DOI 10.11603/24116-4944.2023.2.14171
УДК 616.007.61:618.14:615.357:577.171.6:612.63.03

©Д. А. Хасхачих, В. О. Потапов
Дніпровський державний медичний університет

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПЕРПЛАЗІЙ ЕНДОМЕТРІЯ ПОРІВНЯНО ІЗ СЕКРЕТОРНИМ ЕНДОМЕТРІЄМ

Мета дослідження – порівняльна характеристика експресії імуногістохімічних маркерів у трьох типах ендометрія: гіперплазія ендометрія без атипії, гіперплазія ендометрія з атипією та секреторний ендометрій, – задля визначення найбільш інформативних маркерів, які можуть служити діагностичними доповненнями та прогностичними показниками для переходу від гіперплазії ендометрія до карциноми.

Матеріали та методи. Дослідження було виконано на біопсійному матеріалі ендометрія у 23 жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами шляхом кюретажу, в яких було діагностовано гіперплазію ендометрія (ГЕ) без/з атипією, 7 жінок склали контрольну групу із секреторними змінами ендометрія. Було проведено порівняння експресії рецепторів до прогестерону (PR) й естрогену (ER), а також маркерів p21, dcl-2, KI-67, eNOS, cyclin D1, BAX, b-catenin, E-cadherin та Caspasa-3 з метою визначення найбільш інформативних маркерів, які можуть служити діагностичними доповненнями та прогностичними показниками для переходу від ГЕ до карциноми.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати свідчать про відмінність у рівнях експресії імуногістохімічних маркерів у різних типах ендометрія. Дані результати важливі для подальшого дослідження механізмів розвитку гіперплазії ендометрія та можуть вказувати на потенційні терапевтичні цілі для вибору стратегії лікування різних типів гіперплазії.

Висновки. Різницю між групою гіперплазій без атипії та контрольною групою секреторного ендометрія в залозистому компоненті продемонстрували маркери ER, PgR, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, Caspasa-3, у стромальному компоненті – ER, PgR, b-catenin, що дає підставу використовувати їх як основні діагностичні маркери. Різницю між групою гіперплазій з атипією та контрольною групою секреторного ендометрія в залозистому компоненті продемонстрували маркери ER, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, eNOS, у стромальному компоненті – ER, b-catenin та eNOS, що дає підставу використовувати їх як основні діагностичні маркери. Різницю між групою гіперплазій без атипії та групою гіперплазій з атипією в залозистому компоненті продемонстрували маркери PgR, Ki-67, Caspasa-3, eNOS, у стромальному компоненті – eNOS, що дає підставу використовувати їх як основні діагностичні та прогностичні маркери. Маркери Bcl-2 та BAX не показали статистично достовірної різниці в групах дослідження, що свідчить про неможливість використання їх окремо як діагностичних або прогностичних маркерів для гіперпластичних процесів ендометрія, а інтерпретацію результатів експресії цих маркерів необхідно враховувати в сукупності з іншими показниками.

Ключові слова: ендометрій; гіперплазія ендометрія; гіперплазія ендометрія без атипії; атипова гіперплазія ендометрія; імуногістохімія; прогноз.

D. A. Khaskhachikh, V. O. Potapov
Dnipro State Medical University

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF HYPERPLASIA ENDOMETRY IN COMPARISON WITH SECRETORY ENDOMETRY

The aim of the study – is to compare the expression of immunohistochemical markers in three types of endometrium: endometrial hyperplasia without atypia, endometrial hyperplasia with atypia, and secretory endometrium, in order to determine the most informative markers that can serve as diagnostic supplements and prognostic indicators for the transition from endometrial hyperplasia to carcinoma.

Materials and Methods. The study was performed on endometrial biopsy material from 23 women of reproductive age with abnormal uterine bleeding by curettage, who were diagnosed with GE without/with atypia, 7 women made up the control group with endometrial secretory changes. A comparison was made of the expression of progesterone (PR) and estrogen (ER) receptors, as well as p21, dcl-2, KI-67, eNOS, cyclin D1, BAX, b-catenin, E-cadherin and Caspase 3 markers in order to determine the most informative markers that can serve as diagnostic adjuncts and prognostic indicators for the transition from GE to carcinoma.

Results and Discussion. The obtained results indicate a difference in the expression levels of immunohistochemical markers in different types of endometrium. These results are important for further investigation of the mechanisms of development of endometrial hyperplasia and may indicate potential therapeutic targets for the selection of treatment strategies for different types of hyperplasia.

Conclusions. The difference between the group of hyperplasias without atypia and the control group of secretory endometrium in the glandular component was demonstrated by markers ER, PgR, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, Caspasa-3, in the stromal component – ER, PgR, b-catenin, which gives reason to use them as the main diagnostic markers. The difference between the group of hyperplasia with atypia and the control group of secretory endometrium in the glandular component was demonstrated by markers ER, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, eNOS, in the stromal component – ER, b-catenin and eNOS, which gives reason to use them as the main diagnostic markers. The difference between the group of hyperplasias without atypia and the group of hyperplasias with atypia in the glandular component was demonstrated by markers PgR, Ki-67, Caspasa-3 eNOS, in the stromal component – eNOS, which gives reason to use them as the main diagnostic and prognostic markers. Bcl-2 and BAX markers did not show a statistically significant difference in the study groups, which indicates the impossibility of using them separately as diagnostic or prognostic markers for endometrial hyperplastic processes, and the interpretation of the expression results of these markers must be taken into account in combination with other indicators.

Key words: endometrium; endometrial hyperplasia; endometrial hyperplasia without atypia; atypical endometrial hyperplasia; immunohistochemistry; prognosis.

ВСТУП. Гіперплазія ендометрія (ГЕ) є патологічним збільшенням кількості клітин ендометріального епітелію, що, у разі атипової проліферації, вважають передраковим станом, який приводить до розвитку карцином ендометрія. Значну роль у диференційній діагностиці ГЕ без/з атипією та карцином відіграє метод імуногістохімічного забарвлення (ІГХ), що був відкритий (Albert Coons) у 1941 році. Цей метод був розроблений для виявлення та локалізації тканинних антигенів через контакт з антитілами, що пов'язані з кольоровою міткою, яка візуалізує необхідні клітинні та субклітинні структури [1].

За останні роки метод імуногістохімії розвинувся та вдосконалився, що дозволило застосовувати його для більш точного та детального аналізу формалін-фіксованих парафін-залитих гістологічних зразків [2].

На сьогодні метод імуногістохімії є важливим інструментом для вивчення біологічних процесів, діагностики захворювань та встановлення патологічних змін у клітинах і тканинах. Відкриття цього методу вказало шлях до нових досягнень у біомедичних дослідженнях та клінічній практиці.

Проведені дослідження показали, що експресія різних імуногістохімічних маркерів може впливати на розвиток ГЕ. З цієї причини в останні роки спостерігають зростання інтересу до вивчення клінічних, візуалізувальних, гістологічних і молекулярних факторів, які можуть впливати на результат терапії [3].

Декілька імуногістохімічних біомаркерів вже були досліджені для використання як діагностичні доповнення до діагностики та класифікації ГЕ, що також можуть прогнозувати перехід від ГЕ до карцином [4].

Але стосовно діагностики саме ГЕ, оптимальним молекулярним біомаркером вважався б той, який зміг би надійно розрізнити гіперпластичний доброякісний з/без ризиків рецидивів, передраковий (гіперпластичний атиповий) та злоякісний ендометрій, а також вказувати/передбачати перехід між цими трьома групами. На сьогодні не знайдено жодного кандидата, який повністю виконує цю роль, тому пошук триває.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – порівняльна характеристика експресії імуногістохімічних маркерів у трьох типах ендометрія: гіперплазія ендометрія без атипії, гіперплазія ендометрія з атипією та секреторний ендометрій, – задля визначення найбільш інформативних маркерів, які можуть служити діагностичними доповненнями та прогностичними показниками для переходу від гіперплазії ендометрія до карциноми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження було виконано на біопсійному матеріалі ендометрія, отриманого шляхом діагностичної біопсії в гінекологічному відділенні КЗ «Дніпровська клінічна лікарня № 9» м. Дніпра протягом 2018–2022 років у 23 жінок репродуктивного віку (25–44 років, середній вік (31,52±4,75) року) з аномальними матковими кровотечами (АМК), коли було встановлено морфологічний діагноз гіперплазії ендометрія з/без атипії, та 7 жінок репродуктивного віку (28–42 років, середній вік (35,33±2,5) року) з АМК, коли патогістологічний висновок відповідав секреторному ендометрію (група контролю). Критеріями виключення були: наявність запальних захворювань органів малого таза, пухлинна патологія матки і яєчників, ендометріоз матки, тяжка соматична патологія, будь-яка форма ендокринопатії та метаболічного синдрому.

