DOI 10.11603/24116-4944.2024.2.15080
УДК 618.145-007.61-076

©О. Є. Кузів, А. Ф. Слива, В. Д. Волошин, А. З. Миколенко
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНО-СТРОМАЛЬНОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЗА ЗАЛОЗИСТОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ

Мета дослідження – виявити та дослідити особливості структури та взаємозв'язку залозистого і стромального компонентів ендометрія в умовах гіперпластичних процесів.

Матеріали та методи. Електронно-мікроскопічне дослідження було проведено 21 жінці: 5 пацієнток із простою неатиповою гіперплазією ендометрія (ПГЕ); 5 – із простою атиповою гіперплазією ендометрія (ПГЕА); 6 – із комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія (КГЕ); 5 – із комплексною атиповою гіперплазією ендометрія (КГЕА). До контрольної групи увійшли 5 пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати електронно-мікроскопічного вивчення гіпертрофії ендометрія показали, що вона реалізується за рахунок гіперплазії залозистих клітин без гіперплазії та гіпертрофії внутрішньоклітинних структур. Субмікроскопічна організація ендометрія за ПГЕ мало різниться від епітелію залоз стадії проліферації, а стромальний компонент представлений фібробластоподібними клітинами. Спільними для ПГЕА та КГЕА є зростання чисельності залоз, структурний поліморфізм, стратифікація, збільшена мітотична активність, архітектурна атипія більш виражена за КГЕА. Однак, за ПГЕА та КГЕА зберігаються прості та складні десмосомні контакти між епітеліоцитами та чітко контурована базальна мембрана. Особливістю стромального компонента за атипової гіперплазії ендометрія обох типів є зменшення його площі, висока білоксинтезувальна активність фібробластоподібних клітин, та їх апоптоз: поодинокий за ПГЕА та значний за КГЕА. Електронно-мікроскопічні дослідження виявили наявність тісних адгезивних зв'язків між залозистим епітелієм та стромою ендометрія.

Висновки. Електронна мікроскопічна будова ендометрія за ПГЕ мало різниться від епітелію залоз стадії проліферації, а стромальний компонент представлений фібробластоподібними клітинами з добре розвинутим апаратом білкового синтезу, які продукують колагенові волокна. Спільними для ПГЕА та КГЕА є зростання чисельності залоз, структурний поліморфізм, стратифікація, збільшена мітотична активність, архітектурна атипія більш виражена за КГЕА. За ПГЕА та КГЕА зберігаються прості та складні десмосомні контакти між епітеліоцитами та чітко контурована базальна мембрана. За атипової гіперплазії обох типів має місце зменшення площі стромального компонента, висока білоксинтезувальна активність фібробластів та їх апоптоз: поодинокий за ПГЕА та значний за КГЕА. Існують тісні адгезивні зв'язки між базальними полюсами залозистих епітеліоцитів, відростками фібробластоподібних клітин та лімфоцитами.

Ключові слова: електронно-мікроскопічне дослідження; проста неатипова гіперплазія ендометрія; комплексна неатипова гіперплазія ендометрія; проста атипова гіперплазія ендометрія; комплексна атипова гіперплазія ендометрія; строма; залози ендометрія.

O. Ye. Kuziv, A. F. Slyva, V. D. Voloshyn, A. Z. Mykolenko
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF THE EPITHELIAL-STROMAL INTERACTION IN GLANDULAR HYPERPLASIA OF THE ENDOMETRIUM

The aim of the study – to investigate and identify the structural characteristics and interactions between the glandular and stromal components of the endometrium in the context of hyperplastic processes.

Materials and Methods. An electron microscopic study was conducted on 21 women: 5 patients with simple non-atypical endometrial hyperplasia (SNEH), 5 with simple atypical endometrial hyperplasia (SAEH), 6 with complex non-atypical endometrial hyperplasia (CNEH), 5 with complex atypical endometrial hyperplasia (CAEH), and 5 women in the control group.

Results and Discussion. Electron microscopic examination of endometrial hypertrophy showed that it is manifested through glandular cell hyperplasia without hyperplasia or hypertrophy of intracellular structures. The submicroscopic organization of the endometrium in SNEH differs little from the glandular epithelium during the proliferative phase, and stromal component consists of fibroblast-like cells. Common features of SAEH and CAEH include an increase in the number of glands, structural polymorphism, stratification, increased mitotic activity, and architectural atypia, which is more pronounced in CAEH. However, in case of SAEH and CAEH, simple and complex desmosomal contacts between epithelial cells remain intact, as does the well-defined basal membrane. A key feature of the stromal component in atypical endometrial hyperplasia of both types is a reduction in its area, high protein-synthesizing activity of fibroblast-like cells, and their apoptosis: sparse in SAEH and significant in CAEH. Electron microscopic studies revealed the presence of tight adhesive connections between the glandular epithelium and endometrial stroma.

Conclusions. The electron microscopic structure of the endometrium in SNEH (simple non-atypical endometrial hyperplasia) shows little difference from the glandular epithelium in the proliferative phase, while the stromal component consists of fibroblast-like cells with a well-developed protein synthesis apparatus, which produce collagen fibers. Common features of SAEH (simple atypical endometrial hyperplasia) and CAEH (complex atypical endometrial hyperplasia) include an increase in the number of glands, structural polymorphism, stratification, increased mitotic activity, and more pronounced architectural atypia in CAEH. In SAEH and CAEH, simple and complex desmosomal contacts between epithelial cells and a well-defined basal membrane are preserved. In atypical hyperplasia of both types, there is a reduction in the area of the stromal component, high protein-synthesizing activity of

fibroblasts, and their apoptosis: sparse in SAEH and significant in CAEH. There are tight adhesive connections between the basal poles of the glandular epithelial cells, projections of fibroblast-like cells, and lymphocytes.

