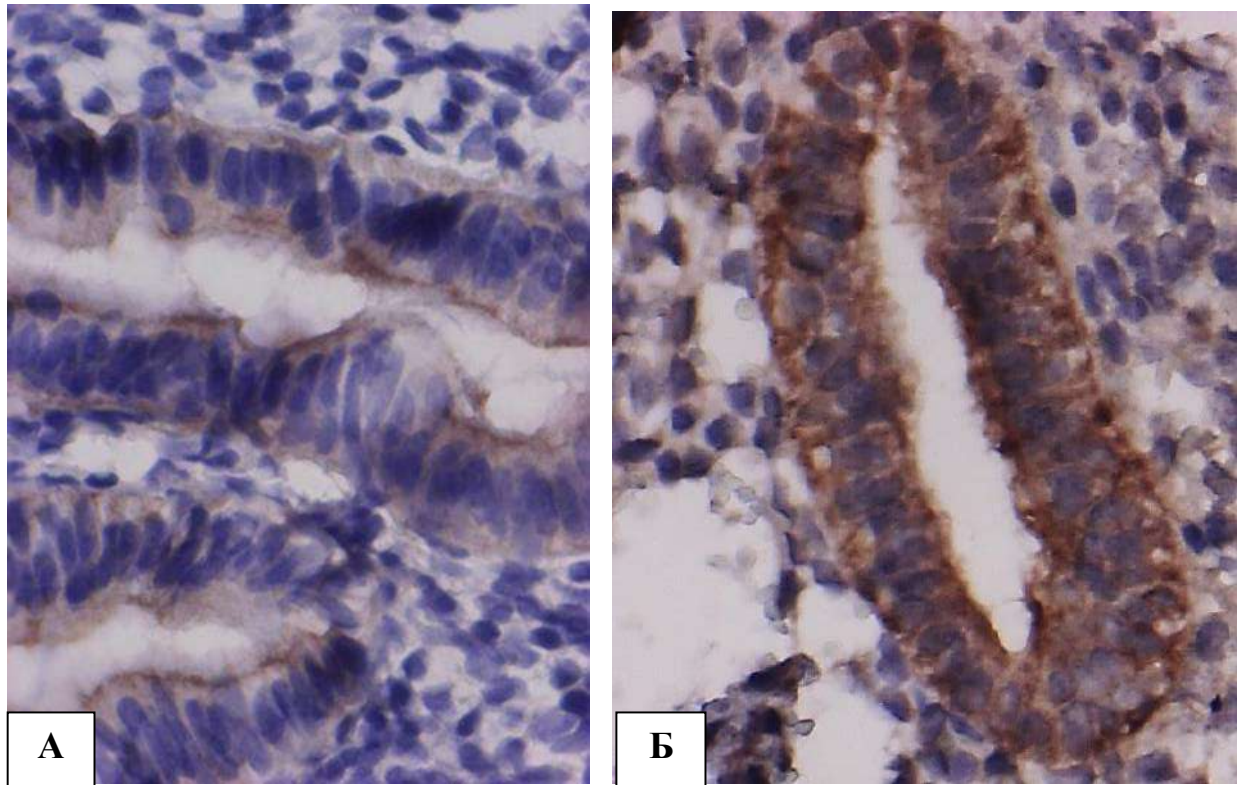


Рисунок 7.5 – Динаміка експресії  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів в епітелії залоз ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації у пацієнтки з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під впливом проведеного лікування з групи О : А – знижена експресія  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів до лікування; Б – нормальна експресія  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів через 9 міс. від початку лікування. ПХ-зabarвлення з МАТ до  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів.  $\times 300$ .

Таким чином, застосування у безплідних пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла розробленої методики порівняно з традиційною приводить до підвищення Hscore LIF ((265,83 $\pm$ 1,09) % проти (259,10 $\pm$ 1,15) %,  $p < 0,01$ ) і Hscore  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів ((288,27 $\pm$ 2,39) % проти (277,52 $\pm$ 2,21) %,  $p < 0,01$ ).

### 7.7. Імунореактивність ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування

Проведене дослідження виявило вірогідні зміни кількості імунопозитивних ПКК в стромі ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації в динаміці лікування (табл. 7.16).

Таблиця 7.16 – Кількість імунопозитивних ПКК в стромі ендометрія на 22-й день МЦ у безплідних пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла в динаміці лікування,  $M \pm SE$ , %

| Група  | Кількість імунопозитивних CD56+ПКК |                             | Кількість імунопозитивних CD16+ПКК |                            |
|--|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
|  | до лікування                       | через 9 міс.                | до лікування                       | через 9 міс.               |
| О, n=34  | 52,15±3,51 <sup>к</sup>            | 11,82±0,88 <sup>к,п,д</sup> | 36,61±3,48 <sup>к</sup>            | 1,82±0,09 <sup>к,п,д</sup> |
| П, n=40  | 49,61±3,19 <sup>к</sup>            | 15,97±0,75 <sup>к,о,д</sup> | 35,32±3,14 <sup>к</sup>            | 2,73±0,05 <sup>к,о,л</sup> |
| К2, n=30   | 7,18±0,41                          |                             | 0,88±0,15                          |                            |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |                                    |                             |                                    |                            |

Середня кількість імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія вірогідно знизилася в динаміці лікування у пацієток групи О в 4,41 раза (з (52,15±3,51) ‰ до (11,82±0,88) ‰,  $p < 0,01$ ); у групі П – в 3,11 раза (з (49,61±3,19) ‰ до (15,97±0,75) ‰,  $p < 0,01$ ) і через 9 міс. від початку лікування середня кількість імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія була менше в групі О порівняно з групою П в 1,35 раза ( $p < 0,01$ ) (рис. 7.6).



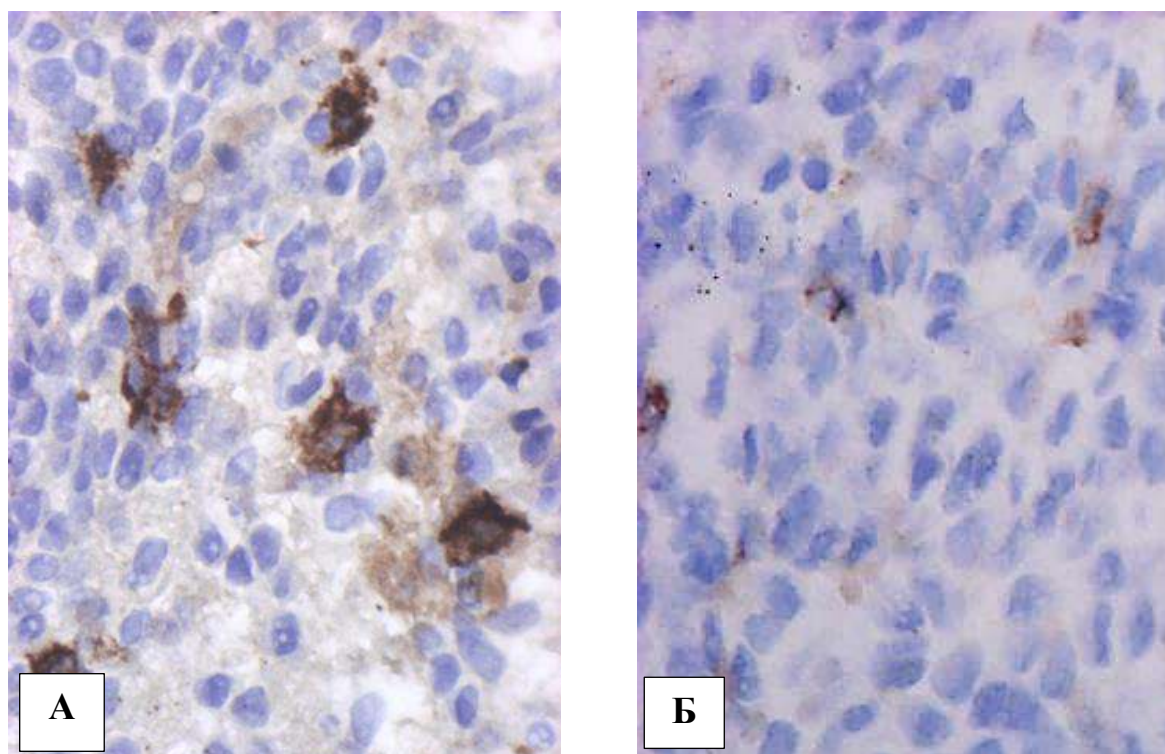


Рисунок 7.6 – Динаміка вмісту CD56+ПКК-клітин в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації у пацієнтки з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під впливом проведеного лікування : А – підвищена кількість до проведення лікування; Б – нормальний вміст через 9 міс. від початку лікування. ІГХ-зabarвлення з МАТ до CD56+. Зб.  $\times 300$ .

Середня кількість імунопозитивних CD16+ПКК в стромі ендометрія вірогідно стала менше в динаміці лікування у пацієток групи О в 20,14 раза (з  $(36,61 \pm 3,48) \text{ ‰}$  до  $(1,82 \pm 0,09) \text{ ‰}$ ,  $p < 0,01$ ) і у осіб групи П – в 12,94 раза (з  $(35,32 \pm 3,14) \text{ ‰}$  до  $(2,73 \pm 0,05) \text{ ‰}$ ,  $p < 0,01$ ).

Через 9 міс. від початку лікування середня кількість імунопозитивних CD16+ПКК в стромі ендометрія стала нижче в групі О порівняно з групою П у 1,50 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 7.16, рис. 7.7).

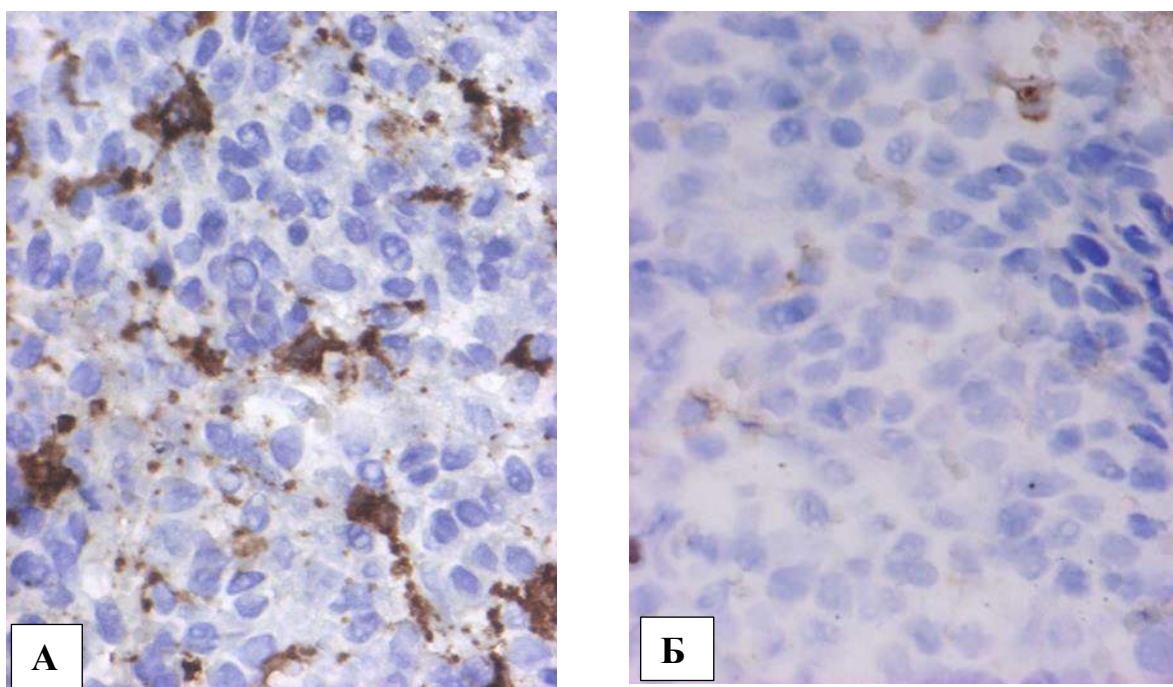


Рисунок 7.7 – Динаміка вмісту CD16+ПКК-клітин в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації у пацієнтки з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під впливом проведеного лікування : А – підвищена кількість до проведення лікування; Б – нормальний вміст через 9 міс. від початку лікування. ІГХ-зabarвлення з МАТ до CD16+. 3б. ×300.

*Таким чином, застосування у безплідних пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла розробленої методики порівняно з традиційною приводить до зниження в стромі ендометрія середньої кількості імунопозитивних CD56+ПКК в 1,35 раза ( $p<0,01$ ) і CD16+МНК – в 1,50 ( $p<0,01$ ).*

### **7.8. Проліферація та апоптоз в ендометрії під час передбачуваного вікна імплантації після проведеного лікування**

Проведене лікування змінило вираженість процесів проліферації в ендометрії у безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла в день передбачуваного вікна імплантації (табл. 7.17).



Таблиця 7.17 – Кількість імунопозитивних клітин ендометрія в стані проліферації у жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під час передбачуваного вікна імплантації в динаміці лікування,  $M \pm SE$

| Група  | Кількість імунопозитивних клітин при ПГХ-зabarвленні МАТ до Ki-67, % |                            |                         |                            |
|--|--|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
|  | Строма   |                            | Залози                  |                            |
|  | до лікування   | через 9 міс.               | до лікування            | через 9 міс.               |
| О, n=34  | 5,94±0,96 <sup>к</sup>   | 1,15±0,13 <sup>к,п,д</sup> | 15,92±2,92 <sup>к</sup> | 0,43±0,08 <sup>к,п,д</sup> |
| П, n=40  | 5,25±0,89 <sup>к</sup>   | 1,51±0,17 <sup>к,о,д</sup> | 17,04±2,25 <sup>к</sup> | 2,29±0,68 <sup>к,о,д</sup> |
| К2, n=30   | 0,28±0,07  |                            | 0,05±0,02               |                            |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |  |                            |                         |                            |

Середня кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі ендометрія вірогідно знизилася в динаміці лікування у пацієток групи О в 5,15 раза (з (5,94±0,96) % до (1,15±0,13) %,  $p < 0,01$ ), у групі П – в 3,47 раза (з (5,25±0,89) % до (1,51±0,17) %,  $p < 0,01$ ), а в залозах ендометрія відповідно стала менше в 37,25 раза (з (15,92±2,92) % до (0,43±0,08) %,  $p < 0,01$ ) і у 7,45 раза (з (17,04±2,25) % до (2,29±0,68) %,  $p < 0,01$ ). Через 9 міс. від початку лікування середня кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в ендометрії відрізнялася між групами в залежності від методики лікування і була меншою у групі О порівняно з групою П у стромі в 1,31 раза ( $p < 0,01$ ) і в залозах – в 5,35 раза ( $p < 0,01$ ) (рис. 7.8).

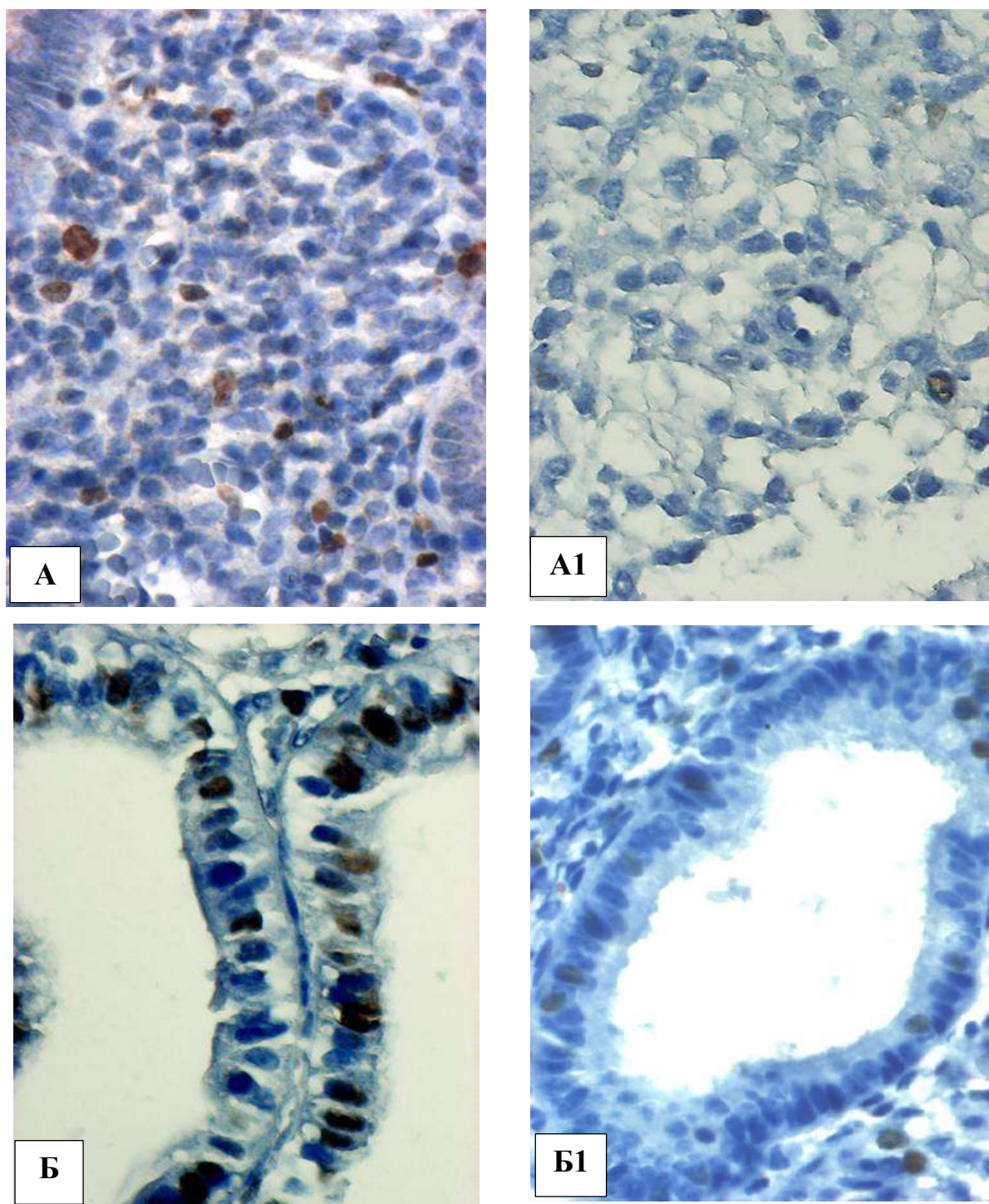


Рисунок 7.8 – Динаміка експресії Ki-67 в стромі та залозах ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації у пацієнтки з НГЕ під впливом проведеного лікування: А і Б – до початку лікування; А1 і Б1 – відповідно через 9 міс. від початку лікування. ІГХ-зabarвлення з МАТ до Ki-67. Зб.  $\times 400$ .

Як видно з табл. 7.18, проведення лікування привело до збільшення кількості імунопозитивних клітин до каспази-3 в стромі ендометрія у групі О в 1,84 раза (з  $(179,17 \pm 1,84)$  ‰ до  $(330,11 \pm 13,00)$  ‰,  $p < 0,01$ ) і у групі П в 1,19 раза (з  $(180,54 \pm 1,02)$  ‰ до  $(215,37 \pm 8,41)$  ‰,  $p < 0,01$ ), а в залозах відповідно в 1,41 раза (з  $(632,48 \pm 3,43)$  ‰ до  $(891,05 \pm 23,71)$  ‰,  $p < 0,01$ ) і в 1,22 раза (з  $(631,68 \pm 1,84)$  ‰ до  $(768,13 \pm 18,30)$  ‰,  $p < 0,01$ ).

Таблиця 7.18 – Імуногістохімічні показники апоптозу в ендометрії у безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під час передбачуваного вікна імплантації в динаміці лікування,  $M \pm SE$

| Група  | Кількість імунопозитивних клітин до МАТ проти каспази-3, ‰ |                            |                        |                             | Кількість клітин в стані апоптозу при застосуванні TUNEL-методу, % |                        |                      |                          |
|--|--|----------------------------|------------------------|-----------------------------|--|------------------------|----------------------|--------------------------|
|  | Строма   |                            | Залози                 |                             | Строма   |                        | Залози               |                          |
|  | до лікування   | через 9 міс.               | до лікування           | через 9 міс.                | до лікування   | через 9 міс.           | до лікування         | через 9 міс.             |
| О,<br>n=34   | $179,17 \pm 1,84$<br>к                                     | $330,11 \pm 13,00$<br>п,д  | $632,48 \pm 3,43$<br>к | $891,05 \pm 23,71$<br>п,д   | $5,74 \pm 0,47$<br>к   | $4,90 \pm 0,04$<br>д   | $1,09 \pm 0,22$<br>к | $2,13 \pm 0,05$<br>п,д   |
| П,<br>n=40   | $180,54 \pm 1,02$<br>к                                     | $215,37 \pm 8,41$<br>к,о,д | $631,68 \pm 1,84$<br>к | $768,13 \pm 18,30$<br>к,о,д | $5,69 \pm 0,39$<br>к   | $5,37 \pm 0,04$<br>к,д | $1,03 \pm 0,17$<br>к | $1,50 \pm 0,07$<br>к,о,д |
| К2,<br>n=30  | $327,43 \pm 9,55$  |                            | $943,54 \pm 13,33$     |                             | $0,28 \pm 0,07$  |                        | $0,03 \pm 0,02$      |                          |
| Примітки: 1. <sup>к, о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами К2, О, П ( $p < 0,05$ ); 2. <sup>д</sup> – вірогідна відмінність показників в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ). |  |                            |                        |                             |  |                        |                      |                          |

Через 9 міс. від початку лікування кількість імунопозитивних клітин до каспази-3 в ендометрії відрізнялася між групами в залежності від методики проведеного лікування і була вище в стромі ендометрія в 1,53 раза ( $p < 0,01$ ) і в залозах – в 1,16 раза ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 7.18, рис. 7.9).

