



## ДО ПИТАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОМЕТРІОЗУ



### Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., голов. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

### Н.В. КОВАЛЕНКО

лікар гінекологічного відділення Київської міської лікарні №9

### І.П. МАНОЛЯК

мол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Контакти:

Захаренко Наталя Феофанівна  
ДУ «ПАГ НАМН України»,  
відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
тел.: +38 (044) 483 80 67  
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

### ВСТУП

Ендометріоз – це захворювання, яке характеризується агресивним розвитком і ростом ендометріюїдних новоутворень.

Ключові поняття щодо ендометріозу: ендометріоз не прогресує і навіть зникає при вагітності, згасає та не рецидує в постменопаузі, однак призначення гормонозамісної терапії може сприяти розвитку ендометріозу у певного контингенту пацієнток. Все це є підтвердженням гормонозалежного характеру патогенезу захворювання. Однак нами відзначено розвиток ендометріюїдних гетеротопій навіть на фоні гіпоестрогенних станів. Крім того, нами з'ясовано, що гормональний вплив на гетеротопічну тканину є обмеженим, і це також підтверджено низкою досліджень [2, 3, 7]. У зв'язку з цим призначення гормональної терапії не завжди є патогенетично обґрунтованим. Нашими дослідженнями виявлено, що навколо вогнищевих та вузлових форм аденоміозу завжди формується гіперплазія гладком'язової тканини і досить часто розвивається міома матки. Нині доведена роль інших, раніше невідомих факторів в генезі ендометріозу, а саме: порушення процесів апоптозу, проліферації, неоангіогенезу та строמוутворення.

### АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Традиційно вважалося, що основна роль у розвитку гіперплазії та гіперпроліферативних процесів належить незбалансованій естрогенній стимуляції [1]. Однак існують дані щодо розвитку гіперпроліферативних процесів на фоні відсутності порушень гормонального гомеостазу [2, 8]. Це є свідченням існування й інших механізмів формування гіперпроліферативних процесів при ендометріозі, пов'язаних із локальним порушенням клітинної проліферації і місцевими змінами тканинного обміну.

Вивчення молекулярних механізмів розвитку гіперпластичних процесів є однією зі сфер молекулярної медицини, які розвиваються найбільш динамічно.

Протягом останніх років у зв'язку з розвитком молекулярної біології, біотехнології та генної інженерії спостерігається значний прогрес у дослідженні механізмів керування експресією генів, які задіяні в різних фізіологічних і патологічних процесах людського організму. Розуміння ключових молекулярних механізмів патогенезу проліферативних захворювань у подальшому може сприяти формуванню базових критеріїв вибору лікар-

ських засобів, що мають цілеспрямовану дію на патологічно змінені клітини-мішені.

При моделюванні ендометріозу в експерименті його розвиток тісно пов'язаний із накопиченням у гетеротопній тканині епідермального та інсуліноподібного факторів росту і фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor, TNF) [8]. Одночасно згадані фактори росту впливають на утворення спайок. Окрім цих факторів, клітинна проліферація контролюється також протоонкогенами, які утворюються внаслідок мутацій, транслокацій і ампліфікацій клітинних генів, що в подальшому спричиняє зміни клітинного росту. Активаторами проліферації є ген Ki-67, що кодує ядерний білок, який бере участь у клітинних мітозах, а також ген c-myc, який регулює вступ клітини з фази G1 (пресинтетичної) у фазу S (синтетичну) [9, 14]. Вогнища ендометріозу, ендометріодні кісти та ендометріодний рак яєчників характеризуються високою експресією протоонкогенів c-myc, c-fos, c-bcl, яка значно зростає при злякисному процесі.