Key words: electron microscopic study; simple non-atypical endometrial hyperplasia; complex non-atypical endometrial hyperplasia; simple atypical endometrial hyperplasia; complex atypical endometrial hyperplasia; stroma; endometrial glands.

ВСТУП. Гіперплазія ендометрія (ГЕ) є основною формою патологічних змін структури та функції слизової оболонки матки. На сьогодні ГЕ трактують як ланки послідовних проліферативних змін, які наростають у структурному вираженні від простої до складної гіперплазії без атипії до атипової гіперплазії. Пріоритетним методом діагностики характеру гіперпластичних процесів ендометрія був, є і залишається патоморфологічний – гістологічне вивчення препаратів – зішкрібків ендометрія.

Відповідно до класифікації гіперпроліферативних процесів ендометрія ВООЗ, 2004, виділяють чотири види гіперплазій ендометрія: просту неатипову гіперплазію ендометрія (ПГЕ); комплексну неатипову гіперплазію ендометрія (КГЕ); просту атипову гіперплазію ендометрія (ПГЕА) та комплексну атипову гіперплазію ендометрія (КГЕА) [1].

Гіперпластичні процеси ендометрія є однією із важливих проблем не тільки патоморфології, а й гінекології, актуальність якої зумовлена низкою аспектів: по-перше, значною поширеністю ГЕ в популяції, що складає від 15 до 50 % у структурі гінекологічної патології, що вельми важливо щодо жінок пре- та менопаузального віку; по-друге, гіперплазія ендометрія є тлом для розвитку злоякісної трансформації слизової оболонки матки [2, 3]; по-третє, діагностика різних гістологічних варіантів гіперплазії складає певні труднощі у зв'язку із відсутністю об'єктивних морфологічних критеріїв верифікації різних її форм; по-четверте, не розкрито тонкі механізми взаємодії залозистого і стромального компонентів, порушення яких можуть викликати різні відхилення від норми у тому числі й призвести до гіперплазії ендометрія [7].

Доведено, що у 80 % хворих на тлі гіперплазії ендометрія виникає ендометріоїдна аденокарцинома. Частота малігнізації варіює від 3 % за простої гіперплазії ендометрія до 29 % за комплексної гіперплазії ендометрія з атипією, а в постменопаузі малігнізація відбувається частіше [4]. Злоякісне перетворення гіперпластичних процесів ендометрія визначається морфологічними та імуногістохімічними особливостями захворювання, його тривалістю, характером перебігу (частота рецидивів), а також віком та супутньою соматичною патологією пацієнток [5].

Серед пацієнток репродуктивного віку із безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія виявляють із частотою до 50 % випадків, і вони призводять до порушень репродуктивної функції. При цьому настання вагітності після лікування реалізується лише у 27 % випадків [6].

Згідно з довгостроковим прогнозом, на сьогодні в більшості розвинутих країн світу в структурі захворюваності жіночого населення рак ендометрія займе перше місце, так як це вже відбулось у США.

Необхідно зазначити, що чітких критеріїв верифікації різних форм ГЕ немає, а тому першочерговим завданням є накопичення результатів сучасних наукових досягнень і клініко-морфологічних даних для створення єдиної уніфікованої клініко-морфологічної класифікації гіперпластичних процесів ендометрія.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – виявити та дослідити особливості структури та взаємозв'язку залозистого і стромального компонентів ендометрія в умовах гіперпластичних процесів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Забір матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження ендометрія проводили згідно із загальноприйнятими правилами в гінекологічному відділенні Тернопільської міської клінічної лікарні № 2. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища pH 7,2–7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Фіксований матеріал через 50–60 хв переносили у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хв. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хв, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і пропілен оксиді та заливали в суміш епоксидних смол [8].

Розподіл на групи після патогістологічного дослідження, забарвлення метиленовим синім: 5 пацієнток із ПГЕ; 5 – із ПГЕА; 6 – із КГЕ; 5 – із КГЕА. До контрольної групи увійшли 5 пацієнток (КГ). Дослідження схвалено Комісією з біоетики Тернопільським національним медичним університетом імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, витяг із протоколу № 85 від 1 квітня 2023 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія за ПГЕ показало, що залозисті клітини мають циліндричну форму та лежать на базальній мембрані і контактують із нею тонкими цитоплазматичними виступами, боковими поверхнями, сусідні клітини утворюють

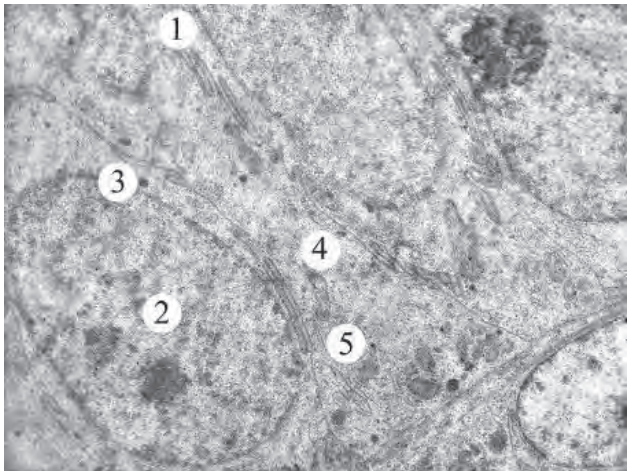

Рис. 1. Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія при ПГЕ. Пальцеподібні контакти між боковими поверхнями сусідніх клітин (1), ядро овально-витягнутої форми із двома ядерцями компактної будови (2), множинні ядерні пори в каріолемі (3), численні мітохондрії округлої видовженої форми (4) та чітко контуровані канальці гранулярної ендоплазматичної сітки (5). Зб. ×12 000.

