

# ЕПІГЕНЕТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ РІЗНИХ МОРФОТИПАХ ГІПЕРПЛАЗІЇ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>

## О.Л. ГРОМОВА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-3963-3940

## В.О. ПОТАПОВ

д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро  
ORCID: 0000-0001-7498-7416

## Д.А. ХАСХАЧИХ

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро  
ORCID: 0000-0001-5097-6667

## О.П. ФІНКОВА

генеральний директор КП «Міська клінічна лікарня №9», м. Дніпро  
ORCID: 0000-0001-5150-9200

## О.В. ГАПОНОВА

асистент кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро  
ORCID: 0000-0002-6644-7628

## Г.О. КУКІНА

аспірант кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро  
ORCID: 0000-0002-0745-0632

## К.В. ПЕННЕР

лікар КЗОЗ «Харківський міський клінічний пологовий будинок №7», м. Харків  
ORCID: 0000-0001-8974-4505

## Контакти:

Громова Олександра Леонідівна  
НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедра акушерства і гінекології ПО  
01601, Київ, бул. Т. Шевченка 13  
Тел.: +38 (093) 692 80 98  
email: alex.gynecolog@gmail.com

## ВСТУП

Проблема боротьби з раком ендометрія (РЕ) залишається в центрі уваги гінекологів і онкологів через високу захворюваність та смертність від цього злякисного новоутворення. Канцерогенез є багатоетапним процесом, в ході якого відбуваються епігенетичні зміни, що ведуть до трансформації нормальних клітин ендометрія через ряд проміжних передпухлинних станів, таких як гіперплазія ендометрія, до РЕ [15, 16, 20]. Гіперпластичні стани ендометрія в більшості випадків спричиняють маткові кровотечі, що значно погіршує якість життя жінки [5]. За даними ВООЗ та провідних світових фахівців, більшість випадків РЕ може бути попереджена за умови раннього виявлення передпухлинної патології, визначення її канцерогенного ризику і раціонального лікування [3, 9, 10, 12, 18, 30].

Сучасні генетичні та молекулярні технології сьогодні дозволяють отримати цінну інформацію про індивідуальний для кожної хворої так званий «епігенетичний профіль» ендометрія при різних морфотипах гіперплазії, наблизитись до розуміння біології пухлинного росту та його предикторів, ідентифікувати біомаркери, що сприяють ранньому виявленню канцерогенезу на фоні гіперпластичних процесів, прогнозувати перебіг захворювання й оптимізувати підходи до його лікування та профілактики на підставі таргетного впливу на специфічні епігенетичні мішені [1, 8, 11, 22].

**Метою дослідження** стало визначення проліферативної активності ендометрія при різних морфотипах його гіперплазії на підставі вивчення ключових молекулярних маркерів клітинного циклу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для дослідження ключових молекулярних антигенів клітинного циклу було відібрано 137 морфологічних зразків ендометрія, в тому числі 40 – з нормальним станом ендометрія, 61 – з гіперплазією ендометрія без атипії (НГЕ, неатипова гіперплазія ендометрія), 36 – з гіперплазією ендометрія з атипією (АГЕ, атипова гіперплазія ендометрія), а також 40 зразків з нормальною морфологією у відповідності до I або II фази менструального циклу (МЦ). Матеріал було отримано у 137 жінок пременопаузального віку під час діагностичної біопсії ендометрія з приводу аномальних маткових кровотеч або збільшення товщини ендометрія вище нормативних значень при УЗД.

Слід зазначити, що з 97 жінок з гіперплазією ендометрія у 83 (85,6%) випадках було ізольоване захворювання, в 14 (14,4%) випадках – у поєднанні з лейоміомою матки. 19 (19,5%) жінок раніше приймали різні види комбінованих оральних контрацептивів, припинивши цю контрацепцію не менш ніж за 2 роки до включення у дослідження.

Вік учасниць дослідження коливався від 41 до 50 років, середній вік між групами здорових жінок та хворих на НГЕ або АГЕ суттєво не відрізнявся.

Морфологічні дослідження біопатів ендометрія виконували в сертифікованій за міжнародним стандартом ISO 9001-2000 лабораторії патоморфології й імуногістохімії діагностичного центру ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження ядерних та цитозольних антигенів виконували в парафінових зрізах біологічних зразків ендометрія з використанням моноклональних або поліклональних антитіл виробництва компанії DakoCytomation (Данія), Termo Scientific (США) та системи візуалізації UltraVision LP (Lab Vision) та LSAB2, EnVision (Dako).