З іншого боку, в геномі клітин присутні гени, які, навпаки, пригнічують проліферацію клітин і обумовлюють антионкогенний ефект. Втрата таких генів може призводити до розвитку раку. Найбільш дослідженими антионкогенами є p53 і Rb (retinoblastoma gene). У 1995 році ген-супресор p53 було названо молекулою [3, 9]. Регуляція клітинної проліферації шляхом дії p53 здійснюється за рахунок активації цим геном апоптозу. Ген p53 подовжує пресинаптичну фазу (G1) і відновлює ушкоджену ДНК. Якщо клітина не встигає під час цієї фази пройти репарацію, p53 індукує апоптоз, і клітина ліквідується. Апоптоз – це генетично запрограмована смерть клітини в живому організмі, порушення цього процесу має значення для канцерогенезу на всіх його стадіях. На стадії ініціації пухлинного росту клітини, що змінені внаслідок мутації, гинуть, і пухлина не розвивається. На стадіях розвитку ріст пухлини також обмежується внаслідок апоптозу. Механізм апоптозу, який сформувався в процесі еволюції з появою багатоклітинних організмів, є глибоко фізіологічним, оскільки він спрямований на збереження генетично обумовленої кількості клітин, стабілізацію кордонів між сусідніми тканинами (ендометрій – міометрій), запобігання накопиченню і переносу патологічно зміненої ДНК в інші клітини. Пригнічення апоптозу призводить до утворення гіперпластичних, гіперпроліферативних і пухлинних захворювань.

Процес проліферації є діаметрально протилежним апоптозу. Складні молекулярні взаємодії між онкобілками та антионкогенами обумовлюють рівновагу між проліферацією та апоптозом.

Регуляторами апоптозу на рівні організму є гормони, дія яких на клітинному та молекулярному рівні є опосередкованою у зв'язку з ефектом цитокінів, інтерлейкінів, факторів росту й онкопротеїнами (табл. 1).

Початок розвитку ендометріозу пов'язаний із наявністю менструального циклу, під час якого в клітинах ендометрія значно виражена експресія генів індукторів та інгібіторів апоптозу. Під час фази проліферації і ранньої секреції рівень апоптозу низький, що має глибокий фізіологічний зміст. На пізній стадії проліферації експресія інгібітора апоптозу максимально знижується (ген-інгібітор bcl-2), що

ТАБЛИЦЯ 1. ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА АПОПТОЗ

Апоптоз	
Індуктори	Інгібітори
Ген Fas/Apo1	Гени родини bcl-2
Фактор некрозу пухлин	Підвищення рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів
Ген-супресор p53	Невпорядкована секреція фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів
	Нагромадження факторів соматичної мутації клітин
	Старіння організму
	Порушення метаболізму (оксидантний стрес)

посилює апоптичну самоліквідацію ушкоджених, біологічно непотрібних та/або заражених вірусом клітин ендометрія. Апоптоз як фізіологічний процес має захисний характер [2, 3, 9].

Встановлено, що у багатьох ендометріодних гетеротопіях кількість естрогенних і прогестеронових рецепторів є вірогідно нижчою порівняно з ендометрієм, а рівень рецепції зменшується при віддаленні ендометріодного вогнища від матки [8]. Крім того, виявлено, що рівень рецепції не відрізняється між пацієнтками, які отримували гормонотерапію, та тими, які її не одержували. Це підтверджує той факт, що вплив гормонів на клітинні елементи ендометріозу є вторинним і обумовлений проліферативним потенціалом та диференціюванням самої клітини [8].

Враховуючи недостатню ефективність гормонального лікування гіперпроліферативних процесів у певного контингенту пацієнток, а також протипоказання та побічні ефекти гормонотерапії, перспективним є пошук препаратів, що чинять цілеспрямовану дію на молекулярні механізми розвитку даної патології і водночас позбавлені негативних реакцій.

Численні дослідження останніх років присвячені фітонутрієнтам – речовинам рослинного походження, що мають здатність блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми і ядра клітин-мішеней, тим самим модулюючи сигнальні каскади як на білковому, так і на транскрипційному рівні. Серед фітонутрієнтів заслуговує на увагу індол-3-карбінол, що міститься у рослинах родини хрестоцвітних (*Cruciferae*).

За даними рандомізованих досліджень [5, 13], індол-3-карбінол і його основний метаболіт диіндолілметан (diindolylmethane) модулюють декілька факторів ядерної транскрипції та спричиняють різноманітні біологічні і біохімічні ефекти, а саме антиоксидантні, хіміопреventивні, антипроліферативні та антиагрегаційні. Індол-3-карбінол є потужним антиоксидантом, що захищає ДНК та інші клітинні структури. Він також має виражену хіміопреventивну активність і стимулює продукцію ферментів детоксикації, які мають захист проти канцерогенного ефекту пестицидів та інших токсинів.