взаємні вростання: вирости плазмолеми і цитоплазми однієї клітини занурюються у відповідні заглиблення сусідньої клітини, формуючи пальцеподібні (зубчасті) контакти (рис. 1).

Апікальні поверхні з'єднані між собою зчеплювальними контактами – десмосомами. Опукла апікальна поверхня цих клітин вкрита численними розгалуженими масивними з широкими основами ворсинками (рис. 2).

Ядра овальної або овально-витягнутої форми локалізуються в базальній частині цитоплазми. Ядерні мембрани чітко контуруються, перинуклеарні простори вузькі з численними ядерними порами. У нуклеоплазмі домінує еухроматин, гетерохроматин дрібнозернистий і розсіяний по всій каріоплазмі. Ядерця крупні, сітчастої структури, зазвичай ектоповані. Чітко виявляється система ядерцевих каналів, обмежених одинарною мембраною та розташованих у ядерці або навколо нього.

Над ядром, в апікальній частині клітини, візуалізуються гранули глікогену, розсіяні по всій цитоплазмі, однак найбільше вони скупчуються на апікальному полюсі клітини.

Між гранулами глікогену контуруються канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та мітохондрії. Останні численні, різних розмірів овальної, округлої чи витягнутої форми з електронно-щільним матриксом, локалізуються в різних відділах цитоплазми, концентрично охоплені вузькими канальцями гранулярної ендоплазматичної сітки, містяться над ядром.

Довгі канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розміщуються паралельними рядами до ядра та в різних ділянках цитоплазми залозистої клітини (рис. 2).

Лізосоми численні, локалізуються в апікальній частині цитоплазми, і в пізній стадії секреції виявляються гігантські автофагосоми (рис. 3).

Строма ендометрія за простої гіперплазії пишна, клітинна. Домінуючими є фібробластоподібні клітини, плазмолема яких утворює короткі нечисленні відростки. Ядро велике овальне, міститься в центрі клітини, каріолема його утворює невеликі інвагінації. У нуклеоплазмі домінує еухроматин. Велике компактне або сітчастої структури ядерце, зазвичай ектоповане. Перинуклеарний простір вузький, зовнішній листок каріолеми густо всіяний рибосомами, ядерні пори численні. У цитоплазмі добре розвинута гранулярна ендоплазматична сітка, рибосоми, полісоми; мітохондрії крупні, округлої форми, з електронно-щільним матриксом, локалізовані парануклеарно. Дрібні поодинокі лізосоми, мікровезикули та вакуолі, різної величини, розкидані по всій цитоплазмі.

Впритул до базальної мембрани епітеліоцитів лягають великі фібробластоподібні клітини, які своєю цитолемою тісно контактують із нею і проникають на різну глибину між базальними полюсами залозистих клітин у вигляді коротких відростків (рис. 4).

Крупне овально-витягнуте ядро фібробластоподібної клітини контурується вздовж базальної мембрани. Каріолема ядра на стороні, протилежній від базальної мембрани епітеліоцитів, утворює рідкі неглибокі інвагінації. Перинуклеарний простір вузький, зовнішній листок каріолеми густо всіяний рибосомами та ядерними порами. У ядрі домінує еухроматин. Сітчастої структури ядерце – ектоповане. У вузькій смужці цитоплазми клітин, розміщеної між базальною мембраною епітеліоцитів і ядром, контуруються численні рибосоми, полісоми і ніжні тонкі нитки колагенових волокон, які лягають паралельними рядами до поверхні ядра. Біля ширшого полюса ядра містяться короткі та довгі канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, які тісно контактують із мітохондріями, різними за розміром, але, як правило, округлими із осміофільним матриксом. У цитоплазмі виявляють численні рибосоми і полісоми та вакуолі, розмаїті за розміром, від дрібних до крупних. Особливу увагу привертають вакуолі зі світлим вмістом, обмежені елементарною мембраною, із центрально розміщеним осміофільним

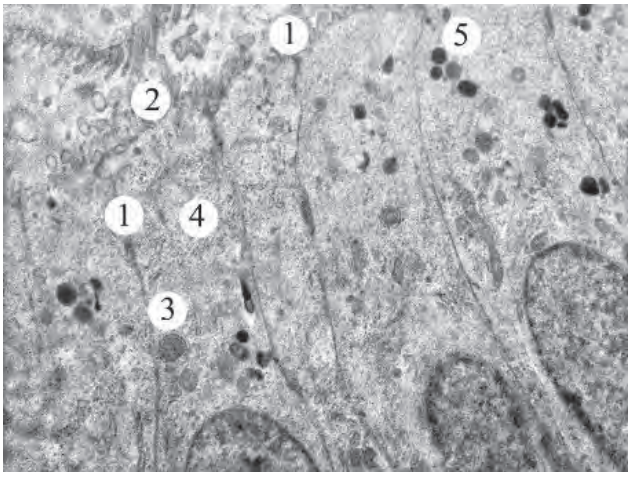

Рис. 2. Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія при ПГЕ. Десмосоми між апікальними поверхнями сусідніх клітин (1). Апекси покриті численними мікроворсинками (2). Крупні мітохондрії впритул охоплені канальцями гранулярної ендоплазматичної сітки (3). Гранули глікогену розсіяні по всій цитоплазмі (4). Лізосоми в апікальній частині залозистих клітин (5). Зб. ×9000.