Дослідження було погоджено на засіданні комісії з біоетики Дніпровського державного медичного університету № 1 від 16.01.17 р. і відповідає вимогам Гельсінської декларації. Всі жінки, які брали участь у спостереженні, отримали необхідну інформацію про мету і можливі наслідки дослідження та дали письмову поінформовану згоду. Морфологічні дослідження було виконано на базі морфологічної лабораторії кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Гістологічний метод дослідження. Фіксовані у формалін і залиті в парафін зразки були взяті з архіву КЗ «Дніпровська клінічна лікарня № 9». Парафінові зрізи 4–5 мкм були отримані на мікротомі Microm HM-340 і забарвлені за стандартною методикою гематоксиліном та еозином. Мікроскопію проводили за допомогою світлового мікроскопа ZEISS «Primo Star» (об'єктиви ×10, ×20, ×40). Для отримання мікрофотографій використовували камеру мікроскопа Zeiss Primo Star – Axiocam ERC 5s із ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition.

Імуногістохімічний метод дослідження. Парафінові зрізи наносили на адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus. Після депарафінізації, регідратації, температурного демаскування антигенів та пригнічення активності ендогенної пероксидази проводили інкубацію зрізів із первинними антитілами у вологих камерах. Для дослідження були використані первинні моноклональні антитіла до ER (sp1, RTU), PgR (YR85, 1:200), E-cadherin (EP700Y, RTU), b-catenin (E247, RTU), p21 (sp1, RTU), bcl-2 (EP36, RTU), BAX (sp1, RTU), Caspasa-3 (sp1, RTU), Cyclin D1 (EP12, RTU), Ki-67 (sp6, RTU), eNOS (sp1, RTU) та система візуалізації UltraVision Quanto (LabVision). Для ідентифікації реакції наносили розчин хромогену 3-діамінобензидин тетрахлориду (DAB) (LabVision) під контролем мікроскопа протягом від 20 с до 3 хв, із проявом у вигляді коричневого забарвлення, далі додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1–3 хв. Наступну дегідратацію і включення у бальзам здійснювали відповідно до розповсюджених методик [5].

За рекомендаціями Antunes A. et al. (2014), експресію ER та PR оцінювали у стромі та залозистому епітелії тканин ендометрія за допомогою напівкількісного методу ядерної реакції через аналіз відсотка забарвлених клітин, інтенсивності ядерного фарбування та остаточної оцінки. Підрахунок проводили у 100 клітинах різних полів зору під об'єктивом ×40. Відсоток забарвлених клітин оцінювали візуально та класифікували таким чином: ступінь 0, відсутність фарбування; ступінь 1, <1 % фарбування; ступінь 2, 1–10 % фарбування; ступінь 3, 11–33 % забарвлення; ступінь 4, 34–66 % забарвлення; ступінь 5, >66 % фарбування. Що стосується інтенсивності фарбування ядер, то його класифікували таким чином: ступінь 0, негативний; 1 ступінь, слабка реакція; 2 ступінь, реакція середнього ступеня; 3 ступінь, інтенсивна реакція. Сума позитивності та інтенсивності привела до кінцевої оцінки, яка перебувала у межах від 0 до 8 [6].

За рекомендаціями Ahmed R. H. et al. (2014), рівень експресії Е-кадгерину та b-катеніну вимірювали за допомогою шкали, яка поєднує інтенсивність імунореакцій із відсотком позитивних клітин. Клітини, наявні в чотирьох полях високої потужності збільшення ×400, підраховували та оцінювали в кожному випадку. Інтенсивність

імунореакцій вказували як негативну, слабку позитивну, помірну позитивну або сильну позитивну. Ці чотири категорії були зважені як 0, 1, 3 і 10 відповідно. Кінцевий бал розраховували шляхом множення інтенсивності імунореакції на відсоток позитивних клітин [7].

За рекомендаціями Peiró G. et al. (2001), експресію онкопротеїнів bcl-2, BAX і Caspasa-3 ми оцінювали через напівкількісну оцінку відповідно до інтенсивності та ступеня фарбування: (0) – без імунного фарбування, (1+) для слабкого позитивного фарбування (низька або нечітка), (2+) – помірна, зустрічається в деяких клітинах, та (3+) – для сильного позитивного фарбування. Результати імунного фарбування оцінювали з огляду на приблизний відсоток позитивних пухлинних клітин (<10 %, від 10 до 50 %, >50 %) та відносну інтенсивність імунного фарбування (0, 1+, 2+, 3+), що траплялись у більшості або у всіх клітинах [8].

За рекомендаціями Brucka A. et al. (2009), рівень експресії p21 та cyclin D1 вимірювали кількісним методом, як відсоток імунопозитивних клітин серед 1000 залозистих клітин; оцінку індексу імунореактивності маркерів клітинного циклу виражали у відсотках [9].

За рекомендаціями Shevra C. R. et al. (2015), індекс проліферації Ki-67 був поділений на три групи, включаючи низький (Ki-67≤15 %), середній (Ki-67, 16–30 %) і високий (Ki-67>30 %) [10].

Імунолокалізацію eNOS в ендометрії, за авторами Najafi T. et al. (2012), оцінювали в ендотелії судин, залозистому епітелії та епітелії просвіту; фарбування строми для eNOS виявилось дуже слабким. Фарбування оцінювали за шкалою: (0) – відсутність, (1) – слабке, (2) – помірне та (3) – сильне [11].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Office 365 A1 for faculty №1003BFFD8C8E8B0D. Було використано параметричний аналіз. Обчислювали значення середнього арифметичного (M) і середню помилку середнього арифметичного (m). Вірогідність розходжень оцінювали за допомогою t-коефіцієнта Стъюдента. Для порівняння якісних ознак застосовували критерій χ^2 (хі-квадрат). Розходження вважали статистично достовірними при $p<0,05$ (95 % рівень значущості) [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Передусім було проаналізовано рівні експресії імуногістохімічних маркерів у групі контролю секреторного ендометрія для формування уявлення про базові рівні антигенної природи ендометріального епітелію без активної проліферації (рис. 1).

Експресія стероїдних гормонів секреторного ендометрія значно варіювала від локалізації: рецептори до естрогену (ER) експресувались інтрануклеарно на помірному рівні і в стромі, і в залозах, на відміну від прогестеронових рецепторів (PgR), що майже зникали в залозах і на помірному рівні були наявні в стромі, незважаючи на значний стромальний набряк та лімфоцитарну інфільтрацію (рис. 1, b, c). Дані експресії ER, PgR були занесені в таблиці 1 і 2 відповідно, з урахуванням локалізації (залози/строма) і розподілу на градації: 0–4 (низька експресія стероїдних гормонів) та 5–8 (висока експресія стероїдних гормонів).

Гіперплазія ендометрія без атипії продемонструвала значно вищі рівні експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у залозах і стромі, порівняно з секреторним ендометрієм, не нижче категорій 7–8, особливо PgR, що в залозах часто демонстрували >66 % забарвлених ядер (ступінь 5) із високою інтенсивністю забарвлення (ступінь 3) сумарно 8 (рис. 2, b, c; табл. 1; табл. 2).

Гіперплазія ендометрія з атипією також мала свої особливості в експресії стероїдних гормонів: ER, що залишались здебільшого на високому рівні в залозах, знижували свою кількість та інтенсивність забарвлення у стромі, до того ж, у ділянках зі значною клітинною атипією епітелію залоз інтенсивність експресії ER також падала (трансформація в бік карциноми); кількість PgR значно знижувалась у залозах, порівняно з ГЕ без атипії, але залишалась вищою, ніж у секреторному ендометрії (рис. 3, b, c; табл. 1; табл. 2).