Стан проліферації в досліджених тканинах оцінювали за експресією гена циклін D1 та ядерного антигена Ki-67. Циклін D1 спонукає клітину вийти зі стаціонарної G0 фази клітинного циклу і перейти в його синтетичну фазу S (реплікація ДНК), тобто фазу підготовки до мітозу. Ядерний антиген Ki-67 належить до регуляторних білків фази G1-M клітинного циклу. Індекс проліферації на підставі експресії цикліну D1 та Ki-67 обчислювали як відсоток клітин з інтрануклеарною реакцією (незалежно від інтенсивності забарвлення) від загальної кількості клітин за результатами всіх вивчених ділянок у зразках ендометрія [21]. Як додаткові маркери проліферації і диференціювання клітин ендометрія було досліджено експресію цитомембранних глікопротеїнів E-кадгерину та β-катеніну. Позитивна імуногістохімічна реакція із застосуванням моноклональних антитіл до вказаних антигенів дає можливість визначити кількість клітин у стані підготовки до мітозу в тканинах, тобто їхню проліферативну активність, а також стан завершеного диференціювання.

Активність гормонозалежних шляхів проліферації визначали за експресією рецепторів до естрадіолу (ER) та прогестерону (PGR). Оскільки

ER та PGR мають виключно ядерні антигени, при оцінці імунозabarвлення враховували тільки ядерну реакцію (не менш ніж у 10 полях зору при збільшенні  $\times 400$ ) за наступними критеріями: відсутність забарвлення (відсутність експресії), слабке забарвлення (слабка експресія), помірне забарвлення (помірна експресія) та інтенсивне забарвлення (значна експресія). Враховуючи, що клітини з позитивною реакцією на ER і PGR мають значні розбіжності в інтенсивності ІГХ-зabarвлення, ми використовували його середнє значення або Н-індекс, який розраховували за формулою:  $H = (\% \text{ клітин, що слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин із помірно вираженою реакцією} \times 2) + (\% \text{ клітин із інтенсивною реакцією} \times 3)$ .

Значення від 0 до 50 балів за Н-індексом оцінювали як відсутність експресії ER та PGR, від 50 до 100 – як експресію антигенів до рецепторів, яку вважали слабко позитивною; 100 балів та більше – як позитивну експресію [21, 22].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням ліцензійної статистичної програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) [4].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що клітинна проліферація в репродуктивних органах пов'язана головним чином із впливом статевих гормонів на геном, опосередкованим через взаємодію з ядерними ER та PGR, від стану експресії яких залежить формування сигнальної відповіді у вигляді активації клітинного циклу [16, 22, 29, 28, 31].

Результати дослідження експресії ER та PGR демонструє рисунок 1, з якого видно, що в зразках НГЕ показник експресії ER за Н-індексом в епітелії залоз майже не відрізнявся від його значення в нормальному ендометрії в I (проліферативній) фазі МЦ ( $180 \pm 8,3$  і  $193,1 \pm 12,2$  відповідно), але в 1,43 разу перевищував цей показник в II (секреторній) фазі МЦ (відповідно  $180 \pm 8,3$  і  $125,4 \pm 5,7$ ;  $p < 0,05$ ). У стромальних клітинах ендометрія була відзначена подібна картина стану експресії ER, де Н-індекс в зразках НГЕ був практично ідентичним в ендометрії проліферативної фази МЦ ( $170,5 \pm 4,1$  проти  $166 \pm 9,7$  відповідно), але був у 1,39 разу більшим, ніж Н-індекс у стромальних

клітинах нормального ендометрія в секреторну фазу (відповідно  $170,5 \pm 4,1$  і  $122,4 \pm 4,8$ ;  $p < 0,05$ ).