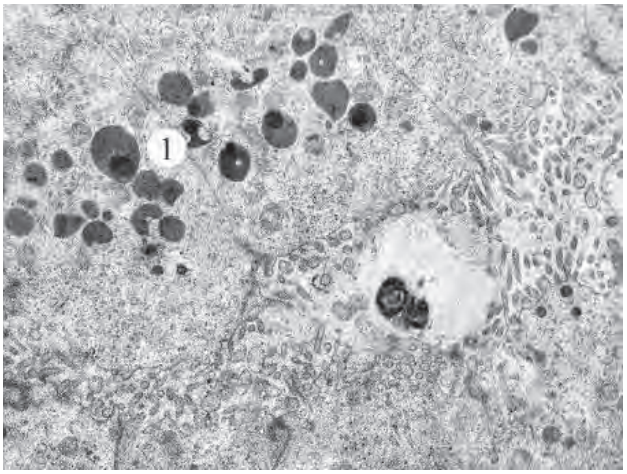

Рис. 3. Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія при ПГЕ. Гігантські автофагосоми в апікальній частині залозистих клітин (1). Зб. ×9000.

вкрапленням. Вважаємо, що джерелом цих вакуолей є мітохондрії (рис. 4). Між фібробластоподібними клітинами лежать паралельно розміщені пучки колагенових волокон (рис. 5).

В окремих полях зору домінували широкі пласти фібробластоподібних клітин із вираженими апоптозними змінами з боку ядер на стадії каріопікнозу (рис. 6).

Електронно-мікроскопічне дослідження за ПГЕА ендометрія виявило ті ж клітини залоз, які мало різнились субмікроскопічною організацією від таких за простої гіперплазії ендометрія.

Залозисті клітини втрачали полярність, а їхні ядра набували круглої форми, в яких домінував еухроматин, в окремих виявляли ядерця сітчастої структури. У цитоплазмі зменшувалась кількість гранул глікогену, мітохондрії – округлої форми, канальці гранулярної ендоплазматичної сітки виявляли рідше.

Строма, як і при ПГЕ, пишна, має багато фібробластоподібних клітин. Домінують клітини з круглими і овальними ядрами, багатими на еухроматин (рис. 7).

Паралельні пучки колагенових волокон більш численні проти строми за ПГЕ. Поряд із описаними фібробластоподібними клітинами виявляються клітини із неправильними формами ядер, що зумовлено наявністю глибоких інвагінацій каріолеми та зростанням гетерохроматину, який широкою смугою лягає вздовж внутрішнього листка каріолеми та окремими грудками залягає в еухроматині, стадія каріопікнозу (рис. 8).

Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія за КГЕ показало, що залозистий епітелій є трирядним. Більшість ядер округлої форми, в яких домінує еухроматин, великі сітчастої структури ядерця розміщуються ексцентрично, ближче до каріолеми (рис. 9).

Між клітинами зберігаються пальцеподібні та десмо-

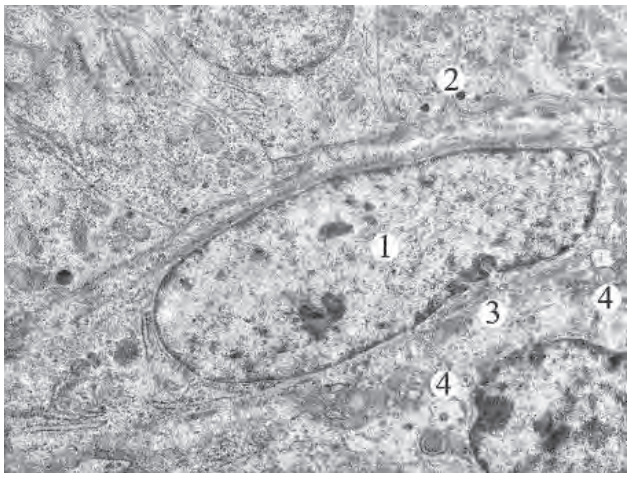

Рис. 4. Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія при ПГЕ. Фібробластоподібна клітина: ядро (1), короткі відростки цитоплазми, які контактують із базальними полюсами епітеліоцитів (2), нитки колагену (3), вакуолі із осміофільним центром (4). Зб. ×9000.

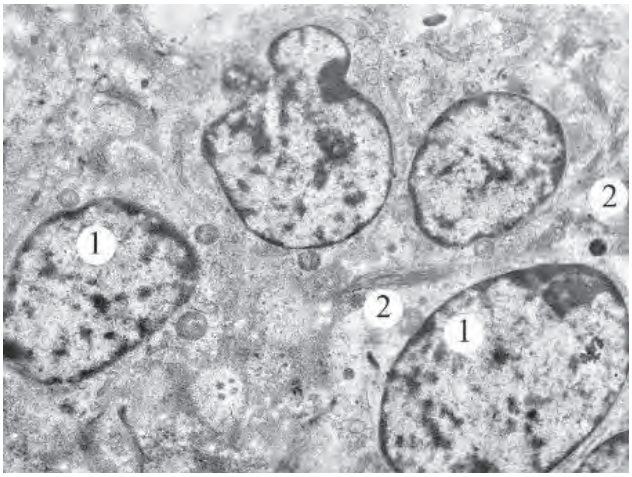

Рис. 5. Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія при ПГЕ. Фібробластоподібні клітини (1) з округлими ядрами та пучками колагенових волокон (2) в аморфній речовині. Зб. ×8000.