Аналіз маркерів міжклітинної адгезії в секреторному ендометрії також мав відмінності за експресією в паренхімі та стромі: мембранна експресія E-кадгерину (E-cad) наявна на помірно-позитивному рівні в залозах (категорія 3), але відсутня у стромі ендометрія (0), на відміну від b-катеніну (b-cat), чия експресія коливалась від слабко-позитивної (категорія 1) до помірно-позитивної (категорія 3) у залозах і стромі ендометрія (рис. 1, d, e). Дані експресії E-cad, b-cat були занесені в таблиці 3 і 4 відповідно, з урахуванням локалізації (залози/строма) і розподілу на градації: 0 (негативна) і 1 (слабко-позитивна) як низька експресія маркерів міжклітинної адгезії; 3 (помірно-позитивна) і 10 (сильно-позитивна) як висока експресія маркерів міжклітинної адгезії.

Гіперплазія ендометрія без атипії продемонструвала зміну експресії маркера E-кадгерину (E-cad) у стромі на слабко-позитивну, але найбільшу відміну можна було побачити в експресії b-катеніну (b-cat), що майже у всіх зразках був сильно-позитивним і в стромі, і в паренхімі ендометрія (рис. 3, d, e; табл. 3; табл. 4).

Гіперплазія ендометрія з атипією продемонструвала подібну до ГЕ без атипії тенденцію до експресії маркерів міжклітинної адгезії: E-кадгерин (E-cad) мав помірно-позитивну експресію в залозах і слабко-позитивну в стромі, а b-катенін (b-cat) у всіх зразках був сильно-позитивним і в залозах, і в стромі ендометрія (рис. 3, d, e; табл. 3; табл. 4).

Інтрануклеарні експресії маркерів p21, Cyclin D1 та Ki-67 були оцінені в трьох групах тільки в залозах ендометрія як відсоток забарвлених клітин на 1000 клітин (рис. 1, 2, 3, f, j, k) у зв'язку з тим, що строма часто включає запальні клітини, які експресують ці маркери і вносять похибку в розрахунки. Треба відмітити, що виявилась чітка тенденція зі збільшенням відсотка забарвлених клітин від секреторного ендометрія до ГЕ з атипією. Дані експресії маркерів p21, Cyclin D1 та Ki-67 були занесені в таблицю 5, з урахуванням розподілу на градації: ≤15 % (низька), 16–30 % (помірна) і >30 % (висока) експресія маркерів.

Аналіз маркерів апоптозу bcl-2, BAX і Caspasa-3 також було оцінено в групах ГЕ без атипії, ГЕ з атипією та контрольній групі секреторного ендометрія (рис. 1, 2, 3, g–i), і в залозах, і в стромі ендометрія через напівкількісну шкалу, що поєднала інтенсивність фарбування (0), (1+) слабке, (2+) помірне та (3+) сильне разом із відсотком позитивних пухлинних клітин <10 % (1), від 10 до 50 % (2) та >50 % (3). При множенні ці градації давали від 0 до 9 балів, і для статистичного обліку вони були поділені на 2 групи – 0–4 – низька експресія, 5–9 – висока екс-

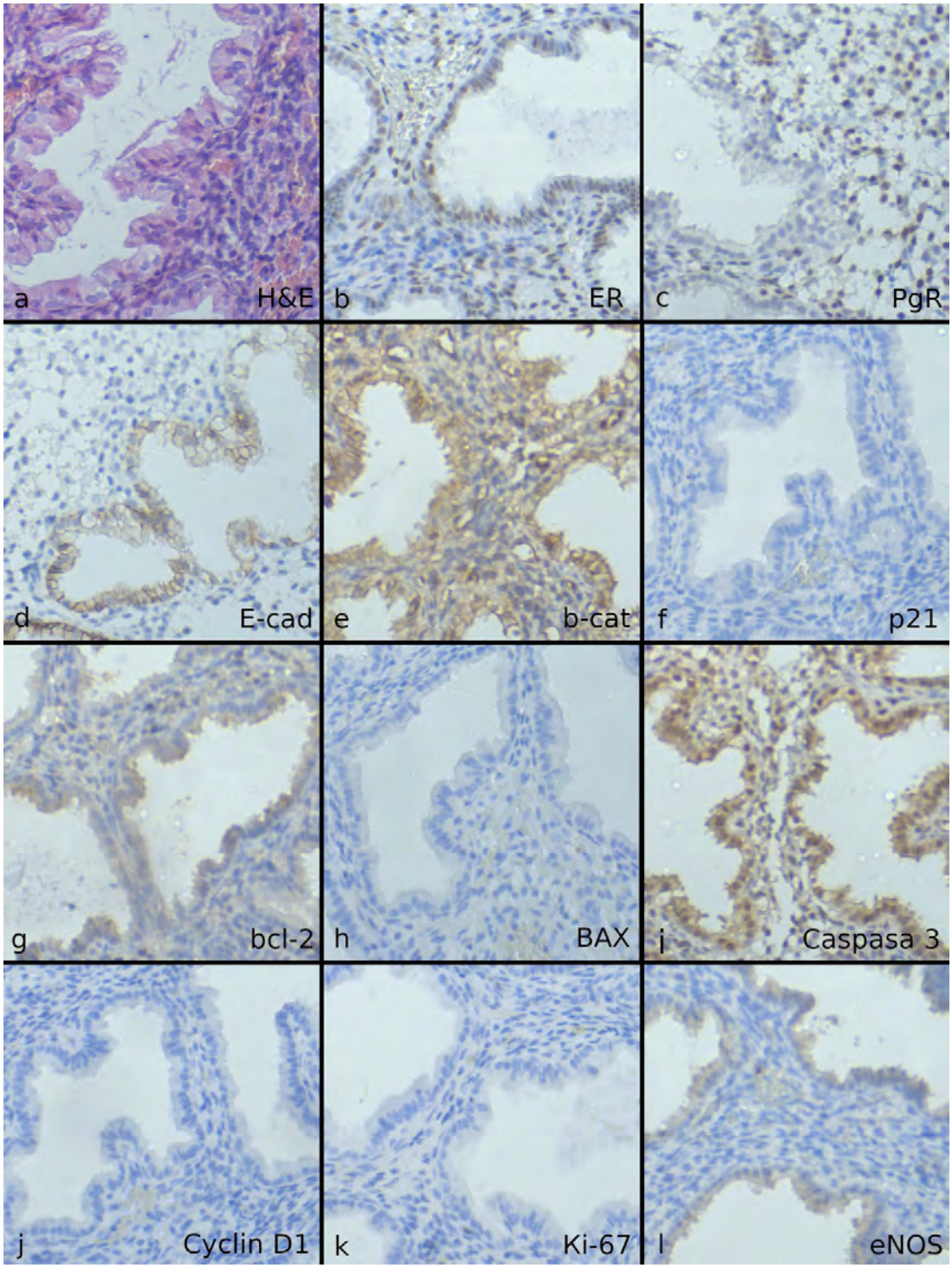

Рис. 1. **Секреторний ендометрій**: **a)** забарвлення гематоксиліном та еозином; **b)** інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену (ER): *у залозах* 11–33 % забарвлених ядер (ступінь 3) і помірна інтенсивність забарвлення (ступінь 2) сумарно 5; *у стромі* 34–66 % забарвлених клітин (ступінь 4) із помірною інтенсивністю забарвлення (ступінь 2) сумарно 6; **c)** інтрануклеарна експресія рецепторів до прогестерону (PgR): *у залозах* <1 % забарвлених ядер (ступінь 2) і слабка інтенсивність забарвлення (ступінь 1) сумарно 3; *у стромі* 34–66 % забарвлених клітин (ступінь 4) і помірна інтенсивність забарвлення (ступінь 2) сумарно 6; **d)** помірно-позитивна мембранна експресія E-кадгерину (E-cad) *у залозах*, негативна експресія *у стромі*; **e)** помірно-позитивна мембранна експресія b-катеніну (b-cat) *у залозах і стромі* ендометрія; **f)** негативна експресія p21; **g**) експресія bcl-2 *у залозах* >50 % клітин слабкої інтенсивності (+1), *у стромі* <10 % клітин слабкої інтенсивності (+1); **h)** негативна експресія BAX; **i)** ядерно-цитоплазматична експресія Caspasa-3 помірної інтенсивності (+2) в >50 % клітин *у залозах і стромі*; **j)** негативна експресія Cyclin D1; **k)** негативна експресія Ki-67; **l)** негативна експресія eNOS *у залозах і стромі* ендометрія; **b–l)** ІГХ із гематоксиліном Майєра (зб. ×400).

