

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ІГНАТЬЄВА ОЛЕНА КОСТЯНТИНІВНА


УДК 618.14-006.5-036.65-053.8-037-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПОЛПИ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ:
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело  Ігнат'єва О.К.

Науковий керівник: Вдовиченко Ю.П., чл.-кор. НАМН України, доктор
медичних наук професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Ігнат'єва О.К. Поліпи ендометрія в жінок репродуктивного віку: прогнозування та профілактика рецидивів. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2024.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти рецидивів поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку на основі удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити полягання кровотоку в маткових артеріях і судинах міо-ендометрія (аркуатних, радіальних і базальних) у пацієнток з поліпами ендометрія; встановити взаємозв'язок між показниками кровотоку в маткових артеріях і судинах міо-ендометрія з даними гістологічного дослідження; оцінити інтенсивність процесів вільнорадикального окислення, а також функціональний стан найбільш значимих компонентів пулу антиоксидантої системи в крові хворих, визначити їх роль і значення в генезі даної патології; запропонувати методіку прогнозування поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку на підставі встановлених взаємозв'язків між лабораторними, доплерометричними та морфологічними дослідженнями; удосконалити та впровадити алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо зниження частоти рецидиву поліпів ендометрія на підставі використання направленої медикаментозної корекції. Об'єкт дослідження – поліпи ендометрія. Предмет дослідження – функціональ-

ний стан репродуктивної системи. Методи дослідження – клінічні, біохімічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

Встановлений взаємозв'язок між доплерометричними параметрами, що характеризують гемодинаміку в ендометрії і характером морфоструктурних особливостей поліпів ендометрія, що дозволяє розширити наявні дані про патогенез даної патології в жінок репродуктивного віку. Науково обґрунтована необхідність оцінки не лише інтенсивності процесів вільно-радикального окислення, але й функціональний стан значимих компонентів пулу антиоксидантної системи. Встановлено, що у хворих з поліпами ендометрія є значна активація процесів вільно-радикального окислення, на тлі зниження буферної ємкості антиоксидантної системи, що свідчить про порушення антиоксидантного статусу в організмі жінки при патології, що вивчається. Встановлена патогенетична роль і значення порушень антиоксидантного статусу в генезі поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку. Науково обґрунтована доцільність комплексного використання направленої медикаментозної корекції з метою профілактики рецидивів поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку. Визначена практична значимість показників судинної резистентності в міо-ендометрії і усередині поліпів залежно від морфотипу патології. Встановлено, що доплерометричні показники, що характеризують кровообіг в міо-ендометрії після поліпектомії, можуть свідчити про можливість прогнозування ризику рецидивів патології. Показана практична значимість визначення в крові хворих інтегральних показників антирадикальної активності, рівня малонового діальдегіду і загального антиоксидантного захисту організму, пропонується використовувати в широкій клінічній практиці як додаткові діагностичні і прогностичні критерії оцінки характеру перебігу, ефективність лікування і протирецидивної терапії поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку. Удосконалені та впроваджені лікувально-профі-

лактичні та реабілітаційні методики, що включають направлену медикаментозну корекцію з метою зниження частоти рецидиву поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2022 роки. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 жінок із поліпами ендометрія в репродуктивному віці. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що у пацієток з поліпами ендометрія на 3-5-й день менструального циклу відмічені порушення маткової гемодинаміки у вигляді достовірно низьких значень індексів судинної резистентності в радіальних і базальних артеріях порівняно з контролем. В порівняльному аспекті залозисті поліпи ендометрія характеризувалися достовірно низькими значеннями індексів судинної резистентності в радіальних, базальних артеріях і периферичних ділянках усередині поліпів порівняно із залозисто-фіброзними поліпами. При кольоровому доплерівському картируванні в залозистих поліпах візуалізувався помірно виражений артеріальний периферичний кровотік, а в залозисто-фіброзних поліпах спостерігалися поодинокі колірні сигнали від судин, розташованих по периферії. У хворих з поліпами ендометрія в ході дослідження виявлені зміни, що характеризуються зниженням рівня пулу компонентів антиоксидантного захисту організму на тлі вираженої інтенсифікації процесів вільнорадикального і перекисного окислення ліпідів. Дисбаланс у співвідношенні прооксидантних і антиоксидантних систем призводить до порушення

в антиоксидантному статусі організму пацієнток і розвитку оксидативного дистресу, що відіграє важливу роль в генезі патології. Для прогнозування можливого ризику рецидиву поліпів ендометрія після їх оперативного видалення пропонується проводити доплерометричний моніторинг з використанням методу кольорового доплерівського картування в базальних і радіальних артеріях матки в післяопераційному періоді в динаміці. Інтегральні біохімічні показники в крові хворих, що характеризують стан антиоксидантного статусу організму і, зокрема, параметри антирадикальної активності, рівня малонового діальдегіду, загального антиоксидантного захисту, пропонується використовувати в гінекологічній практиці як додаткові адекватні діагностичні тести і прогностичні критерії ризику рецидиву патології і ефективності проти-рецидивної терапії. Для проведення протирецидивної терапії в після-операційному періоді пропонується комплексне вживання направленої медикаментозної корекції. Використання удосконаленого нами алгоритму призводить до нормалізації доплерометричних показників кровотоку в радіальних і базальних артеріях, а також біохімічних параметрів, що характеризують стан антиоксидантного статусу, що дозволяє знизити частоту рецидивів патології.

Ключові слова: поліпи ендометрія, інфекції, гормональний статус, репродуктивний вік, прогнозування, лікування, профілактика рецидивів.

ANNOTATION

Ignat'eva O.K. Endometrial polyps in women of reproductive age: prognosis and prevention of recurrence. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2024.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of relapses of polypuses of endometrium for the women of genesial age on the basis of improvement and introduction of algorithm of predictive, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to define consist a blood stream in uterine arteries and vessels of myo–endometrium (arcuate, radial and basale) for patients with the polypuses of endometrium; to set intercommunication between the indexes of blood stream in uterine arteries and vessels of myo-endometrium with information of histological research; to estimate intensity of processes of free-radical oxidization, and also functional state of the most meaningful components of pool of the antioxidant system in blood of patients, to define their role and value in genesis of this pathology; to offer the method of prognostication of polypuses of endometrium for the women of genesial age on the basis of the set intercommunications between laboratory, doppler and by morphological researches; to perfect and inculcate the algorithm of treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures on the decline of frequency of relapse of polypuses of endometrium on the basis of the use of the directed medicinal correction. A research object is polypuses of endometrium. The article of research is the functional state of the genesial system. Research methods – clinical, biochemical, doppler, morphological and statistical.

Set intercommunication between doppler parameters which characterize a hemodynamics in a myo-endometrium and by character of morphostructural features of polypuses of endometrium, that allows to extend present information about pathogeny of this pathology for the women of genesial age. The scientifically grounded necessity of estimation is not only intensities of processes freely radical oxidization but also functional state of meaningful components of pool of the antioxidant system. It is set that patients with the polypuses of endometrium have the considerable activating

of processes freely radical oxidization, on a background the decline of buffer capacity of the antioxidant system, which testifies to violation of antioxidant status in the organism of woman at pathology which is studied. A nosotropic role and value of violations of antioxidant status is set in genesis of polypuses of endometrium for the women of genesial age. The women of genesial age have the scientifically grounded expedience of the complex use of the directed medicinal correction with the purpose of prophylaxis of relapses of polypuses of endometrium. Practical meaningfulness of indexes of vascular resistance is certain in myo-endometrium and into polypuses depending on morphotype pathology. It is set that Doppler indexes which characterize circulation of blood in myo-endometrium after polypectomy can testify to possibility of prognostication of risk of relapses of pathology. Practical meaningfulness of determination in blood of sick integral indexes of antiradical activity, level of littlenew dialdehyde is rotined general antioxidant defence of organism, it is suggested to use in wide clinical practice as additional diagnostic and predictive criteria of estimation of character of motion, efficiency of treatment and antirecurrent therapy of polypuses of endometrium for the women of genesial age. Treatment-and-prophylactic and rehabilitation methods which include the directed medicinal correction with the purpose of decline of frequency of relapse of polypuses of endometrium for the women of genesial age are improved and inculcated. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2018 to 2022 years. It is conducted an author clinical-and-laboratory and functional inspection 90 women with the polypuses of endometrium in genesial age. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set out in scientific labours,

published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty.