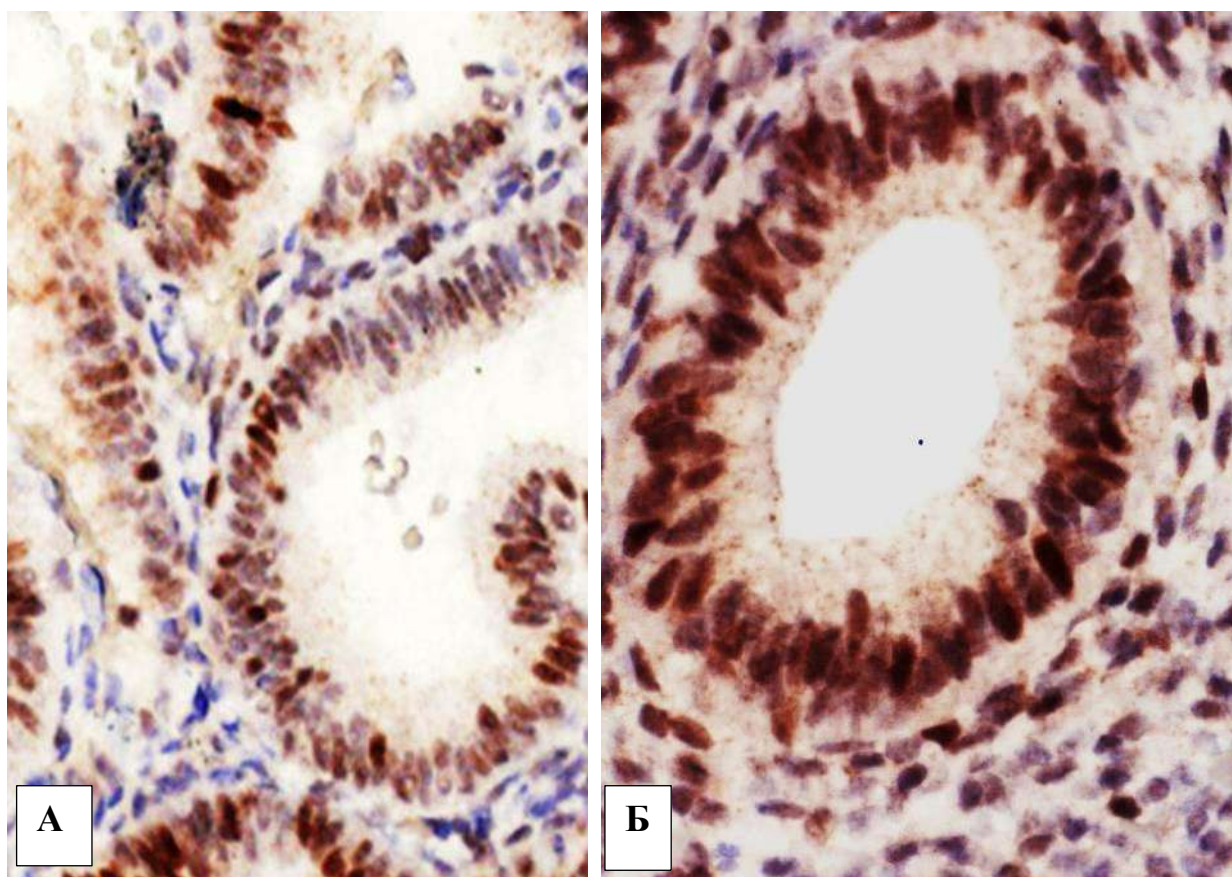


Рисунок 7.9 – Динаміка експресії каспази-3 в стромі та в залозах ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації у безплідної пацієнтки з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла під впливом проведеного лікування: А – до початку лікування; Б – через 9 міс. від початку лікування. ІГХ-забарвлення з МАТ до каспази-3. Зб.  $\times 100$  (А);  $\times 200$  (Б).

Середня кількість імунопозитивних клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу при дослідженні TUNEL-методом в стромі ендометрія вірогідно знизилася в динаміці лікування у пацієток групи О в 1,17 раза (з  $(5,74 \pm 0,47)$  % до  $(4,90 \pm 0,04)$  %,  $p < 0,01$ ), у групі П статистично вірогідно не змінилася (з  $(5,69 \pm 0,39)$  % до  $(5,37 \pm 0,04)$  %,  $p > 0,05$ ), а у залозах підвищилася відповідно в 1,96 раза (з  $(1,09 \pm 0,22)$  % до  $(2,13 \pm 0,05)$  %,  $p < 0,01$ ) і в 1,45 раза (з  $(1,03 \pm 0,17)$  % до  $(1,50 \pm 0,07)$  %,  $p < 0,01$ ) (див. табл. 7.18, рис. 7.10).



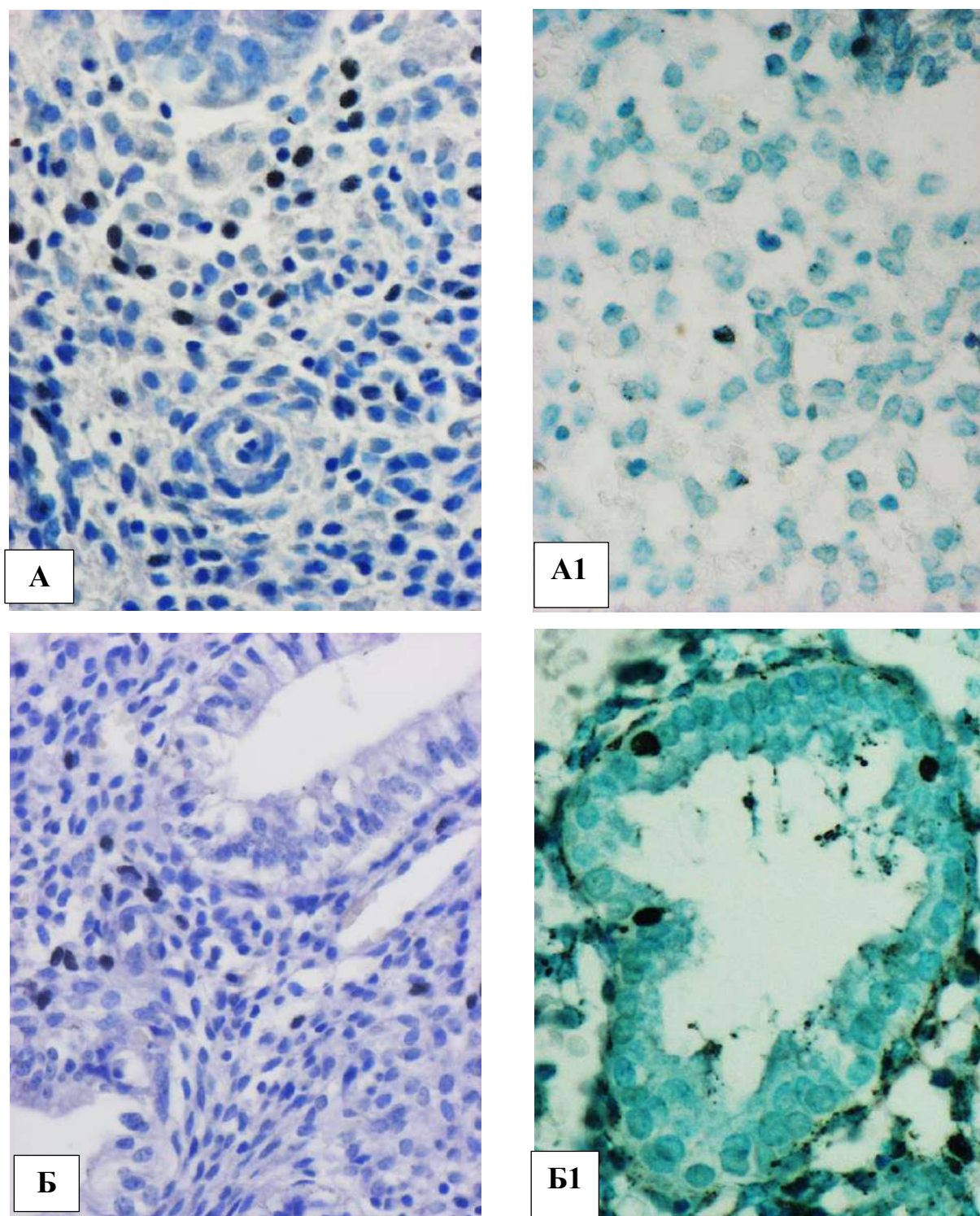


Рисунок 7.10 – Динаміка чисельності клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу в стромі та в залозах ендометрія під час передбачуваного вікна імплантації у пацієнтки з комплексною НГЕ під впливом проведеного лікування: А, Б – до початку лікування; А1, Б1 – через 9 міс. від початку лікування. ІГХ-зabarвлення, TUNEL-метод. Зб.  $\times 225$ .

Через 9 міс. від початку лікування кількість імунопозитивних клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу відрізнялася між групами в залежності від методики лікування і була в стромі ендометрія у групі О менше, ніж у групі П у 1,10 раза ( $p < 0,01$ ), а в залозах відповідно вище в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ).

#### *Заклучення*

Застосування у безплідних пацієток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла розробленої методики лікування порівняно з традиційною приводить до зниження імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі в 1,31 раза ( $p < 0,01$ ) і в залозах – в 5,35 раза ( $p < 0,01$ ); до підвищення експресії каспази-3 у стромі в 1,53 раза ( $p < 0,01$ ) і в залозах – в 1,16 раза ( $p < 0,05$ ); до зниження числа клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу в стромі у 1,10 раза ( $p < 0,01$ ) на тлі підвищення їх чисельності в залозах в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ).

### **7.9. Клінічні результати застосування розробленої комплексної методики поетапного лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних пацієток з надмірною масою тіла**

Впровадження розробленої методики лікування комплексної НГЕ у безплідних пацієток з надмірною масою тіла привело до того, що у пацієток групи О порівняно з групою П відмічалася більша частота настання вагітності впродовж року після закінчення лікування у 2,08 раза (67,65 % (23/34) проти 32,50 % (13/40),  $p < 0,01$ , СШ 4,34 [1,64-11,53]), у тому числі після природньої концепції в 2,94 раза частіше (29,41 % (10/34) проти 10,00% (4/36),  $p < 0,04$ , СШ 3,75 [1,05-13,35]) (табл. 7.19).

Серед пролікованих жінок групи О з НГЕ до лікування безпліддя в програмах ДРТ звернулися 70,59 % (24/34) осіб, у групі П – 90,00 % (36/40) ( $p < 0,04$ , СШ 0.267 [0,074-0,949]).

Таблиця 7.19 – Репродуктивні результати у пролікованих пацієнток з комплексною НГЕ та з надмірною масою тіла впродовж року після проведеного лікування, n (%)

| Група  | Настання вагітності     | Настання вагітності після природної концепції | Лікування безпліддя у програмах ДРТ | Кумулятивна частота настання вагітності у програмах ДРТ | Ефективність програм ДРТ  |
|--|-------------------------|---|-------------------------------------|---|---------------------------|
| О,<br>n=34   | 23 (67,65) <sup>п</sup> | 10(29,41) <sup>п</sup>                        | 24(70,59) <sup>п</sup>              | 13/34(38,24)  | 13/25(54,17) <sup>п</sup> |
| П,<br>n=40   | 13(32,50) <sup>о</sup>  | 4(10,00) <sup>о</sup>                         | 36(90,00) <sup>о</sup>              | 9/40(22,50)   | 9/36(25,00) <sup>о</sup>  |
| Примітка. <sup>о, п</sup> – вірогідна відмінність з групами О, П (p<0,05). |                         |   |                                     |   |                           |

Кумулятивна частота настання вагітності після проведення програм ДРТ серед жінок групи О склала 38,24 % (13/34) проти 22,50 % (9/40) випадків у групі П і статистично вірогідно між групами не відрізнялася (p>0,05, СШ 2,13 [0,77-5,88]). Але ефективність програм ДРТ серед пацієнток групи О склала 54,17 % (13/24) і статистично значимо перевищувала таку у групі П (25,00 % (9/36)) в 2,17 раза (p<0,02, СШ 3,55 [1,18-10,67]) (див. табл. 7,19).

У пацієнток групи О, пролікованих за розробленою методикою, впродовж року рецидиви НГЕ не виявлялися, тоді як у 5,00 % (2) жінок групи П впродовж року виявлений рецидив НГЕ: у однієї простої НГЕ (2,50 %) та у однієї – АГЕ (2,50 %).

#### *Заключення*

Застосування розробленої методики лікування комплексної НГЕ у безплідних пацієнток з надмірною масою тіла порівняно з традиційною призводить до збільшення частоти настання вагітності в 2,08 раза (p<0,01, СШ 4,34 [1,64-11,53]), у тому числі, частіше після природньої концепції в 2,94 раза (p<0,04, СШ 3,75 [1,05-13,35]) і після штучного запліднення – в 2,17 раза (СШ 3,55 [1,18-10,67]).



Матеріали розділу відображені в друкованій праці:

1. Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(1):523-538. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044. [278]

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сучасному етапі, не зважаючи на вдосконалення діагностичних, терапевтичних і хірургічних методів, проблема лікування ГЕ залишається актуальною. Складність і неоднорідність патогенезу захворювання, різноманіття у тлумаченнях окремих його ланок, неоднозначність тактичних підходів (з/без урахування індивідуальних особливостей гормональних зрушень) створюють певні труднощі у виборі патогенетично обґрунтованого лікування, особливо гормональної терапії, що викликає неабиякі труднощі в лікуванні. Саме цими обставинами зумовлений підвищений науковий і практичний інтерес до даної проблеми [286].

Варіантами лікування, що зберігають фертильність, є гормональна терапія, гістероскопічне видалення ураження або комбіноване лікування. Гормональна терапія найчастіше включає пероральні прогестини, ЛНГ-ВМС, аГнРГ [287, 288].

Більшість клінічних настанов рекомендують прогестини як варіант лікування першої лінії для НГЕ і утримання від вагітності, доки нормальний ендометрій не буде підтверджений гістопатологічним дослідженням [32-34].

У метааналізі, проведеному С.С. Gunderson et al. (2012) [289], було проаналізовано сучасні онкологічні та репродуктивні результати у жінок з ГЕ при лікуванні прогестинами в MEDLINE, опублікованих з 2004 по 2011 р. За даними метааналізу, 77,7% пацієнок продемонстрували реакцію на гормональну терапію, повна відповідь від лікування прогестинами спостерігалася у 65,8 % жінок, рецидив відзначений у 23,2% пацієнок, неефективність лікування – у 14,4 %, настання вагітності протягом трьох років – у 41,2%.

Недоліки прогестинотерапії включають системні побічні ефекти або вагінальні кровотечі, які більш виражені при пероральному застосуванні

високих доз. Крім того, прогестини можуть спричинити витончення ендометрія та можуть потребувати значного часу для відновлення ендометрія після лікування, що може бути неприйнятним для жінок, які бажають негайно завагітніти. Збільшення ваги, пов'язане із системним введенням прогестину, може ускладнити проблеми жінок з надлишковою масою тіла [35].

В даний час нові терапевтичні підходи, такі як аГнРГ, комбінація мегестролу ацетату і метформіну та інші варіанти комбінованої терапії також використовуються як терапія першої лінії або після гістероскопічного видалення ураження. аГнРГ відносяться до групи гормональних препаратів протипухлинної дії тому, що пригнічують синтез гонадотропінів та всіх статевих стероїдів, придушують мітогенні фактори росту, неоангіогенез, онкогенні фактори, інгібітори апоптозу, не впливають на масу тіла [40, 290]. Відповідь на прогестини при лікуванні ГЕ вельми залежить від статусу рецепторів до стероїдних гормонів [47, 291-293]. Відсутність рецепторів до естрогенів та  $R_4$  є несприятливим фактором для успішності лікування [47] і в такому випадку аГнРГ є препаратами вибору.

Але все ж, досі незрозуміло, який підхід забезпечує більш високу клінічну відповідь із меншою частотою рецидивів, на додаток до збереження та відновлення фертильності у жінок з НГЕ та надмірною масою тіла, які бажають завагітніти [28].

Тому метою проведеного дослідження стало підвищити частоту відновлення репродуктивної функції у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла на підставі отримання нових наукових даних про особливості гормонального, вуглеводного та адипокінового гомеостазу, морфофункціональний стан ендометрія та розробки комбінованої методики поетапного комплексного лікування цієї патології.

Дослідження складалося з ретроспективного та проспективного етапів дослідження.

Матеріал ретроспективного дослідження склали 183 жінки репродуктивного віку з надмірною масою тіла, з яких 96 пацієток групи Р з комплексною НГЕ, які звернулися з приводу лікування безпліддя, та 87 умовно гінекологічно та соматично здорових, плідних жінок групи К1.

Матеріал проспективного дослідження склали 118 жінок репродуктивного віку групи НГЕ з комплексною НГЕ та безпліддям, з яких 74 пацієтки групи А були з надмірною масою тіла і 44 жінки групи Б – з нормальним ІМТ. У групі А 34 пацієткам основної групи О було проведено комбіноване поетапне лікування, яке зберігає фертильність, з проведенням гістероскопії та комплексного післяопераційного поетапного використання аГнРГ, ЛНГ-ВМС, препаратів індол-3-карбінолу, міо-інозитулу, метформіну та агоністів PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів. 40 пацієткам групи порівняння П після гістероскопічного видалення ураження на першому етапі на другому етапі лікування були призначені аГнРГ впродовж 3 місяців, потім на третьому етапі лікування дидрогестерон та метилфолат-кватрафолік впродовж 6 місяців. Контрольну групу К2 склали 30 умовно соматично та гінекологічно здорових жінки з нормальним ІМТ, обстежених у програмі сурогатного материнства, які мали в анамнезі вагітності, що закінчилися пологам.

У роботі застосовані такі методи дослідження, як загальноклінічні, бактеріологічні, імунорадіометричні, імуноферментні, ультразвукові, рентгенологічні, гістероскопічні, морфологічні, імуногістохімічні, скануюча електронна мікроскопія, статистичні.

*На першому етапі* було проведено ретроспективний аналіз 96 амбулаторних карток та історій хвороб жінок групи Р з безпліддям, надмірною масою тіла та НГЕ та 87 амбулаторних карток плідних здорових жінок групи К1 з надмірною масою тіла для виявлення факторів ризику розвитку комплексної НГЕ на тлі надмірної маси тіла та оцінки ефективності лікування НГЕ та відновлення репродуктивної функції при цій патології в залежності від використаного гормонального засобу – гестагенів чи аГнРГ.

Було встановлено, що серед жінок активного репродуктивного віка з надмірною масою тіла факторами ризику комплексної НГЕ є: вік менархе 10-11 років (СШ 13,39 [3,05-58,73]); тривалість менструальної кровотечі 6 днів та довше (СШ 36,35 [14,15-93,38]); рясні менструації (СШ 3,42 [1,69-6,90]); дисменорея (СШ 3,73 [1,82-7,64]); нерегулярні менструації (СШ 38,55 [2,28-651,17]); перенесені в анамнезі урогенітальні інфекції (СШ 142,29 [8,58-2360]); супутня гінекологічна патологія – хронічний сальпінгоофорит (СШ 84,16 [5,06-1400]), лейоміома матки (СШ 38,52 [2,28-651]), генітальний ендометріоз (СШ 30,76 [1,81-524]), СПКЯ (СШ 33,82 [1,96-565]), ектопія циліндричного епітелію шийки матки (СШ 2,84 [1,32-6,15]).

Лікування комплексної НГЕ у жінок з безпліддям та надмірною масою тіла було неефективним у 17,71 % випадків, серед яких частіше при лікуванні пероральними або ін'єкційними гестагенами порівняно з аГнРГ у 8,17 раза (СШ 3,31 [1,17-9,41]). Через рік після закінчення лікування гестагенами рецидив захворювання виявлявся у 22,97 % випадків, після лікування аГнРГ рідше в 2,56 раза (СШ 0,11 [0,02-053]) [59, 279].

Вагітність у безплідних жінок з безпліддям з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла впродовж року після закінчення лікування наставала у 22,92 % випадків, з яких у 2,56 раза ( $p < 0,03$ ) частіше при лікуванні аГнРГ, ніж пероральними або ін'єкційними гестагенами (СШ 0,11 [0,02-053]) [866, 867].

Отримані результати ретроспективного дослідження переконливо показують переваги щодо використання для гормонального лікування комплексної НГЕ аГнРГ та необхідність розробки більш ефективних способів лікування з урахуванням надмірної маси тіла пацієнток.

*На другому етапі* було комплексно обстежено 74 безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла групи А, 44 безплідних пацієнтки з комплексною НГЕ та нормальним ІМТ групи Б і 30 умовно гінекологічно і соматично здорових жінки групи К2. Вивчено особливості клінічної характеристики, ехо-, відеоструктури ендометрія, стан гормонального та

вуглеводного гомеостазу та рівня адипокінів в периферичній крові, показники рецептивності ендометрія, його імунної, стероїдної, проліферативної та апоптичної реактивності та доповнена схема патогенезу безпліддя у жінок з НГЕ та надмірною вагою тіла.

Доведено, що досліджувані групи А, Б і К2 були однорідні віком, антропометричними даними, основними інфекційного, соматичного, гінекологічного, репродуктивного та соматичного анамнезу.

Відмінними клініко-анамнестичними рисами безплідних жінок з НГЕ з надмірною масою тіла порівняно з безплідними жінками з НГЕ з нормальним ІМТ були: менший середній вік менархе на 0,60 роки ( $p < 0,01$ ); більш тривалі менструальні кровотечі ((6,33  $\pm$  0,58) проти (6,09  $\pm$  0,13) днів ( $p < 0,01$ ); частіше наявність лейоміоми матки у 2,50 раза ( $p < 0,03$ , СШ 3,09 [1,07-8,91]).

Встановлений зворотній кореляційний зв'язок у хворих на НГЕ між віком менархе і: масою тіла ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ) та ІМТ ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,01$ ).

Відмінними клініко-анамнестичними рисами безплідних жінок з комплексною НГЕ з надмірною масою тіла від здорових фертильних жінок з нормальною масою тіла були: менший середній вік менархе на 1,01 роки ( $p < 0,01$ ); більша тривалість менструацій в 1,25 раза ( $p < 0,01$ ); частіше болісні та рясні менструації у 1,86 раза (СШ 3,29 [1,35-8,02]); менша частота настання вагітності у 3,08 раза [СШ 0,008 [0,001-0,137]]; висока частота викиднів – 24,32 % ( $p < 0,01$ ); первинне безпліддя у 67,57 % жінок ( $p < 0,01$ ) і вторинне у 32,43 % ( $p < 0,01$ ); перенесені УГІ у 51,35 % (38) випадків ( $p < 0,01$ ), з яких найчастіше були уреплазмоз (22,97 %,  $p < 0,01$ ) і бактеріальний вагіноз (36,49%,  $p < 0,01$ ); наявність хронічного сальпінгоофориту у 50,00 % випадків ( $p < 0,01$ ), лейоміоми матки у 28,38 %, СПКЯ – у 14,86 % ( $p < 0,01$ ), рецидивів НГЕ у 25,68 % ( $p < 0,01$ ) жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту у 43,24 % ( $p < 0,01$ ) жовчовидільної системи – у 22,97 % ( $p < 0,01$ ).

