

# ГЕСТАГЕНРЕЗИСТЕНТНІ ФОРМИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ. МОЛЕКУЛЯРНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА СТРАТЕГІЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.77.40-46>

## В.О. ПОТАПОВ

д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро  
ORCID: 0000-0001-7498-7416

## Д.А. ХАСХАЧИХ

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро  
ORCID: 0000-0001-5097-6667

## О.Л. ГРОМОВА

д. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-3963-3940

## О.В. ПОСЛАВСЬКА

д. м. н., професорка, завідувачка кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро  
ORCID: 0000-0002-3133-8413

## Г.О. КУКІНА

аспірантка кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро  
ORCID: 0000-0002-0745-0632

## І.С. ГАРАГУЛЯ

к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро  
ORCID: 0000-0003-4981-979X

## Контакти:

Поталов Валентин Олександрович, 49044, Україна, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9  
E-mail: potapov250352@gmail.com

## ВСТУП

Посилена увага клініцистів і дослідників до проблеми гіперплазії ендометрія зумовлена такими небажаними її наслідками, як аномальні маткові кровотечі, безпліддя, ризик малігнізації, особливо в жінок перименопаузального віку [1–8].

З погляду сучасної науки, гіперплазія ендометрія без атипії розглядається як доброякісне захворювання, яке зумовлено порушеннями нормального функціонування внутрішньоклітинних сигналів, що спричинені змінами функції генома, повною або частковою втратою імунного контролю за клітинним мітотичним циклом внаслідок системного впливу на ендометрій різних факторів (гормонального дисбалансу на тлі збоїв у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, гіпоксії і аномального метаболізму, запальних захворювань матки, стресу тощо) [9–15].

Методи лікування гіперплазії ендометрія без атипії обмежені переважно гормональною терапією, першою лінією якої є прогестагени, оскільки доведено, що прогестерон врівноважує мітогенну дію естрогенів на ендометрій. У міжнародних та вітчизняних керівництвах, а також у наукових публікаціях, можна зустріти рекомендації щодо застосування різних медикаментозних аналогів прогестерону, зокрема медроксіпрогестерону ацетату, мікронізованого прогестерону, дидрогестерону або інших пероральних прогестагенів протягом щонайменше 6 місяців, альтернативою яких може бути внутрішньоматкова система з левоноргестрелом 52 мг [16–23]. Водночас ефективність гормональної терапії остаточно не доведена, дедалі частіше стали з'являтися повідомлення про рецидиви або прогресування гіперплазії ендометрія на тлі лікування прогестагенами [24–26], що стає приводом до перегляду стратегії терапії, зокрема й хірургічного видалення матки [27].

Відомо, що ефективність гормонального лікування залежить насамперед від молекулярних характеристик ендометрія, які опосередковують його відповідь на медикаментозну супресію [28–30]. Але традиційні методи діагностики й моніторингу ефективності те-

рапії гіперплазії ендометрія не завжди дають змогу прогнозувати її результати.

Вищезазначене зумовлює актуальність обраного дослідження, метою якого стало оцінювання ступеня патологічних молекулярних змін у клітинах ендометрія, що можуть виступати предикторами визначення індивідуальної стратегії терапії гіперплазії ендометрія без атипії в жінок.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету за науково-дослідною програмою «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики гінекологічної та акушерської патології» (№ держреєстрації 0118u001277) та конкурсною прикладною науково-дослідною темою «Визначення молекулярно-генетичних особливостей передпухлинних станів шийки матки та ендометрія, розробка нових підходів до оцінки ризику їх прогресування та профілактики раку жіночих статевих органів», яка фінансувалась МОЗ України коштом державного бюджету (№ держреєстрації 0122U000745).

Дизайн дослідження та всі діагностично-лікувальні методики, використані в дослідженні, були схвалені комітетом із біоетики вищезазначених установ і відповідали етичним принципам Гельсінської декларації, правилам належної клінічної практики та наявним регуляторним вимогам. Усі пацієнтки, залучені до дослідження, надали письмову інформовану згоду на проведення щодо них діагностичних і лікувальних заходів згідно з наявними галузевими стандартами.

Відповідно до висунутої нами робочої гіпотези, резистентність до наявних засобів терапії та рецидиви захворювання пов'язані з індивідуальними особливостями фенотипу ендометрія в жінок із гіперплазією ендометрія, визначення якого дає змогу науково обґрунтувати оптимальні терапевтичні заходи, а також, суттєво підвищити їхню ефективність.

Для з'ясування цих питань ми обстежили й пролікували (із подальшим спостереженням протягом наступних трьох років) 311 жінок із

діагнозом гіперплазії ендометрія без атипії, які знаходилися на диспансерному обліку в лікувальних закладах міст Київ та Дніпро в період 2016–2024 рр. 54 жінкам із досліджуваної когорти було введено в порожнину матки внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом 52 мг, інші жінки протягом 6 місяців у безперервному режимі отримували оральні прогестагени: 96 жінок – мікронізований прогестерон (200 мг на добу) і 161 жінка – дидрогестерон (20 мг на добу). Середній вік жінок становив  $45,3 \pm 1,2$  року та вірогідно не відрізнявся між вказаними групами.