Значення Н-індексу PGR в залозистому епітелії в зразках НГЕ ( $201,7 \pm 11,5$ ) суттєво не відрізнялося від такого в нормальному ендометрії здорових жінок у I фазу МЦ ( $193,2 \pm 12,2$ ) та незначно перевищувало показник Н-індексу PGR в залозистому епітелії ендометрія II фази МЦ ( $178,7 \pm 6,3$ ). Звертає на себе увагу, що експресія PGR за Н-індексом в клітинах строми в зразках НГЕ була в 1,4 разу більшою, ніж в нормальному ендометрії в I фазу МЦ (відповідно  $197,5 \pm 9,3$  і  $140,2 \pm 4,4$ ;  $p < 0,05$ ), та в 1,69 разу більшою, ніж в стромальних клітинах нормального ендометрія в II фазу МЦ (відповідно  $197,5 \pm 9,3$  і  $116,6 \pm 3,1$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, при НГЕ експресія ER як в залозистих, так і в стромальних клітинах відбувалася на рівні рецепторної активності в нормальному ендометрії в проліферативну фазу МЦ, але істотно перевищувала ці показники в нормальному ендометрії II фази МЦ. Така ж тенденція відмічена і щодо експресії PGR в залозистому епітелії НГЕ, але в стромальних клітинах, на відміну від експресії ER, Н-індекс PGR істотно перевищував аналогічні показники нормального ендометрія в обидві фази МЦ.

Навпаки, при АГЕ експресія ER і PGR значно зменшувалася (рис. 1 і 2). Так, в епітелії залоз Н-індекс ER був нижчим в 2,6 разу від показника в нормальному ендометрії I фази МЦ (відповідно  $74,6 \pm$

$3,9$  і  $193,1 \pm 12,2$ ;  $p < 0,036$ ) і в 1,68 разу – від показника в II фазі МЦ здорових жінок (відповідно  $74,6 \pm 3,9$  і  $125,4 \pm 5,7$ ;  $p < 0,05$ ), будучи в 2,4 разу нижчим, ніж при НГЕ (відповідно  $74,6 \pm 3,9$  і  $180 \pm 8,3$ ;  $p < 0,04$ ). Та ще значніша редукція експресії ER була відзначена в клітинах строми, де значення Н-індексу було в 5,5 разів меншим за аналогічний показник у нормальному ендометрії I фази МЦ (відповідно  $30,3 \pm 2,8$  і  $166 \pm 9,7$ ;  $p < 0,002$ ), в 4 рази меншим у порівнянні з нормальним ендометрієм II фази МЦ (відповідно  $30,3 \pm 2,8$  і  $122,4 \pm 4,8$ ;  $p < 0,05$ ) і в 5,6 разів нижчим, ніж при НГЕ (відповідно  $30,3 \pm 2,8$  і  $170,5 \pm 4,1$ ;  $p < 0,002$ ).

Редукції зазнала також експресія PGR, як в залозистому епітелії, так і в стромальних клітинах. В залозистому епітелії Н-індекс PGR був відповідно в 2,7 і 2,5 разу меншим від такого в зразках ендометрія здорових жінок у I фазу МЦ ( $71,1 \pm 2,3$  і  $193,21 \pm 12,2$ ;  $p < 0,04$ ) і II фазу ( $71,1 \pm 2,3$  і  $178,7 \pm 6,3$ ;  $p < 0,045$ ). В клітинах строми Н-індекс PGR був меншим відповідно в 1,7 і в 1,4 разу, ніж у нормальному ендометрії у I фазу МЦ ( $80,6 \pm 1,8$  і  $140,2 \pm 4,4$ ;  $p < 0,05$ ) і в II фазу ( $80,6 \pm 1,8$  і  $116,6 \pm 3,1$ ;  $p < 0,05$ ). Та навіть ще більшій відмінності, ніж у порівнянні з нормальному ендометрієм, були знайдені між експресією PGR при АГЕ та НГЕ (рис. 1 і 3).

Так, Н-індекс PGR в залозах АГЕ був меншим у 2,8 разу в порівнянні з НГЕ (відповідно  $71,1 \pm 2,3$  і  $201,7 \pm 11,5$ ;

