

Міністерство охорони здоров'я України  
Державний вищий навчальний заклад  
«Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського»

Цинтар Сергій Аврелович

УДК 68.145-007.61-06:616-006-0567

ДИФЕРЕНЦІЙНІ МАРКЕРИ ГІПЕРПЛАЗІЙ ЕНДОМЕТРІЯ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД  
ОНКОЛОГІЧНОЇ ОБТЯЖЕНОСТІ СПАДКОВОГО АНАМНЕЗУ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник-** кандидат медичних наук, доцент  
**Пересунько Олександр Петрович,**  
Буковинський державний медичний університет, доцент  
кафедри онкології, променевої діагностики та променевої  
терапії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Пирогова Віра Іванівна,**  
Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького МОЗ України,  
завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО

доктор медичних наук, професор **Гладчук Ігор Зіновійович,**  
Одеський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства  
та гінекології №1

Захист дисертації відбудеться 24 червня 2008 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.02 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет І.Я. Горбачевського» МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі,1)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8)

Автореферат розісланий 23 травня 2008 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук, доцент

Синицька В.О.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Діагностика та прогнозування перебігу гіперплазій ендометрія викликають зацікавленість багатьох спеціалістів: гінекологів, морфологів, онкологів та ендокринологів (Л.З. Поліщук, 1999; В.М. Запорожан, 2006). Тому завдання, пов'язані з розробкою нових технологій діагностики гіперплазій ендометрія та диференційованої в зв'язку з цим тактики їх лікування, сьогодні набувають першочергового значення у всьому світі (Я.В. Бохман, 2002; З.П. Федоренко, 2006).

Останні роки цією проблемою все більше цікавляться генетики. Це пов'язано з тим, що особливості патогенезу передраку та раку ендометрія визначаються ендогенними факторами, ендокринно-метаболічними порушеннями та генетичною (спадковою) обумовленістю. Тому перспективним напрямком розвитку гінекології є вивчення ролі генетичного фактору в патогенезі та особливостях клінічного перебігу гіперплазії ендометрія (К.П. Ганина, 1993; Г.В. Бондарь, 2003; Л.І. Воробйова, 2006).

Негайну потребу висвітлення цієї проблеми показує той парадоксальний факт, що в численних сучасних підручниках, монографіях, статтях присвячених патогенезу, ранній діагностиці гіперплазії ендометрія, згадування генетичного чинника як фактору ризику обмежується одним - двома неконкретними словосполученнями: «спадковість» або «обтяжений сімейний анамнез», які взагалі не пояснюють суті проблеми, та не аналізують ролі цього фактору в патогенезі даного типу патології (Л.М. Берштейн, 2004). Роль спадкових факторів без сумніву, представляє значний інтерес не тільки при вивченні етіології та патогенезу гіперплазії ендометрія, але й при дослідженні особливостей клінічної маніфестації раку ендометрія (К.П. Ганина, 2000; Л.В. Акуленко, 2003).

На сьогодні лікарі-практики та вчені користуються єдиною концепцією двох патогенетичних варіантів гіперплазії та раку ендометрія, вперше запропонованої Я.В. Бохманом ще в середині 60-х років [1963, 1979] - I (гормонозалежного) та II (автономного). Клінічні, морфологічні, патогенетичні прикмети цієї патології Я.В. Бохманом оцінювались без врахування сучасних досягнень онкогенетики (К.П. Ганина, Я.Ф. Колесник, 1998; К.П. Ганина, 2000). Доповнення вже відомої цієї класифікації гіперплазії ендометрія з врахуванням спадкового чинника може надати їй нового теоретичного та практичного значення, що допоможе практичному лікарю більш уважно оцінити особливості організму та вибрати раціональний план обстеження та лікування (В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович, 2000).

На жаль, поки не знайдений ідеальний пухлинний маркер для диференційної діагностики гіперплазії ендометрія та раку ендометрія (К.П. Ганина, З.П. Федоренко та ін., 1999; Л.І. Воробйова, 2002; В.М. Запорожан, 2006).

Враховуючи, що останнім часом з'являється все більше наукових повідомлень про роль порушень механізмів апоптозу (Ap) на генетичному рівні, доцільно було б дослідити зміни при гіперпластичних і злоякісних процесах ендометрія таких чинників апоптозу I і II типів, як APO1/Fas (CD95), sFas-L, білка p53, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), зв'язаного з фактором некрозу пухлин апоптозіндукуючого ліганду (sTRAIL) та активність каспаз-1, -3 і -8, які реалізують механізм апоптозу (А.А. Фильченков, 2002; Н. Baloglu, L.A. Cannizzaro, 2001).

Розкриття механізмів Ap може мати важливе значення не тільки для поглиблення уявлень про роль запрограмованої загибелі клітин у підтримці нормального клітинного гомеостазу, але і в патогенезі гіперплазії ендометрія, а також для розробки сучасних діагностичних методів і терапевтичних засобів.

Таким чином, інтенсифікація досліджень, спрямованих на вивчення особливостей клінічної маніфестації гіперплазії ендометрія залежно від генетичної обтяженості родоводів, поряд із дослідженням етіопатогенетичних факторів, що сприяють розповсюдженню конкретного захворювання в популяції, в кінцевому підсумку зробить можливим розробку та впровадження нових ефективних профілактичних заходів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинського державного медичного університету “Розробка та впровадження методів діагностики, лікування та профілактики в перинатальному періоді та при патологічних станах репродуктивної функції у дівчат та жінок” (№ держреєстрації 0101U005253). Автор є співвиконавцем цієї комплексної НДР і виконав фрагмент роботи, пов'язаний з вивченням показників апоптозу при гіперплазіях ендометрія, залежно від онкологічної обтяженості родоводів. Тема затверджена проблемною комісією АМН та МОЗ України „Акушерство та гінекологія” (протокол №5 від 22.10.2004 року).

**Мета роботи:** покращити диференційну діагностику гіперплазії та раку ендометрія залежно від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу, шляхом проведення клінічних і морфологічних досліджень, визначення гормонального статусу і про- та антиапоптичних показників в слизовій матки.

*Для реалізації зазначеної мети вирішувалися наступні завдання:*

1. Вивчити особливості клінічного перебігу, гормонального статусу у жінок з гіперплазіями і раком ендометрія.
2. Дослідити морфологічні особливості слизової матки у хворих з гіперплазією і раком ендометрія.
3. Провести клініко-генеалогічний аналіз у хворих з гіперплазіями ендометрія та оцінити онкологічну обтяженість спадкового анамнезу.

