

© Д. А. Хасхачих, В. О. Потапов, Г. О. Кукіна

Дніпровський державний медичний університет

## ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ МІКРОНІЗОВАНИМ ПРОГЕСТЕРОНОМ. ОЧІКУВАНІ ТА РЕАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ

**Мета дослідження** – виявити вплив експресії рецепторів до прогестерону на ефективність лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку та встановити ефективність лікування у групах із низькою та високою рецептивністю ендометрія.

**Матеріали та методи.** Було проведено проспективне когортне дослідження у 45 пацієток репродуктивного віку (25–38 років) з аномальними матковими кровотечами (АМК). Контрольну групу склали 15 пацієток зі змінами ендометрія секреторного типу. Матеріал для морфологічного та імуногістохімічного дослідження отримували шляхом вишкрібання порожнини матки. Дослідження рецепторів до естрогенів та прогестерону проводили імуногістохімічним методом у лабораторії імуногістохімії Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ). Досліджувану групу було поділено на дві підгрупи за ступенем експресії прогестеронових рецепторів. Ступінь експресії рецепторів до прогестерону визначали за результатами H-score: 0–100 – низький, 101 і більше – високий. Всі пацієнтки отримували лікування мікронізованим прогестероном у дозі 100 мг на добу сублінгвально в безперервному режимі протягом 6 місяців. Критерієм позитивного ефекту вважали: відсутність скарг у пацієток та відсутність гіперплазії ендометрія (ГЕ) за результатами пайпель-біопсії ендометрія після 6 місяців лікування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У всіх жінок спостерігали значну експресію естрогенових рецепторів (ER) у клітинах ендометрія, що зумовлювало його проліферативну активність на тлі зниження експресії рецепторів до прогестерону (PR). За результатами дослідження, у жінок із відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективною проведеною терапією, спостерігали зниження експресії рецепторів до прогестерону на 65 %. У результаті проведеного лікування, за результатами морфологічного дослідження зіскрібків ендометрія, у 12 жінок (48 %) відбулася регресія гіперболізованого ендометрія і спостережено гістологічну нормалізацію співвідношення стромального й епітеліального компонентів. У 27 жінок (37,8 %) знову було діагностовано просту неатипову гіперплазію ендометрія. У 18 (13,3 %) жінок було діагностовано комплексну неатипову гіперплазію ендометрія, тобто спостережено прогресування захворювання. Таким чином, ефективність призначених прогестинів за результатами терапії упродовж 6 місяців склала 75 %.

**Висновок.** У всіх жінок спостережено значну експресію рецепторів до естрогенів у клітинах ендометрія, що зумовлювало його проліферативну активність на тлі зниження експресії рецепторів до прогестерону на 65 %, що призвело до відсутності ефекту від терапії у 25 % жінок.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія без атипії; рецептори; резистентність до прогестерону.

### ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ БЕЗ АТИПИИ МИКРОНИЗИРОВАННЫМ ПРОГЕСТЕРОНОМ. ОЖИДАЕМЫЕ И РЕАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Цель исследования** – выявить влияние экспрессии рецепторов к прогестерону на эффективность лечения гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста и установить эффективность лечения в группах с низкой и высокой рецептивностью эндометрия.

**Материалы и методы.** Было проведено проспективное когортное исследование у 45 пациенток репродуктивного возраста (25–38 лет) с аномальными маточными кровотечениями (АМК). Контрольную группу составили 15 пациенток с изменениями эндометрия секреторного типа. Материал для морфологического и иммуногистохимического исследования получали путем выскабливания полости матки. Исследование рецепторов к эстрогенам и прогестерону проводили иммуногистохимическим методом в лаборатории иммуногистохимии Днепропетровского государственного медицинского университета (ДГМУ). Исследуемая группа была разделена на две подгруппы по степени экспрессии прогестероновых рецепторов. Степень экспрессии рецепторов к прогестерону определяли по результатам H-score: 0–100 – низкая, 101 и более – высокая. Все пациентки получали лечение микронизированным прогестероном в дозе 100 мг в сутки сублингвально в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. Критерием положительного эффекта считали: отсутствие жалоб у пациенток и отсутствие гиперплазии эндометрия (ГЭ) по результатам пайпель-биопсии эндометрия после 6 месяцев лечения.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У всех женщин наблюдалась значительная экспрессия ЭР в клетках эндометрия, что обуславливало его пролиферативную активность на фоне снижения экспрессии рецепторов к прогестерону. По результатам исследования женщин с отсутствием эффекта от проводимой терапии, в отличие от женщин с эффективно проведенной терапией, наблюдалось снижение экспрессии рецепторов к прогестерону на 65 %. В результате проведенного лечения, по результатам морфологического исследования соскобов эндометрия, у 12 женщин (48 %) произошла регрессия гиперболлизированного эндометрия и наблюдалась гистологическая нормализация соотношения стромального и эпителиального компонентов. У 27 женщин (37,8 %) снова была диагностирована простая неатипичная гиперплазия эндометрия. У 18 (13,3 %) женщин была диагностирована комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия, то есть наблюдалось прогрессирование заболевания. Таким образом, эффективность предназначенных прогестинов по результатам терапии в течение 6 месяцев составила 75 %.