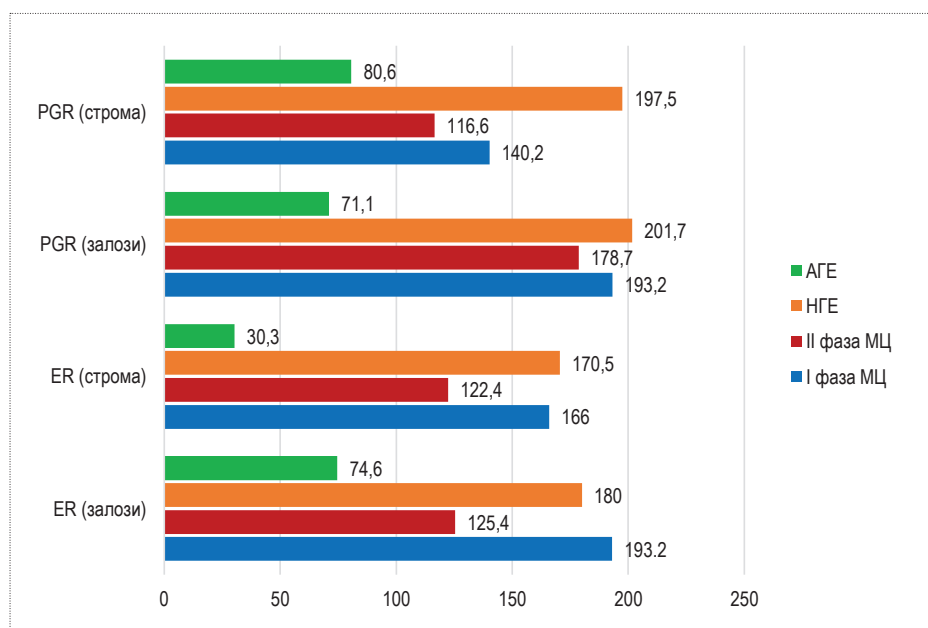
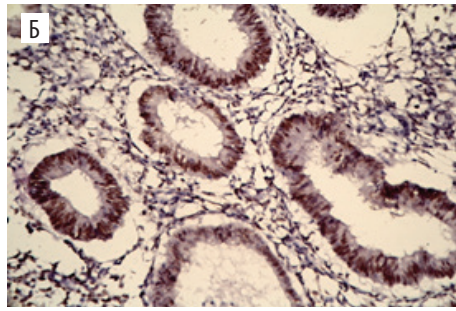
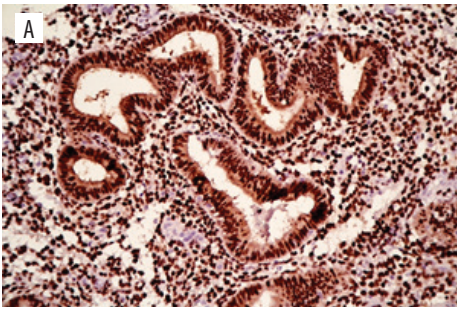
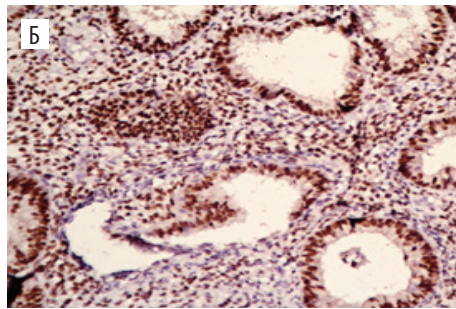
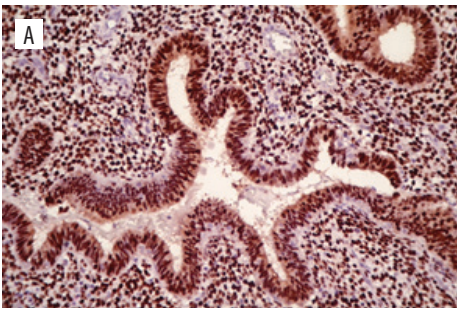


Рисунок 1. Показники експресії ER та PGR в клітинах нормального ендометрія (I і II фази МЦ), неатипової (НГЕ) та атипової (АГЕ) гіперплазії ендометрія, Н-індекс

# ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ



**Рисунок 2 А, Б.** Експресія ER в ядрах епітелію залоз та клітин стромы:  
А – неатипова гіперплазія ендометрія (ER+++);  
Б – атипова гіперплазія ендометрія (ER+).  
Система візуалізації DAKO EnVision, збільшення x 400.



**Рисунок 3 А, Б.** Експресія PGR в ядрах епітелію залоз та клітин стромы:  
А – неатипова гіперплазія ендометрія (PGR+++);  
Б – атипова гіперплазія ендометрія (PGR++).  
Система візуалізації DAKO EnVision, збільшення x 400.