4. У здорових жінок та хворих з простою та атиповою гіперплазією, раком ендометрія, онкологічно не обтяженим та обтяженим спадковим анамнезом дослідити в тканині слизової матки концентрацію білка p53,  $\gamma$  – інтерферону, чинників апоптозу I та II типів, активність каспаз 1, 3 і 8.

5. Розробити практичні рекомендації щодо проведення медико-генетичного консультування хворих на гіперплазію ендометрія з використанням факторів апоптозу.

*Об'єкт дослідження* – гіперпластичні процеси ендометрія у жінок з обтяженим та необтяженим онкологічним анамнезом.

*Предмет дослідження* – клінічні, клініко-генеалогічні та морфологічні особливості хворих на гіперплазію ендометрія та рак ендометрія, гормональний гомеостаз, фактори апоптозу в тканині ендометрія.

*Методи дослідження* – загально-клінічні, клініко-генеалогічний, морфологічний, радіоімунний (естродіол, прогестерон, тестостерон, пролактин, ФСГ, ЛГ в сироватці крові), імуногістохімічний (в тканині ендометрія – факторів апоптозу I і II типів – APO1/Fas (CD95), sFas-L, білка p53, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), зв'язаного з фактором некрозу пухлин апоптозіндукуючого ліганду (s TRIAL) та активності каспаз - 1,3,8), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено диференційну діагностику гіперплазії та раку ендометрія залежно від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу, результатів клінічних і морфологічних досліджень, визначення гормонального статусу, наявності про- та антиоксидантних чинників в тканині слизової матки. Встановлено асоціації пухлин певної локалізації, що найбільш характерні для сімей хворих гіперплазією ендометрія та раком ендометрія з обтяженим спадковим анамнезом.

Встановлено, що гіперплазії ендометрія розрізняються по своєму клінічному перебігу та деяким клініко-лабораторним показникам, а саме, про- та антиапоптичним чинникам залежно від обтяженості родоводів онкопатологією.

Визначено особливості гіперплазії ендометрія та раку ендометрія в залежності від обтяженості спадкового анамнезу за клініко-генеалогічними параметрами та показниками факторів апоптозу в тканині ендометрія.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропонований новий принцип формування груп ризику та ранньої діагностики раку ендометрія із застосуванням генетичного компоненту. Доведено необхідність проведення онкогенетичного консультування жінок груп ризику раку ендометрія.

Розроблені та впроваджені практичні рекомендації щодо покращення диференційної діагностики гіперплазій ендометрія залежно від обтяженості спадкового анамнезу.

Результати досліджень впроваджені в практику гінекологічних відділень пологового

будинку №1 м. Чернівці, Чернівецької обласної клінічної лікарні, обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова м. Вінниця, Чернівецького обласного клінічного онкологічного диспансера, Герцаївської центральної районної лікарні та Новоселицької центральної районної лікарні Чернівецької області.

Видано інформаційний лист №38 – 2005 «Онкологічні аспекти гіперплазій ендометрія: клініко-генеалогічні критерії формування груп ризику та диспансерного нагляду» (Київ, 2005).

**Особистий внесок здобувача.** Планування та проведення всіх досліджень виконано за період з 2003 по 2007 рр. Автором проведено клініко-лабораторне дослідження хворих жінок на базі гінекологічного відділення обласної лікарні та Чернівецького обласного онкодиспансера. Автор особисто проаналізував вітчизняну й закордонну літературу по темі дисертації. Разом з науковим керівником визначив мету і сформулював завдання дослідження, сформував групи жінок, що підлягають обстеженню, вибрав обсяг і адекватні методи обстеження, провів забір біологічного матеріалу. Узагальнив, інтерпретував і проаналізував отримані результати. Автором написані всі розділи дисертації, разом з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації, а також самостійно підготовлені наукові матеріали до публікації. Статистична обробка результатів виконана автором самостійно. Матеріали, викладені дисертантом в науковій роботі, у співавторстві, а також в тій частині актів впроваджень, які стосуються науково-практичної новизни.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичній конференції „Сучасний стан медичної генетики в Україні” (Київ, 1999); X конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Чернівці – Київ – Чикаго, 2004); 3-th International Conference «Cancer Prevention+Genetics» (St. Gallen, Switzerland, 2004); науково-практичній конференції „Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань” (Чернівці, 2004); Third International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors (Bialystok, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 робіт, з них 5 статей – в наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (одна по огляду літератури), 7 публікацій – у матеріалах конференцій, конгресів.

**Обсяг структура дисертації.** Робота викладена на 156 сторінках комп'ютерного друку, складається зі вступу, шести розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного застосування одержаних результатів, списку використаних джерел (всього 216 найменувань) і 6 додатків. Робота ілюстрована 85 малюнками і 12 таблицями. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації і додатки представлені на 61 сторінці.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети та завдань під нашим наглядом знаходилось 158 жінок віком від 38 до 48 років, які розподілені на наступні групи: основна група – 118 пацієнок, із них 100 пацієнок з гіперплазіями ендометрія, та 18 пацієнок з раком ендометрія. Контрольну групу склали 40 здорових жінок в віці від 38 до 40 років.

Хворі на гіперплазії ендометрія та рак ендометрія знаходились на стаціонарному лікуванні гінекологічного відділення обласної клінічної лікарні м. Чернівці та відділення гормонозалежних пухлин Чернівецького обласного онкологічного диспансера. Показом до госпіталізації слугували маткові кровотечі.

При клінічному обстеженні вивчено скарги хворих, загальний, акушерсько-гінекологічний анамнез, стан статевої, менструальної та репродуктивної функцій, перебіг попередніх вагітностей та пологів. При виконанні загальноклінічних досліджень використовували загальноприйняті методики.

Всім пацієнткам основної та контрольної групи проведено комплексне клінічне обстеження, яке включало бімануальне дослідження, кольпоскопію (проста і розширена), морфологічне дослідження зішкрібів із стінок порожнини матки, цисто- і ректоскопію, УЗД органів малого тазу, тазових і заочеревинних лімфовузлів, печінки, підшлункової залози, щитоподібної залози, рентгеноскопію органів грудної порожнини. При необхідності використовувалась комп'ютерна томографія, фіброколоноскопія, фіброгастроуденоскопія.