**Вывод.** У всех женщин наблюдалась значительная экспрессия рецепторов к эстрогенам в клетках эндометрия, что обуславливало его пролиферативную активность на фоне снижения экспрессии рецепторов к прогестерону на 65 %, что привело к отсутствию эффекта от терапии у 25 % женщин.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия без атипии; рецепторы; резистентность к прогестерону.

### TREATMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA BY MICRONIZED PROGESTERONE. EXPECTED AND REAL RESULTS

**The aim of the study** – to determine the effect of progesterone receptor expression on the effectiveness of treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age and to establish the effectiveness of treatment in groups with low and high endometrial receptivity.

**Materials and Methods.** A prospective cohort study was performed in 45 patients of reproductive age (25–38 years) with abnormal uterine bleeding (AUB). The control group consisted of 15 patients with changes in the endometrium of the secretory type. Material for morphological and immunohistochemical studies was obtained by scraping the uterine cavity. Studies of estrogen and progesterone receptors were performed immunohistochemically in the Laboratory of Immunohistochemistry of Dnipro State Medical University (DSMU). The study group was divided into two subgroups according to the degree of expression of progesterone receptors. The degree of expression of progesterone receptors was calculated by H-score: 0–100 – low, 101 and more – high. All patients received treatment with micronized progesterone at a dose of 100 mg per day sublingually in a continuous mode for 6 months. The criterion of a positive effect was considered: the absence of complaints in patients and the absence of endometrial hyperplasia (EH) according to the results of pipelle endometrial biopsy after 6 months of treatment.

**Results and Discussion.** In all women, there was a significant expression of estrogen receptors (ER) in endometrial cells, which led to its proliferative activity against the background of reduced expression of progesterone receptors. According to the results of a study of women with no effect from the therapy, in contrast to women with effective therapy, there was a decrease in receptor expression to progesterone by 65 %. As a result of treatment based on the results of morphological examination of endometrial scrapings in 12 women (48 %) there was a regression of hyperbolized endometrium and histological normalization of the ratio of stromal and epithelial component. Simple atypical endometrial hyperplasia was again diagnosed in 27 women (37.8 %). Complex atypical endometrial hyperplasia was diagnosed in 18 (13.3 %) women, ie disease progression was observed. Thus, the effectiveness of the prescribed progestins according to the results of therapy for 6 months was 75 %.

**Conclusion.** Significant expression of estrogen receptors in endometrial cells was observed in all women, which caused its proliferative activity against the background of reduced expression of progesterone receptors by 65 %, which led to no effect of therapy in 25 % of women.

**Key words:** endometrial hyperplasia without atypia; receptors; progesterone resistance.

**ВСТУП.** Актуальність вивчення гіперпластичних процесів ендометрія зумовлена неухильним зростанням частоти цієї патології. Спираючись на дані досліджень, у розвинених країнах на рік реєструють понад 200 тисяч нових випадків, і загалом в структурі гінекологічної патології гіперпластичні процеси ендометрія складають 8,7–30,6 %, супроводжуючись високим ризиком злоякісної трансформації при відсутності лікування [1–6]. Серед пацієнок, які страждають від доброякісних захворювань ендометрія, зустрічаються жінки всіх вікових груп, але здебільшого репродуктивного віку, що зумовлює соціальну значущість проблеми [1–7].

Попри впровадження розроблених діагностично-лікувальних методів, відзначається неухильний ріст захворюваності, великий відсоток рецидивів (2,5 – 64,7 %), навіть на фоні проведення патогенетично зумовленої гормональної терапії гіперплазії ендометрія [8–11].