$p < 0,05$ ), а в клітинах стромы – в 2,4 рази ( $80,6 \pm 1,8$  та  $197,5 \pm 9,3$ ;  $p < 0,05$ ). Таким чином, за отриманими результатами експресії ER і PGR в епітелії залоз і клітинах стромы при АГЕ (яку відносять до передракових станів) відбувається істотне зменшення рецептивності клітин, наслідком якої можна очікувати зменшення як промоторного, так і антипроліферативного впливу ендогенних і екзогенних статевих гормонів на клітинні цикли при цьому морфотипі гіперплазії [13, 28, 32].

Останнім часом стало відомо, що промоторний вплив комплексу естроген-ER на клітинну проліферацію здійснюється через ініціацію експресії гена циклін D1 [17, 25, 26]. Як уже згадувалося, циклін D1 змушує клітину вийти зі стаціонарної G0 фази клітинного циклу і перейти в синтетичну S фазу (фазу підготовки до мітозу). Більш загальновідомим маркером проліферації є експресія білка Ki-67, яка присутня на всіх активних стадіях клітинного циклу (G1, S, G2, M) і відсутня в фазі G0.

За отриманими нами даними, при НГЕ розподіл клітин із позитивною ІГХ-реакцією до цикліну D1 був майже

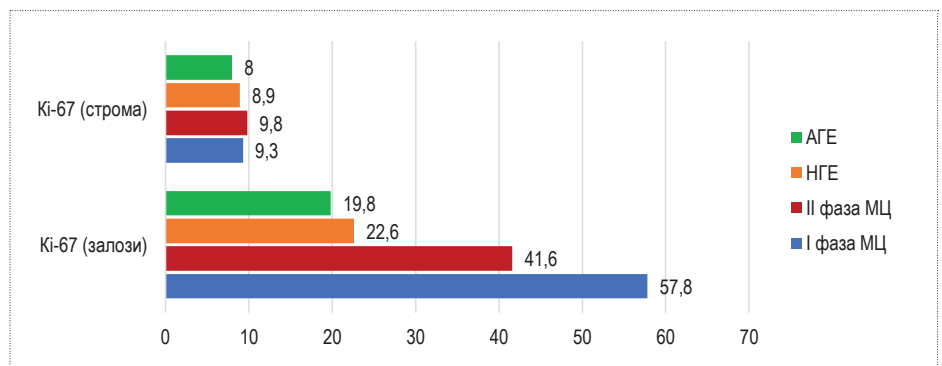
таким, як і в нормальному ендометрії здорових жінок. У стромальних клітинах морфологічних зразків НГЕ експресія цикліну D1 виявлялася лише в поодиноких клітинах, тоді як у залозистому епітелії позитивну ІГХ-реакцію з цикліном D1 було знайдено в 30 (49,2%) з 61 дослідженого зразка, в тому числі в 25 (40,9%) зразках позитивними на циклін D1 були від 10 до 15% клітин, а в 5 (8,2%) зразках – до 25% клітин. При АГЕ ми спостерігали іншу картину. В стромальних клітинах ендометрія позитивна ІГХ-реакція на антиген циклін D1 також у більшості випадків (83,3%) була визначена лише в поодиноких

клітинах. В залозистому епітелії спостерігали позитивне ІГХ-фарбування вже в 31 (86,1%) із 36 досліджених морфологічних зразків ендометрія, в тому числі в 19 (52,7%) з них були позитивними від 40 до 60% клітин, в 12 (33,3%) – від 20 до 25% клітин.

Слід відзначити, що на фоні вище відміченої активації експресії цикліну D1, відповідального за ініціацію проліферації, кількість клітин залозистого епітелію з експресією Ki-67, за отриманими нами даними, при НГЕ і АГЕ є суттєво меншою в порівнянні з нормальним ендометрієм і найменшою при АГЕ (рис. 4).