Протипухлинний ефект індол-3-карбінолу і його метаболіту диіндолілметану є результатом таких властивостей: індукція ферментів, що метаболізують канцерогени, стимуляція відновлення ДНК, індукція клітинного арешту G1 та апоптозу. Індол-3-карбінол блокує естро-



Індол-3-карбінол і його основний метаболіт дііндолілметан (diindolylmethane) модулюють декілька факторів ядерної транскрипції та спричиняють різноманітні біологічні і біохімічні ефекти, а саме антиоксидантні, хіміопревентивні, антипроліферативні та антиагрегаційні. Індол-3-карбінол є потужним антиоксидантом, що захищає ДНК та інші клітинні структури. Він також має виражену хіміопревентивну активність і стимулює продукцію ферментів детоксикації, які мають захист проти канцерогенного ефекту пестицидів та інших токсинів

генні рецептори на мембранах молочних залоз та інших клітин, зменшуючи ризик раку [6, 7, 10], збільшує співвідношення 2-гідроксиестрона до 16  $\alpha$ -гідроксиестрона та інгібує утворення 4-гідроксиестрона (шляхом 4-гідроксилювання естрадіолу). Це є сприятливим ефектом індол-3-карбінолу, оскільки 16  $\alpha$ -гідроксиестрон і 4-гідроксиестрон мають канцерогенні властивості. Дослідження на тваринах продемонстрували, що індол-3-карбінол зменшує канцерогенний ефект афлатоксинів [9, 12]. Індол-3-карбінол та його метаболіт дііндолілметан також регулюють функцію генів, які контролюють клітинний цикл, клітинну проліферацію і сигнальну трансдукцію [7].

Крім того, декілька досліджень продемонстрували позитивний вплив індол-3-карбінолу на синтез ліпідів та агрегацію тромбоцитів [10].

Останнє десятиріччя також характеризується активним застосуванням похідних зеленого чаю з метою профілактики гіперпроліферативних процесів в організмі людини, зокрема, його високоактивного катехіна епігалокатехіна-3-галата.

Ще в 90-х роках минулого століття низка епідеміологічних досліджень показала, що люди, які щодня випивають декілька чашок зеленого чаю, мають нижчий рівень онкозахворюваності [4].

Певними дослідженнями був доведений позитивний вплив епігалокатехіна-3-галата на ряд патологічних процесів, що розвиваються при пухлинному рості, зокрема, при ендометріозі [11, 15]. А саме: блокування неангіогенезу; пригнічення матричних металопротеїназ, які залучаються до деградації позаклітинного матриксу; посилення апоптозу пухлинних клітин за рахунок збільшення прооксидантної активації; стимулювання фагоцитозу; протизапальний вплив внаслідок пригнічення активності циклооксигенази 2-го типу та простагландинів.

Враховуючи все вищезазначене, ми вирішили застосувати препарат Епігалін, що поєднує в одній капсулі 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехіна-3-галата, у пацієнок із ендометріозом.

**Метою даної роботи** стало покращення якості антипроліферативного лікування при ендометріозі з урахуванням клініко-морфологічних та імуногістохімічних даних. Для досягнення цієї мети були сформовані наступні завдання:

1. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні механізми проліферації, апоптозу, неангіогенезу і тканинного ремоделювання у пацієнок із різними формами ендометріозу.

2. Оцінити зв'язок морфологічних змін та показників проліферативної активності (ядерний антиген проліферуючих клітин [proliferating cell nuclear antigen, PCNA], карциноембріональний антиген [carcinoembryonic antigen, CEA]), апоптозу (CEA, p53), маркера мітозів (Ki-57), маркера гладком'язового росту (панцитокератину), компонентів екстрацелюлярного матриксу – матричних металопротеїназ (matrix metalloproteinases, MMP) та факторів росту і цитокінів (TNF, інтерлейкінів [IL] 2-го та 6-го типів).