Клініцисти досить часто зіштовхуються з проблемою неефективності традиційної терапії [12–15]. Відзначено питому вагу гормонально резистентних форм гіперплазії ендометрія, що зумовлює рецидиви даного захворювання та є показанням до проведення оперативного лікування [1, 2, 5–13]. Вищезазначене зумовлює необхідність розробки нових або вдосконалення чинних підходів до діагностично-лікувальних критеріїв даного захворювання з урахуванням сучасних даних про етіопатогенетичні механізми його виникнення, новітніх технологій морфо- та імуногістохімічних досліджень маркерів клітин у тканинах гіперплазованого ендометрія [16–19].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – виявити вплив експресії рецепторів до прогестерону на ефективність лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку та встановити ефективність лікування у групах із низькою та високою рецептивністю ендометрія.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Дослідження проводили в гінекологічному відділенні на базі перинатального центру міської клінічної лікарні м. Дніпро у 2017–2019 роках. Дослідження погоджено на засіданні комісії з біоетики ДДМУ № 1 від 16.01.17 р. Всі жінки, які брали участь у дослідженні, отримали необхідну інформацію про мету та можливі наслідки дослідження й дали письмову поінформовану згоду.

Критеріями для включення в імуногістохімічне і морфометричне дослідження були: наявність у зіскрібку з порожнини матки під час гістологічного дослідження ендометрія з явищами простої або комплексної гіперплазії без атипії при достатній кількості матеріалу в зіскрібку. Морфометричне дослідження проводили з метою об'єктивізації гістологічних типів ГЕ й оцінки вірогідності їх морфологічних відмінностей.

Проспективне дослідження було проведено у 60 пацієнок репродуктивного віку (35–46 років) з аномальними матковими кровотечами (АМК). Матеріал для морфологічного та імуногістохімічного дослідження отримували шляхом вишкрябання порожнини матки. Дослідження рецепторів прогестерону проводили імуногістохімічним методом у лабораторії імуногістохімії ДДМУ. Для цього біоматеріал зіскрібків порожнини матки фіксували в 10 % розчині забуференого формаліну протягом 12–24 год і після стандартної обробки заливали в парафін. Імуногістохімічне дослідження рецепторів прогестерону проводили стрептавідин-біотин-пероксидазним методом на серійних парафінових зрізах товщиною 5 мкм за допомогою моноклональних антитіл (фірма «ДАКО») із попереднім високотемпературним демаскуванням антигенів у тканинах шляхом кип'ятіння в 0,01 М цитратному буфері під тиском в скороварці. Далі зрізи інкубували з нормальною неімунною сироваткою, первинними (специфічними) антитілами,

вторинними біотинілованими антитілами і зі стрептавідин-біотин-пероксидазним комплексом. Виявлення пероксидази проводили за допомогою діаміно-бензидину (фірма «ДАКО»). Прояв реакції контролювали під мікроскопом протягом 3 хв із наступним промиванням у дистильованій воді, фарбуванням гематоксиліном Майєра, дегідратацією зрізів і зануренням у канадський бальзам [20].

Позитивним результатом вважали специфічне забарвлення ядер у коричневий колір. Кількісну оцінку ступеня експресії рецепторів прогестерону проводили за системою Histochemical score (H-score) [20, 21].

Система підрахунку проводилася за інтенсивністю імуногістохімічного забарвлення, що оцінюється за 3-бальною шкалою і відсотком забарвлених клітин. Підрахунок проводили в трьох когортах по 100 клітин у різних полях зору об'єктивом  $\times 40$ . Інтенсивність забарвлення оцінювали таким чином: 0 – немає фарбування, 1 – слабе фарбування, 2 – помірне і 3 – сильне фарбування.

Формула підрахунку:

$$H\ score = \sum P_i \times i,$$

де  $P_i$  – відсоток клітин, забарвлених із різною інтенсивністю,  $i$  – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3.

Про ступінь експресії рецепторів прогестерону судили за результатами H-score: 0–100 – низький, 101 і більше – високий [20–21].

Основну групу було поділено на дві підгрупи: із низькою та високою експресією прогестеронових рецепторів. Всі жінки отримувала терапію шляхом призначення мікронізованого прогестерону в сублінгвальній формі в дозі 50 мг двічі на добу в безперервному режимі упродовж 6

місяців. Контрольна група – 15 жінок з ГЕ без атипії – не отримувала терапію в силу різноманітних причин.