Ультразвукове дослідження проводилось за допомогою апарату «Aloka – SSD1700» (Японія), що працював в реальному масштабі часу.

Комісією Буковинського державного медичного університету по біоетиці (протокол №4 від 24.04.2007 року) порушення моральних етичних норм при проведенні досліджень не виявлено.

Для проведення клінічного та генетичного дослідження був застосований класичний метод медичної генетики – клініко-генеалогічний метод, об'єктом дослідження якого є сім'я.

Пробандами були 100 хворих на гіперплазію ендометрія, 18 хворих на рак ендометрія та 40 практично здорових жінок. Для реєстрації клініко-генеалогічної інформації була розроблена спеціальна анкета, яка складалася з двох частин, перша частина містила перелік питань, що відносились до пробандів. При розробці анкети ми базувалися на відомих даних літератури відносно факторів ризику розвитку раку ендометрія. В другій частині анкети увага приділялась родоводам пробанда, особливо таким, як вік (кожного родича та перенесеним захворюванням кожного (перш за все враховувалась онкологічна патологія і хронічні захворювання), а також факти, які були причиною смерті, окрім стихійних лих, війни, нещасного випадку).

Морфологічному дослідженню підлягали матеріали діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки у 118 жінок з гіперплазіями ендометрія та раком ендометрія та 40 жінок

контрольної групи. Тканина ендометрія фіксувалась в 4% р-ні нейтрального формаліну і заливалась в парафін за загальноприйнятим методом. Показом для діагностичного вишкрібання у жінок контрольної групи було видалення внутрішньоматкового контрацептиву (спіралі).

Апоптичні чинники визначали в тканині ендометрія на базі Інституту клітинної терапії (м. Київ) у 15 жінок контрольної групи, 41 жінки з гіперплазіями ендометрія, 18 жінок з раком ендометрія, в залежності від онкологічної обтяженості анамнезу хворих. Для зручності реєстрації та подальшої статистичної обробки результатів дослідження при вивченні апоптичних чинників ці хворі були розділені на 7 груп: 1 підгрупа – секреторна фаза –  $n=8$  (контроль); 2 підгрупа – проліферативна фаза –  $n=7$  (контроль); 3 підгрупа – спадково необтяжена гіперплазія ендометрія –  $n=18$ ; 4 підгрупа – спадково обтяжена гіперплазія ендометрія –  $n=16$ ; 5 підгрупа – атипова гіперплазія –  $n=7$ ; 6 підгрупа – спадково необтяжений рак ендометрія –  $n=10$ ; 7 підгрупа – спадково обтяжений рак ендометрія –  $n=8$  (контроль).

Відмитий від крові ендометрій в кількості 100-300 мг поміщали в 3,0 мл стерильного 0,9% NaCl та заморожували до  $-30^{\circ}\text{C}$  в морозильній камері перед транспортуванням.

Імуногістохімічним методом визначені наступні показники: p53 ELISA; SFas-L ELISA; TRAIL/Apo2L ELISA;  $\gamma$ IFN ELISA; sCD95 (APO1/Fas) ELISA; Caspese-1 ELICA; Caspese-3CPP32; Caspese-8 ELICA.

На базі Центру репродуктивної медицини Буковинського державного медичного університету у 40 жінок з гіперплазіями ендометрія та контрольної групи в сироватці крові визначали вміст наступних статевих гормонів: естрадіолу (пкг/мл), прогестерону (нмоль/л), тестостерону (нмоль/л), пролактину (мМО/мл), ФСГ (мМО/мл), ЛГ (мМО/мл) за допомогою радіоімунного методу при використанні стандартних наборів.

Статистична обробка матеріалу проведена із застосуванням стандартних комп'ютерних програм. Для кожної прикмети враховувалось середнє арифметичне (M), середнє квадратне відхилення, стандартна помилка середньої (m) та величина критерія Ст'юдента (t).

Для визначення адекватного методу статистичної оцінки апоптичних чинників середньої різниці між групами дослідження проведена перевірка розподілу величин у вибірках. Згідно критерію Shapiro-Wilk, який використовують з метою оцінки нормального розподілу у вибірках об'ємом  $n \leq 50$ , для більшості вибірок отримані дані про відхилення розподілу у вибірках від нормального ( $p < 0,05$ ). З урахуванням невеликого об'єму вибірок ( $n=6-15$ ) найбільш адекватним методом статистичної оцінки середньої різниці між групами дослідження вважали непараметричний критерій Mann-Whitney (Манні-Вітні).

**Результати дослідження та їх обговорення.** В основну та контрольну групу входили жінки віком від 38 до 48 років. Середній вік жінок першої групи склав  $41,6 \pm 2,4$  років, другої –  $44,8 \pm 1,5$  років. За професією жінки обстежених груп не відрізнялись між собою.



При вивченні гормонального гомеостазу у жінок контрольної групи було встановлено, що вміст статевих гормонів перебував у межах норми.

При вивченні гормонального гомеостазу у жінок з гіперплазіями ендометрія рівень естрадіолу ( $204 \pm 29$  пкг/мл) був в 1,5 рази вищим ( $p < 0,05$ ) порівняно з концентрацією цього гормону у жінок контрольної групи ( $130,0 \pm 25$  пкг/мл). Рівень прогестерону в крові жінок з гіперплазіями ендометрія ( $2,0 \pm 0,9$  нмоль/л) був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) ніж у жінок контрольної групи ( $5,9 \pm 1,9$  нмоль/л).

Концентрація в крові пролактину, тестостерону, ФСГ, ЛГ у жінок з гіперплазіями ендометрія достовірно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ) від концентрації цих гормонів у жінок контрольної групи. Отже, високий рівень естрадіолу в поєднанні з низьким рівнем прогестерону перешкождали розвитку повноцінних секреторних перетворень і врешті-решт призвели до розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії.

Проведене клініко-генеалогічне дослідження 100 хворих на GE встановило, що онкологічна патологія спостерігалась у родичів пробандів у 34 (34%) родоводах в яких, виявлено 41 пухлину різного генезу. У 5 родоводах, родичі, яких хворіли на рак жіночих репродуктивних органів рак зустрічався 2 рази. Із них у двох родичів (матерів) були виявлені первинно-множинні злоякісні пухлини метакронного характеру: „рак яєчників + рак молочної залози” та „рак молочної залози + рак ендометрія”. У трьох родоводах пухлини реєструвались у матері та сестри. У 2-х родоводах, родичі яких хворіли злоякісною пухлиною іншого генезу також рак зустрічався в двох випадках – „рак легень + рак шлунка” у батька та матері „рак товстої кишки + рак сечового міхура” – як первинно-множинний метакронний рак у сестри пробанда.