3. Дослідити фармакологічний ефект комбінованої терапії ендометріозу на активність проліферативних змін в еутопічному ендометрії у пацієнок із ендометріозом та порівняти лікувальний ефект зі стандартним лікуванням.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На I етапі проводилось вивчення активності маркерів проліферації та апоптозу у пацієнок із різними формами ендометріозу: I групу склали 35 пацієнок із внутрішнім генітальним ендометріозом (аденоміозом), II групу – 52 пацієнтки із зовнішнім генітальним ендометріозом і III групу – 19 пацієнок із екстрагенітальним ендометріозом.

На II етапі було проведено оцінку антипроліферативних властивостей препарату Епігалін при лікуванні ендометріозу. В дослідженні взяли участь 38 пацієнок із аденоміозом та вираженим больовим синдромом. До першої групи увійшли 18 жінок, які отримували дієногест 2 мг щоденно протягом 3 менструальних циклів. Другу групу склали 20 пацієнок, яким на фоні аналогічної терапії дієногестом призначався Епігалін по 1 капсулі двічі на день протягом 6 місяців.

З метою оцінки проліферативної активності досліджували експресію біомолекулярних маркерів в ендометрії та в ендометріюїдних гетеротопіях, а саме: маркер проліферації PCNA, маркер канцерогенезу CEA, маркер мітотичної активності Ki-67, маркер апоптозу p53, а також маркер гладком'язового росту (панцитокератин), компоненти екстрацелюлярного матриксу (MMP) та фактори росту і цитокіни (TNF, IL-2, IL-6).

Під час II етапу дослідження проводили оцінку активності маркерів проліферації та апоптозу в біоптаті ендометрія пацієнок із аденоміозом у II фазу менструального циклу (до лікування та через 3 місяці після лікування), а також визначали вираженість больового синдрому за методом багатомірної семантичної дескрипції з використанням опитувальника МакГілла.



Низький апоптоз, високий проліферативний потенціал, а також порушення співвідношення процесів проліферації й апоптозу обумовлює здатність ектопованих клітин до автономного росту, при якому знижується залежність від гормональних впливів, оскільки клітини переходять в ауто- та паракринний механізми регуляції

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінка проліферативної активності біомолекулярних маркерів, які відображають стан проліферативних процесів, зокрема, визначення рівня експресії PCNA та p53 в ендометріюїдних гетеротопіях, а також оцінка мітотичної активності в досліджуваних клітинах дозволила встановити низку якісних та кількісних особливостей і певних закономірностей щодо їхнього росту (табл. 2).

З'ясовано, що найвища експресія PCNA спостерігалась у пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом (II група) та становила 15% в залозах та 40% в стромі, інтенсивність відповідно склала 2 і 1 бал. Також у пацієнок із внутрішнім генітальним ендометріозом (I група) експресія PCNA спостерігалась у 12,5% клітин, при цьому мала місце максимальна інтенсивність – 2–3 бали.

Оцінка мітотичної активності клітин (показник Ki-67) продемонструвала, що у пацієнок із ендометріозом експресія активності маркера Ki-67 мала місце протягом не лише проліферативної, а й секреторної фази менструального циклу, на відміну від здорових жінок, у яких експресія Ki-67 спостерігалась лише в I фазу циклу. Найбільш виражена експресія моноклональних антитіл (МКАТ) до Ki-67 спостерігалась в ядрах стромальних клітин при зовнішньому генітальному та екстрагенітальному ендометріозі. В епітелії залоз проліферативна активність, виявлена за допомогою МКАТ до Ki-67, була низькою.

Імуногістохімічне визначення ступеня апоптозу показало майже повне його пригнічення у пацієнок із ендометріозом всіх груп: ми виявили повну відсутність біомаркера p53 в групі I (як у залозах, так і у стромі) і слабку його експресію в стромі пацієнок III групи (3–5% клітин). В II групі лише в одній пацієнтки мала місце слаба експресія p53 (20% клітин) за повної відсутності активності цього маркера в решті спостережень.

Водночас ми спостерігали у пацієнок із ендометріозом позитивний прояв реакції MMP, інтерлейкінів та факторів росту. Кількість TNF-позитивних клітин була найвищою і сягала 80% у групі пацієнок із внутрішнім генітальним ендометріозом, а найвища експресія MMP була відзначена в групі II – 30–40% клітин, із показниками у вогнищах аж до 50%.