Таблиця 1. **Експресія естрогенових рецепторів при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія ER у залозах, n (%)		Експресія ER у стромі, n (%)	
		0–4 (низька)	5–8 (висока)	0–4 (низька)	5–8 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	0 (0,00)	14 (100,00)	0 (0,00)	14 (100,00)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	2 (22,22)	7 (77,78)	5 (55,56)	4 (44,44)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	5 (71,43)	2 (28,57)	5 (71,43)	2 (28,57)
p		$p^1<0,05$, $p^2<0,05$, $p^3>0,05$		$p^1<0,05$, $p^2>0,05$, $p^3>0,05$	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; ER – естрогенові рецептори; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією, відмінність вважали достовірною при $p<0,05$.

Таблиця 2. **Експресія прогестеронових рецепторів при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія PgR у залозах, n (%)		Експресія PgR у стромі, n (%)	
		0–4 (низька)	5–8 (висока)	0–4 (низька)	5–8 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	2 (14,29)	12 (85,71)	2 (14,29)	12 (85,71)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	7 (77,78)	2 (22,22)	4 (44,44)	5 (55,56)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	7 (100,00)	0 (0,00)	6 (85,71)	1 (14,29)
p		$p^1<0,05$, $p^2>0,05$, $p^3<0,05$		$p^1<0,05$, $p^2>0,05$, $p^3>0,05$	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; PgR – естрогенові рецептори; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією; відмінність вважали достовірною при $p<0,05$.

Таблиця 3. **Експресія маркера Е-кадгерину при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія E-cad в залозах, n (%)		Експресія E-cad у стромі, n (%)	
		0, 1 (низька)	3, 10 (висока)	0, 1 (низька)	3, 10 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	6 (42,86)	8 (57,14)	13 (92,86)	1 (7,14)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	3 (33,33)	6 (66,67)	5 (55,56)	4 (44,44)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	6 (85,71)	1 (14,29)	7 (100,00)	0 (0,00)
p		$p^1>0,05$, $p^2>0,05$, $p^3>0,05$		$p^1>0,05$, $p^2>0,05$, $p^3>0,05$	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; E-cad – Е-кадгерин; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією; відмінність вважали достовірною при $p<0,05$.

Таблиця 4. **Експресія b-катеніну при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія b-cat у залозах, n (%)		Експресія b-cat у стромі, n (%)	
		0, 1 (низька)	3, 10 (висока)	0, 1 (низька)	3, 10 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	0 (0,00)	14 (100,0)	0 (0,00)	14 (100,0)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	0 (0,00)	9 (100,0)	0 (0,00)	9 (100,0)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	3 (42,86)	4 (57,14)	4 (57,14)	3 (42,86)
p		$p^1<0,05$, $p^2<0,05$, $p^3>0,05$		$p^1<0,05$, $p^2<0,05$, $p^3>0,05$	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; b-cat – b-катенін; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією; відмінність вважали достовірною при $p<0,05$.

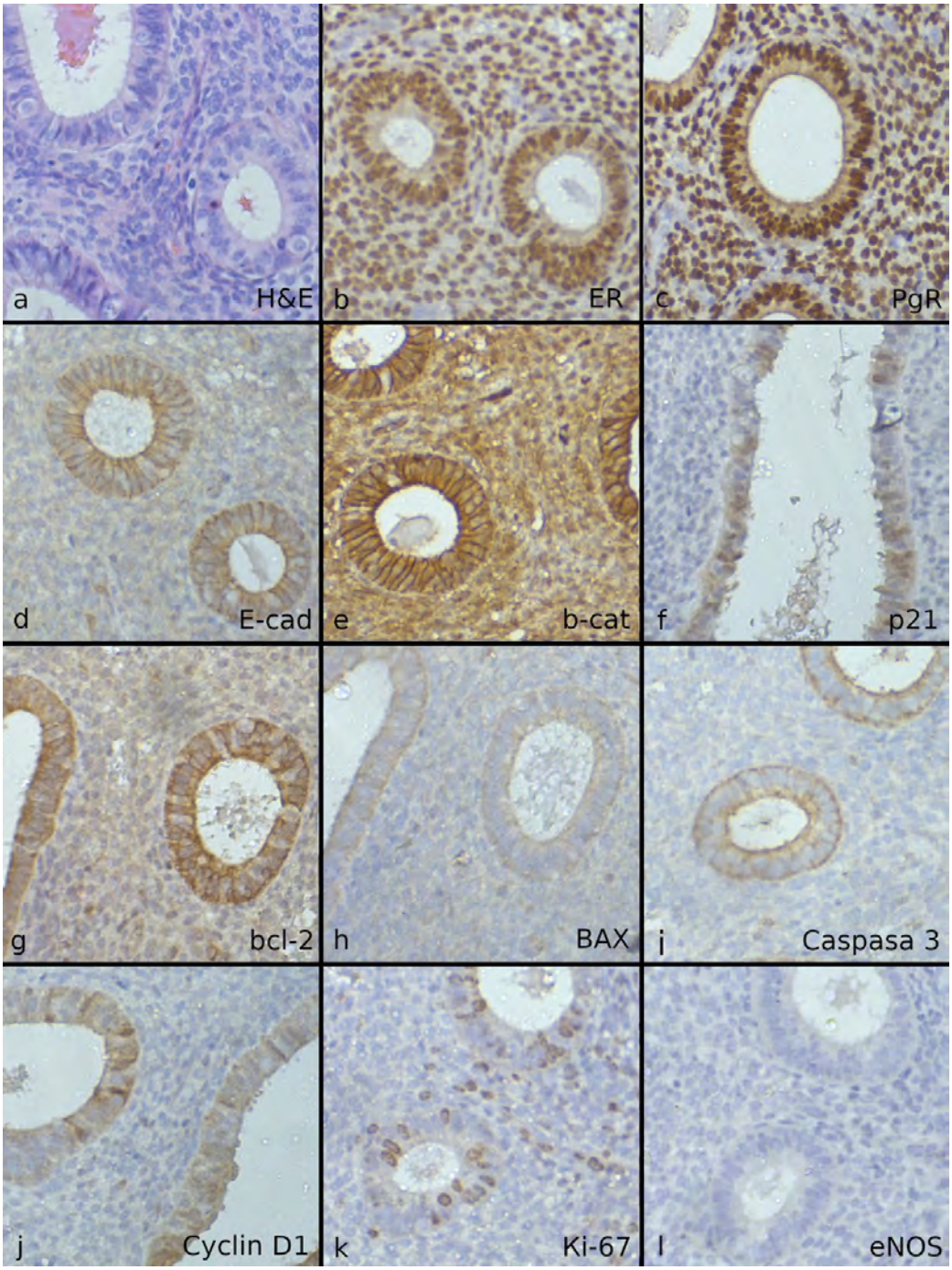

Рис. 2. **Гіперплазія ендометрія без атипії** (залози великі, деякі кістозно розширені, утворюють прості геометричні фігури, клітини залозистого епітелію псевдостратифіковані, витягнуті, їх ядра розміщені перпендикулярно, співвідношення залози/строма більше 1:1): **a)** забарвлення гематоксиліном та еозином; **b)** інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену (ER): *в залозах* >66 % забарвлених ядер (ступінь 5) і висока інтенсивність забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; *у стромі* також >66 % забарвлених клітин (ступінь 5) із високою інтенсивністю забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; **c)** інтрануклеарна експресія рецепторів до прогестерону (PgR): *у залозах* >66 % забарвлених ядер (ступінь 5) і висока інтенсивність забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; *у стромі* більше >66 % забарвлених клітин (ступінь 5) і висока інтенсивність забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; **d)** помірно-позитивна мембранна експресія Е-кадгерину (E-cad) *у залозах*, слабко-позитивна експресія *у стромі*; **e)** сильно-позитивна мембранна експресія b-катеніну (b-cat) *у залозах і стромі* ендометрія; **f)** інтрануклеарна експресія p21 *в епітелії залоз* на рівні 42 %; **g**) експресія bcl-2 *у залозах* >50 % клітин високої інтенсивності (+3), *у стромі* поодинокі позитивні клітини (<10 %) слабкої інтенсивності (+1); **h)** слабка експресія (+1) BAX *у залозах і стромі* до 50 % клітин; **i)** експресія Caspasa-3 *в залозах* помірної інтенсивності (+2) в >50 % клітин, але майже негативна *в стромі*; **j)** експресія Cyclin D1 мала ядерно-цитоплазматичний тип забарвлення на рівні 25 % тільки в *епітелії залоз*; **k)** індекс проліферації за Ki-67 низький (на рівні 15 %); **l)** негативна експресія eNOS *у залозах і стромі* ендометрія; **b–l)** ІГХ із гематоксиліном Майєра (зб. ×400).