Серед родичів I ступеня спорідненості злоякісні пухлини були виявлені у 33,3% матерів, 28% батьків, 15,1% сестер, 18,2% братів, 4,2% - дітей. Серед них найчастішою патологією був рак ендометрія (РЕ) – у 11 (26,8%), рак молочної залози (РМЗ) – у 8 (19,5%), рак яєчників (РЯ) = у 6 (14,6%), рак шлунка (РШ) – у 4 (9,76%), рак товстої кишки (РТК) – у 5 (12,2%). Рідше спостерігались рак шийки матки – у 1 (2,44%), рак сечового міхура (PCM) – у 1 (2,44%), рак легень (РЛ) – у 2 (4,9%). Загалом, кількість злоякісних пухлин жіночих репродуктивних органів у родичів пробандів складала 26 (63,4%). Дещо меншу кількість – 9 (21,95%) – складала у родоводах злоякісні пухлини шлунково-кишкового тракту.

Клініко-генеалогічний аналіз 18 хворих на рак ендометрія показав, що у трьох родоводах (16,67%) спостерігались злоякісні пухлини різних локалізацій: 1-й – рак ендометрія – у матері; 2-й – рак товстої кишки – у батька; 3-й – рак молочної залози – у матері.

У 40 жінок контрольної групи клініко-генеалогічний аналіз показав, що у родоводах 9 практично здорових жінок (22,5%, зустрічались злоякісні пухлини різних локалізацій, а саме: рак шлунка – у 1, рак ендометрія – у 2, рак молочної залози – у 1, рак вульви (крауроз) – у 1, рак

простати – у 1, рак легень – у 1, рак шкіри – у 1, рак товстої кишки – у 1.

Порівняльний аналіз клінічних даних хворих на гіперплазії ендометрія з онкологічною патологією в родоводах і без такої показав наступне. У 34 хворих на гіперплазії ендометрія з онкологічною патологією в родоводах виявлено більше хворих з менархе після 14 років (на 15,4%), з безпліддям (на 9,6%), з ожирінням і гіпертонічною хворобою (на 19,6%), захворюваннями щитоподібної залози (на 17,4%). Тобто, у цих хворих на гіперплазії ендометрія були виявлені фактори ризику, що мають значення в патогенезі раку ендометрія, а більш точніше – I (гормонозалежного) його патогенетичному варіанту протікання за Я.В. Бохманом, (1986).

Одержані результати стали підґрунтям для проведення порівняльного аналізу результатів клініко-генеалогічного обстеження хворих на гіперплазії ендометрія, як фону, на якому виникає рак ендометрія, і практично здорових жінок. Так, у родоводах хворих на ГЕ в 5 разів частіше спостерігались хворі на онкологічну патологію і в 5,5 разів частіше хворі на рак ендометрія, ніж у здорових жінок. У родоводах хворих на гіперплазії ендометрія також виявлена агрегація пухлин (злоякісні пухлини жіночих репродуктивних органів і шлунково-кишкового тракту). Така агрегація пухлин відповідає сімейному раковому синдрому I типу (К.П. Ганіна, Я.Ф. Колесник, 1999).

Вивчення апоптичних чинників I та II порядку в тканині ендометрія показало, що у секреторну фазу вміст в ендометрії білка p53, sCD95 і sEas-L перевищує такий у фазу проліферації відповідно у 2,3, 1,4 і 1,6 раза. Відносно показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія, при спадково необтяженій, так само як і при спадково обтяженій гіперплазії ендометрія в останньому значно зростає вміст білка p53, sCD95 і sFas-L (табл. 1).

При спадково обтяженій гіперплазії ендометрія рівень в ендометрії білка p53 є вдвічі вищим, а кількість sFas-L – вдвічі меншою, ніж в ендометрії хворих зі спадково обтяженим анамнезом.

Для АГЕ характерним є різке збільшення вмісту в ендометрії білка p53 і sFas-L – відповідно у 6 і 3 раза відносно контрольних показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія при відсутності достовірних змін рівня sCD95.

При спадково необтяженому раку ендометрія в ендометрії різко зростає вміст білка p53, sCD95 і sFas-L, які перевищував контрольні показники проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія відповідно у 8, 3 і 13 разів ( $p < 0,001$ ). При спадково необтяженому раку ендометрія виявлявся більш високі, ніж при спадково необтяженій гіперплазії ендометрія, показники кількості у тканині останньої білка p53 (у 3,4 раза), sCD95 (в 1,3 раза) і sFas-L (у 2,3 раза), ( $p < 0,01$ ). При атиповій гіперплазії ендометрія та при спадково необтяженому раку ендометрія рівень sCD95 і вміст sFas-L виявлялися відповідно у 2,1 і 4,6 раза вищими, хоча кількість білка p53 у зазначених групах хворих достовірно не відрізнялися. Мінімальний вміст в ендометрії білка p53 спостерігається у практично здорових жінок у проліферативну фазу

менструального циклу, максимальний – у хворих на спадково обтяжений раку ендометрія.

Таблиця 1

**Вміст в тканині ендометрія білка p53 (од./1 г), sCD95 (од./1 г) і sFasL (од./1 г) у жінок хворих на гіперплазію та рак ендометрія**

Групи і кількість жінок	p53	sCD95	sFasL
Здорові жінки, n=15	10,5±1,2	146,9±8,0	34,9±2,5
<i>1 підгрупа</i> секреторна фаза, n=8	14,30±1,0 p>0,05	170,8±6,5 p>0,05	42,6±2,0 p>0,05
<i>2 підгрупа</i> проліферативна фаза, n=7	6,2±0,9 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	119,5±5,3 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	26,1±1,8 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001
<i>3 підгрупа</i> спадково не обтяжена гіперплазія ендометрія, n=18	14,3±1,4 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01	249,4±7,2 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	150,1±7,6 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
<i>4 підгрупа</i> спадково обтяжена гіперплазія ендометрія, n=16	29,9±2,6 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	256,2±15,4 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05	75,2±4,1 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
<i>5 підгрупа</i> атипова гіперплазія, n=7	38,3±3,3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> >0,05	150,5±14,1 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001	76,5±6,8 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> >0,05
<i>6 підгрупа</i> спадково не обтяжений рак ендометрія, n=10	49,0±4,4 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>5</sub> >0,05	321,7±15,0 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>5</sub> <0,001	348,4±32,5 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>5</sub> <0,001
<i>7 підгрупа</i>	69,9±7,6	283,8±18,7	299,2±26,1