The results of the conducted researches testify that for patients with the polypuses of endometrium on 3-5 day of menstrual cycle the noted violations of uterine hemodynamics as for certain low values of indexes of vascular resistance in radial and basale arteries by comparison to control. In a comparative aspect the glandular polypuses of endometrium were characterized for certain by the low values of indexes of vascular resistance in radial, basale arteries and peripheral areas into polypuses by comparison to glandular-fibrotic by polypuses. At coloured Doppler mapping the mildly expressed arterial peripheral blood stream was visualized in glandular polypuses, and in glandular-fibrotic polypuses single colour signals were marked from vessels, located for peripheries. For patients with the polypuses of endometrium during research found out changes which are characterized by the decline of level of pool of components of antioxidant defence of organism on a background the expressed intensification of processes free-radical and peroxide oxidization of lipids. Disbalance in correlation of prooxidant and antioxidant systems results in violation in antioxidant status of organism of patients and development of oxidative distress, that plays an important role in genesis of pathology. For prognostication of possible risk of relapse of polypuses of endometrium after their operative delete it is suggested to conduct the Doppler monitoring with the use of method of coloured Doppler mapping in the basale and radial arteries of uterus in a postoperative period in a dynamics. Integral biochemical indexes are in blood of patients, which characterize the state of antioxidant status of organism and, in particular, parameters of antiradical activity, level of littenew dialdehyde, general antioxidant defence, it is suggested to use in gynaecological practice as additional adequate diagnostic tests and predictive criteria of risk of relapse of pathology and efficiency of antirecurrent therapy.

For the leadthrough of antirecurrent therapy the complex use of the directed medicinal correction is offered in a postoperative period. The use of the algorithm improved by us results in normalization of Doppler indexes of blood stream in radial and basale arteries, and also biochemical parameters, that the characterise state of antioxidant status, that allows to reduce frequency of relapses of pathology.

Keywords: endometrial polyps, infections, hormonal ststus, genesial age, prognosis, treatment, prevention of relapses.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ігнат'єва ОК. Клінічні особливості поліпів та гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):79–85.
2. Ігнат'єва ОК. Клініко-імунологічні та морфологічні особливості полипів ендометрія. Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:85–90.
3. Ігнат'єва ОК. Клінічні аспекти гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія. Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:81–6.
4. Ігнат'єва ОК. Порівняльні аспекти клінічної симптоматики різних форм гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:45–51.
5. Salmanov AG, Ihnatieva OK, Artyomenko V, Paliga I. Prevalence of Healthcare-Associated cervicitis and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of multicenter study (2019-2021). *Wiad Lek.* 2022;75(9 p2):2189–97. DOI: 10.36740/Wlek202209202
6. Ігнат'єва ОК. Тактика ведення жінок з поліпами та гіперпластичними процесами ендометрія. В: Збірник наукових праць співробітників

НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг). 2018;31(ч. 3):150.

7. Ігнат'єва ОК. Клініко-патогенетичні аспекти розвитку поліпів ендометрія. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів). 2019;35:163.

8. Ігнат'єва ОК. Поєднання гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон). 2019;36:113.

9. Ігнат'єва ОК. Різні форми гіперпластичних процесів ендометрія: клініка та діагностика. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2020;38:108.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПОЛІПІВ	
ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.....	20
1.1 Етіологія і патогенез поліпів ендометрія.....	20
1.2 Роль і значення процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту в нормі і при патології.....	2
1.3 Класифікація поліпів ендометрія матки і методи діагностики.....	38
1.3.1 Класифікація поліпів ендометрія.....	38
1.3.2 Методи діагностики поліпів ендометрія.....	39
1.4. Методи лікування та профілактики поліпів ендометрія.....	42
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	45
2.1 Матеріали досліджень.....	45
2.2 Методи досліджень.....	47
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК.....	51
РОЗДІЛ 4	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	58
4.1 Результати доплерометричних показників кровотоку в маткових артеріях і судинах міо-ендометрія.....	58
4.2 .Результати гістологічних досліджень.....	63
4.3 Порівняльні аспекти гістологічних і доплерометричних результатів досліджень.....	67
4.4 Результати дослідження функціонального стану антиоксидантного статусу.....	73

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ 83

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 95

ВИСНОВКИ..... 107

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 109

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 110

ДОДАТКИ 133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- А – максимальна систолічна швидкість кровотоку
АОС – антиоксидантна система
АРА –антирадикальна активність
АК –аскорбінова кислота
АФК – активна форма кисню
 α -ТФ – α -токоферол
В – кінцева діастолічна швидкість кровотоку
ВМК – внутрішньоматковий контрацептив
ВРО – вільнорадикальне окислення
ГЕ – гіперплазія ендометрія
ГС – гістероскопія
ДАК – дегідроаскорбінова кислота
ДП – доплерометричні показники
ЗАЗ – загальний антиоксидантний захист організму
ЗПЕ – залозистий поліп ендометрія
ЗФПЕ –залозисто-фіброзний поліп ендометрія
ІЗС – індінол (індол-3-карбінол)
ІР – індекс резистентності
ІІЗ-1 – інсуліноподібний фактор зростання 1
КДК – кольорове доплерівське картирування
КШК – криві швидкостей кровотоку
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
МЦ – менструальний цикл
МДА – малоновий діальдегід
ОФ – окислені форми
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
ПІ – індекс пульсації

ПЕ – поліп ендометрія

СДВ – систоло-діастолічне відношення

С – середня швидкість кровотоку

ФЗЕС – фактор зростання ендотелія судин

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ФПЕ – фіброзний поліп ендометрія

УЗД – ультразвукове дослідження

ВСТУП

Актуальність теми

Серед основної генітальної патології в репродуктивному періоді посідають поліпи ендометрія (ПЕ) [17, 108]. Основними причинами розвитку різних варіантів розвитку ПЕ є високий рівень дисгормональних порушень в репродуктивному періоді, значна частота запальних змін органів малого тазу, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [57, 113].

Незважаючи на значну кількість запропонованих лікувально-профілактичних методів лікування ПЕ, частота розвитку рецидивів залишається високою, а ефективність прогностичних методів не достатньо ефективна [5, 114].

У сучасній літературі є достатня кількість наукових публікацій по проблемі ПЕ, наукові дослідження, що стосуються профілактики рецидивів ПЕ, практично, відсутні, а наявні в даному напрямку поодинокі публікації носять фрагментарний характер. Все вищевикладене свідчить про актуальність наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Рецидивуючий поліпоз шийки матки та ендометрія у жінок репродуктивного віку: діагностика і тактика лікування» (номер державної реєстрації 0120U100014, термін виконання: 2019-2023 роки).

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було зниження частоти рецидивів поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку на основі удосконалення та

впровадження алгоритму прогностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Визначити стан кровотоку в маткових артеріях і судинах міо-ендометрія (аркуатних, радіальних і базальних) у пацієнок з поліпами ендометрія.

2. Встановити взаємозв'язок між показниками кровотоку в маткових артеріях і судинах міо-ендометрія з даними гістологічного дослідження.

3. Оцінити інтенсивність процесів вільнорадикального окислення, а також функціональний стан найбільш значимих компонентів пулу антиоксидантої системи в крові хворих, визначити їх роль і значення в генезі даної патології.