Критерієм ефективності лікування гіперплазії ендометрія вважалося отримання не менше ніж двох негативних результатів біопсії ендометрія поспіль з інтервалом у 6 місяців, а також відсутність рецидиву захворювання протягом трьох років спостереження.

У всіх пацієнок було проведено стандартні дослідження згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» (Наказ МОЗ України №869 від 05.05.2021 р.) [31].

Гістологічні й імуногістохімічні дослідження біопсійних зразків ендометрія проводилися в лабораторії патоморфології і імуногістохімії Дніпровського державного медичного університету. Активність проліферації і рецептивність клітин ендометрія визначали імуногістохімічними методами за результатами реакції моноклональних антитіл виробництва компаній DakoCytomation (Данія), TermoScientific (США) з внутрішньоклітинними антигенами в морфологічних зразках та використанням системи візуалізації UltraVision LP (LabVision) та LSAB2, EnVision (Dako). Позитивна імуногістохімічна реакція проявлялася як темно-коричневе забарвлення специфічних структур. Фотореєстрація препаратів здійснювалася за допомогою мікроскопу N306 (Японія) із цифровою фотокамерою DM800 (Японія). Оцінювання експресії кожного маркера проводилося індивідуально не менш як в 10 полях зору за збільшення  $\times 400$  з використанням напівкількісного аналізу цифрових зображень (Semi-quantitative Digital Image Analysis) [32].

Як ключові антигени нами обрано наступні:

- маркери транскрипції ДНК і проліферації: кіназозалежний циклін Cdk-D1 (SP4, Abcam), група протеїнів Ki-67 (клон MIB-1, DAKO; клон SP6, LabVision);
- маркер диференціювання клітин: трансмембранний глікопротеїн E-кадгерин (клон NCH-38);
- рецептори до статевих гормонів: рецептори до естрогенів – ER (клон 1D5, DAKO; клон SP1, LabVision) і рецептори до прогестерону – PGR (клон PgR 636, DAKO; клон SP2, LabVision.)

Інтенсивність проліферації ендометрія визначали як відсоток клітин із позитивною інтрануклеарною реакцією з антигенами кіназозалежного цикліну Cdk-D1 та протеїну Ki-67 до загальної кількості клітин всіх вивчених ділянок.

Оцінку експресії трансмембранного глікопротеїну E-кадгерину проводили з визначенням відсотка позитивних клітин до цього антигена залежно від ступеня їхнього забарвлення в імуногістохімічній реакції з моноклональним антитілом за наступними критеріями: відсутність забарв-

лення (відсутність експресії), слабе забарвлення (слабка експресія), помірне забарвлення (помірна експресія) та інтенсивне забарвлення (значна експресія).

Оцінку експресії ER і PGR проводили за інтенсивністю забарвлення внаслідок імуногістохімічної інтрануклеарної реакції в клітинах за градацією від 0 до 3, де 0 свідчив про відсутність інтрануклеарного забарвлення (негативна реакція), 1 – незначне забарвлення (слабка реакція), 2 – помірне забарвлення (помірна реакція), а 3 – інтенсивне забарвлення (значна реакція). Інтегральне значення (H-індекс) розраховували за формулою:  $H = (\% \text{ клітин, що слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин із помірною реакцією} \times 2) + (\% \text{ клітин із інтенсивною реакцією} \times 3)$ . Значення від 0 до 50 балів за H-індексом сприймали як відсутність експресії ER та PR, від 50 до 100 – експресію антигенів до рецепторів вважали слабо позитивною; 100 балів та більше – позитивною.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoftInc, серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проводився за допомогою пара- та непараметричних методів статистики. Критичне значення рівня статистичної значущості під час перевірки усіх нульових гіпотез приймалося як 0,05 (5%) [33].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

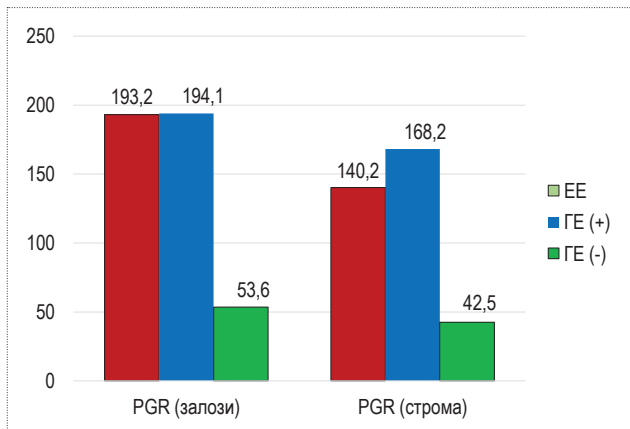
Після закінчення курсу лікування із застосуванням оральних форм мікронізованого прогестерону й дидрогестерону регрес гіперплазії ендометрія без атипії було виявлено відповідно в 73 (75,2%) і 131 (81,4%) жінок, її персистенцію або рецидив було підтверджено відповідно у 23 (23,9%) і 30 (18,6%) жінок. Гістологічне дослідження контрольних зразків ендометрія, отриманих під час пайпель-біопсії через 6 місяців після встановлення в жінок внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом засвідчило регрес гіперплазії ендометрія без атипії в 45 (83,3%) випадках, персистенцію – у 9 (16,7%) жінок.