спадково обтяжений рак ендометрія, n=8	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	p <sub>1</sub> <0,001	p <sub>1</sub> <0,001	p <sub>1</sub> <0,001
	p <sub>2</sub> <0,001	p <sub>2</sub> <0,001	p <sub>2</sub> <0,001
	p <sub>4</sub> <0,001	p <sub>4</sub> >0,05	p <sub>4</sub> <0,001
	p <sub>5</sub> <0,01	p <sub>5</sub> <0,001	p <sub>5</sub> <0,001
	p <sub>6</sub> <0,05	p <sub>6</sub> >0,05	p <sub>6</sub> >0,05

*Примітки:* p – ступень достовірності відмінностей показників відносно здорових жінок, p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub>-p<sub>6</sub> – ступень достовірності різниць показників відносно таких у зазначеній групі.

Для спадково обтяженого раку ендометрія характерним є значне зростання контрольних даних, отриманих у проліферативну фазу циклічних змін нормального ендометрія, вмісту в ендометрії білка p53 в 11 разів, sCD95 у 2,5 раза, sFas-L у 12 разів. В ендометрії практично здорових жінок у проліферативну фазу переважає вміст  $\gamma$ -INF (на 36%), у секреторну фазу – sTRAIL (на 32%), тоді як рівень TNF- $\alpha$  не має чіткої залежності від фази менструального циклу.

Як при спадково необтяженій, так і при спадково обтяженій гіперплазії ендометрія вміст в останньому  $\gamma$ -INF від контрольних показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія достовірно не відрізняється, тоді як кількість TNF- $\alpha$  і sTRAIL значно зростає (відповідно у 2,0 і 6,0 разів при спадково необтяженій та в 1,6 і 2,5 раза при спадково обтяженій гіперплазії ендометрія). Спадково обтяжена гіперплазія ендометрія характеризується нижчим, ніж у хворих зі спадково необтяженим анамнезом, вмістом у тканині ендометрія  $\gamma$ -INF на 32,2%, TNF- $\alpha$  на 19,0% і sTRAIL у 2,4 рази (табл. 2).

При АГЕ відбувається зменшення відносно показників проліферативної фази нормального менструального циклу рівня в ендометрії  $\gamma$ -INF (майже вдвічі), що супроводжується підвищенням вмісту TNF- $\alpha$  (у 2,3 раза) і sTRAIL (в 1,3 раза).

Кількість  $\gamma$ -INF і sTRAIL при АГЕ виявляється меншою, ніж у хворих на спадково необтяжену і спадково обтяжену гіперплазію ендометрія, тоді як вміст в ендометрії TNF- $\alpha$  не відрізняється від такого при спадково необтяженій гіперплазії ендометрія, проте в 1,4 раза перевищує показники у хворих зі спадково обтяженим анамнезом. Рівень в ендометрії TNF- $\alpha$  виявляється мінімальним у здорових жінок з проліферативною фазою менструального циклу та максимальним – у хворих на спадково необтяжений рак ендометрія. Максимальні показники рівня в ендометрії sTRAIL спостерігаються при спадково необтяженій гіперплазії ендометрія, мінімальні – при спадково обтяженому раку ендометрія. Для спадково необтяженого раку ендометрія характерним є підвищення вмісту в останньому TNF- $\alpha$  у 5,5 раза і зменшення рівня sTRAIL на 36,0% відносно контрольних показників проліферативної фази нормального

менструального циклу.

Кількість TNF- $\alpha$  при раку ендометрія є у 2,8 раза більшою, а рівень sTRAIL, навпаки, у 9,5 раза меншим, аніж при спадково необтяженій гіперплазії ендометрія. При спадково необтяженому раку ендометрія вміст в ендометрії  $\gamma$ -INF і TNF- $\alpha$  більш ніж вдвічі перевищує такий при атиповій гіперплазії ендометрія, тоді як рівень sTRAIL, навпаки, виявляється у 2,0 раза меншим. У хворих на спадково обтяжений рак ендометрія відбувається зниження відносно контрольних величин проліферативної фази нормального менструального циклу вмісту в ендометрії  $\gamma$ -INF на 38,0% і sTRAIL в 3 рази, що супроводжується підвищенням рівня TNF- $\alpha$  у 4,0 рази.

Відносно даних, отриманих у хворих з АГЕ, при спадково обтяженому раку ендометрія рівень в ендометрії  $\gamma$ -INF не змінюється, кількість TNF- $\alpha$  зростає на 70,8%, а вміст sTRAIL зменшується майже у 4,0 раза.

Таблиця 2

**Вміст в тканині ендометрія  $\gamma$ -інтерферону, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) і sTRAIL (нг/1 г) у жінок з гіперплазією та раком ендометрія**

Підгрупи хворих	$\gamma$ -INF	TNF- $\alpha$	sTRAIL
Контроль (загальний), n=15	108,3 $\pm$ 7,2	15,6 $\pm$ 0,9	75,2 $\pm$ 4,3
<i>1 підгрупа</i> секреторна фаза, n=8	92,7 $\pm$ 4,0 p>0,05	17,2 $\pm$ 1,3 p>0,05	88,3 $\pm$ 3,4 p>0,05
<i>2 підгрупа</i> проліферативна фаза, n=7	126,1 $\pm$ 11,8 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	13,7 $\pm$ 0,9 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	60,1 $\pm$ 2,8 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001
<i>3 підгрупа</i> спадково не обтяжена гіперплазія ендометрія, n=18	166,4 $\pm$ 20,2 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	27,3 $\pm$ 1,8 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001	356,7 $\pm$ 22,7 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
<i>4 підгрупа</i> спадково обтяжена гіперплазія ендометрія, n=16	113,0 $\pm$ 5,9 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	22,1 $\pm$ 1,2 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	150,0 $\pm$ 8,1 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

5 підгрупа атипова гіперплазія, n=7	64,7±9,4 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,001	31,1±3,1 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> <0,05	77,1±7,0 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
6 підгрупа спадково не обтяжений рак ендометрія, n=10	137,0±14,4 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>5</sub> <0,01	75,4±5,4 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>5</sub> <0,001	38,3±2,8 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>5</sub> <0,001
7 підгрупа спадково обтяжений рак ендометрія, n=8	78,0±5,7 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05 p <sub>5</sub> >0,05 p <sub>6</sub> <0,05	53,1±6,4 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> <0,05	21,0±2,6 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001 p <sub>5</sub> <0,001 p <sub>6</sub> <0,001

*Примітки:* p – ступень достовірності різниць показників відносно здорових жінок, p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub>- p<sub>6</sub> – ступень достовірності різниць показників відносно таких у зазначеній групі.