4. Запропонувати методику прогнозування поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку на підставі встановлених взаємозв'язків між лабораторними, доплерометричними та морфологічними дослідженнями.

5. Удосконалити та впровадити алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо зниження частоти рецидиву поліпів ендометрія на підставі використання направленої медикаментозної корекції.

Об'єкт дослідження – поліпи ендометрія.

Предмет дослідження – функціональний стан репродуктивної системи.

Методи дослідження – клінічні, біохімічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлений взаємозв'язок між доплерометричними параметрами, що характеризують гемодинаміку в ендо-міометрії і характером

морфо-структурних особливостей поліпів ендометрія, що дозволяє розширити наявні дані про патогенез даної патології в жінок репродуктивного віку.

Науково обґрунтована необхідність оцінки не лише інтенсивності процесів вільнорадикального окислення, але і функціонального стану значимих компонентів пулу антиоксидантної системи. Встановлено, що у хворих з поліпами ендометрія є значна активація процесів вільнорадикального окислення, на тлі зниження буферної ємкості антиоксидантної системи, що свідчить про порушення антиоксидантного статусу в організмі жінки при патології, що вивчається.

Встановлена патогенетична роль і значення порушень антиоксидантного статусу в генезі поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку.

Науково обґрунтована доцільність комплексного використання направленої медикаментозної корекції з метою профілактики рецидивів поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку.

Практична значущість роботи

Визначена практична значимість показників судинної резистентності в міо-ендометрії і усередині поліпів залежно від морфотипу патології. Встановлено, що доплерометричні показники, що характеризують кровообіг в міо-ендометрії після поліпектомії, можуть свідчити про можливість прогнозування ризику рецидивів патології.

Показана практична значимість визначення в крові хворих інтегральних показників антирадикальної активності, рівня малонового діальдегіду і загального антиоксидантного захисту організму, пропонується використовувати в широкій клінічній практиці як додаткові діагностичні і прогностичні критерії оцінки характеру перебігу, ефективності лікування і протирецидивної терапії поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку.

Удосконалені та впроваджені лікувально-профілактичні та реабілітаційні методики, включаючи направлену медикаментозну корекцію з метою зниження частоти рецидиву поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку.

Особистий вклад дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2024 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 жінок із поліпами ендометрія у репродуктивному віці. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також у статті в співавторстві, де внесок здобувача є вирішальним.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2018-2021 рр.); на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги», 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога», 12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у виданні, індексованому в базі даних Scopus, 4 тези доповідей на науково-практичних семінарах.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 135 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 109 сторінок), складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку, розділу, присвяченого матеріалам і методам дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 26 таблицями та 4 рисунками. Список літератури включає 211 джерел, з них 105 – кирилицею і 106 латиною.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПОЛІПІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

1.1 Етіологія і патогенез поліпів ендометрія

Питання щодо причини виникнення поліпів ендометрія, незважаючи на використання новітніх методів дослідження, досі залишається остаточно невирішеним [9, 25, 37, 98, 196]. Слід зазначити, що для клінічної практики величезний інтерес представляють преморбідний фон і чинники ризику розвитку захворювання [9, 29, 16, 105, 107, 123, 144, 185, 195]. В. І. Бойко та співавтори (2019), Вовк І. Б. та співавтори (2016) наголошують, що проблема доброякісної патології ендометрія посідає друге місце в структурі всіх гінекологічних захворювань після запальних процесів, а в спеціалізованих клініках виходить на перше місце [9, 16].

Відомо, що патологічні зміни в нейрорецепторному апараті матки, включаючи ендометрій, можуть бути зумовлені як спадковими, так і надбаними чинниками. Так, наприклад, вивчення преморбідного фону дозволяє виявити генетичні, вікові, нейроендокринні, а також осередкові чинники, які сприяють виникненню захворювання і визначають характер його перебігу [9, 20, 28, 74, 145, 200].

Зазвичай виділяють загальні та локальні чинники, що сприяють розвитку патологічного процесу у внутрішніх геніталіях [9, 105, 107, 119, 156, 165, 177, 179].

До числа патогенних чинників, які чинять загальну ушкоджуючу дію на організм жінки, слід віднести різного роду стреси, обтяжену спадковість, екстрагенітальні захворювання, нейроендокринні, метаболічні порушення тощо. Так, наприклад, в анамнезі хворих з поліпами

ендометрія відзначається спадковою обтяженістю відносно пухлинних захворювань. Зокрема, вказівки на пухлини статеві системи у найближчих родичок відмічені в 16,7% спостережень, на пухлині екстрагенітальної локалізації – у кожній четвертій хворій, стійкі гіперпластичні процеси – в 2/3 спостережень [10, 25, 42, 204]. Разом з цим, у хворих з поліпами ендометрія також нерідкі вказівки на тривале застосування без належних підстав гормональних препаратів [34, 60, 72, 102, 126, 178, 196].

До числа локальних патогенних чинників ризику відносяться порушення цілісності епітеліальних покривів статевих органів, процесів проліферації, апоптозу, неоангіогенезу матки. При цьому як загальні, так і локальні чинники ризику та їх поєднання, в плані патогенності, сприяють рецидиву поліпів, їх малігнізації, злоякісній трансформації ендометрія тощо, складаючи реальну патогенетичну основу ризику розвитку раку ендометрія матки [9, 18, 32, 77, 87, 109, 112, 119, 122, 140, 156, 162, 165, 169, 170, 177, 178, 179].

Проте проблема патогенезу поліпів ендометрія до сьогоднішнього дня залишається недостатньо вивченою. Серед широкої різноманітності теорій, запропонованих різними авторами, представляють інтерес і важливе значення для клінічної практики наступні теорії.

Гормональна теорія. Нині більшість авторів дотримуються думки про участь естрогену в розвитку гіпер- і неопластичних процесів в тканинах жіночої репродуктивної системи, у тому числі й поліпів ендометрія, і розглядають їх як один з провідних етіологічних чинників виникнення патології [9, 34, 72, 87, 114, 167].

Відомо, що жіночі статеві гормони синтезуються в яєчниках і жировій тканині, поступають в системний кровотік, де зв'язуються з білками. Вільна фракція естрогену, завдяки своїй ліпофільності, може легко проникати в ядро клітини, де локалізовані рецептори до естрогену

і прогестерону, утворюючи гормон-рецепторні комплекси, які ініціюють активацію або інгібування певних генів, що, у свою чергу, викликає прискорення або послаблення синтезу білків, які кодуються цими генами. У разі проліферативних процесів порушується рівновага між необхідним рівнем експресії ферментів, що відбивається в переважанні активніших, в проліферативному плані, форм естрогену (естрадіолу), в порівнянні з менш активними (естроном). Порушення ферментної регуляції можуть бути розподілені на дві групи: порушення конверсії естрогену і дисбаланс між активними і неактивними метаболітами – гідроксипохідними естрогену [20, 72, 167]. До першої групи ферментів відноситься ароматаза, до другої – система цитохрому P450. На першому етапі конверсія андростендіону і тестостерону в естрон здійснюється за участі ароматази, яка лімітує цей процес: її висока активність асоціюється з патофізіологією пухлинного росту ендометрія та інших тканин-мішеней естрогену [39].

Важливе значення в генезі патології відводиться механізмам метаболізму жіночих статевих гормонів і, зокрема, проміжних продуктів: 2-гідрокси-, 16-гідрокси-, 4-гідроксиестрогенів, серед яких є слабкі форми, що не мають агресивного потенціалу по відношенню до клітин-мішеней, і сильні форми, які несуть потужний проліферативний потенціал.