Таким чином, при імуногістохімічному визначенні ступеня активності маркерів проліферації та апоптозу з'ясовано наступне:

- у вогнищах ендометріозу відзначається низький апоптоз і висока проліферативна активність клітин;
- у вогнищах ендометріозу превалює ендометрій проліферативного типу (гіперплазія ендометрія).

Високий проліферативний потенціал вогнищ ендометріозу обумовлений інтенсивною експресією індукторів проліферації (PCNA, TNF, MMP, IL) і мітозів (Ki-67). Підвищена експресія генів-інгібіторів апоптозу й індукторів проліферації збільшує проліферативну активність біологічно непотрібних клітин, надає їм додаткової стійкості, надзвичайної життєздатності та резистентності до самознищення.

Низький апоптоз, високий проліферативний потенціал, а також порушення співвідношення процесів проліферації й апоптозу обумовлює здатність ектопованих клітин до автономного росту, при якому знижується залежність від гормональних впливів, оскільки клітини переходять в ауто- та паракринний механізми регуляції.

Виходячи з виявлених змін активності біомолекулярних маркерів при ендометріозі, нами був застосований препарат-регулятор проліферативних процесів в органах репродуктивної системи – Епігалін, до складу якого входить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехіна-3-галата.

Отримані результати показали, що у пацієнок із аденоміозом обох груп спостерігалось вірогідне зменшення вираженості больового

ТАБЛИЦЯ 2. ІМУНОГІСТОХІМІЯ ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ ГЕТЕРОТОПІЙ У ПАЦІЄНОК ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Групи	PCNA		CEA		MMP		Ki-67		P53		TNF		IL-2		IL-6	
	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма
I (n = 35)	12,5%, 2–3 б* 16	2%, 16	0–16	0	0–16	16 (вогнища)	по- одинокі клітини	0–16	0	0	2–3 б, 80%	0–16	3 б, 80%	3 б, 30–40%	0	0–16
II (n = 52)	15%, 2 б	40%, 16	0–16	0	0–16	3 б, поширеність 30–40%, вогнища – 50%	0, 0–16	42%, 16	20%, вогнища в 1 спосте- реженні	0	0–16	0	0–1, 1 б (вогнища)	0	0–16	0
III (n = 19)	0–16	2 б	0	0	0	20–30%	0, 0–16	10–15; вогнища	0	3–5%, вогнища	2–3 б	0	3 б, 10%	0	0	0–16

\* б – бали

ТАБЛИЦЯ 3. ІМУНОГІСТОХІМІЯ ЕНДОМЕТРІОЇДНИХ ГЕТЕРОТОПІЙ У ПАЦІЄНТОК ІЗ АДЕНОМІОЗОМ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Групи	PCNA		CEA		MMP		Ki-67		P53		TNF		IL-2		IL-6	
	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма	Залози	Строма
I (n = 18) до лікування	12,5%, 2–3 б*	2%, 1 б	0–1 б	0	0–1 б	1 б (вогнища)	3–4 б	0–1 б	0	0	2–3 б, 80%	0–1 б	3 б, 80%	3 б, 30–40%	0	0–1 б
II (n = 20) до лікування	13%, 2–3 б	4%, 1 б	0–1 б	0	0–1 б	1 б, вогнища – 50%	3–4 б	0–1 б	0	0	2–3 б, 75%	0–1 б	3 б, 80%	3 б, 35–40%	0	0–1 б
I (n = 18) через 3 міс. лікування	4,5%, 0–1 б	1%, 0–1 б	0	0	0–1 б	0–1 б (вогнища)	0–1 б	0–1 б	1 б, 10–15%	0–1 б, 20%	1 б, 20%	0	0–1 б, 12%	0–1 б	0	0
II (n = 20) через 3 міс. лікування	0	0	0	0	0	0	0	0	2 б, 35–40%	1 б, 50–55%	0	0	0	0	0	0