Як відомо, терапевтичні ефекти ендогенного прогестерону і його фармакологічних аналогів пов'язані з біологічним впливом на прогестеронзалежні гени, які контролюють проліферацію і диференціювання клітин. Цей вплив стає можливим тільки після утворення активного білкового комплексу внаслідок з'єднання прогестерону з відповідним ядерним рецептором (PGR) [34].

Для з'ясування причин відсутності очікуваного терапевтичного ефекту від застосування прогестагенів нами насамперед було проведено вивчення стану експресії PGR у 63 контрольних зразках ендометрія жінок, у яких після лікування не відбулось регресу гіперплазії ендометрія, і в 48 зразках ендометрія жінок, у яких прогестагени сприяли регресу захворювання. У цих жінок також було проведено визначення PGR в морфологічних зразках ендометрія, які було отримано на етапі скринінгу перед початком лікування. Як контрольні аналогічні дослідження виконано в 36 жінок з проліферативним еутопічним ендометрієм (EE).

У жінок із відсутністю ефекту від лікування прогестагенами в 46 (73,02%) досліджених зразках ендометрія була відсутня експресія PGR (показник Н-індексу PGR < 50), в інших 17 (26,98%) зразках виявлена низька їхня експресія (значення Н-індексу PGR від 59 до 100). Середні значення Н-індексу PGR у цій вибірці становили в клітинах залоз  $53,6 \pm 0,8$  і в клітинах строми –  $42,5 \pm 0,6$  (рис. 1).

Навпаки, у зразках ендометрія жінок із регресією гіперплазії ендометрія без атипії на тлі лікування прогестагенами експресія PGR була позитивною в 47 (97,92%) досліджених зразках ендометрія, а середні значення Н-індексу PGR, які склали в клітинах залоз і строми відповідно  $194,1 \pm 4,1$  і  $168,2 \pm 2,1$ , були вірогідно вищими ніж у попередній вибірці ( $p < 0,05$ ).



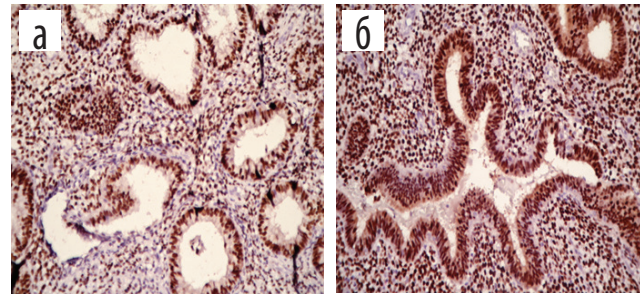
**Рисунок 1.** Показники експресії рецепторів до прогестерону (PGR) у клітинах ендометрія за гестагенрезистентної (GE–), чутливої до прогестагенів (GE+) форм гіперплазії ендометрія без атипії і в еутопічному ендометрії (EE) за Н-індексом

Отже, адекватна експресія PGR є необхідною умовою для реалізації геномного опосередкованого механізму впливу прогестагенів на активність експресії генів, які контролюють проліферацію і сприяють її гальмуванню. Очевидно також, що відсутність регресу гіперплазії ендометрія без атипії під впливом прогестагенів пов'язана з особливостями експресії PGR у гестагенрезистентних хворих.

Приклад низької експресії PGR у клітинах залоз і строми за гестагенрезистентного варіанту гіперплазії ендометрія без атипії (GE–) і високої експресії рецепторів до прогестерону (PGR) в клітинах залоз і строми, чутливої до прогестагенів гіперплазії ендометрія без атипії (GE+), приведено на рисунку 2.

Отже, визначення експресії PGR в ендометрії жінок із гіперплазією ендометрія без атипії перед призначенням лікування дає можливість виділити групу жінок, резистентних до прогестагенів, насамперед передбачити не-ефективність препаратів, а отже, своєчасно визначити інші шляхи терапії.

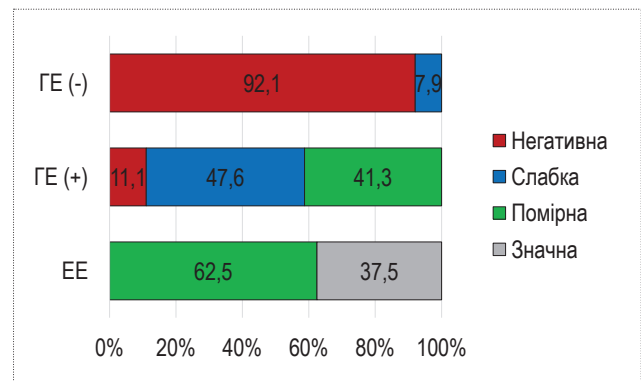
Про відсутність очікуваного ефекту в резистентному до прогестагенів ендометрії свідчила також негативна імуногістохімічна реакція з Е-кадгерином в 58 (92,1%) морфологічних препаратах і слабка його експресія в 5 (7,9%). Як відомо, експресія білків міжклітинної адгезії, до яких належить



**Рисунок 2.** Експресія рецепторів до прогестерону (PGR) в клітинах ендометрія: а) за гестагенрезистентної (GE–) та б) за чутливої до прогестагенів (GE+) форм гіперплазії ендометрія. Імуногістохімічне дослідження,  $\times 400$

трансмембранний глікопротеїн Е-кадгерин, притаманна переважно зрілим диференційованим клітинам, за щільних контактів яких, завдяки Е-кадгерину, виключаються механізми проліферації [35].