Зниження співвідношення 2-гідроксиестрона до 16-гідроксиестрону, тобто домінування 16-гідроксиестрона над 2-гідроксиестроном, вказує на високий ризик розвитку раку матки. Необхідно акцентувати увагу на тому, що утворення 2-гідрокси- і 4-гідрокси-метаболітів жіночих статевих гормонів можуть перетворитися або в семиквінони – сполуки, які мають генотоксичну дію, або за допомогою метилування в 2- і 4-метоксиестрогени – в сполуки, абсолютно нешкідливі для організму [105, 118, 167, 210].

Слід зазначити, що в цей процес залучені не лише сімейства системи цитохромів СYP450, але й один з найважливіших компонентів пулу антиоксидантної системи (АОС) – глутадіон, які з цитохромами СYP450 складають єдину систему детоксикації організму [84, 110, 189].

Значну роль в метаболізмі гормонів відіграють вільні радикали з одного боку, і механізми антиоксидантного захисту – з іншого. Так, при порушенні антиоксидантного статусу з семиквінонів утворюються квінони – реакційні молекули високого ступеня, здатні ковалентно сполучатися з ДНК, і таким чином порушувати її структуру. При нормалізації антиоксидантного статусу відбувається метилування, в результаті якого утворюються нешкідливі медоксиестрогени, які виводяться з організму [84, 110, 133, 203, 205].

Відомо, що естроген стимулює проліферацію клітин нормального, гіперплазованого або злоякісно зміненого ендометрія різними способами, включаючи підвищення експресії власних рецепторів, висхідну регуляцію ростових чинників і/або їх рецепторів та індукцію протоонкогена c-FOS. Естрадіол індукує продукцію і секрецію в ендометрії одного з найзначиміших проліферативних чинників – інсуліно-подібного чинника росту 1 [21, 33, 34, 36, 61, 97, 13, 176].

Ряд фахівців вважає, що поліпи ендометрія виникають на тлі дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. На підтвердження цього припущення наводяться дані про порушення циклічного викиду гонадотропних гормонів гіпофіза, зміну концентрації статевих стероїдів (естрадіолу і прогестерону) в плазмі крові, що свідчить про ураження центральних і периферичних механізмів регуляції менструальної функції у хворих з поліпами слизової оболонки тіла матки [34, 72, 114, 182, 196].

В той же час, пояснити розвиток поліпів слизової оболонки тіла матки тільки порушеннями ритму вироблення гонадотропних гормонів

гіпофіза і статевих стероїдів не можна, оскільки нині чітко встановлена можливість їх розвитку у хворих з двофазним менструальним циклом [113, 131, 185]. Більше того, рядом авторів, на відміну від гіперплазії ендометрія, естроген-залежність поліпів ендометрія ставиться під сумнів [81, 107, 131, 160].

Розвиток поліпів слизової оболонки тіла матки також пов'язують з локальними змінами гормональних рецепторів в тканини ендометрія, які, можливо, виникають внаслідок травматичних ушкоджень базального шару слизової оболонки тіла матки при багатократних абортах і діагностичних вискоблюваннях або її запальних змінах, а також порушеннях процесів апоптозу в ендометрії [18, 19, 20, 23, 77, 129, 168, 195].

Як відомо, кількість клітин в тканині регулюється двома різноспрямованими процесами: проліферацією (розмноженням) клітин і їх генетично запрограмованою загибеллю – апоптозом. Це відноситься не лише до пухлинних клітин, але й до передуючих їм передпухлинним, а також до клітин при доброякісних гіперпластичних захворюваннях репродуктивної сфери – зокрема, поліпи ендометрія матки асоційовані з пригніченням апоптозу [9, 91, 118].

Молекулярні механізми апоптозної загибелі клітин вивчені досить добре. Провідним з них є мітохондріальний шлях, що реалізовується за допомогою білків сімейства Bcl-2. Сімейство білків Bcl-2, куди входять як антиапоптозні (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-1), так і проапоптозні (Bax, Bad) білки, відіграє ключову роль в регуляції окислювально-відновного статусу мітохондрій. Баланс між цими двома типами білків, зокрема між білками Bax і Bcl-2, є визначальним чинником кінцевої апоптозного відповіді і виживаності клітин [4, 78, 91, 172, 197].

Загально визнано, що апоптоз надзвичайно важливий для циклічного функціонування ендометрія при нормальному менструальному

циклі. Участь мітохондріального механізму апоптозу, зокрема, опосередковуючих його білків сімейства Bcl-2, а також цитокініндукованого апоптозу у функціональній активності нормального і патологічно зміненого ендометрія доведено у великій кількості досліджень [78, 129, 146, 197]. В. Risberg та співавтори (2020) дійшли висновку, що поліпи не є мітотично гіперактивними, а залежать від дефекту в механізмах природного контролю апоптозу, який призводить до збільшення тривалості життя клітин, з огляду на той факт, що в залозах і стромі поліпів ендометрія експресія Ki-67 нижче, а Bcl-2 вище порівняно з оточуючим ендометрієм [180, 197].

З вищевикладеного абсолютно очевидно, що гормональні впливи відіграють помітну роль в генезі поліпів ендометрія матки, проте більшою мірою за рахунок стимуляції проліферації клітин, ніж дії на процес апоптозу [9, 19, 20, 102, 124, 196, 199].

Разом з цим, дослідження останніх років показали роль і значення ангіогенезу у формуванні поліпів ендометрія. Ангіогенез включає проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин в первинних васкулярних структурах і сприяє васкуляризації ектодермальних і мезенхімальних органів, реконструкції капілярної мережі. Ангіогенез потрібний для нормального росту ембріональних і постнатальних тканин, проліферації ендометрія, загоєння ран, колатералізації, стимульованої ішемією [196].

Судини ендометрія піддаються циклічним змінам впродовж менструального циклу під впливом естрогену і прогестерону. Т. Ф. Татарчук (2016) підкреслює, що саме дисбаланс в системі естроген-прогестерон фактично збільшує ризик розвитку поліпів ендометрія під впливом дії прогестерону через формування мікросередовища для ендометрія, в якому механізми фіброзу повною мірою реалізують свій потенціал, клітинну проліферацію і ангіогенез, створюючи міцний

фундамент для подальшого формування та росту поліпів ендометрія [196]. Звертає на себе увагу чинник росту ендотелію судин, який, на відміну від інших ендотеліальних чинників росту, має здатність до стимуляції селективного росту ендотеліальних клітин та ініціації ендотеліальної прокоагулянтної активності й проникності судинної стінки. До регуляторів активності цього чинника росту належать статеві стероїдні гормони і деякі цитокіни, проте основним регулятором є локальна гіпоксія – у відповідь на ішемію збільшується продукція гіпоксією індукованого чинника, що призводить до стимуляції вироблення чинника росту ендотелію судин і активації ангиогенезу [151, 188, 196]. Гіпоксія тканини міометрія і пов'язана з нею стимуляція вироблення індукованого чинника виникають при ушкодженні структури матки (травма при вискоблюванні, запалення) [18, 60, 137, 190].

Отже, на сьогодні вважається загально визнаним, що ангиогенні процеси відіграють надзвичайно важливу роль в молекулярних механізмах патології, яка вивчається.

Аналіз літературних даних за останнє десятиріччя свідчить про важливу роль і значення антиоксидантної недостатності в генезі порушень процесів проліферації, апоптозу і ангиогенезу, наслідком чого є формування доброякісних і злоякісних новоутворень в репродуктивних органах жінок [73, 84, 116, 203].

Існує думка, що певну роль в патогенезі поліпів ендометрія відіграють запальні процеси. У більшості жінок з поліпами матки виявляються гістологічні ознаки запалення у вигляді лейкоцитарної, лімфоцитарної і гістіоцитарної інфільтрації, а також набряку і фіброзу стромы, що корелюють з імунологічними порушеннями у вигляді збільшення показників IgA та IgG [30, 42, 43, 194].