Як видно з рисунка 4, в досліджених зразках АГЕ експресія Ki-67 в епітелії залоз була нижча відносно середнього значення аналогічного показника в нормальному ендометрії в I фазу МЦ в 2,9 рази (відповідно  $19,8 \pm 1,2\%$  і  $57,8 \pm 3,1\%$ ;  $p < 0,05$ ) і в II фазу МЦ – в 2,1 рази (відповідно  $19,8 \pm 1,2\%$  і  $41,6 \pm 1,7\%$ ;  $p < 0,05$ ). При НГЕ середні значення показника Ki-67 також були істотно меншими відносно нормального ендометрія – в 2,6 рази (відповідно  $22,6 \pm 1,2\%$  і  $57,8 \pm 3,1\%$ ;  $p < 0,05$ ) в I фазу МЦ і в 1,8 рази (відповідно  $22,6 \pm 1,2\%$  і  $41,6 \pm 1,7\%$ ;  $p < 0,05$ ) в II фазу МЦ. Водночас у стромальних клітинах ендометрія ця тенденція була менш помітна, і частота виявлення позитивного забарвлення клітин на антиген Ki-67 суттєво не відрізнялася не тільки між АГЕ ( $8 \pm 0,7\%$ ) і НГЕ ( $8,9 \pm 0,5\%$ ), але й між цими двома морфотипами і нормальним ендометрієм.

Е-кадгерин відіграє ключову роль у підтримці нормальної адгезії в епітеліальних клітинах, стримує їх надмірну проліферацію та пригнічує процеси пухлинного переродження ендометрія шляхом контактного гальмування,



**Рисунок 4.** Показники експресії білка Ki-67 в клітинах нормального ендометрія (I та II фази МЦ), неатипової (НГЕ) та атипової (АГЕ) гіперплазії ендометрія, % позитивних клітин

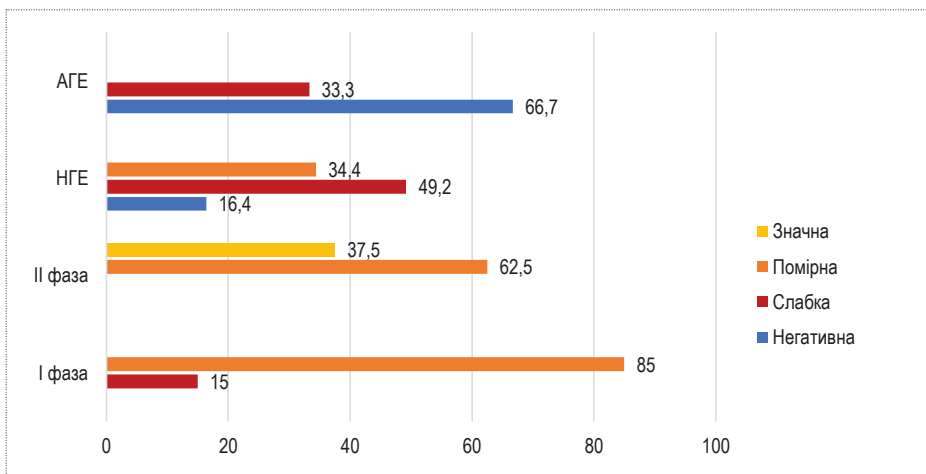


Рисунок 5. Показники експресії Е-кадгерину в клітинах нормального ендометрія (I і II фази МЦ), неатипової (НГЕ) та атипової (АГЕ) гіперплазії ендометрія, % клітин

оскільки при щільному контакті клітин механізми проліферації виключаються. Також було показано, що Е-кадгерин є сигнальним глікопротеїном для нормального диференціювання клітин [7, 16]. Аналіз результатів ІГХ-реакції з Е-кадгерином у залозистому епітелії ендометрія жінок із НГЕ засвідчив, що негативними на цей антиген були 10 (16,4%) морфологічних зразків. В решті 51 (83,6%) випадках нами отримано позитивне ІГХ-фарбування клітин, причому в 30 (49,2%) випадках воно було слабким, а в 21 (34,4%) – помірним. В групі жінок із АГЕ відсутність експресії Е-кадгерину спостерігалась у 24 (66,7%) з 36 досліджених зразків ендометрія, тобто в 2,4 разу частіше, ніж при НГЕ. В інших 12 (33,3%) морфологічних препаратах ІГХ-реакція на цей антиген була слабкою (рис. 5).