\* б – бали

синдрому. Так, середній показник обраних дескрипторів болі зменшився з  $9,4 \pm 1,5$  балів перед лікуванням до  $5,2 \pm 1,65$  ( $p < 0,05$ ) через 3 міс. лікування в I групі та з  $9,7 \pm 1,6$  балів до  $4,3 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$ ) у II групі. Середній ранговий індекс болі зменшився відповідно з  $40,3 \pm 4,3$  балів перед лікуванням до  $14,1 \pm 2,4$  ( $p < 0,05$ ) через 3 міс. в I групі та з  $38,2 \pm 3,1$  балів до  $11,3 \pm 2,8$  у II групі ( $p < 0,05$ ). При цьому нами не помічено вірогідної різниці між групами, що підтверджує ефективність обох схем лікування для подолання больового синдрому.

Імуногістохімічне дослідження рівня експресії маркерів проліферації та апоптозу виявило певні відмінності між показниками обох груп (табл. 3). Порівняння морфологічної характеристики ендометрія пацієнток після проведеного лікування виявило достеменно зниження активності реакції маркерів проліферації (PCNA, CEA, Ki-67) як у залозах, так і у стромі у пацієнток I групи (експресія PCNA становила 0–1 бал в залозах та 0–1 бал у стромі) та повну відсутність експресії цих факторів у пацієнток II групи (експресія вищезазначених маркерів була нульовою).

При визначенні ступеня апоптозу нами було відзначено суттєве відновлення цієї функції у пацієнток, які приймали Епігалін (кількість p53-позитивних клітин становила 35–40% в залозах та до 50–55% у стромі); при цьому ступінь відновлення апоптозу у жінок I групи, які отримували лише гормонотерапію, була достеменно нижчою: кількість p53-позитивних клітин становила 10–15% в залозах та до 20% в стромі. В II групі пацієнток також спостерігалось повне пригнічення активності факторів росту та цитокінів (TNF, IL-2, IL-6).

Візуальне відображення експресії МКАТ до Ki-67 при аденоміозі до лікування та після лікування представлено на рисунку.

Виявлений у II групі низький рівень експресії факторів проліферації в сукупності з відновленою функцією апоптозу свідчить про відновлення фізіологічної трофіки ендометрія та його морфофункціональну повноцінність, а також може вказувати на стійкий протирецидивний ефект комбінованої терапії у пацієнток II групи.

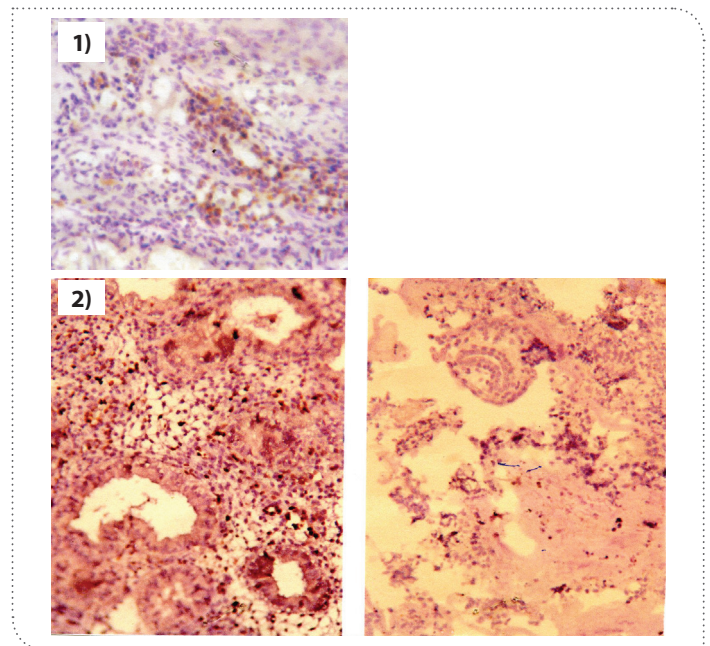


РИСУНОК. ЕКСПРЕСІЯ МКАТ ДО Ki-67 ПРИ АДЕНОМІОЗІ: 1) ДО ЛІКУВАННЯ; 2) ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

Непрямої стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та поширеності реакції з МКАТ до Ki-67 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія

**ВИСНОВОК**

Таким чином, використання Епігаліну в комплексній терапії ендометріозу дозволяє контролювати проліферативний потенціал клітин ендометрія, що є одним із ключових патогенетичних механізмів його дії, обумовлює високу ефективність призначеного лікування та підтверджується результатами імуногістохімічних досліджень.