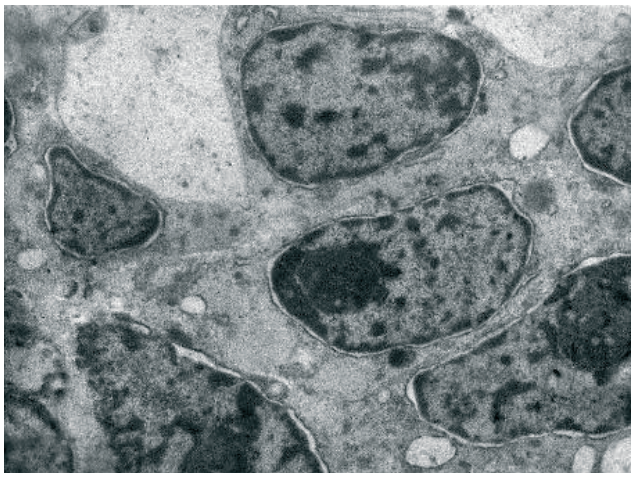

Рис. 6. Електронно-мікроскопічне дослідження стромального компонента ендометрія за ПГЕ. Апоптоз фібробластоподібних клітин – каріопікноз. Зб. ×10 000.

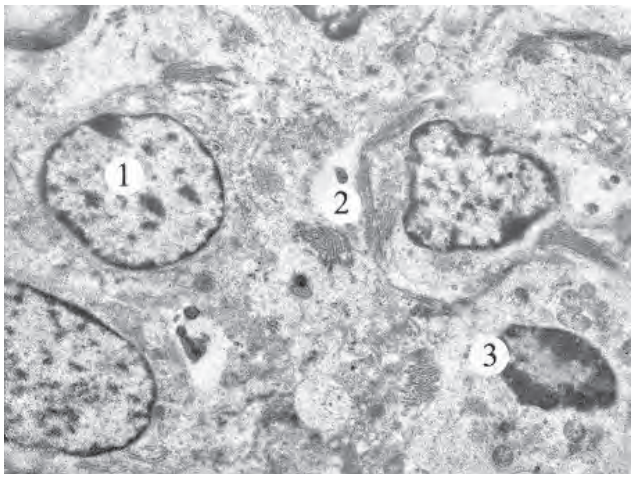

Рис. 7. Електронно-мікроскопічне дослідження ендометрія за ПГЕА. Фібробластоподібні клітини (1) та численні пучки колагенових волокон (2), лімфоцит (3). Зб. ×7000.

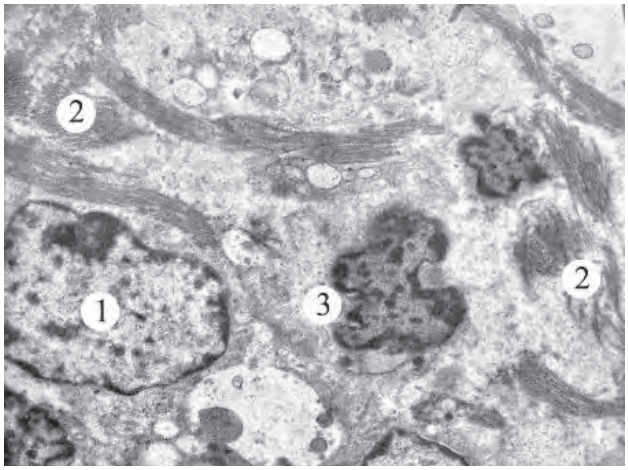

Рис. 8. Електронно-мікроскопічне дослідження залозистого компонента ендометрія за ПГЕА. Фібробластоподібна клітина (1), широкі пучки колагенових волокон (2), каріопікноз фібробластоподібної клітини (3). Зб. ×7000.

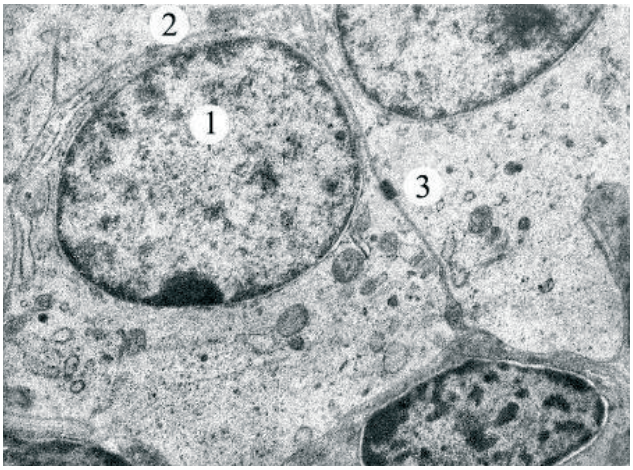

Рис. 10. Електронно-мікроскопічне дослідження залозистого компонента ендометрія за КГЕ. Великі круглі ядра (1), пальцеподібні (2) та десмосомні (3) контакти між клітинами. Зб. ×12 000.