На рисунку 5 можна бачити, що епітеліальні клітини в усіх зразках нормального ендометрія в обидві фази МЦ є позитивними щодо експресії глікопротеїну Е-кадгерину. Якщо брати до уваги, що експресія Е-кадгерину притаманна переважно зрілим епітеліальним клітинам ендометрія, які закінчили етап диференціювання і втратили здатність до проліферації, то отримані результати щодо негативного статусу значної кількості зразків до Е-кадгерину при АГЕ найімовірніше свідчать про накопичення клітин із незакінченим морфогенезом, які створюють загрозу канцерогенної трансформації клітин ендометрія. Отже, ІГХ-маркер негативної експресії Е-кадгерину може бути додатковим показником атипового потенціалу ендометрія не тільки при АГЕ,

але і при сумнівних або недостатньо визначених морфотипах ендометрія. Експресію Е-кадгерину в нормальному ендометрії та при різних морфотипах гіперплазії продемонстровано на рисунку 6.

Відомо, що протеїн β-катенін може функціонувати як фактор транскрипції, виступаючи таким чином регулятором клітинного циклу. Одною з голов-

них мішеней β-катеніну є ген циклін D1, внаслідок впливу якого відбувається активація циклінозалежних кіназ (Cdk). В свою чергу останні відповідні за перехід клітинного циклу з пресинтетичної фази (G1) до фази реплікації ДНК (S), тобто до клітинної проліферації [12]. У морфологічних зразках нормального ендометрія негативна ІГХ-реакція щодо β-катеніну нами була відмічена в 32,5% випадків у I фази МЦ і в 35% випадків у II фази. Відповідно вона була слабкою в 50% і 57,5% досліджених зразків, а також помірною та значною переважно в проліферативному ендометрії (17,5% випадків) у порівнянні із секреторним (7,5% випадків) (рис. 7).

Цікаво, що всі 36 досліджених морфологічних зразків АГЕ мали позитивну ІГХ-реакцію на β-катенін, причому в 12 (33,3%) випадках вона була помірною і значною, а в решті 24 (66,7%) – слабкою. Помірна і значна ІГХ-реакція на β-катенін була також виявлена в 40 (65,6%) з 61 дослідженого зразка НГЕ, слабка реакція – в 11 (18%) випадках, а

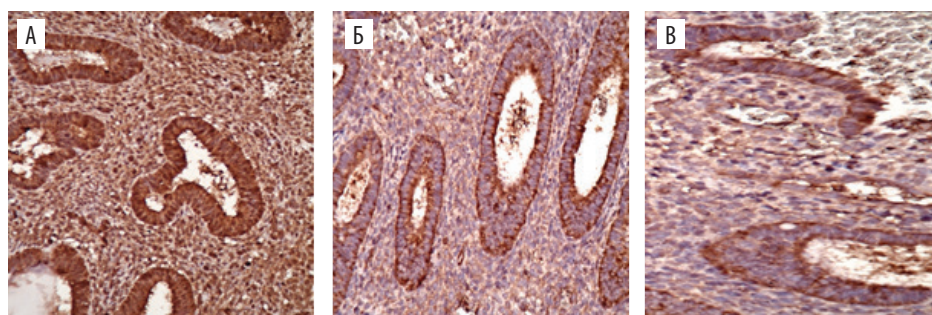


Рисунок 6 А–В. Експресія Е-кадгерину в епітелії залоз: А – незмінений секреторний ендометрій (зразок значної експресії); Б – неатипова гіперплазія ендометрія (зразок помірної експресії); В – атипова гіперплазія ендометрія (зразок слабкої експресії). Система візуалізації DAKO EnVision, збільшення x 400.