Матки жінок з комплексною НГЕ незалежно від ІМТ пацієнток відрізнялися від здорових фертильних жінок більшою довжиною, та шириною, потовщеним М-ехо та збільшеним ЕМК на 5-й і 22-й день МЦ.

Пацієнток з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла від пацієнток з комплексною НГЕ та нормальною масою тіла відрізняла статистично вірогідно більша довжина ((5,34±0,09) см проти (4,98±0,10) см,  $p<0,01$ ) та ширина ((5,07±0,14) см проти (4,23±0,07) см) матки, а також більша товщина М-ехо на 5-й день МЦ ((8,27±0,09) мм проти (7,60±0,21) мм,  $p<0,01$ ).

Яєчники безплідних жінок з комплексною НГЕ незалежно від маси тіла мали збільшені розміри порівняно з контрольною групою, при цьому об'єм яєчників у жінок з надмірною масою тіла перевищував такий у жінок з нормальною масою тіла: правий у 1,14 раза ((10,90±0,38) см<sup>3</sup> проти (9,58±0,45) см<sup>3</sup>,  $p<0,04$ ), а лівий – у 1,07 раза ((10,29±0,41) см<sup>3</sup> проти (9,64±0,49) см<sup>3</sup>,  $p<0,05$ ).

Специфічної гістероскопічної картини, характерної для комплексної НГЕ в залежності від маси тіла виявлено не було.

Результати проведених досліджень гормонального профілю сироватки периферичної крові у безплідних хворих на НГЕ свідчать про наявність гіпергонадотропіємії, гіперандрогенії та відносної гіперестрогенії зі зниженням синтезу Р<sub>4</sub> в секреторну фазу МЦ, розвиток інсулінорезистентності у 82,43% випадків.

У безплідних жінок з НГЕ на тлі надмірної маси тіла порівняно з безплідними пацієнтками з НГЕ та нормальним ІМТ на 2-3-й день МЦ відмічався підвищений рівень ЛГ у 1,14 раза ( $p<0,05$ ), ФСГ – у 1,16 ( $p<0,01$ ); Е<sub>2</sub> – у 1,15 ( $p<0,01$ ), менша концентрація Т у 1,26 ( $p<0,01$ ) раза, більше співвідношення Е<sub>2</sub>/Р<sub>4</sub> в 4,60 раза ( $p<0,01$ ), підвищений ТТГ у 1,20 раза ( $p<0,01$ ), а на 22-й день МЦ відмічається підвищений вміст Е<sub>2</sub> у 1,21 раза ( $p<0,01$ ), нижча концентрація Р<sub>4</sub> у 1,35 раза ( $p<0,01$ ) і більший коефіцієнт Е<sub>2</sub>/П в 2,85 ( $p<0,01$ ) раза. Для безплідних пацієнток з НГЕ на тлі надмірної маси тіла



характерний більший рівень інсуліну в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ), індексу НОМА – в 1,42 ( $p < 0,01$ ), інсулінорезистентність розвивається частіше в 1,81 ( $p < 0,01$ ) раза.

У жінок з НГЕ та надмірною та нормальною масою тіла реєструвалося підвищення рівнів лептину відповідно в 4,43 раза ( $p < 0,01$ ) і в 4,14 раза ( $p < 0,01$ ) на тлі зниження адипонектину в 1,75 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,56 раза ( $p < 0,01$ ). Виявлена пряма кореляція рівнів лептину з індексом інсулінорезистентності ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ). У здорових жінок рівень адипонектину в сироватці периферичної крові зворотно корелював з ІМТ ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як при НГЕ продукція адипонектину не корелювала з ІМТ, але встановлена вірогідна зворотна залежність з величиною індексу інсулінорезистентності НОМА ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$ ) та рівнем інсуліну ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ) [279-281].

При проведенні гістологічного дослідження операційних матеріалів встановлено, що при комплексній НГЕ та безплідді повноцінні секреторні зміни в ендометрії, хронологічно відповідні 22-ому дню МЦ за критеріями R.W. Noyes і О. И. Топчиевой, у жінок з надмірною масою тіла зустрічалися рідше, ніж у жінок з нормальним ІМТ у 1,81 раза (СШ 0,30 [0,14-0,65]), тоді як невідповідні зміни – частіше у 1,86 раза (СШ 3,37 [1,54-7,36]). У безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла секреторні зміни ендометрія, хронологічно невідповідні 22-ому дню МЦ реєструвалися частіше, ніж хронологічно відповідні, у 1,74 раза (СШ 3,03 [1,55-5,92]), а у жінок з НГЕ і нормальним ІМТ – рідше у 1,93 раза (СШ 0,27 [0,11-0,65]).

СЕМ зразків ендометрія від жінок з комплексною НГЕ показало порушення рецептивності ендометрія, яке проявлялося відхиленнями у розвитку піноподій, їх мікрворсинок, появою циліарних клітин в період передбачуваного вікна імплантації у всіх групах пацієнток з комплексною НГЕ [282].

Порівняно з фертильним контролем з нормальною масою тіла групи К2 у безплідних жінок з комплексною НГЕ і з надмірною масою тіла групи А

відмічали підвищення зустрічальності піноподій, що розвиваються у 14,59 разів (СШ 504 [67,66-3754]); зниження наявності розвинених піноподій у 8,33 разів (СШ 0,014 [0,003-0,545]); збільшення числа піноподій дрібних і середніх розмірів у 8,51 (СШ 51,55 [13,31-199,61]) і в 3,65 разів (СШ 7,76 [2,67-22,57]); зменшення кількості випадків наявності піноподій крупних розмірів в 14,80 разів ( $p < 0,01$ ); збільшення випадків наявності великої кількості коротких, товстих мікроросинок в 19,05 разів (СШ 50,49 [6,51-392]); зменшення числа спостережень малої кількості мікроросинок у 8,33 разів (СШ 0,014 [0,003-0,055]). У безплідних жінок з НГЕ і з надмірною масою тіла порівняно з контролем у 21,08 разів (СШ 68,55 [8,78-535]) частіше в люмінальному епітелії реєстрували ділянки відсутності піноподій; у 8,92 разів (СШ 74,25 [18,30-301]) частіше – нерівномірність форми піноподій і у 12,77 разів (СШ 80,18 [16,67-385]) частіше – нерівномірність розмірів піноподій.

Порівняно з безплідними жінками з комплексною НГЕ та нормальною масою тіла групи Б у безплідних жінок з комплексною НГЕ та з надмірною масою тіла групи А реєстрували підвищення зустрічальності піноподій, що розвиваються у 1,30 разів (СШ 12,00 [2,52-57,22]); зменшення кількості випадків наявності піноподій крупних розмірів – в 3,03 разів (СШ 0,282 [0,879-0,905]); збільшення випадків наявності великої кількості коротких, товстих мікроросинок – в 1,55 разів (СШ 2,51 [1,17-5,40]).

У безплідних жінок групи А порівняно з пацієнтками групи Б частіше у люмінальному епітелії реєстрували ділянки відсутності піноподій у 1,63 разів (СШ 3,11 [1,43-6,77]); частіше нерівномірність форми піноподій у 1,87 разів (СШ 1,87 [18,30-301]) і нерівномірність розмірів піноподій у 1,34 разів (СШ 9,04 [3,52-23,19]).

Можна зробити висновок, що надмірна вага тіла у безплідних жінок з комплексною НГЕ посилює порушення рецептивності ендометрія, які притаманні ГЕ, що проявляється більшою затримкою розвитку піноподій, тобто більшим зміщенням вікна імплантації, збільшенням варіабельності

форми, розмірів і кількості піноподій, більш вираженою десинхронізацією їх розвитку, збільшенням чисельності коротких, товстих мікрворсинок та циліарних клітин.

Дослідження експресії стероїдних рецепторів в ендометрії показало, що кількість імунореактивних клітин до МАТ до ER- $\alpha$  в залозах і стромі у пацієнток з комплексною НГЕ і з надмірною масою тіла була більше за таку у жінок з НГЕ і нормальним ІМТ: у залозах в 2,61 раза ((48,51 $\pm$ 3,45) % проти (18,57 $\pm$ 3,45) %,  $p < 0,01$ ) і у стромі – в 2,28 рази ((35,36 $\pm$ 2,43) % проти (15,52 $\pm$ 2,07) %,  $p < 0,01$ ); PR у залозах – у 1,21 раза ((53,54 $\pm$ 3,04) % проти (44,25 $\pm$ 3,34) %,  $p < 0,01$ ). Кількість імунореактивних клітин до МАТ до PR в стромі не демонструвала залежності від маси тіла пацієнток.

Більш інтенсивно у жінок з НГЕ, як і в контролі, в період передбачуваного вікна імплантації забарвлювалися рецептори PR. IRS в залозах ендометрія у групах А і Б дорівнював для ER- $\alpha$  (48,51 $\pm$ 3,45) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (18,57 $\pm$ 3,45) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (15,00 $\pm$ 0,32) ум. од. в контролі; для PR – (81,34 $\pm$ 6,54) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (55,60 $\pm$ 5,03) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (24,99 $\pm$ 0,63) ум. од.; відповідно в стромі для ER- $\alpha$  – (42,98 $\pm$ 3,53) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (15,52 $\pm$ 2,07) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (60,03 $\pm$ 1,29) ум. од., а для PR – (70,70 $\pm$ 5,36) ум. од. ( $p < 0,01$ ) і (44,84 $\pm$ 4,41) ум. од. ( $p < 0,01$ ) проти (155,96 $\pm$ 2,31) ум. од. IRS ER- $\alpha$  в залозах ендометрія у безплідних пацієнток з НГЕ і з надмірною масою тіла і осіб з НГЕ і нормальним ІМТ статистично значимо перевищував аналогічний у здорових плідних жінок в 3,23 раза і 1,24 раза, а в стромі ендометрія був менший в 1,40 і 3,87 раза. IRS PR відповідно був статистично значимо більший в залозах в 3,25 раза і 2,23 раза та менший в стромі ендометрія в 2,21 раза і в 3,48 раза.

Рівень IRS стероїдних рецепторів при комплексній НГЕ у безплідних жінок широко варіював як у різних залозах, і в різних ділянках стромі ендометрія, у різних пацієнток. В окремих спостереженнях відзначалося осередкове забарвлення епітелію залоз з високою інтенсивністю в ділянках

багатошаровості епітеліальних клітин при іноді повній відсутності забарвлення в залозах з однорядним епітелієм. У 12,16 % пацієток з комплексною НГЕ і надмірною масою тіла та у 15,91 % жінок з комплексною НГЕ і нормальним ІМТ спостерігалось виражене порушення стану рецепторного апарату ендометрія з відсутністю або слідами імунозабарвлення ER- $\alpha$  і PR [284].

Було досліджено експресію таких молекул імплантації як LIF та  $\alpha$ V $\beta$ 3-інтегрини в період передбачуваного вікна імплантації.

LIF в ендометрії жінок контрольної групи виявлявся в цитоплазмі клітин ендометріальних залоз, з переважною локалізацією в апікальній та поверхневій частинах, іноді зустрічався в стромі. HScore LIF в ендометрії пацієток контрольної групи була у межах від 206,9 до 302,2 ум. од. і в середньому склала (276,79 $\pm$ 3,60) ум. од.

HScore LIF в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ з надмірною масою тіла варіював від 0,00 ум. од. до 314,89 ум. од., в середньому дорівнював (253,55 $\pm$ 2,92) ум. од. і у осіб з комплексною НГЕ і нормальним ІМТ був від 202,27 ум. од. до 336,79 ум. од., що від такого в контрольній групі складало відповідно 91,19 % (p<0,01) і 92,80 % (p<0,01).

HScore LIF в ендометрії не залежав від маси тіла пацієток. Інтенсивність імунозабарвлення МАТ до LIF переважно була нерівномірною.

$\alpha$ V $\beta$ 3-інтегрини у групі K2 реєструвалися в залозах, поверхневому епітелії, в стромі і кровоносних судинах. HScore  $\alpha$ V $\beta$ 3-інтегринів в контролі був у межах від 244,29 ум. од. до 323,12 ум. од. і в середньому склав (295,92 $\pm$ 2,78) ум. од.

HScore  $\alpha$ V $\beta$ 3-інтегринів в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ з надмірною масою тіла варіював від 236,82 ум. од. до 312,19 ум. од., в середньому дорівнював (269,58 $\pm$ 2,15) ум. од. і у осіб з комплексною НГЕ і нормальним ІМТ був від 214,32 ум. од. до 302,12 ум. од., в середньому сягав (266,11 $\pm$ 3,07) ум. од., що від аналогічного рівня в контрольній групі складало

відповідно 91,10 % ( $p < 0,01$ ) і 89,99 % ( $p < 0,01$ ). HScore  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії не залежав від маси тіла пацієнток.

Характерною рисою експресії  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії безплідних пацієнток з комплексною НГЕ в період очікуваного вікна імплантації була наявність різної інтенсивності секреції цих молекул між різними пацієнтками, у однієї і тієї ж пацієнтки, в різних залозах, в базальних та апікальних відділах клітин залоз ендометрія, в різних клітинах.

Серед жінок контрольної групи кількість імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія варіювала від 2,21 % до 9,56 % і в середньому дорівнювала ( $7,18 \pm 4,1$ ) %, CD16+ПКК варіювала від 0,20 % до 3,05 % і в середньому склала ( $0,88 \pm 0,15$ ) %, коефіцієнт співвідношення CD16+ПКК/CD56+ПКК був ( $0,14 \pm 0,02$ ).

При вивченні імунної реактивності ендометрія безплідних пацієнток з НГЕ зареєстровані вірогідні відмінності в залежності від маси тіла пацієнток. Встановлено, що кількість імунопозитивних CD56+ПКК при комплексній НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла варіювала від 18,03 % до 142,41 % і склала в середньому ( $50,78 \pm 2,35$ ) %, а у безплідних жінок з нормальним ІМТ була у межах від 31,11 % до 142,57 % і в середньому сягала ( $63,60 \pm 3,63$ ) %, тобто кількість імунопозитивних CD56+ПКК при комплексній НГЕ у безплідних жінок з нормальним ІМТ перевищувала аналогічний показник у безплідних жінок з надмірною масою тіла в 1,29 раза ( $p < 0,01$ ). Число імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія у жінок групи А перевищувало аналогічне число у групі К2 в 7,07 раза ( $p < 0,01$ ), у групі Б – у 9,14 раза ( $p < 0,01$ ).

Кількість імунопозитивних CD16+ПКК при комплексній НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла варіювала від 5,00 % до 66,20 % і склала в середньому ( $35,91 \pm 2,32$ ) %, а у безплідних жінок з НГЕ та нормальним ІМТ була у межах від 22,33 % до 71,10 % і в середньому склала ( $47,92 \pm 1,91$ ) %, тобто кількість імунопозитивних CD16+ПКК при комплексній

НГЕ у безплідних жінок з нормальним ІМТ перевищувала аналогічний показник у безплідних жінок з надмірною масою тіла в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ). Але число імунопозитивних CD16+ПКК в стромі ендометрія у жінок групи А перевищувало аналогічне число у групі К2 у 40,81 раза ( $p < 0,01$ ), у групі Б – у 54,55 раза ( $p < 0,01$ ) [868].

Клітинну проліферацію вивчали шляхом визначення асоційованого з проліферацією ядерного антигену Ki-67.

У жінок групи К2 під час очікуваного вікна імплантації експресія Ki-67 у стромі ендометрія варіювала від 0,00 % до 0,95 % і дорівнювала у середньому ( $0,28 \pm 0,07$ ) %, а у залозах ендометрія знаходилася в межах в від 0,00 % до 0,53 % і у середньому була менше аналогічного значення у стромі у 5,60 раза ( $p < 0,01$ ) – ( $0,05 \pm 0,02$ ) %.

При комплексній НГЕ незалежно від ІМТ в залозистому компартменті ендометрія переважали проліферативні процеси. У безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла в період передбачуваного вікна імплантації в стромі чисельність клітин в стані проліферації була від 0,00 % до 20,32 %, в середньому дорівнювала ( $5,57 \pm 0,65$ ) %, була вище аналогічного показника у контролі в 19,64 раза ( $p < 0,01$ ), а в залозах варіювала від 0,00% до 54,26 %, в середньому складала ( $16,52 \pm 1,80$ ) %, і була більше за таку в контролі – в 349,09 раза ( $p < 0,01$ ). У безплідних пацієток з комплексною НГЕ та нормальним ІМТ кількість стромальних клітин в стані проліферації варіювала від 0,00 % до 11,12 %, в середньому була ( $3,20 \pm 0,37$ ) % і перевищувала аналогічний показник у контролі в 11,29 раза ( $p < 0,01$ ), а в залозах варіювала від 0,00% до 52,32 %, в середньому складала ( $10,76 \pm 1,82$ ) %, і була більше за таку в контролі – в 227,29 раза ( $p < 0,01$ ). Кількість Ki-67 в стромі і залозах у пацієток групи А перевищувала аналогічну у групі Б в 1,74 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,54 раза ( $p < 0,01$ ).

Відмінною рисою ендометрія від пацієток з комплексною НГЕ була варіабельність експресії Ki-67 між окремими залозистими і стромальними клітинами, залозами, між різними ділянками строми [283, 285].

При оцінці процесів апоптозу проводили ІГХ дослідження експресії активної форми каспази-3, наявності клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу TUNEL-методом, експресії білка інгібітора апоптозу Bcl-2.

Експресія каспази-3 в ендометрії жінок контрольної групи варіювала в стромі ендометрія від 232,47 ‰ до 398,58 ‰ і в середньому становила (327,43±9,55) ‰, в залозах – від 800,00 ‰ до 1020,20 ‰ і в середньому була вище порівняно з аналогічним показником в стромі в 2,88 раза ( $p>0,01$ ) – (943,54±13,33) ‰.

У безплідних жінок з комплексною НГЕ з надмірною масою тіла кількість імунопозитивних клітин при ІГХ забарвленні МАТ до каспази-3 варіювала в межах від 159,69 ‰ до 197,03 ‰ і в середньому дорівнювала (179,91±1,00) ‰, а в залозах була в межах від 601,02 ‰ до 684,80 ‰ і в середньому дорівнювала (632,05±1,85) ‰. Таким чином, чисельність імунопозитивних клітин до МАТ до каспази-3 в стромі ендометрія у групі А була нижче за аналогічний показник в групі Б в 1,17 раза ( $p<0,01$ ) і в групі К2 – в 1,82 раза ( $p<0,01$ ), в залозах відповідно – в 1,09 раза та 1,49 раза. Експресія каспази-3 у групі Б в стромі була менше за таку в групі К2 в 1,56 раза ( $p<0,01$ ) і в залозах – в 1,37 раза ( $p<0,01$ ). Експресія каспази-3 була нерівномірною в межах окремих клітин, окремих залоз, окремих ділянок стромі, окремих випадках.

При застосуванні TUNEL-методу виявляли апоптотичні клітини на проміжних та пізніх стадіях апоптозу. При цьому в контрольній групі у стромі ендометрія під час очікуваного вікна імплантації в стані апоптозу знаходилося від 2,64 ‰ до 6,96 ‰ клітин, в середньому (4,67±0,27) ‰ клітин, а в залозах в 1,90 раз менше ( $p<0,01$ ) – від 0,00 ‰ до 3,60 ‰ клітин і в середньому (2,46±0,24) ‰ клітин.

У безплідних жінок з комплексною НГЕ характерною рисою була виражена варіабельність чисельності апоптотичних клітин ендометрія на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в період передбачуваного вікна



імплантації.

У жінок групи А кількість апоптотичних клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в стромі варіювала від 1,98 % до 12,33 %, у групі Б – від 3,92 % до 8,92% (рис. 6.16), а в залозах – відповідно від 0,00 % до 4,62 % і від 0,00 % до 6,12 %.

У жінок групи А клітини стромы ендометрія на проміжних та пізніх стадіях апоптозу ((5,71±0,30) %) зустрічалися у 1,22 раза ( $p<0,01$ ) частіше в порівнянні з контролем, а в залозах ((1,06±0,13) %) – у 2,32 раза рідше ( $p<0,01$ ), тобто кількість зареєстрованих апоптотичних клітин в стромі ендометрія перевищувала таку в залозах у 5,39 раза ( $p<0,01$ ).

У жінок з групи Б апоптотичні клітини на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в стромі ендометрія ((6,47±0,19) %) зустрічалися в 1,38 раза ( $p<0,01$ ) частіше в порівнянні з контролем, а в залозах ((1,06±0,13) %) – у 1,68 раза рідше ( $p<0,01$ ), тобто кількість апоптотичних клітин в стромі ендометрія перевищувала таку в залозах в 4,43 раза ( $p<0,01$ ).

Кількість клітин на проміжних та пізніх стадіях апоптозу в ендометрії в жінок групи А вірогідно була нижче за таку у пацієток групи Б у стромі у 1,13 раза ( $p<0,01$ ), а в залозах – у 1,38 раза ( $p<0,01$ ).

Встановлена зворотна кореляційна залежність між вираженістю апоптозу його на проміжних та пізніх стадіях в клітинах стромы і залозах ендометрія у жінок з НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації ( $r=-0,45$ ,  $p<0,01$ ).

При проведенні дослідження щодо наявності Vcl-2-позитивної реакції ендометрія, спостерігали переважно цитоплазматичне імунозбарвлення МАТ до Vcl-2 незалежно від наявності та вираженості патологічного процесу.

У групі K2 експресія Vcl-2 спостерігалася в основному в стромі ендометрія за відсутності імунозбарвлення в епітелії залоз, Hscore Vcl-2 варіював від 63,10 % до 84,20 % і в середньому дорівнював (76,64±1,55) %.

У хворих на НГЕ спостерігали в основному імунозбарвлення в епітелії

залоз. При цьому у жінок групи А Hscore Vcl-2 варіював від 14,58 % до 207,15 %, у групі Б – від 26,91 % до 190,32 %. У середньому у осіб групи А Hscore Vcl-2 ((138,14±6,66) %) був в 1,80 раза ( $p<0,01$ ) більший в порівнянні з контролем ( $p<0,01$ ). У жінок групи Б Hscore Vcl-2 в ендометрії ((119,03±7,75) %) перевищував в 1,55 раза ( $p<0,01$ ) аналогічний показник в контролі ( $p<0,01$ ). Hscore Vcl-2 в ендометрії в жінок групи А вірогідно був нижчий за такий у пацієнток групи Б у 1,16 раза ( $p<0,01$ ).

У частині випадків спостерігали підсилення експресії Vcl-2 у вогнищах скупчення клітин лімфоїдно-гістіоцитарних інфільтратів.