Як відомо, запалення – захисна реакція, проте воно може викликати ушкодження клітин, які оточують вогнище запальної

тканини. Нині встановлено, що при запаленні відбувається підвищення кількості активних форм кисню (АФК) і, передусім, супероксидного радикала, гіпохлорид-аніон радикала й оксиду азоту. Попри те, що утворення цих радикалів при запальній реакції спрямоване на захист від патогенних мікроорганізмів, вони можуть викликати ушкодження ДНК, ферментів та інших білків. Здатністю продукувати АФК володіють усі макрофагоподібні клітини, що виконують фагоцитарну функцію. Утворенням активних форм кисню зумовлений механізм мікробіоцидної дії. Посилена продукція АФК призводить до так званого «дихального вибуху», який є основним механізмом, що руйнує патогенну мікрофлору. В той же час, надмірні утворення АФК зрештою, на думку ряду авторів, можуть призвести до некротичних змін в ендометрії матки при хронічних запальних процесах і, як наслідок, сприяти формуванню поліпів ендометрія [60, 137, 154, 199, 200].

Запальна теорія виникнення захворювання підтверджується виявленням гістологічних ознак ендометриту при дослідженні зішкрібків ендометрія у хворих з гіперпластичними процесами, а також високою частотою хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів і великою кількістю внутрішньоматкових втручань в анамнезі у цього контингенту хворих. В результаті розвивається хронічний запальний процес, який призводить до дифузної гіперплазії епітелію, а потім і до розвитку осередкових проліфератів [60, 194, 200].

На думку Т. Ф. Татарчук та співавторів (2018), поліпи є результатом продуктивного запалення. Автори стверджують, що тривалі морфологічні і функціональні зміни в слизовій оболонці тіла матки, зумовлені запальним процесом, призводять до патологічної аферентації в структурі центральної нервової системи, що регулює діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. В результаті змін в цій

системі відбувається зниження функції яєчників, що призводить до порушення овуляції, абсолютної або відносної гіперестрогенії з подальшим розвитком гіперпластичних процесів ендометрія і, зокрема, поліпів [60].

Причиною ановуляції може слугувати і запальний процес в яєчниках. Крім того, на думку L. Craciunas та співавторів (2019), запальні зміни слизової оболонки матки призводять до порушення рецепції навіть при збереженій гормональній функції. Разом з цим, важлива роль в характері перебігу поліпів ендометрія відводиться супутній екстрагенітальній патології. Відомо, що при багатьох захворюваннях, таких як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, захворювання шлунково-кишкового тракту, легенів, нервової системи, запальні і дегенеративні захворювання, пухлинні процеси, відзначається розвиток окислювального стресу. Останнім часом їх відносять до категорії так званих «радикальних хвороб» або хвороб «вільних радикалів», список яких постійно поповнюється [36, 38, 61, 73, 84, 203].

Проте спрямованість досліджень на сьогодні й досі обмежується накопиченням фактичних даних без їх поглибленого узагальнення, що не дозволяє розширити і переглянути деякі традиційні уявлення щодо етіопатогенезу захворювання і, отже, розробити перспективні шляхи своєчасної діагностики й оптимізації тактики протирецидивної фармако-терапії після проведеної поліпектомії [9, 19, 157].

Аналіз літератури дозволяє дійти висновку, що поліпи ендометрія матки мають багатофакторний генез. З цих позицій при вивченні патогенезу поліпів ендометрія представляється доцільним використати сучасні уявлення про роль і значення загальних універсальних механізмів захисту в генезі патології і, передусім, антиоксидантного статусу.

1.2 Роль і значення процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту в нормі і при патології

Однією з причин участі активних форм кисню у фізіологічних і патологічних процесах в організмі ссавців і людини є аеробний механізм їх існування. Внаслідок цього невід'ємним складовим елементом метаболізму ссавців є молекулярний кисень, що зумовлює постійне утворення в біологічній системі його активованих інтермедіатів – прооксидантів [1, 24, 84, 90, 175].

Термін «активні форми кисню» об'єднує цілий ряд проміжних і побічних продуктів відновлення молекул кисню, що утворюються в організмі, таких як супероксидний, гідроксильний, пергідроксильний, пероксильний, алоксильний, а також радикали – оксид азоту, перокси-нітрит, гіпохлорит, перекис водню. Окрім продуктів відновлення O_2 , до АФК відносять так само озон і синглетний кисень тощо [11, 84, 116]. Разом з радикалами неорганічної природи в організмі утворюються радикали органічних молекул, причому різноманітність їх надзвичайно велика: радикали різних форм ліпідів, білків і пептидів, нуклеїнових кислот і нуклеїнових основ та ін. Джерелами реактивних форм кисню є мітохондріальні процеси дихання і мікросомального окислення. В той же час, вільні радикали органічних молекул продукуються у ферментних структурах, до яких відносяться численні оксидази – альдегід-оксидаза, ксантин-оксидаза, урат-оксидаза, моноамін-оксидаза, діамін-оксидаза, НАД-Н-оксидаза, а також ензими інших груп – НАДФ-Н-цитохром, С-редуктаза, супероксиддисмутаза, простагландинсинтетаза і деякі інші [73, 84, 175].

Крім того, важливим джерелом вільних радикалів в крові може бути процес окислення гемоглобіну в метгемоглобін з утворенням супероксидних аніон-радикалів [15, 133, 150, 154].

Фагоцитуючі клітини, які вважаються головним елементом неспецифічного захисту, здійснюють утворення супероксиду, перекису водню, гіпохлориту, оксиду азоту, необхідних для реалізації мікробіоцидної дії фагоцитів. Встановлена можливість утворення супероксидного і гідроксильного радикалів при неферментативному окисленні адреналіну і функціонуванні аскорбатної окислювально-відновної системи. Ще одним із джерел утворення АФК є каскад окислення арахідонової кислоти, який призводить до утворення простагландинів і тромбоксанів, лейкотреїнів і ліпоксинів [1, 94, 181].

Утворення вільних радикалів як неорганічної, так і органічної природи – процес, що постійно відбувається в організмі. За своєю фізико-хімічною структурою вільний радикал – це атом або група атомів з неспареним спіном електрона на зовнішній орбіті. Присутність такого електрона наділяє радикал характерними властивостями: високою електрофільністю і, як наслідок, окислювальною здатністю. Мішенню біологічної дії вільних радикалів є білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти тощо [1, 11, 15, 181].

Продукція різних реактивних форм кисню є елементом важливих фізіологічних процесів, у тому числі механізмів передачі сигналу і регуляції дії гормонів, гормон-рецептивних і медіатор-рецептивних взаємовідносин, чинників росту, цитокінів, процесів транскрипції, проліферації, апоптозу, ангіогенезу, транспорту гемоглобіном кисню та утилізація його тканинами, імуномодуляції, нейромодуляції тощо. Утворення вільних радикалів (високореактивних молекул, які містять неспарені електрони) – процес, що постійно відбувається в організмі. У нормі він фізіологічно збалансований за рахунок активності ендогенних антиоксидантних систем, які здатні збільшувати активність у відповідь на збільшення прооксидантних дій [84, 163].

При надмірному збільшенні продукції вільних радикалів і перекисних сполук внаслідок прооксидантних дій і/або неспроможності антиоксидантного захисту розвивається окислювальний стрес, що супроводжується ушкодженням білків, ліпідів і ДНК, це призводить до порушення антиоксидантного статусу й окислювально-відновного дисбалансу, наслідком чого є дезінтеграція клітинних, тканинних і органних механізмів регуляції та захисту. Підвищене утворення реактивних форм кисню спостерігається при хронічному запаленні, ішемії, дії шкідливих речовин довкілля, опроміненні, палінні, прийомі деяких медикоментозних препаратів. Наслідками дії вільних радикалів можуть бути мутагенез, руйнування мембран, ушкодження рецепторного апарату, зміна ферментативної активності та ушкодження мітохондрій, що впливає на розвиток багатьох видів патології – атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, захворювань шлунково-кишкового тракту, імунодефіцитних станів, доброякісних і злоякісних новоутворень, у тому числі й утворення поліпів. Вираженість цих процесів багато в чому залежить від інтенсивності патогенних чинників і тривалості їх дії на організм [139, 181, 203].