Навпаки, у жінок із регресом гіперплазії ендометрія без атипії у 88,9% контрольних зразків ендометрія було визначено помірну або слабку експресію Е-кадгерину (відповідно 41,3 і 47,6%). Хоча цей показник дещо й відрізнявся від EE, він став свідченням впливу прогестагенів на позитивну ремодуляцію ендометрія в жінок з адекватною експресією PGR (рис. 3).



**Рисунок 3.** Відсоток клітин залоз із різним ступенем експресії Е-кадгерину за гестагенрезистентної (GE–), чутливої до прогестагенів (GE+) форм гіперплазії ендометрія без атипії та в еутопічному ендометрії (EE)

Також було з'ясовано, що у жінок з регресом гіперплазії ендометрія без атипії під впливом терапії прогестагенами зменшилася кількість позитивних клітин з експресією протеїну Ki-67, який є загальновідомим маркером проліферації [36–38], порівняно зі значенням цього показника до лікування, як у залозистих клітинах (відповідно  $16,6 \pm 0,6\%$  і  $22,6 \pm 1,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), так і в клітинах строми (відповідно  $6,1 \pm 0,4\%$  і  $8,9 \pm 0,5\%$ ) (табл. 1). Як приклад, на рисунку 4 представлена мікрофотографія зразка ендометрія з експресією протеїну Ki-67 до і після лікування в жінки Н.

Подібну тенденцію на тлі лікування прогестагенами було відзначено і в динаміці експресії кіназозалежного цикліну Cdk-D1, який є ключовим антигеном ініціації клітинної проліферації, через який естрогени здійснюють свій промоторний вплив на ендометрій [39, 40]. Якщо до початку лікування в ендометрії з адекватною експресією PGR кількість клітин, що демонструють позитивну імуногістохімічну реакцію із циклі-

ном Cdk-D1, становила 49,2%, то після лікування таких клітин залишилось лише 16,4% (табл. 1).

Отже, препарати прогестагенів, які були застосовані в лікуванні гіперплазії ендометрія без атипії протягом 6 місяців змінили проліферативний профіль ендометрія, сприяли підвищенню експресії протеїну міжклітинної адгезії E-кадгерину й збільшенню кількості диференційованих клітин, які втратили здатність до проліферації.

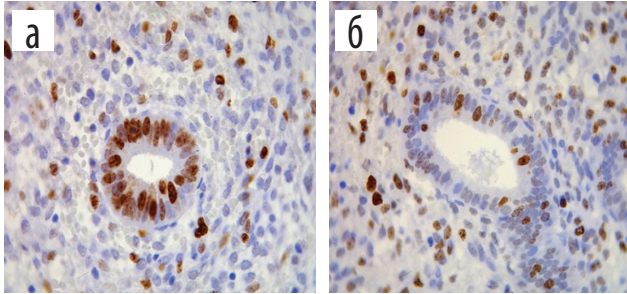


Рисунок 4. Експресія Ki-67 у морфологічному зразку гіперплазії ендометрія без атипії: а) до лікування; б) після лікування прогестагенами. Імуногістохімічне дослідження,  $\times 400$

Слід зазначити, що лікування гіперплазії ендометрія без атипії препаратами прогестагенів не вплинуло суттєво на експресію ER і PGR за інтегрованим показником H-індексу (табл. 1).

Всім жінкам із негативним результатом терапії гіперплазії ендометрія прогестагенами надалі нами було призначено внутрішньом'язові ін'єкції одного з аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону – гозереліну ацетату 3,6 мг (Золадекс®, AstraZeneca) кожні 4 тижні упродовж 6 місяців.

Як відомо, терапевтичний ефект агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону пов'язаний з депривацією синтезу тропних гормонів і гальмуванням синтезу естрадіолу й прогестерону в яєчниках жінки, що обмежує їхній промоторний вплив на проліферацію клітин ендометрія [41, 42].

Особливості вивчених нами клітинних молекулярних маркерів рецептивності й проліферації за гіперплазії ендометрія без атипії після застосування препарату гозереліну ацетату представлено в таблиці 2, дані якої свідчать, що зазначений аналог гонадотропін-рилізінг-гормону суттєво не вплинув на експресію ER і PGR у клітинах залоз у досліджених зразках ендометрія. Але водночас після його застосування в 7,3 раза зменшилась кількість позитивних клітин з експресією кіназозалежного цикліну Cdk-D1, а також на 64,2% зменшилась кількість клітин з експресією протеїну Ki-67 порівняно із застосуванням прогестагенів, які сприяли зменшенню кількості клітин із позитивною імуногістохімічною реакцією на вказаний протеїн лише на 26,5% (табл. 2).

