

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

4. Чеснокова Н.П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 6. – С. 28-34.

5. Messomier L., Geysant A., Hintzy F., Lacour J. Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on time to exhaustion at the maximum rate of oxygen uptake //

Eur. J. Appl. Physiol. — 2004. — Vol. 92, N 4—5, August. — P. 470—476.

6. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids / J. Stock, J.M. Gutteridge, R.J. Sharp, I.L. Dormandy // Clin. Sci. and Mol. Med. - 1974. - Vol. 47. - P. 215 - 222.

PHARMACOLOGICAL SCREENING OF POTENTIAL ANTIHYPOXIC AGENTS OF XANTHINE DERIVATIVES

©**K.A. Posokhova, M.M. Korda, M.R. Khara, A.A. Gudyma, M.I. Marushchak, A.M. Pryshlyak, D.B. Korobko, O.M. Oleshchuk, S.I. Yavorska, I.Ya. Krynytska, G.S. Saturdayska, A.S. Volska, O.Z. Yaremtchuk, O.O. Shevchuk, O.V. Bakalets, L.M. Palytsya, V.A. Zaritzky.**

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. During screening tests of potential antihypoxants of xanthine derivatives it was determined that the most pharmacologically active substances are under the codes KD 240, KD 222, KD 228, KD 234, KD 235. This conclusion is based on the survival rate of the animals after acute hypoxic hypoxia exposure, more than control group data.

KEY WORDS: hypoxic hypoxia, xanthine derivatives

УДК 611.664+618. 173:576.2+616-018

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

©**В.О. Потапов, І.С. Шпонька, О.І. Ханіна**

Дніпропетровська державна медична академія

РЕЗЮМЕ. Обстежували жінок віком від 45 до 52 років з гіперпластичними процесами в ендометрії. Використовували антитіла до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR), маркер васкуляризації тканини (VEGF), маркери проліферації (Ki67) й апоптозу (p53). Визначений оптимальний алгоритм обстежування жінок з гіперпластичними процесами, що включає визначення кількісних і якісних ехографічних, доплерометричних й імуноморфологічних характеристик. Надійними доморфологічними критеріями гіперплазії є: збільшення М-ехо > 7 мм, збільшення ЕМС > 0,33, збільшення ПЗР М-ехо > 16 мм, зміна ІР судин матки у бік збільшення при ПГБА і КГБА і в бік зменшення при ПГЗА та КГЗА. Позитивна реакція на VEGF і p53 свідчить про розвиток КГЗА і є несприятливим прогностичним критерієм.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперплазія ендометрія, імуногістохімія, пременопауза, алгоритм обстеження.

Вступ. Відомо, що гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є проліферативними гормонообумовленими захворюваннями. При виникненні їх рецидивів або при їх довготривалому перебігу ГПЕ можуть слугувати морфологічним субстратом, на тлі якого можлива онкологічна трансформація. Саме тому своєчасна діагностика стану ендометрія, визначення канцерогенно-

го потенціалу гіперплазованої тканини є критеріями успішності використання адекватних терапевтичних заходів і мають важливе значення в прогнозуванні та оцінці якості життя пацієнтки. З літератури відомо, що ГПЕ без атипії розвиваються на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії, а атипична гіперплазія є результатом зростання проліферативного потенціалу ендометрія

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

незалежно від гормонального статусу [1]. В умовах гіперплазії та неоплазії ендометрія спостерігається динаміка зростання кількості рецепторів до естрогену (ER) та прогестерону (PR) не тільки в епітеліальних клітинах, але і в клітинах сполучної тканини, хоча роль останніх до кінця не вивчена. Частина досліджень вказує на зниження рівня експресії ER та PR при розвитку неопластичних процесів з низьким рівнем диференціювання клітин [2, 3]. Отже, суперечності, які існують в інформаційному полі з даного питання, вказують на факт недостатньої глибини вивченості проблеми та необхідність подальших досліджень з розширенням спектра маркерів властивостей та потенціалу патологічно трансформованої тканини.

У сучасних умовах для кінцевої діагностики, вибору терапії, контролю її ефективності, а також для прогнозування перебігу гіперпластичних процесів в ендометрії незамінним є метод імуноморфології, як такий, що відповідає сучасним вимогам доказової медицини.

Метою нашого дослідження був пошук оптимального набору інструментальних та морфологічних діагностичних методів, а також критеріїв для диференційної діагностики гіперпластичних процесів в ендометрії у жінок в перименопаузальний період.

Матеріал і методи дослідження. Нами були обстежені 70 жінок віком від 45 до 52 років. Загальну групу (I) склали 56 жінок з різними морфотипами ГПЕ; 14 досліджуваних були включені до контрольної групи (II). Використовували антитіла до естрогенових рецепторів (ER), про-

гестеронових рецепторів (PR), маркер неопластичності (VEGF), маркер проліферації (Ki-67) та маркер апоптозу (p53) з системою візуалізації LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin). Рівень експресії ER та PR оцінювали шляхом підрахунку кількості гістохімічно-позитивних клітин з 300 клітин; маркери VEGF та p53 оцінювали шляхом розрахунку відсотка позитивних клітин у полі зору.