Ефективність терапії оцінювали за морфологічним критерієм через 6 місяців шляхом проведення пайпель-біопсії ендометрія. Задовільним вважали результат лікування, якщо мали місце відновлення фізіологічної трофіки ендометрія, відсутність рецидивів та прогресування гіперпластичного процесу.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Office 365 A1 for faculty №1003BFFD8C8E8B0D. Використано параметричний аналіз. Обчислювали значення середнього арифметичного ( $M$ ) і середню помилку середнього арифметичного ( $m$ ). Вірогідність розходжень оцінювали за допомогою  $t$ -коефіцієнта Стьюдента. Для порівняння якісних ознак застосовувався критерій  $\chi^2$  (ксі-квадрат). Різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$  (95 % рівень значущості).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У всіх жінок спостерігали значну експресію ER у клітинах ендометрія, що зумовлювало його проліферативну активність на тлі зниження експресії рецепторів до прогестерону (рис. 1).

За результатами дослідження жінок із відсутністю ефекту від проведеної терапії, на відміну від жінок з ефективною проведеною терапією, спостережено зниження експресії рецепторів до прогестерону на 65 % (рис. 2).

У результаті проведеного лікування було виявлено зниження відношення залоз ендометрія до строми, зменшення кількості залозистого епітелію.

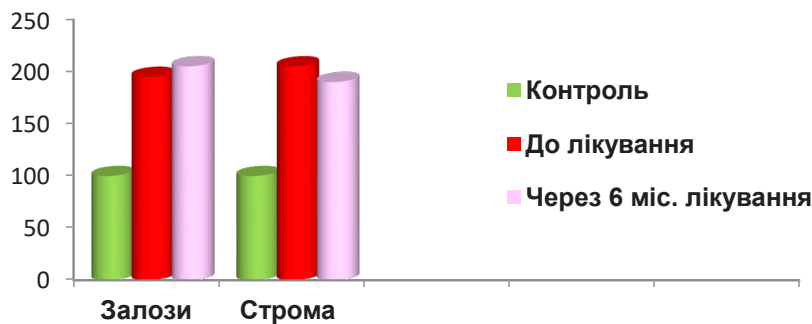


Рис. 1. Експресія рецепторів до естрогенів у жінок із АМК.



Рис. 2. Експресія рецепторів до прогестерону в жінок із ГЕ.

У більшості випадків експресія ER і PR у залозистому епітелії корелювала з експресією рецепторів у клітинах строми (табл. 1). Високий вміст ER і PR як в залозистому епітелії, так і в стромі у 40,4 % пацієток із GE.

Рівень експресії ER і PR при GE в епітелії залоз був вірогідно вищий порівняно з нормальним ендометрієм ( $p < 0,05$ ). Найвищі показники ER і PR були в ділянках із вираженою багат шаровістю епітелію. Значення імуногістохімічного індексу, що відбиває вміст ER при GE, склали:  $5,1 \pm 0,3$  – для епітелію залоз, тоді як в групі «GE» цей показник був на 32,2 % вищий, а в контрольній групі – у 2,9 раза вищий. Для клітин строми при GE величина індексу ER становила  $3,3 \pm 0,6$ , що було у 2,4 раза нижче за показник групи «GE» і у 20,1 раза менше від показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Значення індексу імунореактивності в групі «GE» до PR при GE склали  $89,9 \pm 7,6$  для залозистого

епітелію (в 3,5 раза більше контрольної групи) і  $123,4 \pm 9,2$  для стромального компонента (на 25,1 % менше значень контрольної групи) ( $p < 0,05$ ). Вірогідні відмінності від групи «GE» за величиною індексу імунореактивності до PR при КНГЕ не виявлено ( $p > 0,05$ ). У результаті проведеного лікування за результатами морфологічного дослідження зіскрібків ендометрія у 22 жінок (48,9 %) відбулася регресія ендометрія з гіперплазією і спостерігалася гістологічна нормалізація співвідношення стромального та епітеліального компонентів. У 27 жінок (37,8 %) знову було діагностовано просту неатипову гіперплазію ендометрія (ПНГЕ). У 18 (13,3 %) жінок було діагностовано комплексну неатипову гіперплазію ендометрія (КНГЕ), тобто спостерігали прогресування захворювання. Таким чином, ефективність призначених прогестинів за результатами терапії упродовж 6 місяців склали близько 75 %.