Слід зазначити, що терапія препаратом гозереліну ацетату гіперплазії ендометрія без атипії призводить до гальмування процесу диференціювання клітин ендометрія, оскільки при цьому спостерігалось зменшення в клітинах залоз експресії трансмембранного глікопротеїну E-кадгерину за показником H-індексу з  $62,4 \pm 2,7$  до  $5,4 \pm 0,6$ , який, як відомо, є маркером зрілих диференційованих клітин (табл. 2). Отже, механізм цитопротекторного ефекту агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону пов'язаний із іншими ланками впливу, відмінними від прогестагенів, насамперед із редукцією промоторного впливу як естрадіолу, так і прогестерону на клітинний цикл.

За результатами контрольних гістологічних досліджень ендометрія впродовж 3 років спостереження, ефективність аналогу гонадотропін-рилізінг-гормону – препарату гозереліну ацетату в лікуванні резистентної до прогестагенів форми гіперплазії ендометрія без атипії засвідчена в 45 (93,8%) із 48 учасниць дослідження.

**ВИСНОВКИ**

Під час розгляду питання призначення лікування в жінок із гіперплазією ендометрія без атипії зазвичай пе-

**Таблиця 1.** Експресія клітинних антигенів у залозах до й після лікування прогестагенами гіперплазії ендометрія без атипії (% , H-індекс, M  $\pm$  m)

Маркери	Показник	Гіперплазія ендометрія без атипії		
		До лікування	Після лікування	p
ER	H-індекс	180,0 $\pm$ 8,3	164,2 $\pm$ 8,7	p > 0,05
PGR	H-індекс	194,1 $\pm$ 4,1	182,5 $\pm$ 8,6	p > 0,05
Ki-67	% позитивних клітин	22,6 $\pm$ 1,2	16,6 $\pm$ 0,6	p < 0,05
Cdk-D1	% позитивних клітин	49,2 $\pm$ 1,6%	16,4 $\pm$ 1,1%	p < 0,05
E-кадгерин	H-індекс	62,4 $\pm$ 2,7	115,7 $\pm$ 6.9	p < 0,05

**Таблиця 2.** Експресія клітинних антигенів у залозах до й після лікування препаратом гозереліну ацетату гіперплазії ендометрія без атипії (% , H-індекс, M  $\pm$  m)

Маркери	Показник	Гіперплазія ендометрія без атипії		
		До лікування	Після лікування	p
ER	H-індекс	180,0 $\pm$ 8,3	171,4 $\pm$ 12,3	p > 0,05
PGR	H-індекс	194,1 $\pm$ 4,1	187,3 $\pm$ 11,7	p > 0,05
Ki-67	% позитивних клітин	22,6 $\pm$ 1,2	8,1 $\pm$ 0,2	p < 0,05
Cdk-D1	% позитивних клітин	42,1 $\pm$ 1,6%	6,3 $\pm$ 0,4%	p < 0,05
E-кадгерин	H-індекс	62,4 $\pm$ 2,7	5,4 $\pm$ 0.6	p < 0,05

ревагу віддають прогестагенам, які безпечно можуть застосовуватись тривалий час. Препарати аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону мають перевагу перед прогестагенами щодо антипроліферативного впливу на ендометрій, але їхні небажані побічні ефекти, зокрема поява вазомоторних симптомів медикаментозної менопаузи й ризик остеопорозу, значно погіршують якість життя пацієнток і обмежують термін їхнього застосування. Але як показало проведене дослідження, є об'єктивні підстави для застосування аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону (наприклад, препарату гозереліну ацетату Золадекс®) у жінок, у яких терапія прогестагенами гіперплазії ендометрія без атипії була недостатньо ефективною, а також як першу лінію терапії в жінок із відсутністю або низьким рівнем експресії PGR в клітинах ендометрія на етапі первинного гістологічного скринінгу.

метрія без атипії була недостатньо ефективною, а також як першу лінію терапії в жінок із відсутністю або низьким рівнем експресії PGR в клітинах ендометрія на етапі первинного гістологічного скринінгу.

## Фінансування

Наведені в статті матеріали є фрагментом наукового дослідження, яке фінансувалося МОЗ України коштом Державного бюджету.