Характерними рисами експресії інгібітору апоптозу Vcl-2 в ендометрії безплідних жінок з комплексною НГЕ в день очікуваного вікна імплантації був різний ступінь інтенсивності експресії в залозах – від вираженого до відсутності, різна інтенсивність імунозбарвлення, мозаїцизм та нерівномірність експресії Vcl-2 в апікальних та базальних відділах клітин залозистого епітелію, окремих ділянках залоз, окремих залозах.

Таким чином, проведені дослідження показують, що значне переважання процесів проліферації над процесами апоптозу при комплексній НГЕ веде до накопичення залоз в ендометрії та зміни рецептивності ендометрія. При надмірній масі тіла часто розвивається інсулінорезистентність і знижується секреція адипоцитами адипонектину і підвищується експресія лептину. Інсулінорезистентність та гіпоадипонектинемія і гіперлептинемія призводять до посилення патологічної проліферації і зниження рецептивності ендометрія, порушень імплантації, безпліддя (рис. 8.1).



Рисунок 8.1 – Схема патогенезу безпліддя при комплексній НГЕ та надмірній масі тіла.

На третьому етапі розроблена та впроваджена методика комбінованого лікування, що зберігає фертильність з проведенням на першому етапі гістероскопії; післяопераційним призначенням на другому етапі впродовж 3 міс. медикаментозного комплексу, який включав аГнРГ (гозерелін) підшкірно у дозі 3,6 мг 1 раз у 28 днів тричі; капсули по 400 мг, які містили індол-3-карбінол 90 мг у сполученні з сумішшю сімейства хрестоцвітних 238 мг, аскорбіновою кислотою 50 мг, екстрактом броколі 10 мг по 1-2 капсули 2 рази на день під час прийому їжі; таблетки метформіну по 1000 мг двічі на добу; таблетки фенофібрату по 145 мг один раз на добу; на третьому етапі впродовж 6 міс. ЛНГ-ВМС (20 мкг/24 години), таблетки метформіну, вкриті плівковою оболонкою 1000 мг, по 1 таблетці на ніч;

вітамінно-мінеральний комплекс у вигляді порошку у стік-пакетиках, вміст якого міо-інозитол 2000 мг, 48 мг банаба (*Lagerstroemia Speciosa*, листя), титр. екстракт 1% коросолієвої кислоти, 1000 МО вітаміну D3, 400 мкг метилфолат-кватрафолік, 40 мкг хрому, по 1 пакетику під час їжі.

Ендометрій містить рецептори ГнРГ, а аГнРГ можуть пригнічувати рецептори ГнРГ при тривалому впливі. аГнРГ також пригнічують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, тим самим пригнічуючи вироблення естрогенів. Таким чином, аналоги аГнРГ, мабуть, мають пряму антипроліферативну дію на клітини ендоетрія. Це призвело до захоплюючих і багатообіцяючих нових шляхів для терапії ГЕ [294].

На другому етапі у якості ад'ювантної терапії використовували препарат індол-3-карбінол у сполученні з сумішшю овочів сімейства хрестоцвітних, аскорбіновою кислотою, екстрактом броколі. Індол-3-карбінол володіє антиестрогенними, антипроліферативними та проапоптотичними властивостями. Індол-3-карбінол блокує надлишкове утворення 16 $\alpha$ -ОН-естрону в печінці, тим самим відновлює правильне співвідношення метаболітів E<sub>2</sub>, запобігає таким чином надлишковій проліферації в естроген-чутливих тканинах. Індол-3-карбінол здатний вибірково індукувати апоптоз пухлинних клітин, регулюючи баланс про- й антиапоптотичних факторів як на рівні транскрипції генів, так і за допомогою блокади активності зрілих білків. Індол-3-карбінол також проявляє прямий апоптотичний ефект, підсилюючи експресію природних пухлинних супресорів, які є інгібіторами циклінзалежної кінази – основного стимулятора пухлинного клітинного циклу. Індол-3-карбінол впливає на різні сигнальні шляхи проліферативних каскадів, забезпечуючи різнобічний вплив на ключові молекулярні механізми розвитку гіперпластичних процесів [28]. У використаний препарат також входили овочі сімейства хрестоцвітних, які є джерелом активних природних індольних речовин: аскорбіногена, диіндолілметана, харчового індолу, а також ізотіоціонатів, найбільш активним з яких є сульфорафан. Поєднана дія

цих речовин зменшує патологічну проліферацію і ризик виникнення злоякісних процесів в організмі людини [60, 295-297].

Важливим елементом ад'ювантної терапії на другому етапі лікування був інсуліносентитайзер метоформін. Підвищені рівні інсуліну та інсулінорезистентність надзвичайно пов'язані з невпорядкованим проліферативним ендометрієм, GE та PE [298]. Той факт, що як інсулінорезистентність, так і  $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$  негативно впливають на тривалість лікування, що зберігає фертильність на основі прогестинів, у пацієнтів з AGE або PE, вказує на те, що інсулінорезистентність та надмірна вага можуть відігравати синергетичну роль у протидії функції прогестинів і, отже, скомпрометувати їх терапевтичні ефекти. Гіперпродукція периферичного та локального естрогену, спричинена інсулінорезистентністю або надмірною вагою [46], аномальна функція стромальних клітин ендометрія [299] та локальне запальне середовище, індуковане в ендометрії [300], можуть бути причиною менш сприятливих терапевтичних ефектів у цих пацієнтів. Інсулінорезистентність та збільшення жиру в організмі сприяють виробленню естрогенів як в яєчниках, так і в периферичній жировій тканині [301]. Гіперінсулінемія та вищий IMT також опосередковано знижують рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, що підвищує рівень вільного  $E_2$  в крові [302,303]. Інсулінорезистентність підвищує чутливість естрогенів в ендометрії через сенсibiliзацію рецепторів естрогенів та G-білкового рецептора (GPER) [49, 304]. Стромальні фібробласти ендометрія при інсулінорезистентності демонструють аномальну реакцію децидуалізації на  $P_4$  і супутні зміни у вивільненні прозапальних цитокінів, хемокінів і матриксних металопротеїна, у імунореактивності, клітинному хемопритуганню [299]. Запальне мікрооточення, викликане інсулінорезистентністю, може призвести до резистентності до прогестинів в ендометрії [116].  $TNF-\alpha$  та  $IL-1\beta$  можуть безпосередньо змінювати ізоформи PR, можливо, через епігенетичні модифікації [305, 306]. Прозапальні цитокіни можуть порушувати функцію

рецепторів через зміни в білках-шаперонах стероїдних рецепторів, безпосередньо конкуруючи за корегулятори рецепторів або втручаючись у функціональні містки, що з'єднують PR і транскрипційні фактори, такі як FOXO1, який є важливим для експресії ключових цільових генів рецепторів прогестерону [307, 308]. Загалом, ці можливі механізми потенційно працюють разом, що призводить до резистентності до прогестину в ендометрії у жінок із надмірною вагою з інсулінорезистентністю або без неї [298].

Дія молекул, які сенсibiliзують інсулін, у тому числі екзогенних молекул, таких як метформін або міо-інозитол, або ендогенних молекул, таких як адипонектин, може покращити чутливість до інсуліну в клітинах ендометрія. у патологічних середовищах, пов'язаних із інсулінорезистентністю та з надмірною масою тіла за наявності або відсутності СПКЯ [309, 310]. Метформін покращує чутливість до інсуліну, сприяє сигнальному шляху ендогенної молекули, транспортера глюкози типу 4, що реагує на інсулін (GLUT4 та адипонектину, збільшує експресію APPL1 (англ. Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1) і знижує експресію APPL2. Метформін, імовірно, покращує сприйнятливості ендометрія шляхом зниження експресії miR-491-3p і miR-1910-3p, тим самим збільшуючи експресію NOXA10 і інтегринів- $\beta$ -3 в ендометрії. Лікування системної інсулінорезистентності, пов'язаної з надмірною вагою тіла, може покращити місцевий стан інсулінорезистентності, який спостерігається в ендометрії, покращити функцію ендометрія та знизити репродуктивні порушення, наявні у цих жінок [309, 311-313], що підтверджено проведеним дослідженням.

Включення в схему лікування агоністу PPAR $\alpha$ -рецепторів фенофібрату по 145 мг один раз на добу відновлювало рівень адипонектину і його рецепторів на клітинах, сприяло нівелюванню синдрому «адипонектинової резистентності» і робило можливим реалізацію адипонектиніндукованих антипроліферативних сигналів [314-316].

На третьому етапі жінкам основної групи на 6 місяців вводилася ЛНГ-ВМС; вони також отримували таблетки метформіну по 1000 мг двічі на добу; вітамінно-мінеральний комплекс, який включав 2 000 мг міо-інозитулу, 48 мг банаба (*Lagerstroemia Speciosa*, листя), титр. екстракт 1% коросолієвої кислоти, 1 000 МО вітаміну D3, 400 мкг метилфолат-кватрафолік, 40 мкг хрому, по 1-2 саше двічі на добу під час їжі.

Левоноргестрел – прогестин другого покоління (синтетичний прогестаген), який зазвичай використовується як активний компонент деяких гормональних контрацептивів. Просочена ЛНГ внутрішньоматкова спіраль (ЛНГ-ВМС) наразі є дуже поширеним варіантом лікування ГЕ. Цей пристрій вивільняє постійну кількість ЛНГ всередині матки та ефективно протистоїть естрогенному ефекту без побічних ефектів системних прогестагенів. Естроген без протидії є найпоширенішим фактором ризику розвитку ГЕ та РЕ, оскільки сприяє росту всіх типів клітин ендометрія. Вважається, що гестагени остаточно диференціюють епітелій, індукують апоптоз і запобігають естроген-індукованій проліферації [19, 317].

За даними Кокранівського огляду 2020 року [318] існують докази середньої якості, що три-шестимісячне лікування ЛНГ-ВМС, ймовірно, є більш ефективним, ніж не внутрішньоматкові прогестагени, для усунення ГЕ при короткостроковому спостереженні (до шести місяців). Це свідчить про те, що якщо припустити, що регресія ГЕ після лікування не внутрішньоматковим прогестагеном становить 72%, регресія ГЕ після лікування ЛНГ-ВМС становитиме від 85% до 92% [318].

D. Cholakian et al. (2016) [35] провели лікування 117 пацієнток з ожирінням та комплексною НГЕ. Середній вік становив 34 роки, і майже дві третини (64%) не народжували. Середній ІМТ становив 40,2, а 81% мали ожиріння (ІМТ 30–39,9: 36%, ІМТ  $\geq$  40: 45%). 103 пацієнтки (88%) отримували системну терапію прогестином, а 14 пацієнток (12%) використовували ЛНГ-ВМС. 47 пацієнтів (40%) мали повну відповідь на терапію на основі



прогестину. ІМТ не впливав на швидкість повної відповіді. Частка пацієнтів із комплексною НГЕ із повним регресом після гормональної терапії становила при ІМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>: 39%, 30–39,9 кг/м<sup>2</sup>: 40% та ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>: 36% ( $P = 0,73$ ). Жінки, які отримували ЛНГ-ВМС, показали вищі показники повної регресії, ніж ті, хто отримували системну терапію (62% проти 38%,  $P = 0,096$ ), а пацієнти з ожирінням III ступеня частіше, ніж пацієнти без ожиріння, отримували ЛНГ-ВМС, хоча жоден із них не досяг статистичної значущості (< 40 кг/м<sup>2</sup>: 6,7% проти ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>: 17%,  $P = 0,09$ ). Автори зробили висновок, що у цій популяції з морбідним ожирінням відповідь на терапію прогестинами була загалом низькою, габітус тіла не вплинув на результат лікування комплексної НГЕ, але місцева терапія ЛНГ-ВМС може бути більш ефективною, ніж системна терапія [35].

Дуже важливим елементом третього етапу проведеної терапії було застосування вітамінно-мінерального комплексу, який вміщував міо-інозитол, фолати, вітамін Д3, хром та екстракт листя банаба.

Міо-інозитол сприяє настанню спонтанної овуляції за рахунок зниження ІР, так як бере участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу та забезпечує роботу рецепторів інсуліну, таким чином нормалізуючи чутливість тканин яєчників до інсуліну і наступним збільшенням поглинання внутрішньоклітинної глюкози в яєчниках. Підвищення концентрації міо-інозитулу у фолікулярній рідині в преовуляторний та овуляторний періоди необхідне для дозрівання фолікулів та є маркером високої якості ооцитів. Похідні міо-інозитулу взаємодіють зі специфічними білками, які беруть участь в функціонуванні репродуктивної системи та розвитку ембріону [319, 320].

Фолієва кислота необхідна пацієнткам з репродуктивними намірами, так як дефект нервової трубки виникає задовго до того, коли стає відомо, що вагітність настала [321].

Холекальциферол (вітамін Д3) є важною ланкою в процесах репродукції людини. Бере участь у регуляції обміну таких гормонів, як антимюлерів

гормон, ФСГ, E<sub>2</sub> та P<sub>4</sub>. Рекомендується пацієнткам при ожирінні, IP, низькому рівні антимюлерова гормону та глобуліну, який зв'язує статеві стероїди [300, 322].

Хром – мікроелемент, бере участь у вуглеводному та жировому обміні; регуляції рівня цукру в крові, синтезі глікогену; транспорті білків; сприяє підтримці нормального рівню глюкози в крові [323, 324].

Екстракт листя банаба – містить коросолієву кислоту, яка має гіпоглікемічну дію [864]. Накопичення експериментальних даних свідчить про те, що коросолієва кислота має низку біологічних властивостей, виявляючи протидіабетичну дію, проти ожиріння, проти гіперліпідемії, протівірусну, протизапальну та протиракову дію [325-327]. Коросолієва кислота відіграє ключову протипухлинну роль у кількох онкогенних процесах *in vitro* та *in vivo*, включаючи клітинну проліферацію, апоптоз, ангиогенез, лімфангіогенез, метастази та пухлинний імунітет, і вона виявляє синергічний ефект при введенні з іншими протипухлинними засобами [328-329]. Крім того, коросолієва кислота має здатність модулювати численні сигнальні шляхи та процеси, пов'язані з раком, такі як NF-κB, фосфатидилінозитол-3-кіназа/протеїнкіназа B (PI3K/Akt) і Wnt/β-катенінові шляхи, апоптоз, фактор 2, пов'язаний з ядерним еритроїдним фактором 2 (Nrf2) та кілька інших компонентів, пов'язаних із клітинною проліферацією або апоптозом [328, 330-332].

На четвертому етапі дослідження були оцінені результати застосування розробленої комбінованої методики поетапного лікування НГЕ у пацієток з безпліддям та надмірною масою тіла порівняно з використанням в якості медикаментозної терапії на другому етап тільки аГнРГ, на третьому етапі дидрогестерону по 10 мг двічі на добу з 14-го по 25-й день МЦ та 5-метилтетра-гідрофолат 600 мкг [869].

Застосування на третьому етапі лікування дидрогестерону у групі порівняння П дозволяло домогтися більш синхронного розвитку

ендометрія. Дидрогестерон серед усіх прогестинів має найвищу селективність щодо PR, що підвищує ефективність препарату, особливо у пацієток, які мають на момент проведення лікування знижену чутливість PR. Відмінна фармакологічна властивість дидрогестерону – наявність імуномодулюючого ефекту. У численних дослідженнях було показано, що під впливом дидрогестерону імунокомпетентні клітини виробляють прогестерон-індукований блокуючий фактор, який, впливаючи на імунні клітини в ендометрії, сприяє нормалізації імунних взаємовідносин ендометрій-ембріон та сприяє виділенню великої кількості факторів росту та ангиогенезу, необхідних для настання та фізіологічного розвитку вагітності. Висока селективність дидрогестерону (тропний виключно до рецепторів прогестерону) забезпечує гарний профіль безпеки препарату. Дидрогестерон не має естрогенних, андрогенних, анаболічних і кортикоїдних властивостей [810, 333, 334].

Аналіз антропометричних показників безплідних жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла показав, що після проведення лікування в основній групі О відмічалася тенденція до статистично значимого зниження маси тіла та ІМТ, а у групі порівняння П – до збереження вихідних показників. У групі О середня маса тіла жінок в динаміці лікування зменшилася на 7,59 % – з  $(75,88 \pm 1,30)$  кг до  $(70,53 \pm 1,29)$  кг ( $p < 0,01$ ) та ІМТ – на 7,57 % з  $(28,21 \pm 0,37)$  кг/м<sup>2</sup> до  $(26,23 \pm 0,39)$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). У групі П середня маса тіла жінок в динаміці лікування збільшилася на 2,82 % – з  $(75,23 \pm 1,12)$  кг до  $(77,35 \pm 1,08)$  кг ( $p > 0,05$ ) та ІМТ – на 2,84 % з  $(27,87 \pm 0,34)$  кг/м<sup>2</sup> до  $(28,66 \pm 0,33)$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ).

Проведення лікування у основній групі привело до зменшення товщини М-ехо на 5-й день МЦ зменшилася в 1,59 рази – з  $(8,33 \pm 0,14)$  мм до  $(5,25 \pm 0,15)$  мм ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ в 1,32 рази – з  $(16,38 \pm 0,25)$  мм до  $(12,41 \pm 0,19)$  мм ( $p < 0,01$ ); а у групі П відповідно в 1,42 рази – з  $(16,38 \pm 0,25)$  мм до  $(12,41 \pm 0,19)$  мм ( $p < 0,01$ ) і в 1,22 рази – з  $(16,30 \pm 0,26)$  мм до  $(12,00 \pm 0,17)$  мм ( $p < 0,01$ ) ( $p < 0,01$ ). Через 9 міс. від початку лікування товщина М-ехо на 5-й

день МЦ у жінок групи О була менша за таку у групі К2 в 1,15 раза ( $p < 0,01$ ), а між групами П і К2 вірогідно не відрізнялася; товщина М-ехо на 22-й день МЦ у жінок групи О не мала вірогідних відмінностей від такого показника у групі К2, а у осіб групи П перевищувала контрольний показник в 1,12 раза ( $p < 0,01$ ).

При цьому товщина М-ехо через 9 місяців від початку лікування у групі О була менша за таку у групі П на 5-й день МЦ в 1,11 раза ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ – в 1,08 раза ( $p < 0,01$ ).

Проведення лікування привело до вірогідного зменшення ЕМК на 5-й і 22-й дні МЦ в динаміці лікування в обох досліджуваних групах.

Аналіз гормонального профілю периферичної крові пролікованих безплідних жінок з комплексною НГЕ через 9 місяців від початку лікування показав, що на 2-3-й день МЦ що на 2-3-й день МЦ рівень ФСГ у групі О був ( $4,99 \pm 0,26$ ) мМО/мл) нижчий проти такого у групі П ( $5,67 \pm 0,24$ ) мМО/мл) у 1,14 раза ( $p < 0,01$ ); ЛГ ( $5,99 \pm 0,54$ ) мМО/мл проти ( $7,34 \pm 0,50$ ) мМО/мл) – у 1,23 раза. Сироватковий рівень  $E_2$  у групі О став менший на 2-3-й день МЦ порівняно з аналогічним показником групи П в 1,12 раза ( $0,39 \pm 0,01$ ) пмоль/л проти ( $0,43 \pm 0,01$ ) пмоль/л ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ – в 1,20 раза ( $0,49 \pm 0,02$ ) пмоль/л проти ( $0,59 \pm 0,01$ ) пмоль/л,  $p < 0,01$ ) (табл. 7.5); рівень  $P_4$  став більший на 2-3-й день МЦ в 2,24 раза – ( $4,72 \pm 0,53$ ) нмоль/л проти ( $2,11 \pm 0,14$ ) нмоль/л ( $p < 0,01$ ) і на 22-й день МЦ в 1,57 раза – ( $40,74 \pm 1,43$ ) нмоль/л проти ( $26,03 \pm 1,38$ ) нмоль/л,  $p < 0,01$ ); рівень Т на 2-3-й день МЦ вірогідно не відрізнявся – ( $1,94 \pm 0,15$ ) проти ( $2,13 \pm 0,14$ ) нмоль/л.

Лікування у основній групі О порівняно з групою порівняння П привело до більш низьких рівнів інсуліну в 1,23 раза – ( $14,36 \pm 0,73$ ) мкОд/мл проти ( $17,60 \pm 0,70$ ) мкОд/мл ( $p < 0,01$ ), індексу НОМА в 1,28 раза – ( $3,15 \pm 0,19$ ) проти ( $4,03 \pm 0,21$ ) ( $p < 0,01$ ), лептину у 1,68 раза – ( $14,90 \pm 1,10$ ) нг/мл проти ( $24,96 \pm 1,87$ ) нг/мл ( $p < 0,01$ ) та більшого вмісту адипонектину у 1,31 раза – ( $15,16 \pm 0,71$ ) мкг/мл проти ( $11,94 \pm 0,46$ ) мкг/мл ( $p < 0,01$ ).

Аналіз сприйнятливості ендометрія через 9 місяців від початку лікування показав, що у кожної пацієнтки обох груп як на початок лікування, так і після його закінчення співіснували піноподії різного ступеню розвитку, розмірів та з різними особливостями формування, різна кількість та різні розміри мікрворсинок.

Але у групі О на L+8 день порівняно з групою П спостерігали зменшення кількості піноподій, що розвиваються, в 2,23 раза (23,53 % проти 52,50 %,  $\chi^2=6,47$ ,  $p<0,01$ ), збільшення числа випадків з ділянками розвинутих піноподій у 2,17 раза (70,59 % проти 32,50 %,  $\chi^2=10,66$ ,  $p<0,01$ ) і піноподій крупних розмірів – в 1,99 раза (79,41% проти 40,00 %,  $\chi^2=11,73$ ,  $p<0,01$ ); зменшення відсотка випадків з наявністю ділянок відсутності піноподій в 1,91 раза (23,53 % проти 45,00 %,  $\chi^2=3,72$ ,  $p<0,05$ ).

При аналізі кількості мікрворсинок в ендометрії встановлено, що в динаміці лікування відсоток хворих з наявністю великої кількості мікрворсинок в ендометрії вірогідно зменшився у групі О в 7,67 раза ( $\chi^2=23,53$ ,  $p<0,01$ ) і у групі П – у 2,60 раза ( $\chi^2=12,93$ ,  $p<0,01$ ), у результаті кількість осіб з наявністю великої кількості мікрворсинок в ендометрії у групі О була невірогідно менша за таку у групі П у 2,83 раза ( $\chi^2=3,32$ ,  $p>0,05$ ). Вірогідних змін за кількістю пацієнток з помірною чисельністю мікрворсинок в динаміці лікування у досліджуваних групах не відбулося. Через 9 міс. від початку лікування зареєстровані вірогідні відмінності між відсотком хворих з наявністю малої кількості мікрворсинок в залежності від використаної методики терапії: він був більше у групі О проти такого у групі П відповідно в 2,46 раза (67,65 % (23) проти 27,50 % (11);  $\chi^2=11,93$ ,  $p<0,01$ ).