Отримані дані про те, що рівень рецепції ендометріоїдних гетеротопій зменшується при віддаленні ендометріоїдного вогнища від матки, а кількість естрогенних і прогестеронових рецепторів є вірогідно нижчою порівняно з ендометрієм, обумовлюють доцільність застосування Епігаліну у пацієнток із ендометріозом, особливо за наявності зовнішньогенітальних та екстрагенітальних його форм.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Адамян, Л.В., Кулаков, В.И. Эндометриозы. — М.: Медицина. — 1998. — 317 с. Adamyan, L.V., Kulakov, V.I. Endometriosis. Moscow. Medicine (1998): 317 p.
- Кудрина, Е.А. Молекулярно-биологические характеристики наружного генитального эндометриоза / Е.А. Кудрина, А.И. Ищенко, И.В. Гадаева, А.Х. Шадыев, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 6. — С. 24–27. Kudrina, E.A., Ishchenko, A.I., Gadaeva, I.V., Shadyev, A.H., Kogan, E.A. "Molecular and biological characteristics of external genital endometriosis." *Obstetrics and gynecology*, 6(2000): 24–27.
- Сидорова, И.С. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, О.В. Зайратьяныц, А.Л. Унанян, С.А. Леваков // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 32–38. Sidorova, I.S., Kogan, E.A., Zayratyants, O.V., Unanian, A.L., Levakov, S.A. "A new look at the nature of endometriosis (adenomyosis)." *Obstetrics and Gynecology*, 3(2002): 32–38.
- Татарчук, Т.Ф. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина // Здоровье женщины. — 2013. — № 7. — С. 51–57. Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V. "Issue of prevention and treatment of hormone-hyperproliferative diseases in women." *Women's Health*, 7(2013): 51–57.
- Ashok, B.T., Chen, Y.G., Liu, X., Garikapaty, V.P., Sepowitz, R., et al. "Multiple molecular targets of indole-3-carbinol, a chemopreventive anti-estrogen in breast cancer." *Eur J Cancer Prev*, 11(2002): 86–93.
- Auborn, K.L., Fan, S., Rosen, E.M., Goodwin L., et al. "Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen." *J Nutr*, 133(2003): 2470–2475.
- Chatterji, U., Riby, J.E., Taniguchi, T., Bjeldanes, E.X., et al. "Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon gamma receptor 1 gene and augments interferon responsiveness in human breast cancer cells." *Carcinogenesis*, 1 (Vol. 1) (2004): 119–1128.
- Darai, E., Detchev, R., Hugol, D., Quang, N. T. "Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours." *Hum Reprod*, 18(2003): 1681–1685.
- Dmowski, W.P., Ding, J., Shen, J., Rana, N., Fernandez, B.B., Braun D.P. "Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis." *Hum Reprod*, 16(2001): 1802–1808.
- Firestone, G.L., Bjeldanes, L.F. "Indole-3-carbinol and 3-3-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Sp 1 transcription factor interactions." *J Nutr*, 133(2003): 2448–2455.
- Masuda, M., Suzuki, M., Lim, J.T.E., Weinstein, I.E. "Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human heat and neck and breast carcinoma cells." *Clin Cancer Res*, 9(2003): 3486–3491.
- Rahman, K.M., Aranha, O., Sarkar, F.H. "Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells." *Nutr Cancer*, 45(2003): 101–112.
- Reed, G.A., Peterson, K.S., Smith, H.J., Gray, J.C., Sullivan, D.K., et al. "A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8(2005).
- Scholzen, T., Gerdes, J. "The Ki-67 protein: from the know and the unknown." *J Cell Physiol*, 3(2000): 311–312.
- Thangapazham, R.L., Singh, A.K., Sharma, A., et al. "Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo." *Cancer Lett*, 8(2007): 832–841. □

## ДО ПИТАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОМЕТРІОЗУ

**Н.Ф. Захаренко**, д. мед. н., голов. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України

**Н.В. Коваленко**, лікар гінекологічного відділення Київської міської лікарні №9

**І.П. Маноліяк**, мол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ІПАГ НАМН України

Виконана робота з метою покращення якості антипроліферативного лікування при ендометріозі з урахуванням клініко-морфологічних та імуногістохімічних даних.