## Конфлікт інтересів

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гіперплазія ендометрія. Клінічна настанова, заснована на доказах. [Інтернет]. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, 2021. Доступно на: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021\\_869\\_kn\\_gipendom\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021_869_kn_gipendom_dor.pdf)
2. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 392. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1789–800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025
3. Russo M, Newell JM, Budurlean L, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020 Jun 15;126(12):2775–83. DOI: 10.1002/cncr.32822.
4. Tian Y, Liu Y, Wang G, et al. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Apr 29;101780. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101780.
5. Кузик ЮІ, Чорненка ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. *Здоров'я жінчини* 2018;7 (133):129–33. Kuzyk Yul, Chornenka GM. Hyperplastic processes of the endometrium in women with infertility: comparison of the results of ultrasonographic and pathomorphological studies of the endometrium. *Zdorove zhenschy* 2018;7 (133):129–33.
6. Travaglini A, Raffone A, Saccone G, et al. Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 300:1147–54.
7. Sattanakho P, Kleebkaow P, Sangkomkumhang U, et al. Rate of significant endometrial pathology in women at low risk for endometrial hyperplasia or cancer presenting with abnormal uterine bleeding. *Pragmat. Obs. Res.* 2020; 11:13–8. DOI: 110.2147/POR.S240930.
8. Giannella L, Cerami LB, Setti T, et al. Prediction of endometrial hyperplasia and cancer among premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 8598152. DOI: 10.1155/2019/8598152.
9. Запорожан ВМ, Фетеску СА. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивна ендокринологія.* 2015; 1:15–8. Zaporozhan VM, Fetescu SA. Immuno-morphological features of the development of endometrial hyperplastic processes. *Reproductive Endocrinology.* 2015; 1:15–8. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.21.15-18>
10. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Тутченко ТН. Гіперпластическіе процессы эндометрия: что нового? *Репродуктивна ендокринологія.* 2015; 5 (25):7–13. Tatarchuk TF, Kalugina LV, Tutchenko TN. Hyperplastic processes of the endometrium: what is new? *Reproductive endocrinology.* 2015;5 (25):7–13. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.25.7-13>
11. Весіч ТЛ, Тучейна ІО, Гузь ІА, Благовещенський РЄ. Біомолекулярні маркери в патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Міжнародний медичний журнал.* 2019; (1):52–7. Vesich TL, Tucheina IO, Guz IA, Blagoveshchensky RE. Biomolecular markers in the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. *International Medical Journal.* 2019; (1):52–7.
12. Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Frontiers in oncology* 2019;9:744. DOI: 10.3389/fonc.2019.00744.
13. Hutt S, Tailor A, Ellis P, et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019 Mar;58(3):342–52. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1540886.
14. Shapoval Yu.S. State of cellular and humoral systemic immunity in women of reproductive age under the development of proliferative processes in the endometrium of the uterus and breast glands. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science».* 2022;3(48):21–6. DOI: 10.15587/2519-4798.2022.257621
15. Stoenescu VE, Niculescu M, Novac L, et al. Immunohistochemical reaction of the glandular epithelium in endometrial hyperplasia compared to endometrial carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(3):791–800.
16. Travaglini A, Raffone A, Saccone G, et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019 Sep;98(9):1086–99. DOI: 10.1111/aogs.13587
17. Uysal G, Acmaz G, Madendag Y, et al. The efficacy of dienogest in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018; 83(2):151–5. DOI: 10.1159/000477618
18. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Ретроспективний аналіз ефективності лікування неатипової гіперплазії ендометрія у безплідних жінок. *Вісник морської медицини.* 2019;2(83):36–42. Nosenko O M, Yurchenko S V. Retrospective analysis of the effectiveness of treatment of atypical endometrial hyperplasia in infertile women. *Bulletin of Marine Medicine.* 2019;2(83):36–42. DOI /10.5281/zenodo.3267326
19. Patel MV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Wira CR. Medroxyprogesterone acetate inhibits wound closure of human endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts in vitro. *Sci Rep.* 2021;11(1):23246. DOI: 10.1038/s41598-021-02681-6.
20. Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbush EF, et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod. Sci.* 2016 Apr;23(4):448–54.

21. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 6;9:CD012658. DOI: 10.1002/14651858.CD012658.
22. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:469–78. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.03.037
23. El Behery MM, Saleh HS, Ibrahim MA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci*. 2015 Mar; 22(3):329–34. DOI: 10.1177/1933719114542014.
24. Корниенко С.М. Факторы риска рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;2 (34):28–31. Kornienko S.M. Risk factors for recurrence of endometrial hyperplastic processes in women of late reproductive and premenopausal age. *Reproductive Endocrinology*. 2017;2 (34):28–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.28-31>]
25. Корниенко С.М. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок в пізньому репродуктивному і перименопаузальному періоді: що впливає на рецидиви. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017; 2 (72):39–47. Kornienko SM. Hyperplastic processes of the endometrium in women in the late reproductive and premenopausal period: what affects relapses. *Bulletin of social hygiene and health care organizations of Ukraine*. 2017; 2(72):39–47. DOI: 10.11603/1681-2786.2017.2.8106
26. Li X, Feng Y, Lin JF, et al. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 2014;21(1):2. DOI:10.1186/1423-0127-21-2
27. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 222:171–175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.026
28. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, et al. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019 Jun;126(7):936–943. DOI: 10.1111/1471-0528.15579
29. Sletten ET, Smaglyukova N, Ørbo A, Sager G. Expression of nuclear progesterone receptors (nPRs), membrane progesterone receptors (mPRs) and progesterone receptor membrane components (PGRMCs) in the human endometrium after 6 months levonorgestrel low dose intrauterine therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2020; 202: 105701. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105701.
30. Grimm SL, Hartig SM, Edwards DP. Progesterone receptor signaling mechanisms. *J Mol Biol*. 2016 Sep 25;428(19):3831–49. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.06.020.
31. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія». Наказ МОЗ України №869 від 5.05.2021. [Інтернет] Державний експертний центр України. 2021. Доступно: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021\\_869\\_ukpmd\\_gipendom\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021_869_ukpmd_gipendom_dor.pdf) Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care “Endometrial hyperplasia”. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 869 dated 05.05.2021. [Internet]. State Expert Center of Ukraine. 2021. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021\\_869\\_ukpmd\\_gipendom\\_dor.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/05/2021_869_ukpmd_gipendom_dor.pdf)
32. Багрії ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Новая Книга, 2016. 328 с. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Hryshchuk MI. Methods of morphological research. Vinnytsia: Novaya Knuga, 2016. 328 p.
33. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: МИЦ «Мединформ», 2018. 579 с. Antonov MY. Mathematical processing and analysis of medical and biological data. Kyiv: Medical Center «Medinform», 2018. 579 p.
34. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Ørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(7):936–43. DOI:10.1111/1471-0528.15579
35. Туманский ВА, Чепец АВ. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии молекул клеточной адгезии Е-кадгерина и β-катенина в инвазивной эндометриодной аденокарциноме матки. *Патология* 2015. 2 (34):75–80. Tumansky VA, Chepets AV. Immunohistochemical characteristics of the expression of cell adhesion molecules E-cadherin and β-catenin in invasive endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Pathology* 2015. 2 (34):75–80.
36. Shevra CR, Ghosh A, Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Postgrad Med* 2015;61(1):15–20.
37. Masjeed NMA, Khandeparkar SGS, Joshi AR, et al. Immunohistochemical Study of ER, PR, Ki67 and p53 in endometrial hyperplasias and endometrial carcinomas. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(8):31–4. DOI: 10.7860/JCDR/2017/28750.10475
38. Arjunan A, Nilavu J, Thiriveni-Balajji GS, Praba V. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in cyclical endometrium and in endometrial hyperplasia – an analysis. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(4):43–49. DOI: 10.1007/s12663-015-0766-5.
39. Sangwan K, Garg M, Pathak N, Bhart L. Expression of Cyclin D1 in Hyperplasia and Carcinoma of Endometrium and Its Correlation with Histologic Grade, Tumor Type, and Clinicopathological Feat. *Journal of Laboratory Physicians*. 2020;12(3):165–70. DOI: 10.1055/s-0040-1721150
40. Shawana S, Kehar SI, Masood S, Aamir I. Immunoeexpression of cyclin D1 and PTEN in various endometrial pathologies. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016;26(4):277–82
41. Zhou H, Cao D, Yang J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia in young women. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul;27(6):1178–1182. DOI: 10.1097/IGC
42. Chandra V, Kim J, Benbrook D, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):e8 DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8