Нині встановлено, що реакція організму у відповідь на дію екстремальних чинників на молекулярному рівні характеризується посиленням процесів окислення цілого ряду біосубстратів – тіолових сполук білкової і небілкової природи, аскорбінової кислоти, ліпідів і ряду інших речовин. У зв'язку з цим в літературі активно обговорюється значення процесів вільнорадикального і перекисного окислення ліпідів в молекулярних механізмах адаптаційних реакцій при різних захворюваннях [90, 163, 181].

Різнманітні патогенні агенти, що викликають активацію вільнорадикального окислення (ВРО) з широким спектром ушкоджуючої дії

його продуктів, визначають місце і значення цього процесу в механізмах неспецифічних реакцій організму на екстремальну дію. За сучасними уявленнями, активація ВРО складає загальну ланку стресових ушкоджень [15, 154].

Як вказувалося вище, вільні радикали, що утворюються, і перекисні сполуки органічної і неорганічної природи, в силу високої електрофільності здатні викликати окислювальну модифікацію різних біосубстратів і чинити тим самим свою ушкоджуючу дію на клітину. Наслідком окислення функціональних груп біологічно активних речовин можуть бути дегідратація структурних білків і ліпідів клітинних мембран, модифікація нуклеїнових кислот, інгібування ферментів, зміна структури і властивостей гормонів та їх рецепторів. Дослідження останнього часу дозволяють вважати доведеним той факт, що при дії на організм різних стресових чинників реакції ВРО і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в клітинах різко посилюються. Клітина для боротьби з цим інтенсивним окисленням в процесі еволюції виробила антиоксидантну систему (АОС), за допомогою якої забезпечується механізм підтримки ВРО і ПОЛ на рівні, необхідному для нормального перебігу окислювальних процесів [7, 15, 154, 175].

Прояву ушкоджуючої дії вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає складна багатоконпонентна антиоксидантна система, яка забезпечує зв'язування і рекомбінацію радикалів, попередження утворення і руйнування перекисів. До її складу входять: гідрофільні та гідрофобні речовини з редуцуючими властивостями; ферменти, що підтримують гомеостаз цих речовин; антирадикальні й антиперекисні ферменти [24, 76, 116].

За сучасними уявленнями, система інгібування аутоокислення в клітині складається з неферментативної і ферментативної ланок захисту. Неферментативна ланка АОС представлена антиоксидантами

небілкової природи (водо- і жиророзчинними). Водорозчинними компонентами є низькомолекулярна небілкова тіол-дисульфідна система на основі глутатіону і, частково, ерготіонеїну, а також аскорбатна окислювально-відновна система. Жиророзчинні антиоксиданти включають: речовини з групи вітаміну Є (токофероли), стероїдні гормони, вітаміни А і Д, флавоноїди (вітамін Р) і поліфеноли (убіхінон). Ці речовини є або «пастками» вільних радикалів, або руйнують перекисні сполуки [7, 90, 100, 175].

Науковці дійшли висновку щодо підвищення чутливості поліпів ендометрія до стероїдних гормонів, внаслідок чого забезпечується можливість їхнього розвитку на тлі атрофічного ендометрія без наявності високого рівня локального естрогену [78].

Найбільш значимими компонентами пулу АОС є глутатіон, аскорбінова кислота і α -токоферол. Глутатіон, будучи одним з компонентів небілкової тіол-дисульфідної окислювально-відновної системи, існує в двох формах: відновленої (Г-SH) та окисленої (Г-SS-Г).

Відновлений глутатіон є основним агентом, що захищає тіолові ферменти від окислення. У поняття «тіолові ферменти» включають усі ферменти, активність яких пригнічується при інактивації сульфгідрильних груп (SH-груп), що містяться в них. Слід підкреслити, що серед ензимів найбільш чутливими до ВРО є тіоферменти, до яких належать оксидоредуктази, трансферази, гідролази, ліази і лігази [84, 90, 175].

Дефіцит Г-SH створює сприятливі умови для окислювальної модифікації SH-груп, що входять до складу молекул не лише ферментативних, але й структурних білків клітини. Ряд авторів вказує на важливу роль Г-SH в структурних змінах мембран еритроцитів, його присутність в еритроцитах оберігає їх від гемолізу, тоді як зниження внутрішньоклітинного Г-SH, як відмічають багато авторів, посилює

гемоліз [84, 110]. З конформаційними перебудовами структурних білків біологічних мембран, зумовленими модифікаціями SH-груп, пов'язують зміни їх проникності. Причому необхідно акцентувати увагу на тому, що прямий вплив на просторову структуру білкової молекули чинить величина окислювально-відновного потенціалу середовища, яка, зокрема, залежить від співвідношення концентрацій відновлених і окислених форм низькомолекулярних тіолових сполук і, передусім, відновленої (Г-SH) і окисленої (Г-SS-Г) форм глутатіону [84, 90, 106].

Сульфгідрильні і дісульфідні групи, маючи високу реакційну здатність, відіграють важливу роль в зворотних структурних змінах білкових рецепторних утворень. Цією обставиною зумовлений механізм їх активної участі в нейрогуморальних процесах організму. Встановлено, що зниження кількості або реактивності SH-груп призводить до послаблення, а збільшення – до активації адренергічної реакції. Навпаки, окислення SH-груп підвищує, а відновлення знижує чутливість тканин до парасимпатичних впливів. Ці факти свідчать на користь висновку про те, що наслідком окислення SH-груп може бути зміна процесів рецепції [84, 90].

Важливим компонентом тканинно-клітинної тіол-дісульфідної системи є дисульфідні (SS) групи. Основна роль SS-груп полягає в їх здатності стабілізувати макромолекулярну структуру білка.

Крім статичної функції, SS-групи в деяких білках виконують каталітичну функцію. Розрив дисульфідних зв'язків призводить до втрати білком його унікальної конформації і специфічної біологічної активності.

Реакційною здатністю SS-груп зумовлені механізми тканинного дихання, мембранній проникності і багато інших, з якими пов'язані найважливіші фізіологічні функції організму [84, 90, 106, 175].

Важко переоцінити роль і значення глутатіону в механізмах детоксикації ксенобіотиків і ендогенних продуктів порушення метаболічних процесів. Відновлений глутатіон, виконуючи єднальну і синхронізуючу роль між компонентами цієї системи, бере участь в регуляції її активності. Зокрема, Г-SH захищає цитохром Р-450 від суїцидного самоокислювання супероксидними аніон-радикалами, з одного боку, й активно бере участь в кон'югації з ксенобіотиками і продуктами їх біотрансформації – з іншого [24, 181].

Значний інтерес представляють дані літератури про роль відновленого глутатіону в процесах тканинного дихання. Так, зокрема, зменшення вмісту Г-SH створює умови для окислення SH-груп гемоглобіну, блокада яких різко знижує можливість зв'язування гемоглобіном кисню, здатного дифундувати в тканині. В той же час, зниження концентрації Г-SH може послабити стійкість організму до гіпоксії за рахунок інактивації ферментів пентозомонофосфатного циклу та інгібування тіоферментів тканинного дихання. Ці порушення призводять до розвитку енергетичного дефіциту, що, як відомо, складає провідну ланку біохімічного механізму тканинної гіпоксії [90, 163].

Крім того, зрушення в тіол-дісульфідному обміні можуть становити реальну основу механізмів відокремлення процесів окислення і фосфорилування, результатом чого є порушення використання кисню в процесах біологічного окислення [24].