Проведене дослідження експресії стероїдних рецепторів в ендометрії у жінок з НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації в динаміці лікування виявило відмінності між основною групою і групою порівняння, причому як в стромі, так і в залозах. У залозах ендометрія середній IRS ER- $\alpha$  став вірогідно менше в динаміці лікування у пацієнток групи О в 2,32 раза (з  $(51,38\pm 4,84)$

ум.од. до  $(22,11 \pm 1,39)$  ум.од.,  $p < 0,01$ ) і у групі П – у 1,52 раза (з  $(46,08 \pm 4,91)$  ум.од. проти  $(30,27 \pm 1,94)$  ум.од.,  $p < 0,01$ ), у стромі відповідно збільшився в 1,30 раза (з  $(44,91 \pm 5,11)$  ум.од. до  $(58,57 \pm 0,86)$  ум.од.,  $p < 0,01$ ) і у 1,10 раза (з  $(33,79 \pm 3,27)$  ум.од. до  $(45,40 \pm 2,73)$  ум.од.,  $p > 0,05$ ). Через 9 міс. від початку лікування середній IRS ER- $\alpha$  у групі О в залозах був менший за відповідний показник у групі П у 1,37 раза ( $p < 0,01$ ) і більший в стромі в 1,29 раза ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 7.14). Зміни експресії ER- $\alpha$  в стромах і залозах ендометрія у різних пацієнток були індивідуальними

Після проведеного лікування відбувалися зміни експресії PR в ендометрії. Середній IRS PR на LH+8 день у групі О у залозах ендометрія став вірогідно менше в 2,60 раза (з  $(91,66 \pm 9,96)$  ум.од. до  $(35,27 \pm 3,27)$  ум.од.,  $p < 0,01$ ), у групі П – в 1,36 раза (з  $(72,57 \pm 8,50)$  ум. од. до  $(53,41 \pm 1,98)$  ум. од.,  $p < 0,02$ ), у стромі ендометрія відповідно збільшився в 1,71 раза (з  $(76,00 \pm 8,09)$  ум.од. до  $(129,67 \pm 7,96)$  ум. од.,  $p < 0,02$ ) і в 1,39 раза (з  $(66,19 \pm 7,17)$  ум.од. до  $(92,09 \pm 6,97)$  ум.од.,  $p < 0,02$ ).

Через 9 міс. від початку лікування середній IRS PR в залозах був менше в групі О порівняно з групою П в 1,51 рази ( $p < 0,01$ ), а у стромі більший у 1,41 раза ( $p < 0,01$ ).

Аналіз експресії молекул імплантації під час передбачуваного вікна імплантації показав, що застосування у безплідних пацієнток з комплексною НГЕ запропонованої методики лікування у основній групі порівняно з контрольною групою підвищило Hscore LIF  $((265,83 \pm 1,09) \%$  проти  $(259,10 \pm 1,15) \%$ ,  $p < 0,01$ ) і Hscore  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів  $((288,27 \pm 2,39) \%$  проти  $(277,52 \pm 2,21) \%$ ,  $p < 0,01$ ).

При оцінці імунореактивності ендометрія встановлено, що середня кількість імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія вірогідно знизилася в динаміці лікування у пацієнток групи О в 4,41 раза (з  $(52,15 \pm 3,51) \%$  до  $(11,82 \pm 0,88) \%$ ,  $p < 0,01$ ); у групі П – в 3,11 раза (з  $(49,61 \pm 3,19) \%$  до  $(15,97 \pm 0,75) \%$ ,  $p < 0,01$ ) і через 9 міс. від початку лікування середня кількість

імунопозитивних CD56+ПКК в стромі ендометрія була менше в групі О порівняно з групою П в 1,35 рази ( $p < 0,01$ ).

Середня кількість імунопозитивних CD16+ПКК в стромі ендометрія вірогідно стала менше в динаміці лікування у пацієток групи О в 20,14 рази (з  $(36,61 \pm 3,48) \%$  до  $(1,82 \pm 0,09) \%$ ,  $p < 0,01$ ) і у осіб групи П – в 12,94 рази (з  $(35,32 \pm 3,14) \%$  до  $(2,73 \pm 0,05) \%$ ,  $p < 0,01$ ) (див. табл. 7.16, рис. 7.7). Через 9 міс. від початку лікування середня кількість імунопозитивних CD16+ПКК в стромі ендометрія стала нижче в групі О порівняно з групою П у 1,50 рази ( $p < 0,01$ ).

Проведене лікування змінило стан проліферації та апоптозу в ендометрії у безплідних жінок з НГЕ. Середня кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в стромі ендометрія вірогідно знизилася в динаміці лікування у пацієток групи О в 5,15 рази (з  $(5,94 \pm 0,96) \%$  до  $(1,15 \pm 0,13) \%$ ,  $p < 0,01$ ), у групі П – в 3,47 рази (з  $(5,25 \pm 0,89) \%$  до  $(1,51 \pm 0,17) \%$ ,  $p < 0,01$ ), а в залозах ендометрія відповідно стала менше в 37,25 рази (з  $(15,92 \pm 2,92) \%$  до  $(0,43 \pm 0,08) \%$ ,  $p < 0,01$ ) і у 7,45 рази (з  $(17,04 \pm 2,25) \%$  до  $(2,29 \pm 0,68) \%$ ,  $p < 0,01$ ).

Через 9 міс. від початку лікування середня кількість імунопозитивних клітин до Ki-67 в ендометрії відрізнялася між групами в залежності від методики лікування і була меншою у групі О порівняно з групою П у стромі в 1,31 рази ( $p < 0,01$ ) і в залозах – в 5,35 рази ( $p < 0,01$ ).

Проведене лікування привело до збільшення кількості імунопозитивних клітин до каспази-3 в стромі ендометрія у групі О в 1,84 рази (з  $(179,17 \pm 1,84) \%$  до  $(330,11 \pm 13,00) \%$ ,  $p < 0,01$ ) і у групі П в 1,19 рази (з  $(180,54 \pm 1,02) \%$  до  $(215,37 \pm 8,41) \%$ ,  $p < 0,01$ ), а в залозах відповідно в 1,41 рази (з  $(632,48 \pm 3,43) \%$  до  $(891,05 \pm 23,71) \%$ ,  $p < 0,01$ ) і в 1,22 рази (з  $(631,68 \pm 1,84) \%$  до  $(768,13 \pm 18,30) \%$ ,  $p < 0,01$ ).

Через 9 міс. від початку лікування кількість імунопозитивних клітин до каспази-3 в ендометрії відрізнялася між групами в залежності від методики



проведеного лікування і була вище в стромі ендометрія в 1,53 раза ( $p < 0,01$ ) і в залозах – в 1,16 раза ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість імунопозитивних клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу при дослідженні TUNEL-методом в стромі ендометрія вірогідно знизилася в динаміці лікування у пацієток групи О в 1,17 раза (з  $(5,74 \pm 0,47)$  % до  $(4,90 \pm 0,04)$  %,  $p < 0,01$ ), у групі ІІ статистично вірогідно не змінилася (з  $(5,69 \pm 0,39)$  % до  $(5,37 \pm 0,04)$  %,  $p > 0,05$ ), а у залозах підвищилася відповідно в 1,96 раза (з  $(1,09 \pm 0,22)$  % до  $(2,13 \pm 0,05)$  %,  $p < 0,01$ ) і в 1,45 раза (з  $(1,03 \pm 0,17)$  % до  $(1,50 \pm 0,07)$  %,  $p < 0,01$ ).

Через 9 міс. від початку лікування кількість імунопозитивних клітин на проміжних та кінцевих стадіях апоптозу відрізнялася між групами в залежності від методики лікування і була в стромі ендометрія у групі О менше, ніж у групі ІІ у 1,10 раза ( $p < 0,01$ ), а в залозах відповідно вище в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ).

Впровадження розробленої комбінованої методики поетапного лікування комплексної НГЕ у безплідних пацієток з надмірною масою тіла привело до того, що у пацієток групи О порівняно з групою ІІ відмічалася більша частота настання вагітності впродовж року після закінчення лікування у 2,08 раза (67,65 % (23/34) проти 32,50 % (13/40),  $p < 0,01$ , СШ 4,34 [1,64-11,53]), у тому числі після природньої концепції в 2,94 раза частіше (29,41 % (10/34) проти 10,00% (4/36),  $p < 0,04$ , СШ 3,75 [1,05-13,35]).

Серед пролікованих жінок групи О з НГЕ до лікування безпліддя в програмах ДРТ звернулися 70,59 % (24/34) осіб, у групі ІІ – 90,00 % (36/40) ( $p < 0,04$ , СШ 0.267 [0,074-0,949]).

Кумулятивна частота настання вагітності після проведення програм ДРТ серед жінок групи О склала 38,24 % (13/34) проти 22,50 % (9/40) випадків у групі ІІ і статистично вірогідно між групами не відрізнялася ( $p > 0,05$ , СШ 2,13 [0,77-5,88]). Але ефективність програм ДРТ серед пацієток групи О склала

54,17 % (13/24) і статистично значимо перевищувала таку у групі П (25,00 % (9/36)) в 2,17 рази ( $p < 0,02$ , СШ 3,55 [1,18-10,67]).

У пацієнок групи О, пролікованих за розробленою методикою, впродовж року рецидиви НГЕ не виявлялися, тоді як у 5,00 % (2) жінок групи П впродовж року виявлений рецидив НГЕ: у однієї простої НГЕ (2,50 %) та у однієї – АГЕ (2,50 %).

Підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок з комплексною НГЕ та надмірною масою тіла ми пов'язуємо з використанням комплексної післяопераційної терапії, направленої на корекцію показників гормонального, вуглеводного, адипокінового гомеостазу та морфофункціональних властивостей ендометрія.

#### *Заклучення*

Запропонована комбінована методика поетапного комплексного лікування НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла є ефективною і може бути рекомендованою до впровадження в широку клінічну практику.

## ВИСНОВКИ

У роботі на сучасному методологічному рівні приведені нові рішення актуальної задачі гінекології щодо підвищення ефективності лікування НГЕ у жінок з безпліддям та з надмірною масою тіла.

1. Гіперплазія ендометрія – основна форма гиперпроліферативних захворювань слизової оболонки матки, яка має тривалий, рецидивуючий перебіг, відсутність специфічних, патогномонічних симптомів, складність діагностики та ризик малігнізації. Надмірна маса тіла є добре відомим фактором ризику її розвитку. Серед жінок репродуктивного віку з безпліддям гіперплазія ендометрія зустрічаються у 50-70% випадків, але репродуктивна функція після лікування реалізується лише в 27% випадків, що потребує подальшої розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування.

2. Серед жінок активного репродуктивного віку з надмірною масою тіла факторами ризику НГЕ є: вік менархе 10-11 років (СШ 13,39 [3,05-58,73]); тривалість менструальної кровотечі  $\geq 6$  днів (СШ 36,35 [14,15-93,38]); рясні менструації (СШ 3,42 [1,69-6,90]); дисменорея (СШ 3,73 [1,82-7,64]); нерегулярні менструації (СШ 38,55 [2,28-651,17]); перенесені уrogenітальні інфекції (СШ 142,29 [8,58-2360]); хронічний сальпінгоофорит (СШ 84,16 [5,06-1400]); лейоміома матки (СШ 38,52 [2,28-651]); генітальний ендометріоз (СШ 30,76 [1,81-524]); СПКЯ (СШ 33,82 [1,96-565]). Лікування є неефективним у 17,71 % випадків, серед яких частіше при лікуванні пероральними або ін'єкційними гестагенами порівняно з агоністами ГнРГ у 8,17 разів (СШ 3,31 [1,17-9,41]). Впродовж року рецидив захворювання після лікування агоністами ГнРГ порівняно з гестагенами виявляється рідше в 2,56 разів (СШ 0,11 [0,02-0,53]), а вагітність настає у 2,56 разів ( $p < 0,03$ ) рідше при лікуванні пероральними або ін'єкційними гестагенами, ніж агоністами ГнРГ (СШ 0,11 [0,02-0,53]).

3. У жінок з безпліддям та НГЕ при надмірній масі тіла порівняно з особами з НГЕ і нормальним індексом маси тіла на 2-3-й день менструального циклу відмічається статистично значимо підвищений підвищений рівень лютеїнізуючого гормону у 1,14 раза, фолікулостимулюючого гормону – у 1,16 раза, тиреотропного гормону – у 1,20 раза, естрадіолу – у 1,15 раза, менша концентрація вільного тестостерону у 1,26 раза, більше співвідношення естрадіол/прогестерон в 4,60 раза, а на 22-й день менструального циклу відмічається підвищений вміст естрадіолу у 1,21 раза ( $p<0,01$ ), нижча концентрація прогестерону у 1,35 раза ( $p<0,01$ ) і більший коефіцієнт естрадіол/прогестерон в 2,85 раза ( $p<0,01$ ); характерний більший рівень інсуліну в 1,33 раза ( $p<0,01$ ), індексу НОМА – в 1,42 раза ( $p<0,01$ ), інсулінорезистентність розвивається частіше в 1,81 раза ( $p<0,01$ ). У жінок з НГЕ та надмірною масою тіла реєструється підвищення рівнів лептину в 4,43 раза ( $p<0,01$ ) на тлі зниження адипонектину в 1,75 раза ( $p<0,01$ ). Встановлена кореляційна залежність рівнів лептину та адипонектину з індексом інсулінорезистентності ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ,  $r=-0,67$ ,  $p<0,05$ ), а також адипонектину з рівнем інсуліну ( $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ).

4. У безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла спостерігається зниження рецептивності ендометрія; при цьому порівняно зі здоровими плідними жінками ділянки відсутності піноподій реєструються частіше у 21,08 раза (СШ 68,55 [8,78-535]); нерівномірність форми і розмірів піноподій – у 8,92 раза (СШ 74,25 [18,30-301]) і у 12,77 раза (СШ 80,18 [16,67-385]), а порівняно з безплідними жінками з НГЕ та нормальною масою тіла підвищена кількість піноподій, що розвиваються у 1,30 раза (СШ 12,00 [2,52-57,22]), зменшена кількість випадків наявності піноподій крупних розмірів – в 3,03 раза (СШ 0,282 [0,879-0,905]) і збільшено число випадків наявності великої кількості коротких, товстих мікрворсинок в 1,55 раза (СШ 2,51 [1,17-5,40]).

5. Для безплідних пацієток з НГЕ на тлі надмірної маси тіла характерна більш виражена порівняно з безплідними особами з НГЕ та нормальним

індексом маси тіла експресія стероїдних рецепторів в ендометрії: IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах – у 2,61 раза ( $p < 0,01$ ) і в стромі – у 2,28 раза ( $p < 0,01$ ), а рецепторів прогестерону в залозах – у 1,21 ( $p < 0,01$ ) і в стромі – у 1,67 рази ( $p < 0,01$ ), а порівняно з аналогічними показниками у здорових плідних жінок IRS рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах більший в 3,23 раза ( $p < 0,01$ ), в стромі ендометрія менший в 1,40 раза ( $p < 0,01$ ); IRS рецепторів прогестерону більший в залозах в 3,25 раза ( $p < 0,01$ ) і менший в стромі в 2,21 раза ( $p < 0,01$ ). Експресія лейкемію інгібіторного фактору і  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів в ендометрії безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла в період очікуваного вікна імплантації знижена і становить від контрольних показників відповідно 91,10 % ( $p < 0,01$ ) і 89,99 % ( $p < 0,01$ ).

6. У безплідних жінок з НГЕ та надмірною масою тіла має місце підвищена порівняно зі здоровими жінками інфільтрація ендометрія цитотоксичними CD56<sup>+</sup>- і CD16<sup>+</sup>- природним кілерними клітинами, що може знижувати позитивний прогноз для настання вагітності, у той же час порівняно з пацієнтками з НГЕ і з нормальним індексом маси тіла вміст в ендометрії під час очікуваного вікна імплантації CD56<sup>+</sup>- і CD16<sup>+</sup>-природних кілерних клітин менше в 1,29 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ).

7. При НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації різко підвищена проліферація клітин залоз і стромы ендометрія, процеси ж апоптозу в залозах знижені, а в стромі більш інтенсивні, ніж у контролі. Існує зворотна кореляційна залежність між вираженістю апоптозу в клітинах стромы і залозах ендометрія у жінок з комплексною НГЕ в період передбачуваного вікна імплантації ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ). Значне переважання процесів проліферації над процесами апоптозу веде до накопичення залоз в ендометрії та змін рецептивності ендометрія. При НГЕ експресія Ki-67 в ендометрії жінок з надмірною масою тіла перевищує таку у пацієнток з нормальним ІМТ у стромі та залозах в 1,74 ( $p < 0,01$ ) і в 1,54 ( $p < 0,01$ ) рази; каспази-3 – відповідно нижче в 1,17 ( $p < 0,01$ ) і 1,09 ( $p < 0,01$ ) рази; кількість клітин на проміжних та пізніх

стадіях апоптозу менша у 1,13 ( $p < 0,01$ ) і у 1,38 ( $p < 0,01$ ) раз, а експресія інгібітору апоптозу Bcl-2 в ендометрії вища у 1,16 раз ( $p < 0,01$ ).

8. Застосована комбінована методика поетапного лікування НГЕ у безплідних жінок з надмірною масою тіла призводить до вірогідного зниження індексу маси тіла, покращення показників гормонального, вуглеводного та адипокінового обміну, рецептивності ендометрія, зниження проліферативної, цитотоксичної та підвищення апоптотичної активності в ендометрії, що у сукупності призводить до збільшення частоти настання вагітності в 2,08 раз ( $p < 0,01$ , СШ 4,34 [1,64-11,53]), у тому числі, після природньої концепції – в 2,94 раз ( $p < 0,04$ , СШ 3,75 [1,05-13,35]) і після штучного запліднення – в 2,17 раз (СШ 3,55 [1,18-10,67]).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнткам з безпліддям на тлі комплексної НГЕ та надмірної маси тіла після проведення на першому етапі гістероскопії та видалення ураження холодною петлею гістерорезектоскопу, гістологічного підтвердження діагнозу на другому етапі доцільно лікування впродовж 3 міс. місячними депо-формами агоністів ГнРГ підшкірно 1 раз в 28 днів і ад'ювантна терапія препаратами індол-3-карбінолу (по 0,4 г по 2 капсули 2 рази на день під час прийому їжі, запиваючи водою); метформіну 1 000 мг – по 1 пігулці після їди 1 раз на добу; стимуляторами PPAR $\alpha$  та PPAR $\gamma$  – холіну фенофібратом по 135 мг, по 1 капсулі на добу per os під час одного з основних прийомів їжі та піоглітазону гідрохлориду по 15 мг по 1 пігулці один раз на добу per os.

2. На третьому етапі лікування рекомендується введення на 6 міс. ЛНГ-ВМС (20 мкг/24 години); продовження прийому метформіну 1 000 мг, по 1 пігулці після їди 1 раз на добу; вітамінно-мінеральний комплекс у вигляді порошку у стік-пакетиках, вміст якого: міо-інозитол 2 000 мг, 48 мг банаба (*Lagerstroemia Speciosa*, листя), титр. екстракт 1% коросолієвої кислоти, 1 000 МО вітаміну D3, 400 мкг Метилфолат-Кватрафолік, 40 мкг хрому, по 1 стік-пакетику, розчиненому у склянці води, під час їди.

3. По закінченні другого етапу проведення контрольної гістероскопії з гістологічним дослідженням зразків операційного матеріалу, після закінчення третього етапу контрольна пайпель-біопсія ендометрія на 22-й день менструального циклу. При отриманні даних за нормальну морфологію ендометрія – планування вагітності.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Діагностика та корекція психо-емоційних станів та розладів у жінок з гіпіперпластичними процесами ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 1(41):31-34.
2. Orishchak I, Makarchuk O, Henyk N, Lytvyn N. Reproductive potential of women with pathological endometrial processes. – Book of abstract of Gynecological Endocrinology – ISGE World Congress, GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism. 2020;1:462. DOI: doi.org/10.53260/GREM.20104s. <https://gremjournal.com/wp-content/uploads/2020/11/Abstract-Book-GREM.pdf>.
3. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). Здоровье женщины. 2016;5:10-17.
4. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:67-72. doi: 10.11603/24116-4944.2019.1.9906.
5. Полякова ЄМ, Луценко НС, Гайдай НВ. Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці. Запоріжський медичний журнал. 2019 Січ-Лют;21;1(121):95-99. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155836.
6. Садов'як ІД, Татарчук ТФ, Ідоєтова ЄЖ, Булавенко ОВ, Володько НА, Горбань НЄ, та ін. Гіперплазія ендометрія. Клінічна настанова, заснована на доказах. МОЗ України. 2021.74 с. Доступно: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021\\_869\\_kn\\_gipendom\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021_869_kn_gipendom_dor.pdf).
7. Чумак ЗВ. Мікроциркуляторно-тканинні, клітинні та ендокринні фактори в розвитку проліферативних процесів ендометрія в

перименопаузальному періоді [автореферат]. Одеса: Одеський нац. мед. ун-т; 2021. 43 с.

8. Земляна НА. Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу [дисертація]. Запоріжжя: Запорізький державн. мед. ун-т; 2021.155 с.

9. Prip CM, Stentebjerg M, Bennetsen MH, Petersen LK, Bor P. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study. *PLoS One*. 2022 Apr 12;17(4):e0266339. DOI: 10.1371/journal.pone.0266339.

10. Wang Y, Nisenblat V, Tao L, Zhang X, Li H, Ma C. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynecol Oncol*. 2019 May;30(3):e49. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e49.

11. Круть ЮЯ, Земляна НА. Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2020;5:48-52.

12. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Дубинина ВГ, Косей НВ. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. *RE [Internet]*. 2012 Feb.13;9;(3):5-12. Available from: <http://reproduct-endo.com/article/view/29981>.

13. Поліщук ТП. Доброякісна патологія ендометрію в постменопаузальному періоді: діагностика та профілактика рецидивів [дисертація]. Київ: Нац. ун-т охорони здоров'я України імені ПЛ Шупика; 2021. 144 с.

14. Orishchak IK, Makarchuk OM, Henyk NI, Ostrovska OM, Havryliuk NM. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women. *J Med Life*. 2022 Mar;15(3):397-404. DOI: 10.25122/jml-2021-0358.