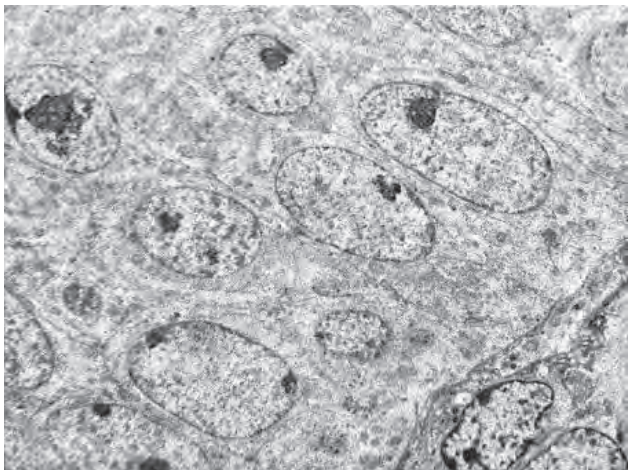

Рис. 9. Електронно-мікроскопічне дослідження залозистого компонента ендометрія за КГЕ. Трирядне розміщення залозистого епітелію. Зб. ×6000.

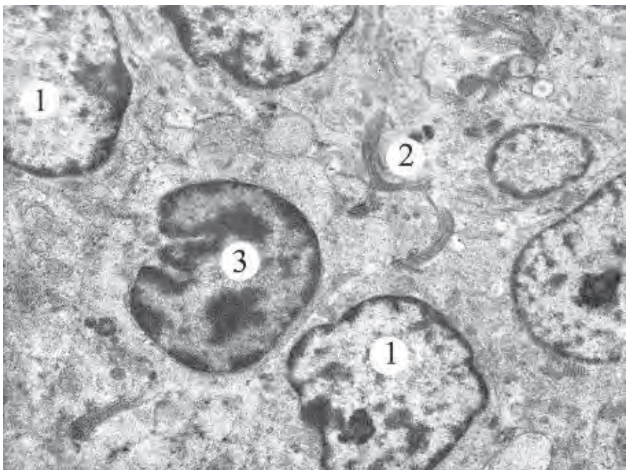

Рис. 11. Електронно-мікроскопічне дослідження стромального компонента ендометрія за КГЕ. Фібробластоподібні клітини із круглими світлими ядрами (1), пучки колагенових волокон (2), лімфоцит (3). Зб. ×8000.

сомні контакти. У цитоплазмі парануклеарно контуруються довгі канальці гранулярної ендоплазматичної сітки. Круглі, нечисленні, великі з осміофільним матриксом мітохондрії, поодинокі лізосоми, проте набагато менше гранул глікогену проти ПГЕ (рис. 10). Строма за КГЕ багата фібробластоподібними клітинами та лімфоцитами (рис. 11).

Поряд із описаними фібробластоподібними стромальними клітинами ендометрія виявили поодинокі неправильної форми ядра внаслідок глибоких і частих інвагінацій каріолеми. Рисунок цих ядер плямистий, зумовлений широкою смугою гетерохроматину, який лягає вздовж внутрішнього листка каріолеми та його множинними грудками по всій каріоплазмі. В окремих із них контуруються компактні великі ядерця, від одного до трьох, це свідчить про розвиток апоптозу фібробластоподібних клітин – стадія каріопікнозу (рис. 12).

Електронно-мікроскопічне дослідження, проведене за комплексної атипової гіперплазії ендометрія, виявило збереження контактів між клітинами двох типів: пальцеподібних та десмосомних. Ядра залозистих клітин, як правило круглі, з добре вираженими каріолемами. Перинуклеарний простір вузький, із численними ядерними порами. У нуклеоплазмі домінує еухроматин, зустрічаються множинні дифузно розташовані грудочки гетерохроматину. Великі, сітчастої структури ядерця, як правило, ектоповані (рис. 13).

Стромальні фібробластоподібні клітини інтенсивно продукують пучки колагенових волокон, між ними містяться лімфоцити.

У цитоплазмі клітин виявляються як довгі, так і короткі канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, локалізовані парануклеарно. Впритул до них розташовуються округлі мітохондрії, поодинокі лізосоми та нечисленні гранули глікогену. В окремих клітинах спостерігають не-

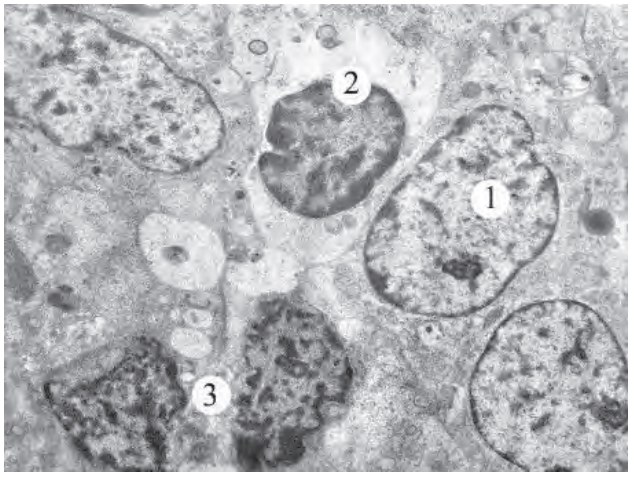

Рис. 12. Електронно-мікроскопічне дослідження стромального компонента ендометрія за КГЕА. Фібробластоподібні клітини (1) у стадії синтезу колагену, лімфоцит (2) впритул розміщений між двома фібробластоподібними клітинами і тісно контактує з їхніми мембранами, апоптоз ядер фібробластоподібних клітин (3). Зб. ×7000.