Отже, на підставі викладеного стає абсолютно очевидною та провідна роль, яка належить тіол-дісульфідній системі в процесах життєдіяльності організму.

До складу неферментативної ланки АОС, що реагує на патогенну дію і тісно пов'язана з обміном SH-сполук низькомолекулярної природи, входять аскорбінова (АК) і дегідроаскорбінова (ДАК) кислоти. Оборотно-ний процес окислення і відновлення АК свідчить про її участь у біо-

логічних процесах окислення. Різноманіття біологічних ефектів АК пов'язане з її здатністю виконувати функцію донатора водню [1, 120, 183].

Широкий спектр біологічної дії АК зумовлений її антиоксидантними властивостями. Аскорбінова кислота здатна активно взаємодіяти з радикалами кисню. Будучи водорозчинним компонентом АОС, аскорбат бере участь як в інтра-, так і в екстрацелюлярних процесах [11, 173].

При дефіциті АК в організмі знижується його опір дії патогенних чинників, і в той же час вміст АК в органах і тканинах зменшується під впливом цих чинників. Причиною зменшення вмісту АК є її окислення, про що свідчить накопичення в тканинах її оксипохідних [1, 181, 198].

Є прямі вказівки на захисну роль АК в умовах як фізіологічного стресу, так і стресу, що виникає при захворюваннях внутрішніх органів, є спроби пов'язати цей факт з її антигістамінною дією. Підкреслюється також участь АК в реакціях неспецифічного імунітету. З редукуючими властивостями АК пов'язана її участь в молекулярних механізмах ендокринної регуляції. Про роль АК у збереженні структурної цілісності, функціональної активності й енергетики біомембран повідомляє ряд авторів [1, 181].

Зупиняючись на питанні про роль АК у біохімічних механізмах гіпоксичних станів, слід зазначити, що АК бере безпосередню участь в синтезі гемоглобіну, оберігає його від окислення, впливає на зв'язування гемоглобіном кисню. Введення АК при гіпоксії збільшує кисневу місткість крові, перешкоджає різкому падінню рівня кисню в тканинах, зменшує сумарне споживання кисню організмом, стимулює внутрішньоклітинне дихання і фосфорилювання [84, 141, 154].

Таким чином, на підставі численних досліджень можна зробити висновок про те, що зрушенням окислювально-відновної рівноваги у бік окислених форм в системі «Аскорбінова-дегідроаскорбінова кислота» зумовлені порушення ряду біохімічних механізмів і фізіологічних функцій організму.

Аскорбінова кислота, молекула якої містить полярні і неполярні угруповання, проявляє тісну функціональну взаємодію не лише з низькомолекулярними тіолами, але й з ліпідними антиоксидантами, посилюючи дію останніх і перешкоджаючи проявам ПОЛ [84, 90].

На думку ряду авторів, ліпідні антиоксиданти відіграють головну роль в захисті основних структурних компонентів біологічних мембран, таких як фосфоліпіди або занурені в ліпідний шар білки. Важливим ліпідофільним компонентом неферментативної ланки антиоксидантного захисту клітини є вітамін Є (α -токоферол). Нині можна визнавати доведеним, що α -токоферол пригнічує активацію накопичення продуктів ПОЛ, підвищує резистентність еритроцитів до гемолітичних агентів, обмежує відокремлення процесів окислення і фосфорилування в мітохондріях [15].

Припускають, що механізм антиоксидантної дії токоферолу може бути пов'язаний з його прямою взаємодією з ліпідами мембран, а також із здатністю вітаміну Є оберігати останні від шкідливого впливу ліпідних перекисів, що утворюються у біомембранах. Будучи жиророзчинною сполукою, α -токоферол здатний в ліпідній фазі мембран вступати в окислювально-відновні реакції і переривати ланцюгові процеси вільнорадикального окислення [100, 206].

Оскільки окислювальний стрес є залежним від дій екзогенних і ендогенних чинників ризику, існує можливість його запобігання шляхом підвищення рівня антиоксидантного захисту [1, 24, 84, 86, 115, 149, 191, 192].

1.3 Класифікація поліпів ендометрія матки і методи діагностики

1.3.1 Класифікація поліпів ендометрія. На сьогодні серед широкого різноманіття запропонованих класифікацій найбільш поширеною і визнаною є класифікація поліпів ендометрія (ПЕ) залежно від особливостей морфологічної будови, на основі якої більшість авторів виділяють наступні типи: залістисті поліпи ендометрія (ЗПЕ) – функціонального, базального типу, а також проліферируючий і малігнізований, фіброзні поліпи ендометрія (ФПЕ), залозисто-фіброзні поліпи ендометрія (ЗФПЕ) [20, 27, 42, 44, 99, 160]. Деякі автори виділяють також аденоматозну форму поліпів (АПЕ), мікроскопічною особливістю якої є наявність на тлі залістистих структур і строми великої кількості гладком'язових волокон [2, 104, 200].

С. А. Сміян (2014) виділяє два варіанти ЗФПЕ: індіферентний і ретрогресивний, пов'язуючи їх виникнення із запальними процесами у порожнині матки [88]. ЗФПЕ характеризуються грубою стромою, багатою на колагенові волокна, що займають основну частину утворення. Залози в невеликій кількості вислані низьким кубічним епітелієм індіферентного типу, подібні ретрогресивні форми поліпів характерні для атрофічного ендометрія. На думку Б. І. Железнова (2018), їх слід вважати такими, що не функціонують [37].

За даними В. О. Бенюка та співавторів (2020), переважаючим морфологічним варіантом ПЕ є ЗФПЕ (69%) і аденоматозні (16%); до форм, що рідко зустрічаються, можуть бути віднесені ЗПЕ (7%), ФПЕ (5%), АПЕ (0,9%) і поліпи з малігнізацією (0,9%) [5]. Поліпи ендометрія відносяться до пухлиноподібних утворень ендометрія, що не мають ознак істинних проліферативних процесів, нині вони винесені за межі морфологічної класифікації гіперплазії ендометрія [14, 29, 75, 103, 104, 107, 160, 166].

1.3.2 Методи діагностики поліпів ендометрія. Гістологічне дослідження зішкрібів ендометрія у поєднанні з діагностичною гістероскопією на даному етапі розвитку гінекології є «золотим стандартом» для діагностики внутрішньоматкової патології, у тому числі й ПЕ, її інформативність в діагностиці поліпів ендометрія становить 63-100% [10, 12, 38, 52, 55, 62, 63, 104, 111, 128, 134, 138, 144, 153, 208, 209]. Як підкреслює Т. П. Поліщук (2020), остаточний діагноз з визначенням виду ПЕ встановлюють після гістологічного дослідження зішкрібка ендометрія, який з високою точністю дозволяє визначити локалізацію і розмір патологічного процесу, надає максимальну інформацію про стан ендометрія та визначення його початкових змін ще на амбулаторному етапі обстеження [79].

Нині активно обговорюється питання щодо використання в гінекологічній практиці науково обґрунтованих методів обстеження порожнини матки і, зокрема, ультразвукового дослідження органів малого таза (ехографія), кольорової доплерометрії, гідросонографії (ехо-гістерографії), цитологічного дослідження аспірата з порожнини матки, гістерографії (гістеросальпінгографії), гістероскопії та гістологічного дослідження зішкрібка ендометрія [3, 22, 27, 56, 59, 69, 70, 80, 83, 125, 159, 174].

З огляду на широке застосування ультразвукового дослідження як високоінформативного неінвазивного скринінг-методу при обстеженні пацієток, збільшилася кількість хворих, які звертаються в клініку з приводу підозри на ПЕ, з метою виключення безсимптомного перебігу патологічних процесів в ендометрії [59, 80, 93, 147, 148, 201]. При підозрі на ПЕ під час ультразвукового сканування особлива увага приділяється особливостям М-еха, підвищеній ехоплотності включень. Найбільш прогностичну цінність при патологічних станах ендометрія мають величина передньо-заднього розміру М-еха і особливості його

структури [3, 26, 93, 117]. Чутливість методу виміру товщини ендометрія при ТБ-ехографії для діагностики патології ендометрія складає практично 100% [2, 26].