15. Чайка ВК, Чайка АВ, Носенко ЕН, Сусликова ЛВ, Гюльмамедова ИД. Рецептивність ендометрія у пациенток с бесплодием: монографія. Донецк: Изд-во «Ноулідж»; 2011. 243 с. ISBN 978-617-579-276-6.
16. Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу. Вісник Вінницького нац мед університету. 2017;1,Ч. 2 (21):302-306.
17. Круть ЮЯ, Земляна НА. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. Запорожский медицинский журнал. 2020;22(2):181-185. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>.
18. Uzan J, Laas E, Alsamad IA, Skalli D, Mansouri D, Haddad B, et al. Supervised Clustering of Adipokines and Hormonal Receptors Predict Prognosis in a Population of Obese Women with Type 1 Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 May 13;18(5):1055. DOI: 10.3390/ijms18051055.
19. Shen Y, Fang H, Zhang Y, Du Y, Cai R, Zhao M, et al. Comparison of the effectiveness of the levonorgestrel-intrauterine device and oral progestogens on regression of endometrial hyperplasia without atypia. *Heliyon*. 2022 Dec 7;8(12):e12150. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.
20. Татарчук ТФ, Горобейко МБ, Шушкевич ОБ. Інсулінорезистентність та онкоризики в аспекті репродуктивного здоров'я жінки. Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія». 2022; 3-4 (49-50):9.
21. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H, Saner JR, Mulvaney CA, Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. *BMJ Open*. 2016 Aug 16;6(8):e013385. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013385.
22. 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 Feb;39(2):176-183. doi: 10.1080/01443615.2018.1469606.

23. Duong MN, Geneste A, Fallone F, Li X, Dumontet C, Muller C. The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance. *Oncotarget*. 2017 May 20;8(34):57622-57641. doi: 10.18632/oncotarget.
24. Driva TS, Schatz C, Sobočan M, Haybaeck J. The Role of mTOR and eIF Signaling in Benign Endometrial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 22;23(7):3416. doi: 10.3390/ijms23073416.
25. Dalmartello M, Vermunt J, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Adult lifetime body mass index trajectories and endometrial cancer risk. *BJOG*. 2022 Aug;129(9):1521-1529. doi: 10.1111/1471-0528.17087.
26. Słabuszewska-Józwiak A, Lukaszuk A, Janicka-Kośnik M, Wdowiak A, Jakiel G. Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 May 10;23(10):5307. doi: 10.3390/ijms23105307.
27. Vitale SG, Riemma G, Carugno J, Chiofalo B, Vilos GA, Cianci S, Budak MS, Lasmar BP, Raffone A, Kahramanoglu I. Hysteroscopy in the management of endometrial hyperplasia and cancer in reproductive aged women: new developments and current perspectives. *Transl Cancer Res*. 2020 Dec;9(12):7767-7777. doi: 10.21037/tcr-20-2092.
28. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin ÚC. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Apr 28;15(4):e0232231. doi: 10.1371/journal.pone.0232231.
29. Hui LS, Chin SHM, Goh C, Hui LX, Mathur M, Kuei TLY, Xian FCH. Non-atypical endometrial hyperplasia: risk factors for occult endometrial atypia and malignancy in patients managed with hysterectomy. *Obstet Gynecol Sci*. 2021 May;64(3):300-308. doi: 10.5468/ogs.20294.
30. De Rocco S, Buca D, Oronzii L, Petrillo M, Fanfani F, Nappi L, Liberati M, D'Antonio F, Scambia G, Leombroni M, Dessole M, Lucidi A. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial

cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Jun;273:90-97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.04.019.

31. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1272-1278. doi: 10.1097/01.AOG.0000465189.50026.20.

32. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Feb;16(2):170-199. doi: 10.6004/jnccn.2018.0006.

33. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia [Internet] London (UK): Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; c2016. [cited 2021 Jan 31].

34. MacLean JA 2nd, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells.* 2022 Feb 13;11(4):647. doi: 10.3390/cells11040647.

35. Cholakian D, Hacker K, Fader AN, Gehrig PA, Tanner EJ 3rd. Effect of oral versus intrauterine progestins on weight in women undergoing fertility preserving therapy for complex atypical hyperplasia or endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016 Feb;140(2):234-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.010.

36. Носенко ОМ, Малова ЮО. Диференційований підхід щодо комплексного лікування простої неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. 2008;144, ч. IV.:178-182.

37. Campo G, Rebecchi A, Vanni VS, Pagliardini L, Patruno C, Papaleo E, Candiani M, Giardina P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral medroxyprogesterone acetate in infertile women with endometrial hyperplasia

without atypia. *Reprod Biomed Online*. 2021 Nov;43(5):864-870. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.022.

38. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Гіперпластичні процеси ендометрію: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування. Частина 2. Лікування гіперпластичних процесів ендометрію. *Жіноче здоров'я*. 2013;1(31):4-11.

39. Потапов ВО, Медведєв МВ, Донська ЮВ. Проблема поєднаних гіперпроліферативних процесів матки (огляд літератури). *Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013;1:138-141.

40. Kurman RJ. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Fourth edition. Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014. 307 p.

41. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):232-254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.

42. Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jan;160(1):126-31. DOI: 10.1016/0002-9378(89)90103-8.

43. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;200(6):678.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032.

44. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985 Jul 15;56(2):403-12. DOI: 10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x.

45. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):39-44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.02.005.

46. Sun W, Lu J, Wu S, Bi Y, Mu Y, Zhao J, et al. Association of insulin resistance with breast, ovarian, endometrial and cervical cancers in non-diabetic women. *Am J Cancer Res.* 2016 Oct 1;6(10):2334-2344.

47. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 10;28(5):788-92. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315.

48. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, Ettler H, Edris F, Abu-Rafea B. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Jan;22(1):66-77. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.07.009.

49. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Sep-Oct;19(5):562-71. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009.

50. Австралійські стандарти кодування для МКХ-10-АМ та АКМІ. Міжнародний статистичний класифікатор хвороб та пов'язаних з ними медичних проблем, десятий перегляд, Австралійська модифікація Австралійський класифікатор медичних інтервенцій. Незалежне управління по контролю цінової політики медичних установ. Видання десяте, 1 липня 2017 року. 376 с.

51. Шакирова ЕА, Артымук НВ. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016;1;1:20-25.

52. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієток із безпліддям та ожирінням. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020;2:119-124.

53. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal

menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Sep;181(3):525-9. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70487-4.

54. Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Feb;24(1):19-27. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.11.010.

55. Park JC, Lim SY, Jang TK, Bae JG, Kim JI, Rhee JH. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2011 Mar;38(1):42-6. DOI: 10.5653/term.2011.38.1.42.

56. Гюльмамедова ИД. Значение эндометриального фактора при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2008; 9(4): 496-500.

57. Носенко ЕН, Саенко АИ, Постолук ИГ. Рецепторный статус эндометрия у бесплодных женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013; 16(2); 2 (62): 80-82.

58. Носенко ОМ, Головатюк КП, Дорошенко ВЕ, Рутинська ГВ. Експресія рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії при його неатиповій гіперплазії як причина розладів жіночої фертильності та невдач гормонотерапії. *Вісник морської медицини*. 2017; 3(76): 99-104.

59. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз ефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок. *Вісник морської медицини*. 2019; 2 (83):36-42. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267326>.

60. Yasin HK, Taylor AH, Ayakannu T. A Narrative Review of the Role of Diet and Lifestyle Factors in the Development and Prevention of Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 29;13(9):2149. DOI: 10.3390/cancers13092149.



61. Вовк ИБ, Борисюк ОЮ, Горбань НЕ. Современные представления о гиперплазии эндометрия. Медична газета «Здоров'я України». Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. 2016; 2 (22): 70-73.
62. Єфіменко ОО, Дейнюк КД. Вплив ожиріння на розвиток гіперплазії ендометрія у жінок різного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2018;4(42): 28-33. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.42.28-33.
63. Sharp HT, Adelman M. 2017 Update on abnormal uterine bleeding. Endometrial sampling and obesity: Forget the "age 45" rule. OBG Manag. 2017 April;29(4):30-36.
64. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
65. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):1042-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.062.
66. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjerkke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. Hum Reprod. 2004 Nov;19(11):2523-8. DOI: 10.1093/humrep/deh485.
67. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. Fertil Steril. 2014 Aug;102(2):455-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.005.
68. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):840-847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
69. Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, Spurr-Michaud S, Allcorn S, Stavreus-Evers A, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. Biol Reprod. 2008 Jan;78(1):134-42. DOI: 10.1095/biolreprod.106.058347.

70. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed.* 2022 Aug 31;93(4):e2022278. DOI: 10.23750/abm.v93i4.13466.

71. Павловская МА, Гутикова ЛВ. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2013;3(67):28-34.

72. Grund S, Grümmer R. Direct Cell-Cell Interactions in the Endometrium and in Endometrial Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 30;19(8):2227. DOI: 10.3390/ijms19082227.

73. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;20(2):235-44. DOI: 10.1016/j.beem.2006.03.005.

74. Shang K, Jia X, Qiao J, Kang J, Guan Y. Endometrial abnormality in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2012 Jul;19(7):674-83. DOI: 10.1177/1933719111430993.

75. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 28;13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724.

76. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol.* 2013 Jun;121(6):1165-1171. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31828cb563.

77. Чайка ВК, Носенко ОМ, Сусликова ЛВ, Дорошенко ВЕ, винахідники; Донецький Національний Медичний Університет ім. М. Горького, патентовласник. Спосіб лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку з безпліддям. Патент України № 51644. 2010. Лип 26.

78. Макаров ИО, Шешукова НА, Федотова АС. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия. *Гинекология.* 2012; 14;1:17-19.

79. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Mollo A, De Placido 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 Aug;98(8):976-987. DOI: 10.1111/aogs.13586.

80. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Ørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019 Jun;126(7):936-943. DOI: 10.1111/1471-0528.

81. Коннон СРД, Союнов МА. Бесплодие в эру ожирения: эпидемиология и методы его преодоления. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):105–112.

82. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):598.e1-598.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.006.

83. Critchley HO, Saunders PT. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. *Reprod Sci*. 2009 Feb;16(2):191-9. DOI: 10.1177/1933719108331121.

84. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 May-Jun;15(3):537-41. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2005.15321.x.

85. Uchikawa J, Shiozawa T, Shih HC, Miyamoto T, Feng YZ, Kashima H, et al. Expression of steroid receptor coactivators and corepressors in human endometrial hyperplasia and carcinoma with relevance to steroid receptors and Ki-67 expression. *Cancer*. 2003 Nov 15;98(10):2207-13. DOI: 10.1002/cncr.1.

86. Bircan S, Ensari A, Ozturk S, Erdogan N, Dundar I, Ortac F. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal,

hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathol Oncol Res.* 2005;11(1):32-9. DOI: 10.1007/BF03032403.

87. Носенко ОМ, Дорошенко ВЕ, Постолюк ІГ, Селезньов ОА. Рецептивність ендометрія до стероїдних гормонів у безплідних пацієнток з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія. *Практична медицина.* 2009;15(3):97-101.

88. Саєнко АІ. Відновлення функціональної активності ендометрія у безплідних жінок з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Одеса: Одеський нац мед ун-т; 2015. 20 с.

89. McDonnell DP, Norris JD. Connections and Regulation of the Human Estrogen Receptor. *Science.* 2002;296:1642–4. DOI: 10.1126/science.1071884.

90. Ray A, Prefontaine KE, Ray P. Down-Modulation of Interleukin-6 Gene-Expression by 17-Beta-Estradiol in the Absence of High-Affinity DNA-Binding by the Estrogen-Receptor. *J Biol Chem.* 1994;269:12940–6. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)99966-7.

91. Aronica SM, Kraus WL, Katzenellenbogen BS. Estrogen action via the cAMP signaling pathway: stimulation of adenylate cyclase and cAMP-regulated gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994 Aug 30;91(18):8517-21. DOI: 10.1073/pnas.91.18.8517.

92. Tesarik J, Mendoza C. Direct non-genomic effects of follicular steroids on maturing human oocytes: oestrogen versus androgen antagonism. *Hum Reprod Update.* 1997 Mar-Apr;3(2):95-100. DOI: 10.1093/humupd/3.2.95.

93. Morley P, Whitfield JF, Vanderhyden BC, Tsang BK, Schwartz JL. A new, nongenomic estrogen action: the rapid release of intracellular calcium. *Endocrinology.* 1992 Sep;131(3):1305-12. DOI: 10.1210/endo.131.3.1505465. 93

94. Moriarty K, Kim KH, Bender JR. Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling. *Endocrinology.* 2006 Dec;147(12):5557-63. DOI: 10.1210/en.2006-0729.

95. Micevych P, Kuo J, Christensen A. Physiology of Membrane Oestrogen Receptor Signalling in Reproduction. *J Neuroendocrinol*. 2009;21:249–56. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2009.01833.x.
96. Rainville J, Pollard K, Vasudevan N. Membrane-initiated non-genomic signaling by estrogens in the hypothalamus: cross-talk with glucocorticoids with implications for behavior. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Feb 16;6:18. DOI: 10.3389/fendo.2015.00018.
97. Smith AW, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Gq-mER signaling has opposite effects on hypothalamic orexigenic and anorexigenic neurons. *Steroids*. 2014 Mar;81:31-5. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.11.007.
98. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 May 25;389(1-2):71-83. DOI: 10.1016/j.mce.2014.02.002.
99. Meyer MR, Haas E, Prossnitz ER, Barton M. Non-genomic regulation of vascular cell function and growth by estrogen. *Mol Cell Endocrinol*. 2009 Sep 24;308(1-2):9-16. DOI: 10.1016/j.mce.2009.03.009.
100. Yi P, Bhagat S, Hilf R, Bambara RA, Muyan M. Differences in the abilities of estrogen receptors to integrate activation functions are critical for subtype-specific transcriptional responses. *Mol Endocrinol*. 2002 Aug;16(8):1810-27. DOI: 10.1210/me.2001-0323.
101. Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Dec;20(10):477-82. DOI: 10.1016/j.tem.2009.06.009.
102. Brosens J, Verhoeven H, Campo R, Gianaroli L, Gordts S, Hazekamp J, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod*. 2004 Feb;19(2):352-6. DOI: 10.1093/humrep/deh075.
103. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, et al. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2004 Feb;22(1):45-50. DOI: 10.1055/s-2004-823026.

104. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135-170. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.01.001.
105. Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas.* 1996 May;23 Suppl:37-45. DOI: 10.1016/0378-5122(96)01010-9.
106. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer.* 2003 Mar;10(1):23-42. DOI: 10.1677/erc.0.0100023.
107. Newbold RR, Bullock BC, Mclachlan JA. Uterine adenocarcinoma in mice following developmental treatment with estrogens - a model for hormonal carcinogenesis. *Cancer Res.* 1990;50:7677-81.
108. Leonhardt SA, Boonyaratanakornkit V, Edwards DP. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms. *Steroids.* 2003 Nov;68(10-13):761-70. DOI: 10.1016/s0039-128x(03)00129-6.
109. Varticovski L, Stavreva DA, McGowan A, Raziuddin R, Hager GL. Endocrine disruptors of sex hormone activities. *Mol Cell Endocrinol.* 2022 Jan 1;539:111415. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111415.
110. Li R, Wang X, Huang Z, Balaji J, Kim TH, Wang T, et al. The role of epithelial progesterone receptor isoforms in embryo implantation. *iScience.* 2021 Nov 20;24(12):103487. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103487.
111. Wetendorf M, Li R, Wu SP, Liu J, Creighton CJ, Wang T, et al. Constitutive expression of progesterone receptor isoforms promotes the development of hormone-dependent ovarian neoplasms. *Sci Signal.* 2020 Oct 6;13(652):eaaz9646. DOI: 10.1126/scisignal.aaz9646.
112. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA Jr, et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev.* 1995 Sep 15;9(18):2266-78. DOI: 10.1101/gad.9.18.2266.

113. Franco HL, Jeong JW, Tsai SY, Lydon JP, DeMayo FJ. In vivo analysis of progesterone receptor action in the uterus during embryo implantation. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Apr;19(2):178-86. DOI: 10.1016/j.semcd.2007.12.001.
114. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):208-15. DOI: 10.1016/j.mce.2011.10.035.
115. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: An Acquired Property? *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29:535–548. DOI: 10.1016/j.tem.2018.05.006.
116. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun;96(6):623-632. DOI: 10.1111/aogs.13156.
117. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci.* 2014;21:2. DOI: 10.1186/1423-0127-21-2.
118. Moustafa S, Young SL. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure. *F1000 Research.* 2020;9. DOI: 10.12688/f1000research.22403.1. F1000 Faculty Rev-208.
119. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007;148:3814–3826. DOI: 10.1210/en.2006-1692.
120. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology.* 2003;144:2870–2881. DOI: 10.1210/en.2003-0043.
121. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: A microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1737–1746. DOI: 10.1210/jc.2010-2600.

122. Westerman R, Kuhnt AK. Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reprod Biomed Soc Online*. 2022;14:66–74. DOI: 10.1016/j.rbms.2021.09.002.
123. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22:1634–1637. DOI: 10.1093/humrep/dem035.
124. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22:414–420. DOI: 10.1093/humrep/del400.
125. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008;23:324–328. DOI: 10.1093/humrep/dem371.
126. Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):525–530. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.043.
127. Butterworth J, Deguara J, Borg CM. Bariatric surgery, polycystic ovary syndrome, and infertility. *J Obes*. 2016;2016:1–6. DOI: 10.1155/2016/1871594.
128. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health*. 2018;15:34. DOI: 10.1186/s12978-018-0481-z.
129. Khairy M, Rajkhowa M. Effect of obesity on assisted reproductive treatment outcomes and its management: a literature review. *Obstet Gynaecol*. 2017;19(1):47–54. DOI: 10.1111/tog.12343.
130. MacKenna A, Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(2):79–83. DOI: 10.5935/1518-0557.20170020.



131. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:579–591. DOI: 10.1038/nrc1408.
132. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*. 2008;168:563–570. DOI: 10.1093/aje/kwn168.
133. Bray GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr*. 2002;132, suppl.11:3451-55.
134. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2376-81. DOI: 10.1002/cncr.21866.
135. Li VL, Kim JT, Long JZ. Adipose tissue lipokines: recent progress and future directions. *Diabetes*. 2020 Dec;69(12):2541-48. DOI: 10.2337/dbi20-0012.
136. Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):751-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.032.
137. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:415-441. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5\_18.
138. King B, Jiang Y, Su X, Xu J, Xie L, Standard J, et al. Weight control, endocrine hormones and cancer prevention. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013 May;238(5):502-8. DOI: 10.1177/1535370213480695.
139. Orrù S, Nigro E, Mandola A, Alfieri A, Buono P, Daniele A, et al. A Functional Interplay between IGF-1 and Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 14;18(10):2145. DOI: 10.3390/ijms18102145.
140. Palin MF, Bordignon VV, Murphy BD. Adiponectin and the control of female reproductive functions. *Vitam Horm*. 2012;90:239-87. DOI: 10.1016/B978-0-12-398313-8.00010-5.

141. Wang QP, Yang L, Li XP, Xie H, Liao EY, Wang M, et al. Effects of 17 $\beta$ -estradiol on adiponectin regulation of the expression of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand. *Bone*. 2012 Sep;51(3):515-23. DOI: 10.1016/j.bone.2012.05.011.

142. Massaro M, Scoditti E, Pellegrino M, Carluccio MA, Calabriso N, Wabitsch M, et al. Therapeutic potential of the dual peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) $\alpha/\gamma$  agonist aleglitazar in attenuating TNF- $\alpha$ -mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes. *Pharmacol Res*. 2016 May;107:125-136. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.027.

143. Nickkho-Amiry M, McVey R, Holland C. Peroxisome proliferator-activated receptors modulate proliferation and angiogenesis in human endometrial carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2012 Mar;10(3):441-53. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0233.

144. Chang HJ, Lee JH, Hwang KJ, Kim MR, Chang KH, Park DW, et al. Transforming growth factor (TGF)-beta1-induced human endometrial stromal cell decidualization through extracellular signal-regulated kinase and Smad activation in vitro: peroxisome proliferator-activated receptor gamma acts as a negative regulator of TGF-beta1. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4 Suppl):1357-65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.010.

145. Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, Szeszko K, Rytelewska E, Kisielewska K, et al. Adiponectin: A New Regulator of Female Reproductive System. *Int J Endocrinol*. 2018 Apr 29;2018:7965071. DOI: 10.1155/2018/7965071.

146. Dendana M, Bahia W, Finan RR, Al-Mutawa M, Almawi WY. Association of adiponectin gene variants with idiopathic recurrent miscarriage according to obesity status: a case-control study. *J Transl Med*. 2018 Mar 20;16(1):76. DOI: 10.1186/s12967-018-1453-3.

147. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 13;101(28):10302-7. DOI: 10.1073/pnas.0403760101.
148. Gerriets VA, MacIver NJ. Role of T cells in malnutrition and obesity. *Front Immunol*. 2014 Aug 11;5:379. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00379.
149. Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol*. 2016 Jan 5;6:637. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00637.
150. Kosaraju R, Guesdon W, Crouch MJ, Teague HL, Sullivan EM, Karlsson EA, et al. B cell activity is impaired in human and mouse obesity and is responsive to an essential fatty acid upon murine influenza infection. *J Immunol*. 2017 Jun 15;198(12):4738-4752. DOI: 10.4049/jimmunol.1601031.
151. Żelechowska P, Agier J, Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. *Obes Rev*. 2018 May;19(5):686-697. DOI: 10.1111/obr.12670.
152. Bähr I, Jahn J, Zipprich A, Pahlow I, Spielmann J, Kielstein H. Impaired natural killer cell subset phenotypes in human obesity. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):234-244. DOI: 10.1007/s12026-018-8989-4.
153. Poznanski SM, Ashkar AA. What Defines NK Cell Functional Fate: Phenotype or Metabolism? *Front Immunol*. 2019 Jun 19;10:1414. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01414.
154. O'Shea D, Cawood TJ, O'Farrelly C, Lynch L. Natural killer cells in obesity: impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS One*. 2010 Jan 25;5(1):e8660. DOI: 10.1371/journal.pone.0008660.
155. Tobin LM, Mavinkurve M, Carolan E, Kinlen D, O'Brien EC, Little MA, et al. NK cells in childhood obesity are activated, metabolically stressed, and functionally deficient. *JCI Insight*. 2017 Dec 21;2(24):e94939. DOI: 10.1172/jci.insight.94939.

156. Lautenbach A, Breitmeier D, Kuhlmann S, Nave H. Human obesity reduces the number of hepatic leptin receptor (ob-R) expressing NK cells. *Endocr Res.* 2011;36(4):158-66. DOI: 10.3109/07435800.2011.580442.