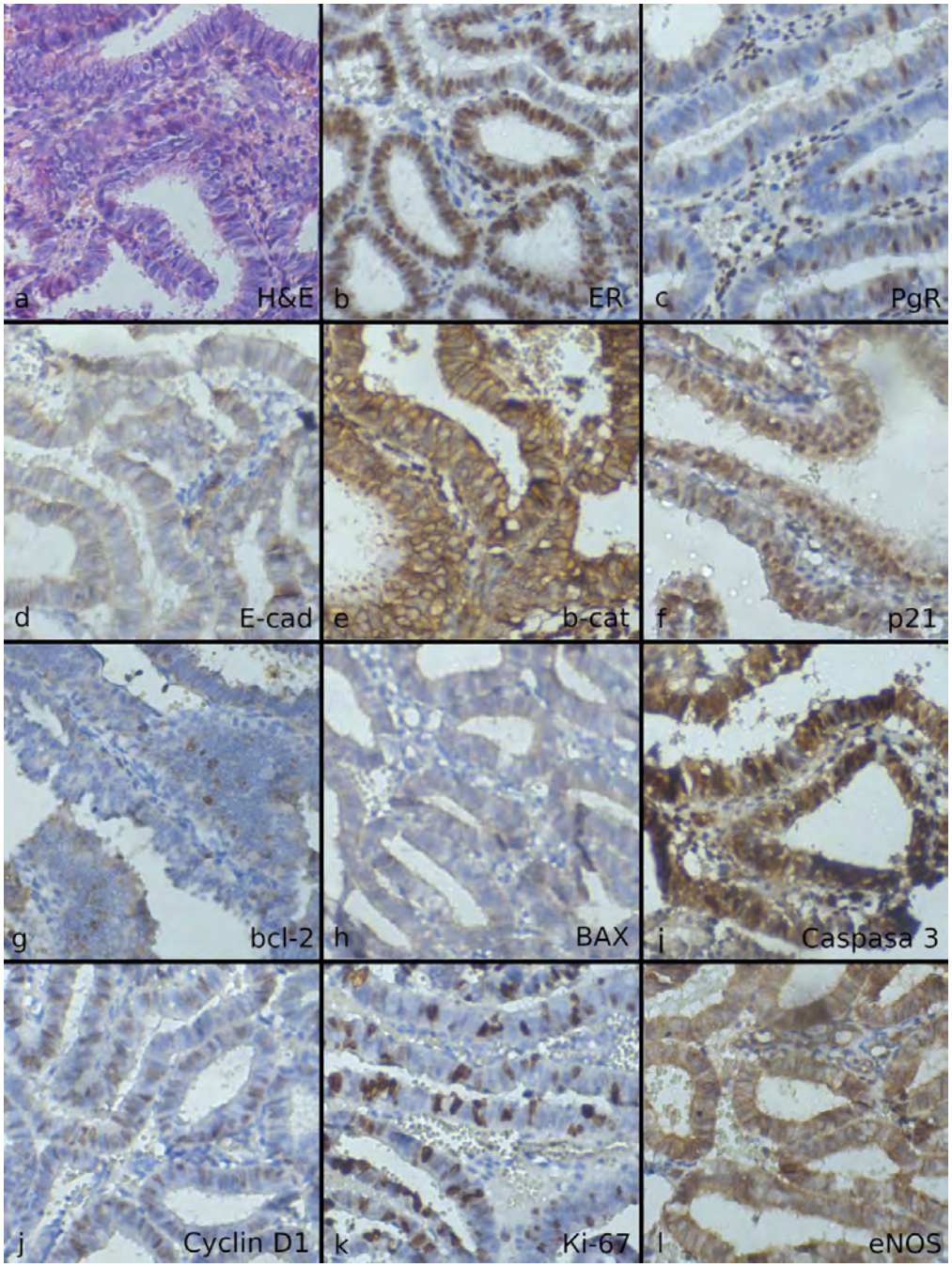

Рис. 3. **Атипова гіперплазія ендометрія** (скупчення розгалужених неправильної форми залоз, наявні ознаки клітинної атипії залозистого епітелію, – виражена стратифікація, втрата полярності, еозинофільна цитоплазма, круглі ядра з вираженими ядерцями, – численні мітотичні фігури, співвідношення залози/строма більше 10:1): **a)** забарвлення гематоксиліном та еозином; **b)** інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену (ER): *у залозах* >66 % забарвлених ядер (ступінь 5) і висока інтенсивність забарвлення (ступінь 3) сумарно 8; *у стромі* експресія падає 11–33 % забарвлених клітин (ступінь 3) із низькою інтенсивністю забарвлення (ступінь 1) сумарно 4; **c)** інтрануклеарна експресія рецепторів до прогестерону (PgR): *у залозах* 11–33 % забарвлених ядер (ступінь 3) і високої та помірної інтенсивності забарвлення (ступінь 2–3) сумарно 5–6; *у стромі* 11–33 % забарвлених клітин (ступінь 3) помірної і високої інтенсивності забарвлення (ступінь 2–3) сумарно 5–6; **d)** слабка позитивна мембранна експресія Е-кадгерину (E-cad) *у залозах*, негативна експресія *у стромі*; **e)** інтенсивна мембранна експресія b-катеніну (b-cat) *у залозах і стромі* ендометрія; **f)** інтрануклеарно-цитоплазматична експресія p21 *в епітелії залоз* на рівні 75 %; g) експресія bcl-2 *у залозах* (<10 %) клітин слабкої та помірної інтенсивності (+1–+2), *у стромі* негативна (0); **h)** слабка експресія (+1) BAX *у залозах* до 10–50 % клітин, *у стромі* негативна (0); **i)** Експресія Caspasa-3 *у залозах* високої інтенсивності (+3) в >50 % клітин, *у стромі* високої та помірної (+2–+3) інтенсивності 10–50 % клітин; **j)** експресія Cyclin D1 мала ядерно-цитоплазматичний тип забарвлення на рівні 50 % тільки в *епітелії залоз*; **k)** індекс проліферації за Ki-67 помірний (на рівні 30 %); **l)** сильна експресія eNOS *у залозах і стромі* ендометрія (3); **b–l)** ІГХ із гематоксиліном Майєра (зб. ×400).

пресія. Але статистично достовірну відмінність у групах дослідження було знайдено тільки для Caspasa-3. Дані розподілу були занесені в таблиці 6, 7, 8.

Розподіл маркера eNOS (ендотеліальної оксид-синтази), що відіграє важливу роль у регулюванні кровообігу в ендометрії та підтриманні нормальної функції ендотелію судин, за градаціями (0) – відсутність, (1) – слабка експресія, (2) – помірна та (3) – сильна, продемонстрував значне збільшення експресії у зразках ГЕ з атипією порівняно з іншими групами (рис. 1, 2, 3, l), що робить його цікавим прогностичним маркером у диференційній діагностиці гіперпластичних процесів (табл. 9).