## ГЕСТАГЕНРЕЗИСТЕНТНІ ФОРМИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ. МОЛЕКУЛЯРНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА СТРАТЕГІЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

**В.О. Потапов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

**Д.А. Хасхачих**, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

**О.Л. Громова**, д. мед. н., доцентка кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**О.В. Пославська**, д. м. н., професорка, завідувачка кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

**Г.О. Кукіна**, аспірантка кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

**І.С. Гарагуля**, к. мед. н., доцентка кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

**Обґрунтування.** У статті обговорюються питання діагностики та лікування гестагенрезистентних форм гіперплазії ендометрія без атипії, що є актуальними сьогодні у зв'язку із численними негативними наслідками для жінок, а саме аномальними матковими кровотечами, безпліддям, ризиком малігнізації.

**Мета дослідження:** оцінювання ступеня патологічних молекулярних змін у клітинах ендометрія, які можуть виступати предикторами визначення індивідуальної стратегії терапії гіперплазії ендометрія без атипії в жінок.

**Матеріали та методи.** 311 жінок із гістологічним діагнозом гіперплазії ендометрія без атипії було проліковано із застосуванням різних форм прогестагенів протягом 6 місяців у безперервному режимі.

Відсутність регресу гіперплазії ендометрія без атипії або його рецидив упродовж наступних 3 років діагностовано у 23 (23,9%) із 96 жінок після терапії мікронізованим прогестероном у дозі 200 мг/добу, у 30 (18,6%) із 161 жінки, які отримували щодня 20 мг дидрогестерону й у 9 (16,7%) із 54 жінок, яким як терапію було введено внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом.

Для з'ясування причини такої ситуації було досліджено за допомогою імуногістохімічних методів у первинних і контрольних після лікування морфологічних зразках ендометрія експресію рецепторів до естрогенів і рецепторів до прогестерону (PGR), кіназозалежного цикліну Cdk-D1, протеїну Ki-67, глікопротеїну E-кадгерину. Було розглянуто 63 зразки ендометрія з негативним і 48 зразків із позитивним результатом терапії прогестагенами.

**Результати.** Встановлено, що в 73,02% жінок із негативним результатом терапії прогестагенами в досліджених зразках ендометрія була відсутня експресія PGR (показник H-індексу PGR < 50), в інших 26,98% зразків виявлена низька їхня експресія, як у залозах, так і стромі (H-індекс відповідно  $53,6 \pm 0,8$  і  $42,5 \pm 0,6$ ). Навпаки, у зразках ендометрія жінок із регресією гіперплазії ендометрія без атипії на тлі лікування прогестагенами експресія PGR була позитивною в 97,92% випадків, а середні значення H-індексу PGR, які становили в клітинах залоз і стромі відповідно  $194,1 \pm 4,1$  і  $168,2 \pm 2,1$ , були вірогідно вищими, ніж у попередній вибірці ( $p < 0,05$ ).