Результати й обговорення. Особливості ультразвукової структури ендометрія та його характеристик наведені в таблиці 1.

Як випливає з таблиці 1, майже всі (окрім ПГБА) гіперпластичні процеси в ендометрії характеризувалися збільшенням М-ехо до 16 мм та більше, зростанням передньо-заднього розміру (ПЗР) М-ехо та його нечіткими контурами (при всіх морфотипах), появою дрібних або значних включень із зміненим характером ехогенності. ІР маткових артерій характеризувався зростанням, порівняно з нормою, при простих гіперплазіях та зниженням при гіперплазіях з атипією. При аналізі характеру ехогенності нами не виявлено чітких специфічних ознак, які дозволили б встановити наявність або відсутності атипії. Ця характеристика дозволяла лише констатувати факт формування гіперплазії як такої.

Гіперпластичні процеси без атипії характеризувалися чітким зовнішнім контуром М-ехо; при гіперплазіях з атипією контури М-ехо були переважно нечіткими, у деяких випадках виявлялася відсутність розмежування з міометрієм.

При доплерографічному дослідженні у більшості пацієнок з ПГБА та КГБА виявлявся кровотік різної інтенсивності по периферії зони

Таблиця 1. Ехо- та доплерографічні характеристики ендометрія у жінок перименопаузального періоду у I та II досліджуваних групах

Тип гіперплазії (кількість випадків)	М-ехо, мм	Характер ехогенності	Включення	Ендометріально-маткове співвідношення (ЕМС)	ПЗР, мм	Індекс резистентності (ІР) маткових артерій*
Контроль (14)	4-7	однорідна	відсутні	0,33	9,8	0,68±0,07
ПГБА (13)	16-18	Незначна гіперехогенність	дрібні ехопозитивні включення	0,39	14,1	0,86±0,1
КГБА (14)	17-20	гіперехогенність	анехогенні включення	0,37	14,3	0,82±0,11
ПГЗА (13)	>16	гіперехогенність	дрібні ехопозитивні та анехогенні включення	0,47	14,7	0,62±0,05
КГЗА (16)	>16	гіперехогенність з анехогенним центром	ехопозитивні та анехогенні включення	0,53 та >	17,5	0,57±0,13

Примітка. * – p<0,05.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

гіперплазії. При ПГБА спостерігалися поодинокі кольорові сигнали від судин, розташовані по периферії, з середніми та високими показниками індексу резистентності. При КГБА визначався помірний венозний та артеріальний периферійний кровотік з середніми показниками судинної резистентності. При ПГЗА та КГЗА часто реєструвався інтенсивний центральний та периферійний кровотік у вогнищі при зниженому рівні резистентності маткових судин.

У 36,7 % пацієток з атипovими гіперпластичними процесами в ендометрії ми спостерігали інтенсивний внутрішньовогнищевий кровотік, підвищену васкуляризацію ендометрія з середніми та низькими показниками резистентності маткових судин; констатувалася поява неоваскуляризації з низьким рівнем індексу резистентності новоутворених судин.

У контрольній групі жінок перименопаузального періоду ми спостерігали незначний рівень експресії у клітинах залозистого та стромально-

го компонентів ендометрія рецепторів до естрогену та прогестерону (табл. 2); при цьому вираженість гістохімічної реакції з ER була вище, ніж з PR. Реакція з VEGF та p53 в нормальній тканині ендометрія була негативною.

Аналіз рівня експресії ER, PR, VEGF та p53 в клітинах епітелію та строми при кожному з морфотипів гіперплазії показав, що ПГБА характеризувалася високим рівнем експресії ER та PR у клітинах залозистого компонента та помірним у клітинах строми. З високим ступенем достовірності ці показники відрізнялися від таких у контрольній групі та групі з КГЗА ($p < 0,001$) (див. табл. 2). Порівняно з нормою експресія вказаних рецепторів в епітелії була статистично вагомо вище у 6,7 раза (ER) та у 14,7 раза (PR) відповідно; у клітинах стромального компонента кількість рецепторів була високою, але мала менш виражений характер підвищення. При КГБА ми виявили помірний рівень зростання експресії зазначених рецепторів з превалюванням процесу у кліти-

Таблиця 2. Експресія ER, PR, VEGF та p53 в клітинах епітеліального (е) та стромального (с) компонентів у досліджуваних з гіперпластичними процесами ендометрія ($M \pm m$)