Порівняння отриманих результатів у хворих на спадково необтяжений і спадково обтяжений рак ендометрія, свідчить про те, що в ендометрії пацієнтів зі спадково обтяженим онкологічним анамнезом кількість  $\gamma$ -INF зменшується майже вдвічі, TNF $\alpha$  – на 30,0%, sTRAIL – на 45,0%.

Малюнок 1. Порівняльний аналіз активності каспази-1 в ендометрії у всіх досліджуваних групах (у % від контролю)

Малюнок 2. Порівняльний аналіз активності каспази-3 в ендометрії у всіх досліджуваних групах (у % від контролю)

Активність в ендометрії практично здорових жінок К-1, -3 і -8 виявляється достовірно меншою в проліферативну фазу нормального менструального циклу – на 23,8, 27,7 і 25,8%, відповідно (мал. 1, 2, 3). У хворих на спадково обтяжену, так само, як і у хворих на спадково

необтяжену гіперплазію ендометрія активність в останньому К-1 не відрізняється від контрольних показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія. Активність в гіперплазованому ендометрії К-3 зменшується тільки у жінок зі спадково обтяженим анамнезом, тоді як активність каспази-8 знижується в обох зазначених групах хворих. Показники активності К-1, -3 і -8 виявляються відповідно на 19,0, 21,0 і 8,0% меншими при спадково обтяженій гіперплазії ендометрія. Для АГЕ характерним є зниження в ендометрії активності каспази-3 на 22,0% і каспази-8 на 35,0% відносно контрольних показників проліферативної фази менструального циклу, тоді як активність К-1 при цьому залишається сталою.

Малюнок 3. Порівняльний аналіз активності каспази-8 в ендометрії у всіх досліджуваних групах (у % від контролю)

При атипівій гіперплазії ендометрія показники активності К-3 і 8 є значно нижчими, ніж при спадково обтяженій і спадково необтяженій гіперплазії ендометрія.

Максимальні величини активності в ендометрії К-1, 3 і 8 спостерігаються у секреторну фазу нормального менструального циклу, а мінімальні показники активності всіх трьох досліджуваних К відзначаються при спадково обтяженому раку ендометрія.

Як при спадково необтяженому, так і при спадково обтяженому раку ендометрія відбувається різке пригнічення активності К-1, К-3 і К-8, однак найменших величин каспазна активність ендометрія досягає при спадково обтяженому раку ендометрія.

Отже, проведені нами клінічні, клініко-генеалогічні та імуноферментні дослідження факторів апоптозу у хворих на гіперплазії ендометрія, які були спрямовані на вивчення особливостей клінічної маніфестації гіперплазії ендометрія залежно від генетичної обтяженості родоводів поряд з дослідженням гормонів крові та факторів апоптозу, іншими словами – етіопатогенетичних факторів, в кінцевому підсумку робить можливим розробку та впровадження нових ефективних профілактичних заходів, спрямованих на ранню діагностику раку.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, крім науково-практичного узагальнення проблеми, пропонується нове вирішення актуального завдання – визначення маркерів диференційної діагностики гіперплазій ендометрія в залежності від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу хворих, проведення клініко-генеалогічних досліджень та визначення в тканинах слизової матки про- та антиапоптичних показників.

1. Морфологічним субстратом менометроррагій в 77% випадків є гіперплазія ендометрію.
2. Встановлено, що у крові хворих на гіперплазії ендометрія рівень естріолу ( $204 \pm 29$  нкг/мл)

достовірно вищий, а рівень прогестерону ( $2,0 \pm 0,9$  нмоль/л) достовірно нижчий, ніж у жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ), що патогенетично перешкоджає розвитку повноцінних перетворень в ендометрії.

3. На основі проведення клініко-генеалогічного дослідження хворих на гіперплазії та рак ендометрія виділені сім'ї з спадково-обтяженим та необтяженим онкологічним анамнезом. У сім'ях хворих на спадково-обтяжені гіперплазії та рак ендометрія характерною є асоціація у родичів пробанда раку жіночих репродуктивних органів та шлунково-кишкового тракту, що є характерною ознакою сімейного ракового синдрому в родовах хворих на гіперплазію ендометрія в 5 разів частіше, ніж у здорових жінок, спостерігаються онкологічні захворювання, в тому числі рак ендометрія (у 5,5 рази), гормонально-метаболічні порушення (в 1,7 разів), що свідчить про спільні фактори патогенезу гіперплазій та раку ендометрія.

4. Доведено, що диференційними маркерами гіперплазій ендометрія в залежності від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу є визначені в тканині ендометрія чинники апоптозу I та II типів – APO1/Fas (CD95), sFasL, білок p53, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), апоптоз індикувальний ліганд (sTRAIL) та активність каспаз -1, -3, -8, які показали достовірні відмінності між практично здоровими жінками та хворими на гіперплазії та рак ендометрія.

5. Запропонований диференційний підхід до лікування хворих на гіперплазії ендометрія враховує залежність вибраної тактики від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу за рахунок виділення груп генетичного ризику та динамічного (1 раз на рік) контролю стану факторів апоптозу I та II порядку та активності каспаз -1, -3, та 8 в тканині ендометрія, видаленій під час гістероскопії (діагностичного вишкрібання).

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Рекомендується проведення на базі жіночих консультацій пологових будинків, поліклінік онкодиспансерів медико-генетичне консультування хворих на гіперплазії ендометрія та їх родичів для визначення родин з агрегацією пухлин, подальшим їх поглибленим обстеженням на виявлення пухлин жіночих репродуктивних органів та шлунково-кишкового тракту та моніторингом їх здоров'я і формування даних для сімейного ракового реєстру.