Отже, адекватна рецептивність є необхідною умовою для реалізації геномного опосередкованого механізму впливу прогестагенів на активність генів, які контролюють проліферацію і сприяють її гальмуванню. Автори вважають, що відсутність регресу гіперплазії ендометрія під впливом прогестагенів, імовірно, пов'язана з особливостями експресії PGR у гестагенрезистентних хворих. Після призначення таким жінкам на наступні шість місяців аналога гонадотропін-рилізінг-гормону гозереліну ацетату (Золадекс®, AstraZeneca) у 93,8% випадків відбувся регрес гіперплазії ендометрія. На молекулярному рівні було відзначено зменшення в 7,3 раза кількості клітин залоз з експресією цикліну Cdk-D1 і на 64,2% – з експресією протеїну Ki-67.

**Висновки.** Дослідження засвідчило, що є об'єктивні підстави для застосування аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону в жінок із гіперплазією ендометрія без атипії, у яких терапія прогестагенами була недостатньо ефективною, а також як першу лінію терапії в жінок із низькою експресією PGR у клітинах залоз на етапі первинного гістологічного скринінгу.

**Ключові слова:** гестагенрезистентні форми гіперплазії ендометрія без атипії, діагностика, рецептори до естрогенів, рецептори до прогестерону, маркери проліферації і диференціювання клітин Cdk-D1, Ki-67, глікопротеїн E-кадгерин, патогенетична терапія, аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону.

## PROGESTOGEN-RESISTANT FORMS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA WITHOUT ATYPIA. MOLECULAR DIAGNOSTIC CRITERIA AND PATHOGENETIC THERAPY STRATEGY

**V.A. Potapov**, MD, professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology Dnipro State Medical University, Dnipro

**D.A. Khaskhachykh**, MD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Dnipro State Medical University, Dnipro

**A.L. Gromova**, MD, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology and Neonatal Postgraduate Education, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**O.V. Poslavskaya**, MD, professor, head of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology Dnipro State Medical University, Dnipro

**G.O. Kukina**, postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Dnipro State Medical University, Dnipro

**I.S. Garagulya**, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Dnipro State Medical University, Dnipro

**Background. Justification.** The article discusses the issues of diagnosis and treatment of progestogen-resistant forms of endometrial hyperplasia without atypia, which are relevant today due to numerous negative consequences for women, namely abnormal uterine bleeding, infertility, and the risk of malignancy.

**Objective of the study:** Assessment of the degree of pathological molecular changes in endometrial cells, which may act as predictors for determining an individual treatment strategy for endometrial hyperplasia without atypia in women

**Materials and methods.** 311 women with a histological diagnosis of endometrial hyperplasia without atypia were treated with various forms of progestogens for 6 months in a continuous mode.

**Results.** The absence of regression of endometrial hyperplasia without atypia or its recurrence over the next 3 years was diagnosed in 23 (23.9%) of 96 women after therapy with micronized progesterone at a dose of 200 mg/day, in 30 (18.6%) of 161 women who received 20 mg of dydrogesterone daily and in 9 (16.7%) of 54 women who received an intrauterine system with levonorgestrel as therapy. To clarify the reason for this circumstance, the expression of estrogen receptors and progesterone receptors (PGR), kinase-dependent cyclin Cdk-D1, Ki-67 protein, and glycoprotein E-cadherin was studied by immunohistochemical methods in primary and control morphological samples of the endometrium after treatment. 63 endometrial samples with negative and 48 samples with positive results of progestogen therapy were studied. It was found that in 73.02% of women with negative results of progestogen therapy, the expression of PGR was absent in the studied endometrial samples (H-index PGR < 50), in the remaining 26.98% of samples their low expression was found, both in the glands and in the stroma (H-index  $53.6 \pm 0.8$  and  $42.5 \pm 0.6$ , respectively). On the contrary, in endometrial samples of women with regression of endometrial hyperplasia without atypia against the background of treatment with progestogens, the expression of PGR was positive in 97.92% of cases, and the average values of the PGR H-index, which were  $194.1 \pm 4.1$  and  $168.2 \pm 2.1$  in glandular and stroma cells, respectively, were significantly higher than in the previous sample ( $p < 0.05$ ).

Therefore, adequate receptivity is a necessary condition for the implementation of the genomic-mediated mechanism of the influence of progestogens on the activity of genes that control proliferation and contribute to its inhibition. The authors believe that the lack of regression of endometrial hyperplasia under the influence of progestogens is probably associated with the features of the expression of PGR in progestogen-resistant patients. After the appointment of the gonadotropin-releasing hormone analogue goserelin acetate (Zoladex®, AstraZeneca) to such women for the next six months, regression of endometrial hyperplasia occurred in 93.8% of cases. At the molecular level, a 7.3-fold decrease in the number of glandular cells expressing cyclin Cdk-D1 and a 64.2% decrease in the expression of the Ki-67 protein was noted.

**Conclusions.** The study showed that there are objective grounds for the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women with endometrial hyperplasia without atypia, in whom progestogen therapy was insufficiently effective, as well as as a first-line therapy in women with low expression of PGR in glandular cells at the stage of primary histological screening.

**Keywords:** progestogen-resistant forms of endometrial hyperplasia without atypia, diagnostics, estrogen receptors, progesterone receptors, markers of cell proliferation and differentiation Cdk-D1, Ki-67, glycoprotein E-cadherin, pathogenetic therapy, gonadotropin-releasing hormone analogues.