На першому етапі дослідження проводилось вивчення активності маркерів проліферації та апоптозу у пацієнок із різними формами ендометріозу: 35 пацієнок із внутрішнім генітальним ендометріозом (аденоміозом), 52 пацієнтки із зовнішнім генітальним ендометріозом і 19 пацієнок із екстрагенітальним ендометріозом. В результаті з'ясовано, що у вогнищах ендометріозу відзначається низький апоптоз, висока проліферативна активність клітин та превалює ендометрій проліферативного типу (гіперплазія ендометрія).

На II етапі дослідження проводилась оцінка антипроліферативних властивостей Епігаліну при лікуванні ендометріозу. В дослідженні брали участь 38 пацієнок із аденоміозом та вираженим болівим синдромом: 18 хворих отримували дієногест, а 20 пацієнткам на фоні аналогічної терапії дієногестом призначався Епігалін. В результаті виявлено, що використання Епігаліну в комплексній терапії ендометріозу дозволяє контролювати проліферативний потенціал клітин ендометрія.

**Ключові слова:** ендометріоз, антипроліферативне лікування, імуногістохімічні дослідження, Епігалін.

## К ВОПРОСУ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

**Н.Ф. Захаренко**, д. мед. н., гл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

**В.Н. Коваленко**, доктор гинекологического отделения Киевской городской больницы №9

**И.П. Маноліяк**, мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ НАМН Украины

Выполнена работа с целью улучшения качества антипролиферативного лечения при эндометриозе с учетом клинико-морфологических и иммуногистохимических данных.

На первом этапе исследования проводилось изучение активности маркеров пролиферации и апоптоза у пациенток с различными формами эндометриоза: 35 пациенток с внутренним генитальным эндометриозом (аденомиозом), 52 пациентки с наружным генитальным эндометриозом и 19 пациенток с экстрагенитальным эндометриозом. В результате установлено, что в очагах эндометриоза отмечается низкий апоптоз, высокая пролиферативная активность клеток и превалирует эндометрий пролиферативного типа (гиперплазия эндометрия).

На втором этапе исследования проводилась оценка антипролиферативных свойств препарата Эпигалин при лечении эндометриоза. В исследовании участвовали 38 пациенток с аденомиозом и выраженным болевым синдромом: 18 больных получали диеногест, а 20 пациенткам на фоне аналогичной терапии диеногестом назначался Эпигалин. В результате выявлено, что использование Эпигалина в комплексной терапии эндометриоза позволяет контролировать пролиферативный потенциал клеток эндометрия.

**Ключевые слова:** эндометриоз, антипролиферативное лечение, иммуногистохимические исследования, Эпигалин.

## TO THE QUESTION OF COMPLEX TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

**N.F. Zakharenko**, MD, chief researcher at the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

**V.N. Kovalenko**, doctor of the Gynecological Department, Kyiv City Hospital number 9

**I.P. Manoliak**, junior researcher at the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

Work on improving the quality of antiproliferative treatment of endometriosis with regard morphological and immunohistochemical data was performed.

At the first phase of the study the activity of proliferation markers and apoptosis markers in patients with various forms of endometriosis were studied: in 35 patients with internal endometriosis (adenomyosis), 52 patients with external genital endometriosis and 19 patients with extragenital endometriosis. As a result, it was found that in the lesions of endometriosis there are low apoptosis, high cell proliferative activity and proliferative endometrium type is prevalent (endometrial hyperplasia).

At the second phase of the study antiproliferative properties of drug Epigalgin in the treatment of endometriosis were assessed. 38 patients with adenomyosis and marked pain syndrome participated in a study: 18 patients received dienogest and 20 patients received dienogest and administered Epigalgin. The result revealed that Epigalgin use in the treatment of endometriosis allows controlling proliferative potential of the endometrium cells.

**Keywords:** endometriosis, antiproliferative treatment, immunohistochemical studies, Epigalgin.