Група	Локалізація	ER	Коефіц. достовірності (P)	PR	Коефіц. достовірності (P)	VEGF	Коефіц. достовірності (P)	p53	Коефіц. достовірності (P)	
1	контроль	е	30±3,5		15±1,5		0	0		
	с	35±4,0		25±2,5		0		0		
2	ПГБА	е	200±10	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-5} < 0,001$	220±12	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-5} < 0,001$	0	0		
	с	120±5	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-5} < 0,001$	130±7	$P_{2-1} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$	0		0		
3	КГБА	е	70±10	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	50±13	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	0	0		
	с	90±10	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	100±15	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	0		0		
4	ПГЗА	е	170±20	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	100±12	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	3,3±0,5	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-3} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,001$	0	
	с	130±15	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	120±10	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,05$	4,1±0,5	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-3} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,001$	0		
5	КГЗА	е	120±10	$P_{5-1} < 0,001$	70±9	$P_{5-1} < 0,001$	16,3±1,1	$P_{5-1} < 0,001$	13,9±1,1	$P_{5-1} < 0,001$ $P_{5-4} < 0,001$
	с	100±8	$P_{5-1} < 0,001$	85±10	$P_{5-1} < 0,001$	10,5±0,5	$P_{5-1} < 0,001$	10,4±0,5	$P_{5-1} < 0,001$ $P_{5-4} < 0,001$	

нах строми. Рівень достовірності був високим при порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). Експресії факторів неангіогенезу та апоптозу не спостерігалось.

Клітини залозистого та стромального компонентів при ПГЗА характеризувалися значним підвищенням рівня експресії ER та PR з високим рівнем достовірності ($p < 0,001$), порівняно з нормою, з перевагою у бік ER. Крім того, з високим рівнем достовірності при порівнянні з контролем та комплексними гіперплазіями виявився позитивним VEGF, який не експресується в нормальному ендометрії у жінок перименопаузального періоду. При КГЗА з високим рівнем статистичної достовірності ми виявили зростання експресії маркера неангіогенезу, порівняно з контролем та ПГЗА, а також появу позитивної реакції з p53, що свідчить про негативний у прогностичному аспекті перебіг гіперплазії і трансформацію тканини у бік малігнізації.

При різних морфотипах GE відбуваються стабільні достовірні зміни таких параметрів: M-echo > 7 мм, EMC $> 0,33$, ПЗР M-echo > 16 мм. Але при доплерометричному дослідженні визначено збільшення IP маткових судин при неатипових гіперплазіях та зменшення індексу, порівняно з нормою, при гіперплазіях з атипією. Окрім вказаного, ми спостерігали периферійний кровотік у зоні патологічно змінених ділянок із середніми значеннями рівня індексу резистентності (при КГЗА) та відсутність кровотоку (при ПГБА та КГБА). Гіперплазії з атипією характери-

зувалися наявністю ознак неангіогенезу з центральним та периферійним кровотоком у патологічній зоні (в більшості випадків при КГЗА), що у подальшому підтверджувалося позитивною гістохімічною реакцією з маркером VEGF, та зниженням IP маткових артерій.

Висновки. 1. Алгоритм діагностики GE у жінок перименопаузального періоду повинен складатися з визначення кількісних та якісних характеристик ехографічних, доплерометричних та морфологічних ознак.

2. Надійними доморфологічними скринінговими критеріями GE є такі: зростання M-echo > 7 мм, збільшення EMC $> 0,33$, збільшення ПЗР M-echo > 16 мм, зміна IP маткових судин у бік зростання при ПГБА та КГБА та у бік зменшення при ПГЗА та КГЗА.

3. Морфологічна діагностика GE повинна бути дворівневою та включати визначення рівня експресії ER, PR, VEGF та p53. При GE у жінок перименопаузального періоду спостерігається зростання рівня експресії ER та в меншій мірі PR. Позитивна реакція з маркерами VEGF та p53 свідчить про розвиток гіперплазії з ознаками атипії і є негативним прогностичним критерієм.

Перспективи подальших досліджень. Планується проведення комплексного дослідження гіперплазованого ендометрія жінок у перименопаузі з вивченням кількісних та якісних характеристик експресії циклооксигеназ в ендометрії та кореляцією їх із даними доплерометрії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, К.Р. Бахтияров, Т.В. Жукова; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1998. – 236 с.

2. Татарчук Т.Ф. Морфофункциональные особенности гиперпролиферативных процессов эндометрия на фоне хронического эндометрита / Т.Ф. Татарчук,

Т.Д. Задорожная, К.О. Коренная // Здоровье женщины. – 2004. – Т. 4, № 20. – С. 59-62.

3. Bircan S. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium / S. Bircan, A. Ensari, S. Ozturk et al. // Pathology Oncology Research. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 32-39.

COMPLEX RESEARCH OF ENDOMETRIUM OF PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES

©V.O. Potapov, I.S. Shponka, E.I. Khanina

Dnipropetrovsk State Medical Academy

SUMMARY. The women aged from 45 to 52 with hyperplastic processes in endometrium were investigated. We used antibodies to the receptors of estrogen (ER), progesteron (PR), marker of tissue vascularization (VEGF), markers of proliferation (Ki67) and apoptosis (p53). The optimum algorithm of research procedure of women includes definition of quantitative and qualitative dopplero-, sono- and immunomorphological characteristics. The reliable premorphological criteria of hyperplastic processes of perimenopausal women are: M-echo > 7 mm, EMS $> 0,33$, PZR M-echo > 16 mm, change of IR of uterus vessels and increase of hiperplastic processes without atypism and fall of hiperplastic processes with atypism.

KEY WORDS: hiperplastic processes in endometrium, immunohistochemistry, perimenopausal women, algorithm research.