До групи ризику повинні ввійти жінки з гіперплазіями ендометрія, відібрані за такими критеріями:

- 1) жінки з гіперплазіями ендометрія, в родинях яких є хворі на рак ендометрія, рак молочної залози, рак яєчників і рак шлунково-кишкового тракту;
- 2) жінки з гіперплазіями ендометрія, у родичів яких були первинно-множинні пухлини (в т.ч. репродуктивної сфери);
- 3) жінок з гормонально-метаболічними порушеннями (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба,



хвороби щитоподібної залози, ожиріння);

4) хворі на гіперплазії ендометрія в перименопаузальному віці, в який є (були) родичі хворі на рак жіночих репродуктивних органів та шлунково-кишкового тракту.

Жінкам, хворим на гіперплазію ендометрія з вищезазначеними ідентифікаційними критеріями необхідно проводити моніторинг стану жіночих репродуктивних органів і шлунково-кишкового тракту один раз на рік, з обов'язковим визначенням в тканині ендометрія після проведеного діагностичного вишкрібання таких факторів апоптозу, як білка p53, sFas L,  $\gamma$ -INF, TNF –  $\alpha$ , q-TRAIL, активність каспаз -1, -3, та -8.

Критерієм диференційованого підходу до використання консервативного (гормонального) та оперативного лікування (абляції ендометрія, пангістеректомії) є динамічні зміни активності вищенаведених факторів апоптозу на протязі року після проведеного діагностичного вишкрібання.

Через рік проводять повторне діагностичне вишкрібання з визначенням активності факторів апоптозу.

Продовження консервативного лікування можна рекомендувати жінкам з спадково необтяженою гіперплазією ендометрія при наступних показниках апоптозу: p53  $\leq 14,32 \pm 1,44$  од/1ч тканини; sCD95  $\leq 249,40 \pm 7,20$  нг/1ч тканини; sFasL  $\leq 150,10 \pm 7,68$  нг/1ч тканини; TNF- $\alpha$   $\leq 27,32 \pm 1,89$  нг/1ч тканини; sTRAIL  $\geq 353,70 \pm 22,75$  нг/1ч тканини; каспаза -1  $\geq 0,379 \pm 0,024$  од/1ч тканини; каспаза -3  $\geq 0,450 \pm 0,023$  од/1ч тканини; каспаза -8  $\geq 0,488 \pm 0,016$  од/1ч тканини.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цинтар С.А. Рівень статевих та гонадотропних гормонів при патологічних станах ендометрія дисгормональної природи у жінок з преклімактеричними та клімактеричними менометрорагіями / С.А. Цинтар, О.М. Юзько, І.Г. Завадовська // Вісник гаукових досліджень. – 2002.-№3. – С. 9-10

2. Цинтар С.А. Рівень статевих та гонадотропних гормонів при гіперплазіях ендометрія у жінок з пременопаузальними кровотечами / С.А. Цинтар // Буковинський медичний вісник. – 2004.-№1. – С. 127-128

3. Цинтар С.А. Гормональний стан та морфологія ендометрія у жінок із клімактеричними кровотечами / С.А. Цинтар // Буковинський медичний вісник. – 2004.-№2. – С. 119-122

4. Цинтар С.А. Ендокринні аспекти гіперплазій ендометрія у жінок в пременопаузі / С.А. Цинтар // Збірник наукових праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики».-Київ-Луганськ, 2004. - №11. – С. 260-263.

5. Цинтар С.А. Чинники апоптозу в жінок із гіперплазіями ендометрія залежно від онкологічного спадкового анамнезу / С.А. Цинтар, О.П. Пересунько // Буковинський медичний вісник. – 2007.-№3. – С. 96-99. (Автор провів набір клінічного матеріалу статті, пошук літератури та

у підготував матеріали публікації).

6. Цинтар С.А. Морфологія ендометрія у жінок з пременопаузальними кровотечами / С.А. Цинтар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – 2004.-Т. 3, №3. – С. 63

7. Пересунько О.П. Клініко-генеалогічне дослідження – основа профілактики раку жіночої репродуктивної сфери / О.П. Пересунько, Г.М. Ляшенко, С.А. Цинтар, О.Б. Середюк // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасний стан медичної генетики в Україні».- 19-20 травня, Київ 1999. – С. 120. (Автор провів набір клінічного матеріалу, провів статистичну обробку, підготував матеріали для публікації).

8. Пересунько О.П. Генетичні підходи до ранньої діагностики гіперпластичних процесів та профілактики раку ендометрія / О.П. Пересунько, С.А. Цинтар, Р.В. Сенютович // У книзі: "X Конгрес світової федерації українських лікарських товариств" (Матеріали науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004. -С 168-170. (Автор провів огляд літератури, підготував матеріали доповіді та публікації).

9. Пересунько О.П. Перспективи генетичних підходів до профілактики та діагностики гіперпластичних процесів та раку ендометрія / О.П. Пересунько, С.А. Цинтар // У книзі: "Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань" (Матеріали науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004.-С.125-127. (Автор провів набір клінічного матеріалу, провів статистичну обробку, підготував матеріали для публікації).

10. Пересунько О.П. Генетико-математична оцінка родоводів хворих на рак ендометрія / О.П. Пересунько, Л.І. Бізер, С.А. Цинтар // У книзі: "Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань" (Матеріали науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004.-С.25-29. (Автор провів набір клінічного матеріалу статті, пошук літератури та підготував матеріали публікації).

11. Peresunko A., Oliynyk E., Tsintar S. The genetic in the peculiarities of clinical development of endometrial cancer in patients with aggregated oncopathology of clinico – genetical anamnesis // European Journal of Cancer. - 2004.- Vol.2.,№1. – P.8. (Автор провів набір контрольної групи хворих, провів статистичну обробку, підготував матеріали до публікації).

12. Peresunko A.P., Gushul I.Ja., Tsyntar S.A. Peculiarities of endometrial cancer development in patients with complicated clinical-genealogical anamnesis // Third International Scientific Conference of Medical Students and Young Doctors. Bialystok. 10-11 May 2007. – 10-11 P.106-107. (Автор провів статистичну обробку, підготував матеріали до публікації).

## АНОТАЦІЯ

Цинтар С.А. Диференційні маркери гіперплазій ендометрія в залежності від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу. – Рукопис.

*Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України Тернопіль, 2008.*

Наукова робота присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, клініко-генеалогічного анамнезу, вмісту гормонів в крові та показників апоптозу у жінок з гіперплазіями ендометрія в залежності від онкологічної обтяженості їх родоводів. Визначені в тканині ендометрія чинники апоптозу I та II типів – APO1/Fas (CD95), sFasL, білок p53, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), апоптоз індуквальний ліганд (sTRAIL) та активність каспаз -1, -3, -8, які реалізують механізм апоптозу, показали достовірні відмінності у практично здорових жінок, при гіперплазіях і раку ендометрія, в залежності від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу.

Науково-обґрунтовані клініко-генеалогічні та лабораторні (апоптичні) критерії диференційного підходу до хворих на гіперплазії ендометрія в залежності від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу за рахунок виділення груп генетичного ризику та динамічного (1 раз на рік) контролю стану факторів апоптозу. Основні результати роботи впроваджено в клінічну практику лікарів гінекологів щодо використання консервативного (гормонального) та оперативного лікування (абляція ендометрія, пангістеректомія) гіперплазій ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, диференційна діагностика, спадковий анамнез, апоптоз.

## АННОТАЦІЯ

Цинтарь С.А. Дифференциальные маркеры гиперплазий эндометрия в зависимости от онкологической отягощенности наследственного анамнеза. – Рукопись.

*Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология – Государственное высшее научное учреждение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского» МОЗ Украины Тернополь, 2008.*

Научная работа посвящена изучению особенностей клинического течения, клинико-генеалогического анамнеза, содержания гормонов в крови и показателей апоптоза у женщин с гиперплазиями эндометрия в зависимости от онкологической отягощенности их родословных. Морфологическим субстратом менометроррагий в 77% случаев являются гиперплазии эндометрия.

Подтверждено, что в крови больных на гиперплазии эндометрия уровень эстриола ( $204 \pm 29$  нкг/мл) достоверно выше, а уровень прогестерона ( $2,0 \pm 0,9$  нмоль/л) достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ( $p \leq 0,05$ ), что патогенетически препятствует развитию полноценных превращений в эндометрии.

На основании проведения клинико-генеалогического исследования больных гиперплазиями и раком эндометрия выделены семьи с наследственно отягощенным и неотягощенным онкологическим анамнезом. Обнаружено, что в семьях больных наследственно отягощенными гиперплазиями и раком эндометрия характерной является ассоциация у родственников пробанда рака женских репродуктивных органов и желудочно-кишечного тракта, который является характерным признаком семейного ракового синдрома первого типа.

Установлено, что в родословных больных гиперплазиями эндометрия (в 5 раз) чаще, чем у здоровых женщин, наблюдаются онкологические заболевания, в том числе рак эндометрия (в 5,5 раза), гормонально метаболические нарушения (в 1,7 раз), что свидетельствует об общих факторах патогенеза гиперплазий и рака эндометрия.

Определенные в ткани эндометрия факторы апоптоза I и II типов – APO1/Fas (CD95), sFasL, белок p53, фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), апоптоз индуцированный лиганд (sTRAIL) и активность каспаз -1, -3, -8, которые реализуют механизм апоптоза, показали достоверные отличия у практически здоровых женщин, при гиперплазиях и раке эндометрия, в зависимости от онкологической отягощенности наследственного анамнеза.

Научно обоснованы и предложены клинико-генеалогические и лабораторные (апоптические) критерии дифференциального подхода к больным гиперплазиями эндометрия в зависимости от онкологической отягощенности наследственного анамнеза за счет выделения групп генетического риска и динамического (1 раз в году) контроля состояния факторов апоптоза. Основные результаты работы внедрены в клиническую практику врачей гинекологов относительно использования консервативного (гормонального) и оперативного лечения (абляция эндометрия, пангистеректомия) гиперплазий эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, дифференциальная диагностика, наследственный анамнез, апоптоз.

## ANNOTATION

Tsyntar S.A. Differentiation markers of endometrial hyperplasia depending on oncological aggravation of hereditary anamnesis. – Manuscript.

*Thesis to obtain a scientific degree of Candidate of Medical Science, speciality 14.01.01. – Obstetrics and Gynecology – I. Ya. Gorbachevsky Ternopil State Medical University, MPH of Ukraine, 2008.*

The scientific research deals with the examination of peculiarities of clinical course, clinical-genealogical anamnesis, content of hormones in the blood and indices of apoptosis in women with endometrial hyperplasia depending on oncological aggravation of their families. Determined in the

endometrial tissue the following factors of apoptosis of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> types – APO1/Fas (CD95), sFasL, protein p53, TNF-  $\alpha$ , sTRAIL/apoptosis inducing ligand and caspase activity -1, -3, -8, which realize the mechanism of apoptosis - demonstrated true differences in practically healthy women in case of hyperplasia and cancer of the endometrium depending on oncological aggravation of hereditary anamnesis.

Clinical-gebeological, laboratory (apoptotic) criteria of differentiation approach to patients with endometrial hyperplasia depending on oncological aggravation of hereditary anamnesis due to the determination of genetic risk groups and dynamic (annual) control of the condition of apoptotic factors were scientifically substantiated and developed. The main results of the research are introduced into clinical practice of doctors-gynecologists concerning administration of hormonal (organ preserving) and surgical treatment (endometrial ablation, panhysterectomy) of endometrial hyperplasia.

Key words: endometrial hyperplasia, differentiation diagnostics, hereditary anamnesis, apoptosis.

### СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГЕ – атипова гіперплазія ендометрія

Ап – апоптоз

ГЕ – гіперплазія ендометрія

Ес - естріол

ЕР – естрогенні рецептори

К-1 – каспаза - 1

К-3 – каспаза – 3

К-8 – каспаза - 8

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ПЛ - пролактин

РЕ – рак ендометрія

РЖРО – рак жіночих репродуктивних органів

РЛ – рак легень

РМЗ – рак молочної залози

РМС – рак сечового міхура

РТК – рак товстої кишки

РШ – рак шлунка

РШМ – рак шийки матки

РЯ – рак яєчників

Т – тестостерон

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

p53 – білок p53

sCD95 – білок CD95

STRAIL – апоптозіндукуючий ліганд

s Fas L – фас – ліганд

TNF- $\alpha$  - туморнекротичний фактор -  $\alpha$

$\gamma$  INF -  $\gamma$  інтерферон