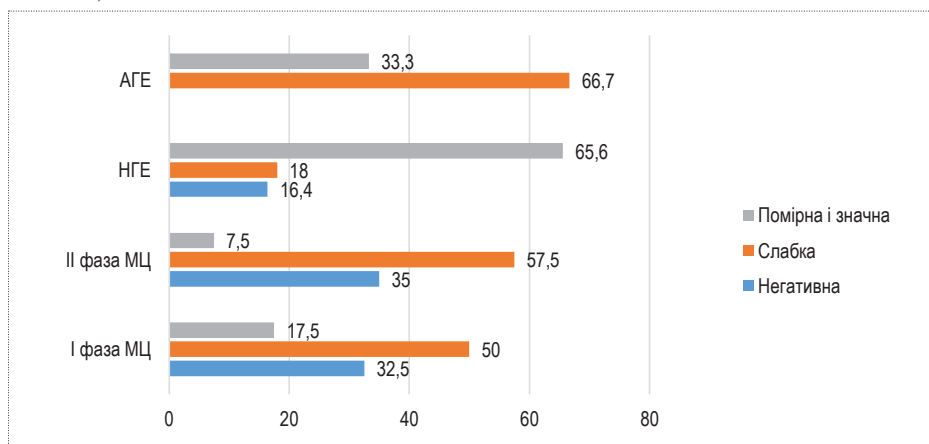


Рисунок 7. Показники експресії β-катеніну в клітинах еутопічного ендометрія (I і II фази МЦ), неатипової (НГЕ) та атипової (АГЕ) гіперплазії ендометрія, % клітин

негативна – в 10 (16,4%). Таким чином, помірна і значна експресія  $\beta$ -катеніну зустрічалася у значній кількості жінок із АГЕ і НГЕ, причому при НГЕ в 1,96 разу частіше, ніж при АГЕ. Навпаки, негативна ІГХ-реакція щодо  $\beta$ -катеніну переважно спостерігалася в нормальному ендометрії.

## ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Процес проліферації і диференціювання клітин ендометрія регулюється статевими гормонами в комплексі з відповідними ядерними рецепторами в зоні регуляції естрогенозалежних генів, а також низкою білків, які утворюють центральну систему контролю за проходженням клітинного циклу [7, 8, 12]. Перехід клітин в різні стадії циклу регулюються сімейством циклінозалежних кіназ у комплексі з відповідними циклінами, один з яких – циклін D1 – відповідає за ініціацію мітозу і просування клітинного циклу від фаз G0 (фаза клітинного спокою) і G1 (пресинтетична фаза) до S-фази (фаза реплікації і сегрегації ДНК). Подальші події клітинного циклу тісно пов'язані з додатковими факторами клітинного оточення, до яких відносяться найбільш вивчені групи білків, відомих як Ki-67, E-кадгерин,  $\beta$ -катенін тощо [2, 19, 26].

Отже, згідно з отриманими в даному дослідженні результатами експресії Ki-67, збільшення пулу клітин ендометрія при НГЕ відбувається не за рахунок підвищення активності мітозу, а внаслідок поступового накопичення клітинного матеріалу в часі, навіть за умови значного пригнічення процесу проліферації клітин. Такий сценарій, імовірно, відбувається при нерегулярних МЦ із затримкою менструації на 2–3 місяці, що часто можна спостерігати в клінічній практиці у жінок в пременопаузі. Водночас значне підвищення експресії цикліну D1, яке не супроводжується адек-

ватною експресією Ki-67, E-кадгерину та  $\beta$ -катеніну і відповідно повноцінною реплікацією і сегрегацією ДНК, може свідчити про появу значної кількості клітин із нестабільним геномом, наслідком чого, на нашу думку, може стати поява клітин ендометрія з атиповим фенотипом, аберантним ростом або злоякісною трансформацією. Ці клітинні події можуть обумовлювати трансформацію доброякісної гіперплазії ендометрія до атиpii [10, 14, 23, 24]. Крім того, відмічені нами розбіжності в показниках ключових ІГХ-маркерів проліферації клітин ендометрія в жінок із НГЕ і АГЕ свідчать, що вказані морфотипи є різними захворюваннями з різним епігенетичним профілем, і це треба враховувати при розробці індивідуальної стратегії лікування таких пацієнток.

Окремо слід зазначити, що досліджені ІГХ-маркери проліферації в клітинах ендометрія суттєво не відрізнялися в жінок, які мали ізольовані морфотипи гіперплазії ендометрія чи в поєднанні з лейоміомою матки. Застосування жінками комбінованих оральних контрацептивів з припиненням контрацепції за 2–3 роки до дослідження також не вплинуло на його результати.

## ВИСНОВОК

Інформація про епігенетичні профілі гіперпластичних процесів ендометрія може бути застосована не тільки для оцінки ризиків прогресу канцерогенезу в клітинах ендометрія на ранніх етапах його розвитку та виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку злоякісного процесу, але й для вибору оптимального засобу впливу на індивідуальний патологічний процес в ендометрії, оцінки успішності терапії, а в ряді випадків – для перегляду терапевтичної стратегії.