157. Perdu S, Castellana B, Kim Y, Chan K, DeLuca L, Beristain AG. Maternal obesity drives functional alterations in uterine NK cells. *JCI Insight.* 2016 Jul 21;1(11):e85560. DOI: 10.1172/jci.insight.85560.

158. Rosenstock P, Horstkorte R, Gnanapragassam VS, Harth J, Kielstein H. Siglec-7 expression is reduced on a natural killer (NK) cell subset of obese humans. *Immunol Res.* 2017 Oct;65(5):1017-1024. DOI: 10.1007/s12026-017-8942-y.

159. Theurich S, Tsaousidou E, Hanssen R, Lempradl AM, Mauer J, Timper K, et al. IL-6/Stat3-Dependent Induction of a Distinct, Obesity-Associated NK Cell Subpopulation Deteriorates Energy and Glucose Homeostasis. *Cell Metab.* 2017 Jul 5;26(1):171-184.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.018.

160. Laue T, Wrann CD, Hoffmann-Castendiek B, Pietsch D, Hübner L, Kielstein H. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obes.* 2015 Jan 24;2:1. DOI: 10.1186/s40608-014-0033-1.

161. Viel S, Besson L, Charrier E, Marçais A, Disse E, Bienvenu J, et al. Alteration of Natural Killer cell phenotype and function in obese individuals. *Clin Immunol.* 2017 Apr;177:12-17. DOI: 10.1016/j.clim.2016.01.007.

162. Grzywacz B, Kataria N, Verneris MR. CD56(dim)CD16(+) NK cells downregulate CD16 following target cell induced activation of matrix metalloproteinases. *Leukemia.* 2007 Feb;21(2):356-9; author reply 359. DOI: 10.1038/sj.leu.2404499.

163. Moulin CM, Marguti I, Peron JP, Halpern A, Rizzo LV. Bariatric surgery reverses natural killer (NK) cell activity and NK-related cytokine synthesis impairment induced by morbid obesity. *Obes Surg.* 2011 Jan;21(1):112-8. DOI: 10.1007/s11695-010-0250-8.

164. Michelet X, Dyck L, Hogan A, Loftus RM, Duquette D, Wei K, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor

responses. *Nat Immunol.* 2018 Dec;19(12):1330-1340. DOI: 10.1038/s41590-018-0251-7.

165. Maenhoudt N, De Moor A, Vankelecom H. Modeling Endometrium Biology and Disease. *J Pers Med.* 2022 Jun 27;12(7):1048. DOI: 10.3390/jpm12071048.

166. Xie M, Li Y, Meng YZ, Xu P, Yang YG, Dong S, et al. Uterine Natural Killer Cells: A Rising Star in Human Pregnancy Regulation. *Front Immunol.* 2022 Jun 1;13:918550. DOI: 10.3389/fimmu.2022.918550.

167. Von Woon E, Greer O, Shah N, Nikolaou D, Johnson M, Male V. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022 Jun 30;28(4):548-582. DOI: 10.1093/humupd/dmac006.

168. Bähr I, Spielmann J, Quandt D, Kielstein H. Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:245. DOI:10.3389/fimmu.2020.00245.

169. Laffont S, Rouquié N, Azar P, Seillet C, Plumas J, Aspod C, et al. X-Chromosome complement and estrogen receptor signaling independently contribute to the enhanced TLR7-mediated IFN- $\alpha$  production of plasmacytoid dendritic cells from women. *J Immunol.* 2014 Dec 1;193(11):5444-52. DOI: 10.4049/jimmunol.1303400.

170. Curran EM, Berghaus LJ, Verneti NJ, Saporita AJ, Lubahn DB, Estes DM. Natural killer cells express estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta and can respond to estrogen via a non-estrogen receptor-alpha-mediated pathway. *Cell Immunol.* 2001 Nov 25;214(1):12-20. DOI: 10.1006/cimm.2002.1886.

171. Hao S, Zhao J, Zhou J, Zhao S, Hu Y, Hou Y. Modulation of 17beta-estradiol on the number and cytotoxicity of NK cells in vivo related to MCM and activating receptors. *Int Immunopharmacol.* 2007 Dec 15;7(13):1765-75. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.09.017.

172. Gibson DA, Greaves E, Critchley HO, Saunders PT. Estrogen-dependent regulation of human uterine natural killer cells promotes vascular remodelling via secretion of CCL2. *Hum Reprod.* 2015 Jun;30(6):1290-301. DOI: 10.1093/humrep/dev067.

173. Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med.* 2013 Aug;19(8):487-500. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.05.001.

174. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One.* 2012;7(4):e33308. DOI: 10.1371/journal.pone.0033308.

175. Lamas B, Goncalves-Mendes N, Nachat-Kappes R, Rossary A, Caldefie-Chezet F, Vasson MP, et al. Leptin modulates dose-dependently the metabolic and cytolytic activities of NK-92 cells. *J Cell Physiol.* 2013 Jun;228(6):1202-9. DOI: 10.1002/jcp.24273.

176. Keustermans G, van der Heijden LB, Boer B, Scholman R, Nuboer R, Pasterkamp G, et al. Differential adipokine receptor expression on circulating leukocyte subsets in lean and obese children. *PLoS ONE.* 2017;12:e0187068. DOI: 10.1371/journal.pone.0187068.

177. Jiménez-Cortegana C, López-Saavedra A, Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, Castiñeiras J, Virizuela-Echaburu JA, et al. Leptin, both bad and good actor in cancer. *Biomolecules.* 2021 Jun 20;11(6):913. DOI: 10.3390/biom11060913.

178. Oswald J, Büttner M, Jasinski-Bergner S, Jacobs R, Rosenstock P, Kielstein H. Leptin affects filopodia and cofilin in NK-92 cells in a dose- and time-dependent manner. *Eur J Histochem.* 2018 Jan 26;62(1):2848. DOI: 10.4081/ejh.2018.2848.

179. Misch M, Puthanveetil P. The head-to-toe hormone: leptin as an extensive modulator of physiologic systems. *Int J Mol Sci.* 2022 May 13;23(10):5439. DOI: 10.3390/ijms23105439.

180. Wrann CD, Laue T, Hübner L, Kuhlmann S, Jacobs R, Goudeva L, et al. Short-term and long-term leptin exposure differentially affect human natural killer cell immune functions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Jan 1;302(1):E108-16. DOI: 10.1152/ajpendo.00057.2011.

181. Elinav E, Abd-Elnabi A, Pappo O, Bernstein I, Klein A, Engelhardt D, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin, is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J Hepatol.* 2006 Mar;44(3):529-36. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.08.013.

182. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol.* 2002 Aug;147(2):173-80. DOI: 10.1530/eje.0.1470173.

183. O'Shea D, Cawood TJ, O'Farrelly C, Lynch L. Natural killer cells in obesity: impaired function and increased susceptibility to the effects of cigarette smoke. *PLoS One.* 2010 Jan 25;5(1):e8660. DOI: 10.1371/journal.pone.0008660.

184. Kim KY, Kim JK, Han SH, Lim JS, Kim KI, Cho DH, et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol.* 2006 May 15;176(10):5958-64. DOI: 10.4049/jimmunol.176.10.5958.

185. Witkiewicz AK, McConnell T, Potoczek M, Emmons RV, Kurman RJ. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Hum Pathol.* 2010 Jan;41(1):26-32. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.06.012.

186. Шишкин МА. Особенности иммуногистохимической экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 в опухолевых и стромальных клетках колоректальной аденокарциномы. *Патология.* 2016;2(37):76-81. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.2.80898.

187. Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Patholog Res Int.* 2012;2012:509348. DOI: 10.1155/2012/509348.

188. Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis--update and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 28;20(48):18151-64. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18151.

189. Shevra CR, Ghosh A, Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Postgrad Med*. 2015 Jan-Mar;61(1):15-20. DOI: 10.4103/0022-3859.147025. PMID: 25511212; PMCID: PMC4944360.

190. Ghalib Farhood R, Abd Ali Al-Humairi I. Immunohistochemical study of Ki-67 in hyperplastic and endometrium carcinoma: a comparative study. *Arch Razi Inst*. 2022 Feb 28;77(1):229-234. DOI: 10.22092/ARI.2021.356540.1865.

191. Gurda GT, Baras AS, Kurman RJ. Ki-67 index as an ancillary tool in the differential diagnosis of proliferative endometrial lesions with secretory change. *Int J Gynecol Pathol*. 2014 Mar;33(2):114-9. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000092.

192. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Істерін МС. Оцінка гормонально-рецепторного статусу і проліферативної активності гіперплазорованого ендометрія. *Одес мед журн*. 2014;(2):66-70.

193. Круть ЮЯ, Земляна НА. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Запорізький медичний журнал*. 2020;22(2): 48-52. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583.

194. Armstrong GM, Maybin JA, Murray AA, Nicol M, Walker C, Saunders PTK, et al. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model. *Sci Rep*. 2017 Dec 12;7(1):17416. DOI: 10.1038/s41598-017-17565-x.

195. Johnson AS, Fadare O. Expression of apoptosis-related proteins in the pathogenesis of endometrial clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2022 May 15;15(5):215-224.



196. Boice A, Bouchier-Hayes L. Targeting apoptotic caspases in cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020 Jun;1867(6):118688. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118688.
197. Laban M, Ibrahim EA, Agur W, Elddin Ahmed AMB. Bcl-2 may play a role in the progression of endometrial hyperplasia and early carcinogenesis, but not linked to further tumorigenesis. *J Microsc Ultrastruct.* 2015 Jan-Mar;3(1):19-24. DOI: 10.1016/j.jmau.2014.11.001.
198. Малова ЮО. Диференційований підхід до комплексного лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку [автореферат]. Донецьк: НДІ медичних проблем сім'ї Донецького національного медичного ун-ту; 2008. 19 с.
199. Mourtzikou A, Kosmas K, Marouga A, Stamouli M, Pouliakis A, Karakitsos P. The use of an immunocytochemical double-labeling staining can display the distribution of Bcl-2/Ki-67 cells in endometrial adenocarcinomas as well as in normal endometrium. *Clin Lab.* 2012;58(1-2):133-44.
200. Marone M, Ferrandina G, Macchia G, Mozzetti S, de Pasqua A, Benedetti-Panici P, et al. Bcl-2, Bax, Bcl-x(L) and Bcl-x(S) expression in neoplastic and normal endometrium. *Oncology.* 2000 Feb;58(2):161-8. DOI: 10.1159/000012094.
201. Erkanli S, Eren F, Pekin S, Bagis T. BCL-2 and P53 expression in endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004 Mar;23(1):97-103.
202. Allison KH, Tenpenny E, Reed SD, Swisher EM, Garica RL. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008 Jul;16(4):329-43. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318159b88e.
203. Yuan X, Gajan A, Chu Q, Xiong H, Wu K, Wu GS. Developing TRAIL/TRAIL death receptor-based cancer therapies. *Cancer Metastasis Rev.* 2018 Dec;37(4):733-748. DOI: 10.1007/s10555-018-9728-y.

204. Choi J, Jo M, Lee E, Oh YK, Choi D. The role of autophagy in human endometrium. *Biol Reprod.* 2012 Mar 19;86(3):70. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096206.
205. Oestreich AK, Chadchan SB, Popli P, Medvedeva A, Rowen MN, Stephens CS, et al. The autophagy gene Atg16L1 is necessary for endometrial decidualization. *Endocrinology.* 2020 Jan 1;161(1):bqz039. DOI: 10.1210/endo/bqz039.
206. Choi J, Jo M, Lee E, Kim HJ, Choi D. Differential induction of autophagy by mTOR is associated with abnormal apoptosis in ovarian endometriotic cysts. *Mol Hum Reprod.* 2014 Apr;20(4):309-17. DOI: 10.1093/molehr/gat091.
207. Feng L, Li J, Yang L, Zhu L, Huang X, Zhang S, et al. Tamoxifen activates Nrf2-dependent SQSTM1 transcription to promote endometrial hyperplasia. *Theranostics.* 2017 Apr 10;7(7):1890-1900. DOI: 10.7150/thno.19135.
208. Lebovitz CB, Robertson AG, Goya R, Jones SJ, Morin RD, Marra MA, et al. Cross-cancer profiling of molecular alterations within the human autophagy interaction network. *Autophagy.* 2015;11(9): 1668–87.
209. Popli P, Sun AJ, Kommagani R. The multifaceted role of autophagy in endometrium homeostasis and disease. *Reprod Sci.* 2022 Apr;29(4):1054-1067. DOI: 10.1007/s43032-021-00587-2.
210. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1315–26.
211. Wang QQ, Guo XC, Li L, Gao ZH, Ji M. Treatment with metformin and sorafenib alleviates endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome by promoting apoptosis via synergically regulating autophagy. *J Cell Physiol.* 2020;235(2):1339–48.
212. Kokawa K, Shikone T, Nakano R. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):4144-7. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923873.

213. Tao XJ, Tilly KI, Maravei DV, Shifren JL, Krajewski S, Reed JC, et al. Differential expression of members of the bcl-2 gene family in proliferative and secretory human endometrium: glandular epithelial cell apoptosis is associated with increased expression of bax. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug;82(8):2738-46. DOI: 10.1210/jcem.82.8.4146.
214. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumaa P, Risteli J, Dunkel L, Tapanainen JS. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;165(1–2):75–83.
215. Idelevich A, Vilella F. Mother and embryo cross-communication. *Genes (Basel).* 2020 Mar 31;11(4):376. DOI: 10.3390/genes11040376.
216. Whitby S, Zhou W, Dimitriadis E. Alterations in epithelial cell polarity during endometrial receptivity: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 27;11:596324. DOI: 10.3389/fendo.2020.596324.
217. Wei W, Zhang X, Zhou B, Ge B, Tian J, Chen J. Effects of female obesity on conception, pregnancy and the health of offspring. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 11;13:949228. DOI: 10.3389/fendo.2022.949228.
218. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Reprint of: dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril.* 2019 Oct;112(4 Suppl1):e93-e115. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.079.
219. Quinn KE, Matson BC, Wetendorf M, Caron KM. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions. *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Feb 5;501:110644. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110644.
220. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):731-46. DOI: 10.1093/humupd/dml004.
221. Nosenko EN, Doroshenko VE, Parnitskaya OI. Peculiarities of pinopodium formation in infertile women with complex non-atypical endometrial hyperplasia during the expected implantation window. *Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2013;2;part 1(62):164-7.

222. Nosenko EN, Saenko AI, Parnitskaya OI, Golovatyuk EP. Features of the formation of pinopodium in the endometrium depending on the presence of chronic inflammatory and hyperproliferative processes in it in women of good responders with a history of unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies (ART). *Modern problems of science and education*. 2014;6;URL: [www.science-education.ru/120-16549](http://www.science-education.ru/120-16549).

223. D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Papi M, Castellani R, Palmieri V, Masciullo V, et al. Expression of pinopodes in the endometrium from recurrent pregnancy loss women. role of thrombomodulin and ezrin. *J Clin Med*. 2020 Aug 13;9(8):2634. DOI: 10.3390/jcm9082634.

224. Chen G, Xin A, Liu Y, Shi C, Chen J, Tang X, et al. Integrins  $\beta 1$  and  $\beta 3$  are biomarkers of uterine condition for embryo transfer. *J Transl Med*. 2016 Oct 26;14(1):303. DOI: 10.1186/s12967-016-1052-0.

225. Wu F, Mao D, Liu Y, Chen X, Xu H, Li TC, et al. Localization of Mucin 1 in endometrial luminal epithelium and its expression in women with reproductive failure during implantation window. *J Mol Histol*. 2019 Dec;50(6):563-572. DOI: 10.1007/s10735-019-09848-6.

226. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Jul-Sep;8(3):121-9. DOI: 10.4103/0974-1208.165153.

227. Schulte MM, Tsai JH, Moley KH. Obesity and PCOS: the effect of metabolic derangements on endometrial receptivity at the time of implantation. *Reprod Sci*. 2015 Jan;22(1):6-14. DOI: 10.1177/1933719114561552.

228. Sun B, Yeh J. Non-invasive and mechanism-based molecular assessment of endometrial receptivity during the window of implantation: current concepts and future prospective testing directions. *Front Reprod Health*. 2022 May 4;4:863173. DOI: 10.3389/frph.2022.863173.

229. Peterson RJ, Koval M. Above the matrix: functional roles for apically localized integrins. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Aug 13;9:699407. DOI: 10.3389/fcell.2021.699407.

230. Li J, Springer TA. Integrin extension enables ultrasensitive regulation by cytoskeletal force. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 May 2;114(18):4685-4690. DOI: 10.1073/pnas.1704171114.

231. Sun Z, Costell M, Fässler R. Integrin activation by talin, kindlin and mechanical forces. *Nat Cell Biol*. 2019 Jan;21(1):25-31. DOI: 10.1038/s41556-018-0234-9.

232. Kadry YA, Calderwood DA. Chapter 22: Structural and signaling functions of integrins. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2020 May 1;1862(5):183206. DOI: 10.1016/j.bbamem.2020.183206.

233. Суслікова ЛВ, Чайка ВК, Носенко ОМ, Селезньов ОО, Постолюк ІГ, Шатохіна ТВ. Експресія інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації у жінок з трубно-перитонеальним безпліддям запального генезу. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2010;2:203-6.

234. Шешукова НА, Макаров ІО, Фомина МН. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2011;4:16-21.

235. Сеидова ЛА, Яворовская КА. Паракринные регуляторы имплантации (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010;3:7-10.

236. Lovecchio M, Maiorano E, Vacca RA, Loverro G, Fanelli M, Resta L, et al. Beta 1C Integrin expression in human endometrial proliferative diseases. *Am J Pathol*. 2003 Dec;163(6):2543-53. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63609-7.

237. Srinivasan KR, Blesson CS, Fatima I, Kitchlu S, Jain SK, Mehrotra PK, et al. Expression of alphaVbeta3 integrin in rat endometrial epithelial cells and its functional role during implantation. *Gen Comp Endocrinol*. 2009;160(2):124-133.

238. Lei CX, Zhang W, Zhou JP, Liu YK. Interactions between galectin-3 and integrinbeta3 in regulating endometrial cell proliferation and adhesion. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2879-2889.

239. Singh H, Aplin JD. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *J Anat.* 2009 Jul;215(1):3-13. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.01034.x.
240. Sokalska A, Duleba AJ, Pawelczyk LA. Correlation of the expression of integrin  $\alpha V\beta 3$  in endometrium and peripheral blood lymphocytes in infertile patients. *Reprod Sci.* 2010 May;17(5):487-93. doi: 10.1177/1933719110362269. 0
241. Aghajanova L. Update on the role of leukemia inhibitory factor in assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(3):213-219.
242. Mylonas I, Makovitzky J, Shabani N, Richter D-U, Kuhn C, Jeschke U, et al. Leukaemia inhibitory factor (LIF) is immunohistochemically expressed in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Jan 10;118(1):101-8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.022.
243. Dimitriadis E, Nie G, Hannan NJ, Paiva P, Salamonsen LA. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):313-22. DOI: 10.1387/ijdb.082772ed.
244. Merviel P, Lourdel E, Cabry R, Boulard V, Brzakowski M, Demailly P, et al. Physiopathology of human embryonic implantation: clinical incidences. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(5):25-34. DOI: 10.2478/v10042-009-0058-3.
245. Dimitriadis E, Menkhorst E, Salamonsen LA, Paiva P. Review: LIF and IL11 in trophoblast-endometrial interactions during the establishment of pregnancy. *Placenta.* 2010 Mar;31 Suppl:99-104. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.12.027.
246. Salleh N, Giribabu N. Leukemia inhibitory factor: roles in embryo implantation and in nonhormonal contraception. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:201514. DOI: 10.1155/2014/201514.
247. Whitby S, Zhou W, Dimitriadis E. Alterations in Epithelial Cell Polarity During Endometrial Receptivity: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 27;11:596324. DOI: 10.3389/fendo.2020.596324.

248. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;69:62-73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004.

249. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med.* 2010 Jan;28(1):81-90. DOI: 10.1055/s-0029-1242998.

250. Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Schulze S, Mayr D, Dian D, et al. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer.* 2007 Nov;43(16):2434-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.08.014.

251. Häring J, Schüler S, Lattrich C, Ortman O, Treeck O. Role of estrogen receptor  $\beta$  in gynecological cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Dec;127(3):673-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.006.

252. Witek A, Paul-Samojedny M, Stojko R, Seifert B, Mazurek U. Coexpression index of estrogen receptor alpha mRNA isoforms in simple, complex hyperplasia without atypia, complex atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Aug;106(2):407-12. DOI:10.1016/j.ygyno.2007.04.035.

253. 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.

254. Давыдова МИ, Летягина ВП, Кузнецова ВВ, редакторы. Опухоли женской репродуктивной системы. М.: ООО «Мед. информ.агенство»; 2007. 376 с.

255. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина;1989. 463 с.

256. Lecomte J, Flament S, Salamone S, Boisbrun M, Mazerbourg S, Chapleur Y, et al. Disruption of ERalpha signalling pathway by PPARgamma agonists: evidences of PPARgamma-independent events in two hormone-dependent breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Dec;112(3):437-51. DOI: 10.1007/s10549-007-9886-z.

257. Чайка ВК, Чайка АВ, Носенко ЕН, Чайка КВ, Корниенко СМ, Туреев АН, и др. Современные комплексные подходы в лечении эндометриоза и миомы матки. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2011;16(1):6-30.

258. Bian J, Shao H, Liu H, Li H, Fang L, Xing C, et al. Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia. *Reprod Sci*. 2015 Jun;22(6):758-66. DOI: 10.1177/1933719114561553.

259. El Behery MM, Saleh HS, Ibrahiem MA, Kamal EM, Kassem GA, Mohamed Mel S. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci*. 2015 Mar;22(3):329-34. DOI: 10.1177/1933719114542014.

260. Shan Y, Qin M, Yin J, Cai Y, Li Y, Gu Y, et al. Effect and management of excess weight in the context of fertility-sparing treatments in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: eight-year experience of 227 cases. *Front Oncol*. 2021 Nov 5;11:749881. DOI: 10.3389/fonc.2021.749881.

261. Zhou S, Xu Z, Yang B, Guan J, Shan W, Shi Y, et al. Characteristics of progestin-insensitive early stage endometrial cancer and atypical hyperplasia patients receiving second-line fertility-sparing treatment. *J Gynecol Oncol*. 2021 Jul;32(4):e57. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e57.

262. Kong WY, Liu ZA, Zhang N, Wu X, Zhao XB, Yan L. A prospective cohort study of metformin as an adjuvant therapy for infertile women with endometrial complex hyperplasia/complex atypical hyperplasia and their subsequent assisted reproductive technology outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 30;13:849794. DOI: 10.3389/fendo.2022.849794.