Обговорення результатів. Упродовж останніх років було оцінено велику кількість імуногістохімічних маркерів, які експресуються в незміненому і гіперплазованому ендометрії, але їхня корисність для діагностики та прогнозування рецидиву ГЕ досі не з'ясована. Експресія рецепторів до деяких маркерів зазвичай змінюється при різних формах ГЕ з атипією/РЕ, порівняно з ГЕ без атипії [13–15]. Рівні експресії рецепторів до PR, ER та маркерів p21, dcl-2, KI-67, eNOS, cyclin D1, BAX, b-catenin, E-cadgerin, Caspasa-3 були досліджені більшою мірою у жінок з неопластичними ураженнями ендометрія (ГЕ з атипією та карциномою) і можуть бути цікавими й більш

Таблиця 5. **Експресія маркерів p21, cyclin D1 та Ki-67 при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним едометрієм**

ІГХ маркери	n (%)	ГЕ без атипії, n (%)	ГЕ з атипією, n (%)	Секреторний ендометрій, n (%)	p
p21≤15 % 16–30 % >30 %	14 (46,67)	2 (14,29) 8 (57,14) 4 (28,57)	0 (0,00) 4 (44,44) 5 (55,56)	7 (100,00) 0 (0,00) 0 (0,00)	p^1<0,05, p^2<0,05, p^3>0,05
cyclin D1≤15 % 16–30 % >30 %	9 (30,00)	2 (14,59) 9 (64,28) 3 (21,43)	0 (0,00) 2 (22,22) 7 (77,78)	7 (100,00) 0 (0,00) 0 (0,00)	p^1<0,05, p^2<0,05, p^3>0,05
Ki-67≤15 % 16–30 % >30 %	7 (23,33)	5 (35,71) 6 (42,86) 3 (21,43)	0 (0,00) 3 (33,33) 6 (66,67)	7 (100,00) 0 (0,00) 0 (0,00)	p^1<0,05, p^2<0,05, p^3<0,05

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією, відмінність вважали достовірною при p<0,05.

Таблиця 6. **Експресія маркера bcl-2 при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія bcl-2 у залозах, n (%)		Експресія bcl-2 у стромі, n (%)	
		0–4 (низька)	5–9 (висока)	0–4 (низька)	5–9 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	5 (35,71)	9 (64,29)	8 (57,14)	6 (42,86)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	6 (66,67)	3 (33,33)	8 (88,89)	1 (11,11)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	6 (85,71)	1 (14,29)	7 (100,00)	0 (0,00)
p		p^1>0,05, p^2>0,05, p^3>0,05		p^1>0,05, p^2>0,05, p^3>0,05	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією; відмінність вважали достовірною при p<0,05.

Таблиця 7. **Експресія BAX при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія BAX у залозах, n (%)		Експресія BAX у стромі, n (%)	
		0–4 (низька)	5–9 (висока)	0–4 (низька)	5–9 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	8 (57,14)	6 (42,86)	13 (92,86)	1 (7,14)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	8 (88,89)	1 (11,11)	8 (88,89)	1 (11,11)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	7 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)	0 (0,00)
p		p^1>0,05, p^2>0,05, p^3>0,05		p^1>0,05, p^2>0,05, p^3>0,05	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією; відмінність вважали достовірною при p<0,05.

Таблиця 8. **Експресія маркера Caspasa-3 при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія Cas-3 у залозах, n (%)		Експресія Cas-3 у стромі, n (%)	
		0–4 (низька)	5–9 (висока)	0–4 (низька)	5–9 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	10 (71,43)	4 (28,57)	10 (71,43)	4 (28,57)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	1 (11,11)	8 (88,89)	4 (44,44)	5 (55,56)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	1 (14,29)	6 (85,71)	3 (42,86)	4 (57,14)
p		$p^1<0,05$, $p^2>0,05$, $p^3<0,05$		$p^1>0,05$, $p^2>0,05$, $p^3>0,05$	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; Cas-3 – Caspasa-3; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією; відмінність вважали достовірною при $p<0,05$.

Таблиця 9. **Експресія e-NOS при гіперпластичних процесах ендометрія без/з атипією порівняно із секреторним ендометрієм**

Тип ендометрія	n=30 (%)	Експресія e-NOS у залозах, n (%)		Експресія e-NOS у стромі, n (%)	
		0, 1 (низька)	3, 10 (висока)	0, 1 (низька)	3, 10 (висока)
ГЕ без атипії	14 (46,67)	14 (100,0)	0 (0,00)	14 (100,0)	0 (0,00)
ГЕ з атипією	9 (30,00)	1 (11,11)	8 (88,89)	1 (11,11)	8 (88,89)
Секреторний ендометрій	7 (23,33)	7 (100,0)	0 (0,00)	7 (100,0)	0 (0,00)
p		$p^1>0,05$, $p^2<0,05$, $p^3<0,05$		$p^1>0,05$, $p^2<0,05$, $p^3<0,05$	

Примітка. ГЕ – гіперплазія ендометрія; p – встановлення достовірності міжгрупових зв'язків за кількісним розподілом проводили точним тестом Фішера; p^1 – різниця між ГЕ без атипії та секреторним ендометрієм; p^2 – різниця між ГЕ з атипією та секреторним ендометрієм; p^3 – різниця між ГЕ без атипії та ГЕ з атипією; відмінність вважали достовірною при $p<0,05$.

значущими у жінок із ГЕ без атипії для прогнозування ризику прогресування і рецидивування в найближчі 5 років.

Узагальнюючи роль експресії різноманітних біомаркерів при гіперплазії ендометрія, можна зробити висновки, що:

– ER та PgR є рецепторами стероїдних гормонів, які відіграють важливу роль у регуляції функцій ендометрія. Знижена експресія ER та PgR може сприяти розвитку гіперплазії і раку ендометрія [16]. У нашому дослідженні ГЕ без атипії та секреторний ендометрій мали досить високу експресію ER, що свідчило про їхню здатність реагувати на гормональну терапію. Водночас, атипова ГЕ частково втрачала експресію ER у стромі, що може бути ознакою змін в естрогеновому відгуку та вказувати на можливий ризик розвитку раку ендометрія; стосовно PgR зберігалась подібна картина – секреторний ендометрій та ГЕ без атипії проявляли високу експресію PgR, що свідчило про їхню здатність реагувати на терапію прогестинами. Проте атипова ГЕ втрачала експресію PgR, особливо у стромі, що може вказувати на порушення прогестеронового відгуку та підвищений ризик раку ендометрія;

– E-cadherin та b-catenin є клітинними адгезійними молекулами, які відіграють важливу роль у регуляції клітинної адгезії та інвазії. Знижена експресія E-cadherin і підвищена експресія b-catenin пов'язані зі збільшенням ризику розвитку гіперплазії і раку ендометрія [17, 18]. У нашому дослідженні секреторний ендометрій та ГЕ без атипії демонстрували позитивну мембранну експресію E-cad у залозах, однак атипова ГЕ знижувала експресію E-cad як у залозах, так і в стромі, що може свідчити про порушення клітинної адгезії та можливу нестабільність тканини. Стосовно маркера b-cat (бета-катенін) можна спостерігати аберантну експресію у зразках ГЕ, які мали мембранно-цитоплазматичну реакцію і надлишкову експресію, що може свідчити про порушення сигнального шляху Wnt/ b-катенін та можливу активацію неординарних сигнальних механізмів;

– p21 є інгібітором циклінзалежних кіназ і відіграє важливу роль у регуляції клітинного циклу. Відомо, що знижена експресія p21 пов'язана зі збільшенням ризику розвитку гіперплазії та раку ендометрія [19, 20];

– bcl-2 і BAX є білками, які відіграють важливу роль у регуляції клітинного апоптозу. Знижена експресія BAX та підвищена експресія bcl-2 можуть сприяти розвитку гіперплазії та раку ендометрія [21, 22].

Крім того, підвищення рівня експресії Ki-67 свідчить про збільшення проліферативної активності ендометрія, що може бути пов'язано з розвитком гіперплазії. У дослідах на тваринах було показано, що інгібітори естрогенів можуть знижувати рівень експресії Ki-67 та попереджувати розвиток гіперплазії ендометрія (Lubahn et al., 1993). Caspase-3 є ключовим фактором у клітинному апоптозі, або програмованій клітинній смерті. Ця білок-аза сприяє розкладу білків клітини, що приводить до її смерті. В ендометрії зниження експресії Caspase-3 може сприяти надмірній проліферації та гіперплазії.