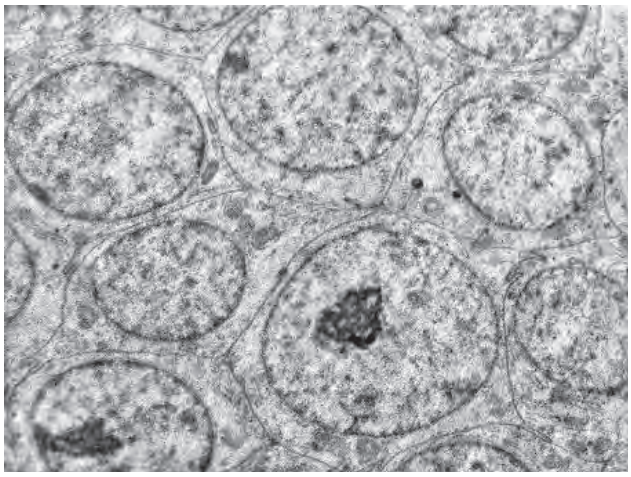

Рис. 13. Електронно-мікроскопічне дослідження залозистого компонента ендометрія за атипової комплексної гіперплазії. Ядра залозистого епітелію круглої форми, із домінуванням еухроматину в нуклеоплазмі та ектопованим сітчастої структури ядерцем. Зб. ×8000.

великі ділянки просвітлення цитоплазми та деструкцію поодиноких мітохондрій (рис. 13).

ВИСНОВКИ. 1. Електронна мікроскопічна будова ендометрія за ПГЕ мало різниться від епітелію залоз стадії проліферації, а стромальний компонент представлений фібробластоподібними клітинами з добре розвинутим апаратом білкового синтезу, які продукують колагенові волокна.

2. Спільними для ПГЕА та КГЕА є зростання чисельності залоз, структурний поліморфізм, стратифікація, збільшена мітотична активність, архітектурна атипія більш виражена за КГЕА.

3. За ПГЕА та КГЕА зберігаються прості та складні десмосомні контакти між епітеліоцитами та чітко контурована базальна мембрана.

4. За атипової гіперплазії обох типів мають місце зменшення площі стромального компонента, висока білоксинтезувальна активність фібробластів та їх апоптоз: поодинокий за ПГЕА та значний за КГЕА.

5. Існують тісні адгезивні зв'язки між базальними полюсами залозистих епітеліоцитів, відростками фібробластоподібних клітин та лімфоцитами.

6. Вважаємо, що провідним ініціювальним чинником проліферації залозистого епітелію є фібробластоподібні клітини строми ендометрія.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. На нашу думку, тригером проліферації залозистого епітелію є фібробластоподібні клітини строми ендометрія, а тому необхідні подальші дослідження щодо взаємозв'язку фібробластоподібних клітин строми ендометрія із залозистим епітелієм, що дозволить розробити діагностичні критерії та запропонувати профілактичні заходи щодо гіперплазії ендометрія у жінок в менопаузі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гіперплазія ендометрія. ГС 2021-869. – Режим доступу : https://www.dec.gov.ua/mtd/giperplaziya-endometriya.

2. The Elusive Endometrial Epithelial Stem/Progenitor Cells / F. L. Cousins, R. Pandoy, S. Jin, C. E. Gargett // Front Cell Dev Biol. – 2021. – No 9. – P. 640319. DOI: 10.3389/fcell.2021.640319. PMID: 33898428; PMCID: PMC8063057.

3. An-Ju Chou, Ruo-Shi Bing, Dah-Ching Ding. Endometrial Atypical Hyperplasia and Risk of Endometrial Cancer / Diagnostics (Basel). 2024 Nov 5;14(22):2471. doi: 10.3390/diagnostics14222471

4. Isolation and characterization of proliferative, migratory and multidrug-resistant endometrial carcinoma-initiating cells from human type II endometrial carcinoma cell lines / Y. Gao, T. Liu, W. Cheng, H. Wang // Oncol. Rep. – 2012. – Vol. 28. – P. 527–532. DOI: 10.3892/or.2012.1807.

5. Endometrial and menstrual blood mesenchymal stem/stromal cells: biological properties and clinical application / M. Bozorgmehr, S. Gurung, S. Darzi, S. Nikoo // Front. Cell Dev. Biol. – 2020. – No 8. – P. 497. DOI: 10.3389/fcell.2020.00497.

6. Emons G. New WHO classification of endometrial hyperplasias / G. Emons, M. W. Beckmann, D. Schmidt // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – Vol. 75. – P. 135–136.

7. Бенюк В. О. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія / В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. Р. Никонюк // Здоровье женщины. – 2016. – № 5 (111). – С. 137–142.

8. Mutter G. L. Endometrial intraepithelial Neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? / G. L. Mutter // The Endometrial Collaborative Group. Gynecol Oncol. – 2010. – Vol. 76 (3). P. 287–290.

9. Endometrial intraepithelial neoplasia. Committee opinion. American College Of Obstetricians And Gynecologists. Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125. – P. 1272–1278.

10. Бойчук А. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури) / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, Т. В. Верещагіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 1. – С. 67–72.

11. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P. A. Sanderson [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2017. – Vol. 23 (2). – P. 232–254.

12. Fiona L Cousins, Caitlin E Filby, Caroline E Gargett. Endometrial Stem/Progenitor Cells–Their Role in Endometrial Repair and Regeneration / Front Reprod Health. 2022 Jan 20;3:811537. doi: 10.3389/frph.2021.811537.

13. Claire J. Ang. Mechanisms of Regeneration and Fibrosis in the Endometrium / Claire J. Ang, Taylor D. Skokan, Kara L. McKinley // Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2023 Vol. 39:197-221. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-011723-021442.

14. Quinn KE. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions [J]. / Quinn KE, Matson BC, Wetendorf M, et al. // Mol CellEndocrinol, 2020, 501 : 110644.doi:10.1016/j.mce.2019.110644.