Таблиця 1. Показники експресії ER та PR у клітинах ендометрія при гіперплазії ендометрія, N-індекс ( $M \pm m$ )

Експресія рецепторів, IRS, %		До лікування (n=25)		Після лікування (n=20)		Контрольна, n=15
		I група, n=23	II група, n=22	I група, n=23	II група, n=22	
ER	залози	$170,5 \pm 0,4^1$	$180,6 \pm 0,3^1$	$122,4 \pm 0,7^1$	$77,7 \pm 0,7^1$	$125,2 \pm 2,2$
	строма	$180,4 \pm 0,7^1$	$174,3 \pm 0,6^1$	$121,4 \pm 0,9^{1,3}$	$58,2 \pm 0,4^1$	$122,8 \pm 2,6$
PR	залози	$190,5 \pm 6,4^1$	$89,9 \pm 7,6^1$	$73,6 \pm 5,4^1$	$91,1 \pm 6,7^1$	$178,7 \pm 2,3$
	строма	$127,3 \pm 11,5^1$	$71,4 \pm 9,2^1$	$115,6 \pm 8,5^1$	$119,7 \pm 8,2$	$155,3 \pm 11,5$

Примітка. <sup>1</sup> – значення вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

**ВИСНОВКИ.** Виходячи з отриманих даних, можна стверджувати, що гіперплазія ендометрія потребує між-дисциплінарного підходу до лікування як гінекологів, так і морфологів для вивчення рецепторного профілю та проліферативного потенціалу гіперпластичних процесів матки та вибору подальшої тактики лікування. Так, терапія гіперплазії ендометрія без атипії препаратами прогестерону неефективна при низькій експресії рецепторів до прогестерону в клітинах ендометрія. Тому при розв'язанні питання про призначення препаратів для лікування неатипової гіперплазії ендометрія рекомендовано дослідження експресії рецепторів у клітинах ендометрія. Імуногістохімічне дослідження може розв'язувати питання про прогнозування фармакологічного ефекту від терапії, вибір методу лікування, а також скоротити час очікування

відповіді від терапії прогестероном, зменшити частоту рецидивної гіперплазії, дозволить покращити віддаленні результати лікування, що підвищить якість життя пацієток.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Вищезазначені дослідження підтверджують необхідність розробки нових сучасних підходів до діагностики та лікування гіперплазії ендометрія без атипії з урахуванням етіопатогенетичних механізмів виникнення даного захворювання. При використанні новітніх технологій імуногістохімічних та морфогістохімічних досліджень маркерів клітин у тканинах гіперплазованого ендометрія можлива регресія гіперплазованого ендометрія і гістологічна нормалізація співвідношення стромального й епітеліального компонентів у жінок зі зниженою експресією рецепторів до прогестерону.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia / V. O. Potapov, D. A. Khaskhachykh, O. P. Finkova [et al.] // *Reprod. Endocrinol.* – 2021. – № 57. – P. 68–78.  
 2. Рецепторний статус ендометрію при гіперпластичних процесах у жінок перименопаузального віку / В. О. Потапов, Д. А. Хасхачих, Г. О. Кукіна [та ін.] // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* – 2021. – Т. XI, № 1 (39) – С. 33–38.  
 3. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial

hyperplasia / E. Laas, M. Ballester, A. Cortez [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – № 31. – С. 282–285.  
 4. Хасхачих Д. А. Диференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрію без атипії у жінок репродуктивного віку / Д. А. Хасхачих, В. О. Потапов, Г. О. Кукіна // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2019. – № 2 (24). – С. 149–154.  
 5. Аналіз причин неефективності гормонотерапії гіперплазії ендометрія без атипії у жінок в перименопаузі / О. Л. Громова, В. О. Потапов, Д. А. Хасхачих [та ін.] // *Вісник*

Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 4 – С. 625–631.

6. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / N. Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // *J. Med. Life.* – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 266–270.

7. Shao R. Progesterone receptor isoforms A and B: new insights into the mechanism of progesterone resistance for the treatment of endometrial carcinoma / R. Shao // *Ecanermedicalscience.* – 2013. – Vol. 7. – P. 381. DOI: 10.3332/ecancer.2013.381.

8. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P. A. Sanderson, H. O. Critchley, A. R. Williams [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – No. 23 (2). – С. 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.