Зміна експресії таких маркерів, як p21, Bcl-2 (за винятком окремих клітин), BAX (слабка експресія), Caspasa-3

(надмірна експресія в ГЕ з атипією) та eNOS (надмірна експресія в ГЕ з атипією), свідчить про порушення різних клітинних процесів, включаючи регуляцію клітинного циклу, апоптоз та васкуляризацію.

До того ж, зміни експресії імуногістохімічних маркерів можуть впливати на розвиток ГЕ через зміну балансу між проліферативною та апоптотичною активністю клітин, порушення сигнального шляху b-катеніну, ендотеліальну дисфункцію через порушення функції eNOS. Однак дослідження щодо механізмів розвитку гіперплазії ендометрія та ролі цих маркерів у даному процесі ще тривають і потребують подальшої детальної розробки [23].

Імуногістохімічні маркери, зокрема ER, PgR, E-cadherin, b-catenin, p21, Caspase-3, Cyclin D1, Ki-67 та eNOS, можуть бути корисними інструментами для вивчення розвитку гіперплазії ендометрія та ендометріозу. Комбінування цих маркерів може дати точнішу інформацію про зміни в клітинах ендометрія та їх взаємозв'язок із розвитком гіперпластичних процесів в ендометрії [24, 25].

Дослідження імуногістохімічних маркерів в ендометрії вказують на складну мережу взаємозв'язків між ними, що можуть відображати різні механізми розвитку гіперплазії ендометрія та його перехід до раку. Саме тому для більш детального розуміння цих механізмів потрібні додаткові дослідження, які включатимуть більшу кількість пацієнтів та ширший спектр маркерів.

ВИСНОВКИ. 1. Різницю між групою гіперплазій без атипії та контрольною групою секреторного ендометрія в *залозистому* компоненті продемонстрували маркери ER, PgR, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, Caspasa-3 (всі p<0,05), а у *стромальному* компоненті – ER, PgR, b-catenin (всі p<0,05), що дає підставу використовувати їх як основні діагностичні маркери.

2. Різницю між групою гіперплазій з атипією та контрольною групою секреторного ендометрія в *залозистому* компоненті продемонстрували маркери ER, b-catenin, p21, cyclin D1, Ki-67, eNOS (всі p<0,05), а у *стромальному* компоненті – ER, b-catenin та eNOS (всі p<0,05), що дає підставу використовувати їх як основні діагностичні маркери.

3. Різницю між групою гіперплазій без атипії та групою гіперплазій з атипією в *залозистому* компоненті продемонстрували маркери PgR, Ki-67, Caspasa-3, eNOS (всі p<0,05), а у *стромальному* компоненті – eNOS (p<0,05), що дає підставу використовувати їх як основні діагностичні та прогностичні маркери.

4. Маркери Bcl-2 та BAX не показали статистично достовірної різниці в групах дослідження, що говорить про неможливість використання їх окремо як діагностичних або прогностичних маркерів для гіперпластичних процесів ендометрія, а інтерпретацію результатів експресії цих маркерів необхідно враховувати в сукупності з іншими показниками.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Проведене дослідження експресії імуногістохімічних маркерів у трьох типах ендометрія: гіперплазія ендометрія без атипії, гіперплазія ендометрія з атипією та секреторний ендометрій, – може стати діагностичним доповненням та прогностичним показником щодо переходу від гіперплазії ендометрія до карциноми. Але для визначення найбільш інформативних маркерів потрібні додаткові дослідження, що дасть змогу розробити алгоритми ранньої діагностики і попередження раку ендометрія.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ramos-Vara J. A. Principles and Methods of Immunohistochemistry. Methods in Molecular Biology / J. A. Ramos-Vara // Clifton, N.J. – 2017. – No. 1641. – P. 115–128. DOI : 10.1007/978-1-4939-7172-5_5.

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

3. Owings R. A. Endometrial intraepithelial neoplasia / R. A. Owings, C. M. Quick // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2014. – No. 138. – P. 484–491. PMID: 24476505.

4. Рецепторний статус ендометрію при гіперпластичних процесах у жінок пременопаузального віку / О. Л. Громова, В. О. Потапов, Д. А. Хасхачих [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.– 2021.– № 1(39). – P. 33–38. https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5.

5. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients / A. Antunes, J. Vassallo, A. Pinheiro [et al.] // Oncology Letters. – 2014. – No. 7 (6). – P. 1944–1950. DOI : 10.3892/ol.2014.2004.

6. Ahmed R. H. E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. Ahmed / R. H., Ahme, M. S. Muhammad // Journal of the Egyptian National Cancer Institute. – 2014. – No. 26 (4). – P. 211–217. DOI : 10.1016/j.jnci.2014.08.002.

7. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer / L. K. Nees, S. Heublein, S. Steinmacher [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2022. – Vol. 306 (2). – P. 407–421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5. PMID: 35001185.

8. αE-catenin is a candidate tumor suppressor for the development of E-cadherin-expressing lobular-type breast cancer / J. S. de Groot, M. A. Ratze, M. van Amersfoort [et al.] // Journal of Pathology. – 2018. – No. 245 (4). – P. 456–467. DOI: 10.1002/path.5099.

9. Shevra C. R. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / C. R. Shevra, A. Ghosh, M. Kumar // Journal of Postgraduate Medicine. – 2015 – No. 61 (1). – P. 15–20. DOI : 10.4103/0022-3859.147025.

10. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in endometrial tissue of women with unexplained infertility // T. Najafi, M. Ghaffari Novin, J. Pakravesh [et al.] // Iranian journal of reproductive medicine. – 2012. – No. 10 (2). – P. 121–126. PMID: 25242984; PMCID: PMC4163273.

11. Сілкова О. В. Медична інформатика : навч. посіб. [для студентів вищих навч. закладів МОЗ України] / О. В. Сілкова, Н. В. Лобач // МОЗ України, УМСА. – 2-ге вид., змін., випр. – 2016. PMID: 28203752.

12. The impact of endometrial thickness changes in patients with simple hyperplasia without atypia / S. Bendifallah, A. S. Genin, I. Naoura [et al.] // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. – 2018. – No. 224. – P. 75–81. DOI : 10.1016/j.ejogrb.2018.04.032.

13. Association of PTEN and progesterone receptor expressions in endometrial hyperplasia without atypia and early-stage endometrial adenocarcinoma. / M. Bhattacharjee, P. Chakraborty, A. Mukherjee [et al.] // Journal of Mid-life Health. – 2019. – No. 10 (3). – P. 128. DOI : 10.4103/jmh.JMH_47_19.

14. Dall'Agnol M. A. Endometrial hyperplasia: A review for clinical practice / M. A. Dall'Agnol, J. A. Dias // Clinics. – 2019. – No. 74. – P. 1189. DOI: 10.6061/clinics/2019/e1189.

15. Диференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку / Д. А. Хасхачих, В. О. Потапов, Г. О. Кукіна [та ін.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 2 (24). – С. 149–154. https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10935.

16. Huang W. Expression of serum CA-125, HE4, P53, and progesterone in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer / W. Huang, X. Liu // Oncology Letters. – 2019. – No. 17 (1). – P. 1229–1234. DOI : 10.3892/ol.2018.9724.

17. Khaskhachikh D. Immunohistochemical Features of the Basal Layer of the Endometrium: Morphological Aspects / D. Khaskhachikh, V. Potapov, O. Poslavska // J. Gynecol. Women's Health. – 2023. – No. 25 (4). – 556168. [Electronic publication]. DOI : 10.19080/JGWH.2023.25.556168.

18. Kılıç A. Management of Endometrial Hyperplasia: Current Practice and Perspective / A. Kılıç, M. Gultekin // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. – No. 79 (12). – P. 1337–1343. DOI: 10.1055/a-1096-5365.

19. Kurman R. J. WHO classification of tumors of female reproductive organs / R. J. Kurman, M. L. Carcangiu // International Agency for Research on Cancer. – 2014. – URL : https://catalog.nlm.gov/discovery/search?vid=01NLM_INST:01NLM_INST&query=lds04,exact,101656343.

20. Khaskhachikh D. Factors of resistance to progestin therapy in endometrial hyperplasia in women / D. Khaskhachikh, V. Potapov, O. Poslavska // Morphologia. – 2023. – No. 17 (1). – P. 56–62. DOI : 10.26641/1997-9665.2023.1.56-62.

21. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / M. T. Doherty, O. B. Sanni, H. G. Coleman [et al.] // PloS One. – No. 15 (4). – e0232231. [Electronic publication]. DOI : 10.1371/journal.pone.0232231.

22. Systematic review of the diagnosis and management of endometrial hyperplasia / J. Naftalin, W. L. Hoo, N. Nunes [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2019. – No. 39 (3). – P. 321–331. DOI : 10.1080/01443615.2018.1521033.

23. Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure / M. S. Salker, M. Christian, J. H. Steel [et al.] // Nature Medicine. – 2011. – No. 17 (11). – P. 1509–1513. DOI : 10.1038/nm.2514.

24. Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia / O. L. Gromova, V. O. Potapov, D. A. Khaskhachikh Finkova [et al.] // Reproductive Endocrinology. – 2021. – No. 57. – P. 68–78. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.57.68-78.

25. Хасхачих Д. Роль біомаркерів для діагностики, диференціальної діагностики і вибору лікувальної стратегії при гіперплазії і раку ендометрія у жінок / Д. Хасхачих, В. Потапов, І. Гарагуля // Grail of Science. – 2022. – № 18–19. – С. 372–385. https://doi.org/10.36074/grail-of-science.26.08.2022.60.

REFERENCES

1. Ramos-Vara, J.A. (2017). Principles and Methods of Immunohistochemistry. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), 1641, 115-128. DOI: 10.1007/978-1-4939-7172-5_5.

2. 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. *Human Reproduction Update,* 23(2), 232-254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.

3. Owings, R.A., & Quick, C.M. (2014). Endometrial intraepithelial neoplasia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine,* 138, 484-491. PMID: 24476505.

4. Hromova, O.L., Potapov, V.O., Khaskhachykh, D.A., Kukina, H.O., Haponova, O.V., & Penner, K.V. (2021). Retseptornyy status endometriyu pry hiperplastychnykh protsesakh u zhinok premenopauzalnoho viku [Receptor status of the endometrium in hyperplastic processes in premenopausal women]. *Neonatolohiya, khirurhiya ta perynatalna medytsyna – Neonatology, surgery and perinatal medicine,* 1(39), 33-38. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5 [in Ukrainian].

5. Antunes, A., Vassallo, J., Pinheiro, A., Leao, R., Pinto Neto, A. M., & Costa-Paiva, L. (2014). Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncology Letters,* 7(6), 1944-1950. DOI: 10.3892/ol.2014.2004.

6. Ahmed, R.H., Ahme, E., & Muhammad, M.S. (2014). E-cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute,* 26(4), 211-217. DOI: 10.1016/j.jnci.2014.08.002.

7. Nees, L.K., Heublein, S., Steinmacher, S., Juhasz-Böss, I., Brucker, S., Tempfer, C.B., & Wallwiener, M. (2022). Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.,* 306(2), 407-421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5. Epub 2022 Jan 10.PMID: 35001185.

8. de Groot, J.S., Ratze, M.A., van Amersfoort, M., Eisemann, T., Vlug, E.J., Niklaas, M.T., ... Derksen, P.W. (2018). αE-catenin is a candidate tumor suppressor for the development of E-cadherin-expressing lobular-type breast cancer. *Journal of Pathology,* 245(4), 456-467. DOI: 10.1002/path.5099.

9. Shevra, C.R., Ghosh, A., & Kumar, M. (2015). Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Journal of Postgraduate Medicine,* 61(1), 15-20. DOI: 10.4103/0022-3859.147025.

10. Najafi, T., Ghaffari Novin, M., Pakravesh, J., Foghi, K., Fadayi, F., & Rahimi, G. (2012). Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in endometrial tissue of women with unexplained infertility. *Iranian journal of reproductive medicine, 10*(2), 121-126. PMID: 25242984; PMCID: PMC4163273.

11. Silkova, O.V., & Lobach, N.V. (2016). *Medychna informatyka: navchalnyy posibnyk [dlya studentiv vyshchykh navch. zakladiv MOZ Ukrayiny] – Medical informatics: a study guide [for students of higher education. institutions of the Ministry of Health of Ukraine].* MOZ Ukrayiny, UMSA PMID: 28203752 [in Ukrainian].

12. Bendifallah, S., Genin, A.S., Naoura, I., Chabbert-Buffet, N., & Bolze, P.A. (2018). The impact of endometrial thickness changes in patients with simple hyperplasia without atypia.

European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, 224, 75-81. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.032.

13. Bhattacharjee, M., Chakraborty, P., Mukherjee, A., & Mukherjee, S. (2019). Association of PTEN and progesterone receptor expressions in endometrial hyperplasia without atypia and early-stage endometrial adenocarcinoma. *Journal of Mid-life Health,* 10(3), 128DOI: 10.4103/jmh.JMH_47_19.

14. Dall'Agnol, M.A., & Dias, J.A. (2019). Endometrial hyperplasia: A review for clinical practice. *Clinics,* 74, e1189. DOI: 10.6061/clinics/2019/e1189.

15. Khaskhachykh, D.A., Potapov, V.O., & Kukina, H.O. (2019). Dyferentsiyovanyy pidkhid do likuvannya hiperplaziyi endometriyu bez atypiyi u zhinok reproduktyvnoho viku [A differentiated approach to the treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age]. *Aktualni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi – Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology,* 2(24), 149-154. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.2.10935 [in Ukrainian].

16. Huang, W., Liu, X., & Cao, G. (2019). Expression of serum CA-125, HE4, P53, and progesterone in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Oncology Letters,* 17(1), 1229-1234. DOI: 10.3892/ol.2018.9724.

17. Khaskhachykh, D., Potapov, V., & Poslavska, O (2023). Immunohistochemical Features of the Basal Layer of the Endometrium: Morphological Aspects. *J. Gynecol. Women's Health,* 25(4), 556168. DOI: 10.19080/JGWH.2023.25.556168.

18. Kılıç, A., & Gultekin, M. (2019). Management of Endometrial Hyperplasia: Current Practice and Perspective. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde,* 79(12), 1337-1343. DOI: 10.1055/a-1096-5365.

19. Kurman, R.J., & Carcangiu, M.L. (2014). WHO classification of tumors of female reproductive organs. *International Agency for Research on Cancer.* Retrieved from: https://catalog.nlm.nih.gov/discovery/search?vid=01NLM_INST:01NLM_INST&query=lds04,exact,101656343.

20. Khaskhachikh, D., Potapov, V., & Poslavska, O. (2023) Factors of resistance to progestin therapy in endometrial hyperplasia in women. *Morphologia,* 17(1), 56-62. DOI: 10.26641/1997-9665.2023.1.56-62.

21. Doherty, M.T., Sanni, O.B., Coleman, H.G., Cardwell, C.R., McCluggage, W.G., Quinn, D., & McMenamin, U.C. (2020). Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PloS One,* 15(4), e0232231. DOI: 10.1371/journal.pone.0232231

22. Naftalin, J., Hoo, W. L., Nunes, N., Wong, Y. L., Gupta, J. K., & Hickey, M. (2019). Systematic review of the diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology,* 39(3), 321-331. DOI: 10.1080/01443615.2018.1521033.

23. Salker, M.S., Christian, M., & Steel, J.H., (2011). Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure. *Nature Medicine,* 17(11), 1509-1513. DOI: 10.1038/nm.2514.

24. Hromova, O.L., Potapov, V.O., Khaskhachykh, D.A., Fynkova, O.P., Haponova, O.V., & Kukina, H.O. (2021). Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reproductive Endocrinology,* 57, 68-78. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.57.68-78.

25. Khaskhachykh, D., Potapov, V., & Harahulya, I. (2022). Rol biomarkeriv dlya diahnostyky, dyferentsialnoyi diahnostyky i vyboru likuvalnoyi stratehiyi pry hiperplaziyi i raku endometriya u zhinok [The role of biomarkers for diagnosis, differential diagnosis and selection of a treatment strategy for endometrial hyperplasia and cancer in women]. *Grail of Science,* 18-19, 372-385. DOI: 10.36074/grail-of-science.26.08.2022.60 [in Ukrainian].

Отримано 15.06.23
Прийнято до друку 08.08.23
Електронна адреса для листування: docdhas@gmail.com