15. Hirotaka Masuda. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration / Hirotaka Masuda, Yumi Matsuzaki, Emi Hiratsu [et al.] // PLoS One. 2010 Apr 28;5(4):e10387. doi: 10.1371/journal.pone.0010387.

16. Garry R. A. Re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: a hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study / R. A. Garry // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24 (6). – P. 1393–1401.

17. Gargett C. Endometrial stem/progenitor cells and proliferative disorders of the endometrium / C. Gargett, R. W. Chan // Minerva Ginecol. – 2006. – Vol. 58. – P. 511–526.

18. Gargett C. E. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells / C. E. Gargett, H. P. Nguyen // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2012. – No 13. – P. 235–251. – DOI: 10.1007/s11154-012-9221-9.

19. Endometrial cancer stem cells: role, characterization and therapeutic implications / G. Giannone, L. Attademo, G. Scotto, S. Genta // Cancers. – 2019. – No 11. – P. 1820. DOI: 10.3390/cancers11111820.

20. Endometrial Axin2+ cells drive epithelial homeostasis, regeneration, and cancer following oncogenic transformation / S. M. Syed, M. Kumar, A. Ghosh, F. Tomasetig // Cell Stem Cell. – 2020. – Vol. 26. – P. 64–80.e13. DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.012.

REFERENCES

1. Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy. (2021). *Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), and tertiary (highly specialized) medical care: Endometrial hyperplasia*. https://www.dec.gov.ua/mtd/giperplaziyaendometriya

2. Cousins, F. L., Pandoy, R., Jin, S., & Gargett, C. E. (2021). The elusive endometrial epithelial stem/progenitor cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9*, 640319. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.640319

3. Chou, A.-J., Bing, R.-S., & Ding, D.-C. (2024). Endometrial atypical hyperplasia and risk of endometrial cancer. *Diagnostics, 14*(22), 2471. https://doi.org/10.3390/diagnostics14222471

4. Gao, Y., Liu, T., Cheng, W., & Wang, H. (2012). Isolation and characterization of proliferative, migratory, and multidrug-resistant endometrial carcinoma-initiating cells from human type II endometrial carcinoma cell lines. *Oncology Reports, 28*, 527–532. https://doi.org/10.3892/or.2012.1807

5. Bozorgmehr, M., Gurung, S., Darzi, S., & Nikoo, S. (2020). Endometrial and menstrual blood mesenchymal stem/stromal cells: Biological properties and clinical application. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8*, 497. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00497

6. Emons, G., Beckmann, M. W., & Schmidt, D. (2015). New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 75*, 135–136.

7. Benyuk, V. O., Honcharenko, V. M., & Nikonyuk, T. R. (2016). Suchasni determinanty patohenezu hiperplastychnykh protsesiv endometriia [Modern determinants of the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes]. *Reproductive Health of Woman, 5*(111), 137–142. [In Ukrainian].

8. Mutter, G. L. (2010). Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): Will it bring order to chaos? *Gynecologic Oncology, 76*(3), 287–290.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2015). Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology, 125*, 1272–1278.

10. Boychuk, A. V., Shadrina, V. S., & Vereshchahina, T. V. (2019). Hiperplaziia endometriia: Suchasnyi systemno-patohenetychnyi pohliad na problemy (Ohliad literatury) [Endometrial hyperplasia: A modern systemic-pathogenetic view of the problem (Literature review)]. *Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, 1*, 67–72. [In Ukrainian].

11. Sanderson, P. A., et al. (2017). New concepts for an old problem: The diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update, 23*(2), 232–254. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw056

12. Cousins, F. L., Filby, C. E., & Gargett, C. E. (2022). Endometrial stem/progenitor cells: Their role in endometrial repair and regeneration. *Frontiers in Reproductive Health, 3*, 811537. https://doi.org/10.3389/frph.2021.811537

13. Ang, C. J., Skokan, T. D., & McKinley, K. L. (2023). Mechanisms of regeneration and fibrosis in the endometrium. *Annual Review of Cell and Developmental Biology, 39*, 197–221. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-011723-021442

14. Quinn, K. E., Matson, B. C., & Wetendorf, M. (2020). Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions. *Molecular and Cellular Endocrinology, 501*, 110644. https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644

15. Masuda, H., Matsuzaki, Y., & Hiratsu, E. (2010). Stem cell-like properties of the endometrial side population: Implication in endometrial regeneration. *PLoS ONE, 5*(4), e10387. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010387

16. Garry, R. A. (2009). Re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: A hysteroscopic, histological, and scanning electron microscopic study. *Human Reproduction, 24*(6), 1393–1401.

17. Gargett, C., & Chan, R. W. (2006). Endometrial stem/

progenitor cells and proliferative disorders of the endometrium. *Minerva Ginecologica, 58*, 511–526.

18. Gargett, C. E., & Nguyen, H. P. (2012). Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 13*, 235–251. https://doi.org/10.1007/s11154-012-9215-7

19. Giannone, G., Attademo, L., Scotto, G., & Genta, S. (2019). Endometrial cancer stem cells: Role, characterization and therapeutic implications. *Cancers, 11*, 1820. https://doi.org/10.3390/cancers11111820

20. Syed, S. M., Kumar, M., Ghosh, A., & Tomasetti, F. (2020). Endometrial Axin2+ cells drive epithelial homeostasis, regeneration, and cancer following oncogenic transformation. *Cell Stem Cell, 26*, 64–80.e13. https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.11.012.

Отримано 10.09.2024
Прийнято до друку 27.09.2024
Електронна адреса для спілкування: slivaaf@tdmu.edu.ua