9. Современная диагностика и лечение гиперпластического процесса эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина, Н. В. Косей // *Репродуктивная эндокринология.* – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.

10. Mechanism of progestin resistance in endometrial precancer/cancer through Nrf2-survivin pathway / R. Fan, Y. Wang, Y. Wang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 1483–1491.

11. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. / A. Steinbakk, E. Gudlaugsson, O. G. Aasprong [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011b. – Vol. 204 (4). – P. 357. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.007.

12. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study / E. T. Sletten, M. Arnes, L. M. Lyså [et al.] // *VJOG.* – 2019. – Vol. 126 (7). – P. 936–943. DOI: 10.1111/1471-0528.15579.

13. Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 300 (5). – P. 1147–1154.

14. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification / J. Ordi, C. Bergeron, D. Hardisson [et al.] // *Histopathology.* – 2014. – Vol. 64 (2). – P. 284–292.

15. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia / O. Ozdegirmenci, F. Kayikcioglu, U. Bozkurt [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011. – Vol. 72 (1). – P. 10–14.

16. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 299 (5). – P. 1233–1242. DOI: 10.1007/s00404-019-05103-1.

17. Al-Sabbagh M. Mechanisms of endometrial progesterone resistance / M. Al-Sabbagh, E. W. Lam, J. J. Brosens // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 358 (2). – P. 208–215.

18. Guideline No. 390-Classification and management of endometrial hyperplasia / M. H. Auclair, P. J. Yong, S. Salvador [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2020. – Vol. 42 (10). – P. 1289–1800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.

19. Татарчук Т. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и уровни эстрогена и прогестерона в жидкости матки у женщин с гиперплазией эндометрия / Т. Татарчук, Е. Коваленко, Т. Филоненко // *Женское здоровье.* – 2011. – № 6 (62). – С. 105–109.

20. Значення експресії рецепторів прогестерону (PR-A і PR-B) як предикторів рецидиву гіперплазії ендометрію після терапії з використанням прогестинів / Д. А. Хасхачих, В. О. Потапов, Г. О. Кукіна [та ін.] // *36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.* – 2020. – № 2 (46). – С. 71–75.

21. Хариет Э. Р. Иммуноцитохимия: электронная микроскопия / Э. Р. Хариет, К. С. Гаттер // *Молекулярная клиническая диагностика. Методы* : пер. с англ. / под ред. С. Херрингтон, Дж. Макги. – М. : Мир, 1999. – 558 с.

## REFERENCES

1. Gromova, O.L., Potapov, V.O., Khaskhachykh, D.A., Finkova, O.P., Gaponova, O.V., Kukina, G.O., & Penner, K.V. (2021). Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reprod. Endocrinol.*, 57, 68-78. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>.

2. Gromova, O.L., Potapov, V.O., Khaskhachykh, D.A., Gaponova, O., & Kukina G.O. (2021). Retseptorny status endometrii pry hiperplastychnykh protsesakh u zhinok premenopauzalnoho viku [Receptors of endometrium in premenopausal women with different morphotypes of endometrial hyperplasia]. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine – Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 11, 1 (39), 33-38. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5.

3. Laas, E., Ballester, M., Cortez, A., Gonin, J., Canlorbe, G., Daraí, E., & Graesslin, O. (2014). Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol. Endocrinol.*, 31 (4), 282-285. DOI: 10.3109/09513590.2014.989981.

4. Khaskhachykh, D.A., Potapov, V.O., & Kukina, H.O. (2019). Dyferentsiovanyi pidkhid do likuvannya hiperplazii endometrii bez atypii u zhinok reproduktyvnoho viku [Differentiated approach to treatment of endometrial hyperplasia

without atypia in women of reproductive age]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 149-155. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10935> [in Ukrainian].

5. Gromova, O.L., Potapov, V.O., Khaskhachykh, D.A., Haponova, O., & Kukina, G. (2020). Analiz prychnyn neefektyvnosti hormonoterapii hiperplazii endometriia bez atypii u zhinok v premenopauzi [Analysis of the causes of unsuccessful hormonal treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in premenopausal women]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu – Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24 (4), 604-610. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-08.

6. Horban, N.Y., Vovk, I.B., Lysiana, T.O., Ponomariova, I.H., & Zhulkevych, I.V. (2019). Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J. Med. Life*, 12 (3), 266-270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074.