263. Hamza MS, Ramadan E, Salama SA. Glucose and fatty acid metabolism involved in the protective effect of metformin against ulipristal-induced endometrial changes in rats. *Sci Rep.* 2021 Apr 23;11(1):8863. DOI: 10.1038/s41598-021-88346-w.

264. Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;126:113–120.

265. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative management of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer in childbearing age women. *Medicina (Kaunas).* 2022 Sep 11;58(9):1256. DOI: 10.3390/medicina58091256.

266. Chae-Kim J, Garg G, Gavrilova-Jordan L, Blake LE, Kim TT, Wu Q, et al. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:1499–1505. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002699.

267. Collins G, Mesiano S, DiFeo A. Effects of metformin on cellular proliferation and steroid hormone receptors in patient-derived, low-grade endometrial cancer cell lines. *Reprod Sci.* 2019;26:609–618. DOI: 10.1177/1933719118779734.

268. Chu D, Wu J, Wang K, Zhao M, Wang C, Li L, et al. Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18:438. DOI: 10.1186/s12885-018-4334-5.

269. Чайка ВК, Носенко ОМ, Суслікова ЛВ, Дорошенко ВЕ, винахідники; Донецький Національний Медичний Університет ім. М. Горького, патентовласник. Спосіб лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку з безпліддям. Патент України № 51644. 2010. Лип 26.

270. Доброхотова ЮЭ, Венедиктова МГ. Применение комбинации препаратов индинол и эпигаллат у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;4:28-32.

271. Delort L, Jardé T, Dubois V, Vasson M-P, Caldefie-Chézet F. New insights into anticarcinogenic properties of adiponectin: a potential therapeutic approach in breast cancer? *Vitam Horm*. 2012;90:397-417. DOI: 10.1016/B978-0-12-398313-8.00015-4.

272. Otvos LJr, Haspinger E, La Russa F, Maspero F, Graziano P, Kovalszky I, et al. Design and development of a peptide-based adiponectin receptor agonist for cancer treatment. *BMC Biotechnol*. 2011 Oct 5;11:90. DOI: 10.1186/1472-6750-11-90.

273. Porcuna J, Mínguez-Martínez J, Ricote M. The PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  Epigenetic Landscape in Cancer and Immune and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30;22(19):10573. DOI: 10.3390/ijms221910573.

274. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta/\delta$  and PPAR- $\gamma$ . *Future Cardiol*. 2017 May;13(3):279-296. DOI: 10.2217/fca-2017-0019.

275. Lee WS, Kim J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and the Heart: Lessons from the Past and Future Directions. *PPAR Res*. 2015;2015:271983. DOI: 10.1155/2015/271983.

276. Топчиева ОИ, Прянишникова ВА, Жемкова ЗП. Биопсии эндометрия. М.: Медицина; 1978. 232 с.

277. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз клінічних особливостей та факторів неефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям. East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). 2019;6(46);part 2:63-67.

278. Nosenko OM, Yurchenko SV. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. DOI:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.

279. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від маси тіла. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;2(48):56-64. DOI: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250977.

280. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Рівні ліпокінів у безплідних пацієнток з неатиповою гіперплазією ендометрія та ожирінням. В: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 98-100.

281. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Стан гормонально-метаболічних процесів у жінок репродуктивного впливу з ожирінням та з гіперпластичними процесами ендометрія. В: редактори ММ Корди, СМ Геряк, МІ Шведа. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 Лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Підручники та посібники; 2020, с. 55-56.

282. Носенко ОМ, Юрченко СВ, Парницька ОІ. Вплив надмірної ваги тіла на рецептивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою

гіперплазією ендометрія. Вісник морської медицини. 2022; 4(97):13-24. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569947>.

283. Nosenko OM, Yurchenko SV. Proliferation and apoptosis in the endometrium of women with infertility and nonatypical endometrial hyperplasia. В: тези доповідей на Всеукраїнській наук.-практ. конф. з міжнародною участю Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики; 2018 Лист 29-30; Яремче. Івано-Франківськ: ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет; 2018, с. 54.

284. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Експресія рецепторів естрогенів-А і прогестерону в ендометрії при його нетиповій гіперплазії у безплідних жінок репродуктивного віку в залежності від маси тіла. В: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень; 2019 Жовт 19-20; Одеса. Одеса: ГО Південна фундація медицини; 2019, с.67-72.

285. Юрченко СВ, Носенко ОМ. Особливості проліферації і апоптозу в ендометрії безплідних жінок з його неатиповою гіперплазією в період передбачуваного вікна імплантації. В: матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнародною участю УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА), присвяченої 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії; 2021 Жовт 8; Полтава. Полтава: Полтавський державний медичний університет; 2021, с. 195-197.

286. Ahern T, Doherty K, Kapeluto D, Davis M, Mulholland U, Rossiter E, et al. Body mass index estimation and measurement by healthcare professionals. *Open Journal of Preventive Medicine*. 2012;2:265–271. DOI: 10.4236/ojpm.2012.23038.

287. Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Gregg S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin

therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2017 Jan;28(1):e2. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e2.

288. Park JY, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, Kim JH, Kim YM, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol*. 2013 Jul;122(1):7-14. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182964ce3.

289. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):477-82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.

290. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1610-21. DOI: 10.1001/jama.288.13.1610.

291. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, Cobellis L, Guadagno M, Vitale SG, et al. Concordance between the Hysteroscopic Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Histopathological Examination. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Oct 7;9(4):142. DOI: 10.3390/diagnostics9040142.

292. Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: A correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Jul-Aug;13(4):325-30. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.03.010.

293. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, Lavasidis L, Koutlas A, Navrozoglou I, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jun;291(6):1347-54. DOI: 10.1007/s00404-014-3585-x.

294. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8.

295. Preobrazhenskaia MN, Korolev AM. Indol'nye soedineniia v ovoshchakh semeĭstva Krestotsvetnykh (Cruci ferae) [Indole derivatives in vegetables of the family Cruciferae]. *Bioorg Khim.* 2000 Feb;26(2):97-111.

296. Saavedra-Leos MZ, Jordan-Alejandre E, Puente-Rivera J, Silva-Cázares MB. Molecular Pathways Related to Sulforaphane as Adjuvant Treatment: A Nanomedicine Perspective in Breast Cancer. *Medicina (Kaunas).* 2022 Oct 1;58(10):1377. DOI: 10.3390/medicina58101377.

297. Soundararajan P, Kim JS. Anti-Carcinogenic Glucosinolates in Cruciferous Vegetables and Their Antagonistic Effects on Prevention of Cancers. *Molecules.* 2018 Nov 15;23(11):2983. DOI: 10.3390/molecules23112983.

298. Yang B, Xie L, Zhang H, Zhu Q, Du Y, Luo X, et al. Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients. *J Gynecol Oncol.* 2018 May;29(3):e35. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e35.

299. Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, Kangasniemi M, Liakka A, Spitzer T, et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum Reprod.* 2015 May;30(5):1203-15. DOI: 10.1093/humrep/dev055.

300. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Oct 12;15(10):2241. DOI: 10.3390/ijerph15102241. 300

301. Mei J, Sheng X, Yan Y, Cai X, Zhang C, Tian J, et al. Decreased Krüppel-like factor 4 in adenomyosis impairs decidualization by repressing autophagy in human endometrial stromal cells. *BMC Mol Cell Biol.* 2022 Jun 27;23(1):24. DOI: 10.1186/s12860-022-00425-6.

302. Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Jul;26(7):376-83. DOI: 10.1016/j.tem.2015.05.001.

303. Simó R, Saez-Lopez C, Lecube A, Hernandez C, Fort JM, Selva DM. Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology.* 2014 Aug;155(8):2820-30. DOI: 10.1210/en.2014-1072.

304. Xie BY, Lv QY, Ning CC, Yang BY, Shan WW, Cheng YL, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Jan 22;482(4):857-862. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.124.

305. Pierce S, Roberson AE, Hyatt K, Singleton K, Deschamps D, Myers DA. Interaction Between Progesterone and Interleukin-1 $\beta$  in Modulating Progesterone Receptor Expression and the Inflammatory Phenotype in Human Cervical Fibroblasts. *Reprod Sci.* 2018 Apr;25(4):598-608. DOI: 10.1177/1933719117725826.

306. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Prolonged stimulation with tumor necrosis factor-alpha induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells. *Fertil Steril.* 2008 Jul;90(1):234-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.008.

307. Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):208-15. DOI: 10.1016/j.mce.2011.10.035.

308. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update.* 2015 Mar-Apr;21(2):155-73. DOI: 10.1093/humupd/dmu056.

309. Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, Torres-Pinto I, Romero C, Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a

PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Feb 1;318(2):E237-E248. DOI: 10.1152/ajpendo.00162.2019.

310. Vrhovac Madunić I, Karin-Kujundžić V, Madunić J, Šola IM, Šerman L. Endometrial Glucose Transporters in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Sep 6;9:703671. DOI: 10.3389/fcell.2021.703671.

311. Liu J, Zhao Y, Chen L, Li R, Ning Y, Zhu X. Role of metformin in functional endometrial hyperplasia and polycystic ovary syndrome involves the regulation of MEG3/miR-223/GLUT4 and SNHG20/miR-4486/GLUT4 signaling. *Mol Med Rep.* 2022 Jul;26(1):218. DOI: 10.3892/mmr.2022.12734.

312. Murata H, Tanaka S, Okada H. The Regulators of Human Endometrial Stromal Cell Decidualization. *Biomolecules.* 2022 Sep 10;12(9):1275. DOI: 10.3390/biom12091275.

313. Oróstica ML, Astorga I, Plaza-Parrochia F, Poblete C, Carvajal R, García V, et al. Metformin Treatment Regulates the Expression of Molecules Involved in Adiponectin and Insulin Signaling Pathways in Endometria from Women with Obesity-Associated Insulin Resistance and PCOS. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 1;23(7):3922. DOI: 10.3390/ijms23073922.

314. Cheng HS, Yip YS, Lim EKY, Wahli W, Tan NS. PPARs and Tumor Microenvironment: The Emerging Roles of the Metabolic Master Regulators in Tumor Stromal-Epithelial Crosstalk and Carcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 29;13(9):2153. DOI: 10.3390/cancers13092153.

315. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPARgamma. *Cell.* 2005 Dec 16;123(6):993-9. DOI: 10.1016/j.cell.2005.11.026.

316. Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. *Diabetes.* 2005 Dec;54(12):3358-70. DOI: 10.2337/diabetes.54.12.3358.



317. Mandelbaum RS, Ciccone MA, Nusbaum DJ, Khoshchehreh M, Purswani H, Morocco EB, et al. Progestin therapy for obese women with complex atypical hyperplasia: levonorgestrel-releasing intrauterine device vs systemic therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):103.e1-103.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.273.

318. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 6;9(9):CD012658. DOI: 10.1002/14651858.CD012658.pub2.

319. Gambioli R, Forte G, Buzzaccarini G, Unfer V, Laganà AS. Myo-Inositol as a Key Supporter of Fertility and Physiological Gestation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 May 25;14(6):504. DOI: 10.3390/ph14060504.

320. Nosenko OM, Novikova OV. Inositols in reproductive medicine. *Reproductive Endocrinology*. 2020;6(56):23-34. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.56.23-34.

321. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 14;2015(12):CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.

322. Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigho UR, et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):725-732. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30153-0.

323. Chen S, Zhou L, Guo Q, Fang C, Wang M, Peng X, et al. Association of plasma chromium with metabolic syndrome among Chinese adults: a case-control study. *Nutr J*. 2020 Sep 23;19(1):107. DOI: 10.1186/s12937-020-00625-w.

324. Ngala RA, Awe MA, Nsiah P. The effects of plasma chromium on lipid profile, glucose metabolism and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. A case - control study. *PLoS One*. 2018 Jul 5;13(7):e0197977. DOI: 10.1371/journal.pone.0197977.

325. Sharma H, Kumar P, Deshmukh RR, Bishayee A, Kumar S. Pentacyclic triterpenes: New tools to fight metabolic syndrome. *Phytomedicine*. 2018 Nov 15;50:166-177. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.011.
326. Sivakumar G, Vail DR, Nair V, Medina-Bolivar F, Lay JO Jr. Plant-based corosolic acid: future anti-diabetic drug? *Biotechnol J*. 2009 Dec;4(12):1704-11. DOI: 10.1002/biot.200900207.
327. Stohs SJ, Miller H, Kaats GR. A review of the efficacy and safety of banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and corosolic acid. *Phytother Res*. 2012 Mar;26(3):317-24. DOI: 10.1002/ptr.3664.
328. Kim JH, Kim YH, Song GY, Kim DE, Jeong YJ, Liu KH, et al. Ursolic acid and its natural derivative corosolic acid suppress the proliferation of APC-mutated colon cancer cells through promotion of  $\beta$ -catenin degradation. *Food Chem Toxicol*. 2014 Feb;67:87–95. DOI: 10.1016/j.fct.2014.02.019.
329. Yoo KH, Park JH, Lee DY, Hwang-Bo J, Baek NI, Chung IS. Corosolic Acid Exhibits Anti-angiogenic and Anti-lymphangiogenic Effects on In Vitro Endothelial Cells and on an In Vivo CT-26 Colon Carcinoma Animal Model. *Phytother Res*. 2015 May;29(5):714-23. DOI: 10.1002/ptr.5306.
330. Cheng QL, Li HL, Li YC, Liu ZW, Guo XH, Cheng YJ. CRA (Crosolic Acid) isolated from *Actinidia valvata* Dunn. Radix induces apoptosis of human gastric cancer cell line BGC823 in vitro via down-regulation of the NF- $\kappa$ B pathway. *Food Chem Toxicol*. 2017 Jul;105:475-485. DOI: 10.1016/j.fct.2017.05.021.
331. Yang J, Wu R, Li W, Gao L, Yang Y, Li P, et al. The triterpenoid corosolic acid blocks transformation and epigenetically reactivates Nrf2 in TRAMP-C1 prostate cells. *Mol Carcinog*. 2018 Apr;57(4):512-521. DOI: 10.1002/mc.22776.
332. Yong QX, Jian HZ, Xing SY. Corosolic acid induces potent anti-cancer effects in CaSki cervical cancer cells through the induction of apoptosis, cell cycle arrest and PI3K/Akt signalling pathway. *Bangladesh J Pharmacol*. 2016;11:453–459. DOI: 10.3329/bjp.v11i2.26793.

333. Trivedi N, Chauhan N, Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Aug;32(8):667-671. DOI: 10.3109/09513590.2016.1152238.

334. Wang L, Guan HY, Xia HX, Chen XY, Zhang W. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding - ovulation dysfunction patients. *World J Clin Cases.* 2020 Aug 6;8(15):3259-3266. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i15.3259.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача

1. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз клінічних особливостей та факторів неефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з безпліддям. *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland)*. 2019;6(46);part 2:63-67.
2. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз ефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок. *Вісник морської медицини*. 2019; 2 (83):36-42. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3267326>.
3. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від маси тіла. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2021;2(48):56-64. DOI: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250977.
4. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієнток із безпліддям та ожирінням. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:119-124.
5. Носенко ОМ, Юрченко СВ., Парницька ОІ. Вплив надмірної ваги тіла на рецептивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія. *Вісник морської медицини*. 2022; 4(97):13-24. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569947>.
6. Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(1):523-538. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.
7. Nosenko OM, Yurchenko SV. Proliferation and apoptosis in the endometrium of women with infertility and nonatypical endometrial hyperplasia.

Тези доповідей на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», 2018. С.54.

8. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Рівні ліпокінів у безплідних пацієнток з неатиповою гіперплазією ендометрія та ожирінням. Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 21-22 лютого, м. Чернівці. Медуніверситет, 2019:98-100.

9. Носенко О.М., Юрченко С.В. Експресія рецепторів естрогенів-А і прогестерону в ендометрії при його нетиповій гіперплазії у безплідних жінок репродуктивного віку в залежності від маси тіла. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2019, с.67-72

10. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Стан гормонально-метаболічних процесів у жінок репродуктивного впливу з ожирінням та з гіперпластичними процесами ендометрія. Збірник наукових праць Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 року. За редакцією ММ Корди, СМ Геряк, МІ Шведа. Тернопіль: Підручники та посібники, 2020. С. 55-56.

11. Юрченко СВ, Носенко ОМ. Особливості проліферації і апоптозу в ендометрії безплідних жінок з його неатиповою гіперплазією в період передбачуваного вікна імплантації. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української

медичної стоматологічної академії, м. Полтава, 8 жовтня 2021 року.  
Полтавський державний медичний університет, 2021: 195-197.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації:

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики». 29-30 листопада 2018 року, м. Яремче (*публікація тез*).

Науково-практична конференція з міжнародною участю. «Перинатальна медицина в Україні; проблеми, досягнення, пріоритети» м. 21-22 лютого 2019, м. Чернівці (*публікація тез*).

Міжнародна науково-практична конференція «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». 19-20 жовтня 2019 року, м. Одеса (*публікація тез*).

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» 12-13 грудня 2019 р., Буковель (*публікація тез*).

Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику», 27-28 лютого 2020 року, м. Київ (*усна доповідь, публікація тез*).

Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава, 8 жовтня 2021 року (*публікація тез*).

XV з'їзд акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання», м. Київ, 21-22 жовтня 2021 р. (*публікація статті*).

Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології», м. Тернопіль, 6-7 квітня 2023 р. (*усна доповідь*).

## ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Медичний директор  
 ТОВ Профільна лікарня «AIRMED», м. Одеса




С. Богатирьова  
 01 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Юрченко Світлана Вікторівна
3. Джерело інформації: Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. eISSN 2391-8306. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ Профільна лікарня «AIRMED», м. Одеса, лютий 2022 – лютий 2023 р.
5. ~~Результати впровадження:~~ впроваджена комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла, проліковано 162 жінки.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження медичний директор ТОВ Профільна лікарня «AIRMED», м. Одеса

  
 О.С. Богатирьова  
 (посада, підпис)



## ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

«Пологовий будинок № 7»

Одеської міської ради



Т.Я. Москаленко

01 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: комбінована методика постального лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології № 1, Носенко Олена Миколаївна, Юрченко Світлана Вікторівна.
3. Джерело інформації: Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. eISSN 2391-8306. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради, з лютого 2022 по січень 2023 р.
5. Результати впровадження: застосована комбінована методика постального лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості неефективності лікування, підвищення числа випадків настання вагітності.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Впроваджена лікувальна методика може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження заступник директора з медичної частини

Чернієвська С.Г.

(посада, підпис)

## ДОДАТОК В.3

Медичний директор ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»»

ЗТВЕРДЖУЮ

Кошик Д.А.  
2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: комбінована методика лікування безплідних жінок з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, Носенко Олена Миколаївна, Юрченко Світлана Вікторівна.
3. Джерело інформації: Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. eISSN 2391-8306. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «МЦ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» з лютого 2022 по лютий 2023 р.
5. Результати впровадження: застосована комбінована методика ведення безплідних жінок з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла.
6. Ефективність впровадження: підвищена ефективність лікування безплідних жінок з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла, підвищена кількість випадків настання вагітності.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Впроваджена методика ведення жінок лікування безплідних жінок з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія та надмірною масою тіла має високу лікувальну ефективність, може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження  
зав. жіночою консультацією

О.В. Амбросійчук

(посада, підпис)

## ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Директор  
 КНП «Велкодолинський консультативно-діагностичний центр»  
 Великодолинської селищної ради  
 Одеського району Одеської області



О.Л. Белемук

02 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Юрченко Світлана Вікторівна.
3. Джерело інформації: Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. eISSN 2391-8306. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Велкодолинський консультативно-діагностичний центр» Великодолинської селищної ради Одеського району Одеської області, з лютого 2022 по січень 2023 р.
5. Результати впровадження: застосована комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості неефективності лікування, підвищення числа випадків настання вагітності.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена лікувальна методика може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження заступник директора з медичної частини

Степанчук Г.Е.  
 (посада, підпис)



## ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. головного лікаря



«Іванівський медичний центр»

Іванівської селищної ради

Одеської області

В.Г. Заломай

2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Юрченко Світлана Вікторівна.
3. Джерело інформації: Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. eISSN 2391-8306. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Іванівський медичний центр» Іванівської селищної ради Одеської області, з лютого 2022 по січень 2023 р.
5. Результати впровадження: застосована комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості неефективності лікування, підвищення числа випадків настання вагітності.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена лікувальна методика може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження заступник головного лікаря з медичної частини

В.Г.Заломай

## ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Генеральний директор  
КНП «Роздільнянська багатoproфільна лікарня»  
Роздільнянської міської ради

  
Д.С. Кущенко  
2023р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Юрченко Світлана Вікторівна.

3. Джерело інформації: Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. eISSN 2391-8306. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.

4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Роздільнянська багатoproфільна лікарня» Роздільнянської міської ради, з лютого 2022 по січень 2023р.

5. Результати впровадження: застосована комбінована методика поетапного лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок з надмірною масою тіла.

6. Ефективність впровадження: зниження кількості неефективності лікування, підвищення числа випадків настання вагітності.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена лікувальна методика може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження заступник директора з медичної частини

  
Гудима В.А.

## ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Одеського національного медичного університету  
 МОЗ України, д. мед. н., професор С. Г. Котюжинська

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

**1. Назва пропозиції про впровадження:** ведення безплідних жінок з надмірною масою тіла та комплексною гіперплазією ендометрія

**2. Ким запропонований:** Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Юрченко Світлана Вікторівна

**3. Джерела інформації:**

1. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієнок із безпліддям та ожирінням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:119-124.

2. Носенко ЕН, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від маси тіла. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;2(48):56-64. DOI: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250977.

3. Носенко ОМ, Юрченко СВ., Парницька ОІ. Вплив надмірної ваги тіла на рецептивність ендометрія у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія. Вісник морської медицини. 2022; 4(97):13-24. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7569947>.

4. Nosenko O. M., Yurchenko S. V. Restoration of endometrial receptivity and reproductive function in infertile women with excess body weight and complex non-atypical endometrial hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(1):523-538. Doi:10.12775/JEHS.2022.12.01.044.

**4. Місце та термін впровадження:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Гіперплазія ендометрія»; 2020-2022 рр.

**5. Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень Юрченко С. В. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та курсантів щодо ведення безплідних жінок з надмірною масою тіла та гіперплазією ендометрія.

**6. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження):** Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Юрченко С. В. доцільно в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології.

Відповідальний за впровадження:  
 професор кафедри акушерства та гінекології  
 Одеського національного медичного університету  
 МОЗ України, д. мед. н., професор



М. В. Шаповал