7. Saito, S., Ito, K., Nagase, S., Suzuki, T., Akahira, J., Okamura, K., ..., & Sasano, H. (2006). Progesterone receptor isoforms as a prognostic marker in human endometrial carcinoma. *Cancer, Sci.*, 97 (12), 1308-1314. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00332.x.

8. Sanderson, P.A., Critchley, H.O., Williams, A.R., Arends, M.J., & Saunders, P.T. (2017). New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update*, 23 (2), 232-254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.
9. Zaporozhan, V., Tatarchuk, T., Dubinina, V., & Kosey, N. (2012). Sovremennaya diagnostika i lecheniye giperplasticheskikh protsessov endometriya [Modern diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes]. *Reprod. Endocrinol.*, 1 (3), 5-12 [in Russian].
10. Fan, R., Wang, Y., Wang, Y., Wei, L., & Zheng, W. (2017). Mechanism of progestin resistance in endometrial precancer/cancer through Nrf2-survivin pathway. *Am. J. Transl. Res.*, 9 (3), 1483-1491.
11. Steinbakk, A., Gudlaugsson, E., Aasprong, O.G., Skaland, I., Malpica, A., Feng, W., ..., & Baak, J.P. (2011b). Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 204 (4), 357.e1-e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.007.
12. Sletten, E.T., Arnes, M., Lyså, L.M., Larsen, M., & Ørbo, A. (2019). 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*, 126 (7), 936-943. DOI: 10.1111/1471-0528.15579.
13. Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., D'Alessandro, P., Arduino, B., de Placido, G., ..., & Zullo, F. (2019). Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 300 (5), 1147-1154. DOI: 10.1007/s00404-019-05299-2.
14. Ordi, J., Bergeron, C., Hardisson, D., McCluggage, W.G., Hollema, H., Felix, A., ..., & Nogales, F.F. (2014). Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*, 64 (2), 284-292. DOI: 10.1111/his.12249.
15. Ozdegirmenci, O., Kayikcioglu, F., Bozkurt, U., Akgul, M.A., & Haberal, A. (2011). Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 72 (1), 10-14. DOI: 10.1159/000321390.
16. Raffone, A., Travaglino, A., Saccone, G., Insabato, L., Mollo, A., De Placido, G., & Zullo, F. (2019). Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 299 (5), 1233-1242. DOI: 10.1007/s00404-019-05103-1.
17. Al-Sabbagh, M., Lam, E.W., & Brosens, J.J. (2012). Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 358 (2), 208-215. DOI: 10.1016/j.mce.2011.10.035.
18. Auclair, M.H., Yong, P.J., Salvador, S., Thurston, J., Colgan, T.T.J., & Sebastianelli, A. (2020). Guideline No. 390-Classification and management of endometrial hyperplasia. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 42 (10), 1289-1800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.
19. Tatarchuk, T., Kovalenko, E., & Filonenko, T. (2011). Ekspressiya retseptorov steroidnykh hormonov i urovni estrogena i progesterona v zhidkosti matki u zhenshchin s giperplaziyey endometriya [Expression of steroid hormone receptors and levels of estrogen and progesterone in the uterine fluid in women with endometrial hyperplasia]. *Zhenskoye zdorovye – Women Health*, 6 (62), 105-109 [in Russian].
20. Khaskhachikh, D.A., Potapov, V.O., Kukina, G.O., Gaponova, E.A., Penner, K.V., Reznichenko, V.V., & Nechaiev, V.V. (2018). Znachennia ekspresii retseptoriv prohesterona (PR-A i PR-B) yak predyktoriv retsydyvu hiperplazii endometriiu pislia terapii z vykorystanniam prohestyniv [The value of the expression of progesterone receptors (PR-A and PR-B) as predictors of recurrence of endometrial hyperplasia after therapy with progestins]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Scientific Digest of Association of Obstetricians and Gynaecologists of Ukraine*, 2, 203-207 [in Ukrainian].
21. Khariyet, E.R., & Gatter, K.S. (1999). *Immunotsitokhimiya: elektronnaya mikroskopiya. Molekulyarnaya klinicheskaya diagnostika. Metody [Immunocytochemistry: electron microscopy. Molecular clinical diagnostics. Methods]*. Transl. from Engl. Kherrington, Dzh. Makgi, S. Ed. Moscow: Mir [in Russian].

Отримано 06.10.21

Прийнято до друку 05.11.21

Електронна адреса для листування: docdhas@gmail.com