Ультразвукова картина поліпів ендометрія показує овоїдні, рідше округлі, включення підвищеної ехо-щільності в структурі М-еха і порожнини матки. Діагностичні складнощі виникають при залізистих поліпах ендометрія, які відповідно до форми порожнини матки бувають листоподібними, сплющеними, можуть не призводити до потовщення М-еха і за ехогенністю близькі до навколишнього ендометрія. Реєстрація колірних ехо-сигналів при кольоровому доплерівському картуванні (КДК) дозволяє диференціювати поліпи з внутрішньоматковими синехіями, а у менструюючих пацієнток – із згустками крові. Проте кровотік в поліпах при кольоровому доплерівському картируванні (КДК) визначається не завжди. Інформативність трансвагінального ультразвукове дослідження (УЗД) при поліпах ендометрія складає 80-98%. Контрастування порожнини матки при гідросонографії розширює діагностичні можливості УЗД і дозволяє точно локалізувати «ніжку» поліпа [3, 41, 56, 127].

Поліпи ендометрія є предметом вивчення багатьох фахівців: гінекологів, онкологів, ендокринологів, морфологів, що зумовлено, в першу чергу, ризиком розвитку на їх фоні раку ендометрія [98, 121, 124]. Хоча зріст захворюваності, за даними різних авторів, спостерігається у вікових групах від 40 до 49 років і від 50 до 59 років, проте часто зустрічається в жінок у віці до 35 років і може бути причиною безпліддя [23, 58, 82, 160, 164, 166].

У більшості випадків ПЕ є діагностичною знахідкою при ультразвуковому дослідженні органів малого тазу і мають безсимптомний перебіг, але в той же час переважають серед причин маткових кровотеч як у жінок в постменопаузі, так і в репродуктивному віці [8, 126, 207].

Визначити локалізацію поліпа допомагає застосування колірною доплерівського картування і об'ємної реконструкції [45, 107]. На відміну від доброякісних пухлин ендометрія, поліпи шийки матки завжди мають довгу ніжку, що зумовлено особливостями розташування у витягнутому вузькому «тунелі» шийчного каналу. При застосуванні колірною доплерівського картування реєструється васкуляризація тканини поліпа, проте частіше виявляються судини в ніжці, що істотно не відбивається на загальній васкуляризації шийки [63, 94].

У В-режимі в перiovуляторний період ультразвукова діагностика дрібних поліпів дещо ускладнена через секреторну трансформацію ендометрія, що поступово йде від периферії до центру, проте в секреторній фазі для діагностики поліпа ендометрія застосовується ознака «хало» – тонкий ехо-негативний обідок навколо нього [3, 56, 107].

Акустичною особливістю ПЕ, на думку більшості авторів, є поява всередині розширеної порожнини матки, округлої або овальної форми, утворення з рівними контурами і високою ехо-щільністю [56, 69, 125, 147, 148, 159, 174, 201].

З метою підвищення діагностичної цінності і специфічності ехографії при ПЕ останніми роками почали застосовувати доплерометричне дослідження кровотоку в судинах ендометрія і міометрія. Найбільш інформативним критерієм диференціації патологічного процесу в плані злоякісності є показник індексу резистентності і ступінь васкуляризації в перипухлинній зоні (виявлення зон неоваскуляризації), а також усередині патологічної ділянки. При доброякісній гіперплазії і поліпах ендометрія судини «розсіяні» і виявляються в ендометрії всього в 8-12% випадків (проти 91% при злоякісних процесах), їх індекс резистентності достовірно вищий, ніж при злоякісних (0,43 проти 0,39 для судин ендометрія і 0,65 проти 0,42 для судин міометрія) [3, 105,

135]. Додатковим методом обстеження, що дозволяє диференціювати гіперпластичні процеси ендометрія від онкопроцесу і надає можливість оцінити глибину інвазії та з'ясувати щільність структури ендометрія, є ультразвукова еластографія, яка ідентифікує морфологічну етіологію поліпів ендометрія за рахунок визначення щільності [68].

Отже, застосування доплерографії з кольоровим доплерівським картуванням дозволяє провести оцінку функціональних і морфоструктурних змін в ендометрії при даній патології і є цінним неінвазивним методом прогнозування можливості рецидивування захворювання і, зокрема, поліпів ендометрія, а зіставлення результатів ультрасонографічних і патоморфологічних досліджень ендометрія та кількісного оцінювання маткового кровообігу як додаткового діагностичного критерію дозволяє оптимізувати діагностику поліпів ендометрія.

1.4 Методи лікування та профілактики поліпів ендометрія

Недостатньо вивчений патогенез, різноманітність клінічної картини захворювання стали причиною використання при наявності поліпів ендометрія різноманітних методів лікувального впливу. Тактика ведення хворих з ПЕ визначається віком жінки, патоморфологічним видом поліпа, функціональним станом ендометрія та яєчників, супутньою гінекологічною і екстрагенітальною патологією [6, 12, 67, 89, 92, 104, 136, 143, 152, 171, 182, 190, 202].

Традиційним методом лікування вже багато десятиліть вважається хірургічний метод (гістероскопія або гістерорезектоскопія) з подальшою гормонотерапією [10, 20, 85, 157, 190].

Питання щодо необхідності та доцільності гормональної терапії після поліпектомії досі залишається спірним. Ряд дослідників вважає,

що після видалення поліпів подальшого лікування не потрібно [63, 115, 142]. В той же час, інші дослідники вказують на недостатню ефективність тільки видалення поліпа ендометрія, звертаючи увагу на доцільність проведення гормональної терапії після видалення патологічного осередку з метою попередження рецидивів процесу, для чого використовуються комбіновані прогестини, «чисті» гестагени, норстероїди, андрогени тощо [79, 102, 129, 155]. На думку більшості авторів, незважаючи на значне розширення арсеналу вживаних на сьогодні гормональних препаратів, частота рецидивів після гормонального лікування залишається досить високою і коливається від 25,9 до 58,0% [79, 102, 196].

Так, М. О. Щербина та співавтори (2018) провели аналіз результатів гормонального лікування у хворих з ПЕ і відмітили, що в 5-50% випадків гормональна терапія виявляється неефективною, в 20% – протипоказана, більш ніж третина пацієток відмовляються від лікування гормональними препаратами. У кожній третій пацієнтки реєструються побічні ефекти гормонотерапії, при цьому у кожній четвертій хворій вони слугували приводом для припинення гормонального лікування [102]. В цих випадках одним з інноваційних методів ендоскопічних технологій лікування ПЕ є абляція ендометрія, сутність якого полягає в гістероскопічному видаленні базального шару ендометрія [55, 161].

При неефективності гормональної терапії або за наявності протипоказань до неї і неможливості її проведення методом вибору для хворих з ПЕ, особливо у поєднанні з міомою матки або аденоміозом, вважається хірургічне лікування в об'ємі гістеректомії. Слід зазначити, що гістеректомія є складною, травматичною операцією, яка супроводжується значним числом ускладнень і високою частотою функціональних розладів в післяопераційному періоді, вкрай небажана у жінок

репродуктивного віку. Смертність після гістеректомії досягає 6-11 на 10 000 операцій, а післяопераційні ускладнення складають понад 50% [22, 88, 157, 161, 166].

Отже, ґрунтуючись на даних літератури, можна дійти висновку, що основним методом лікування хворих з поліпами ендометрія є прицільна поліпектомія з базальним шаром ендометрія в місці його локалізації при використанні гістроскопічного або гістерорезектоскопічного обладнання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали досліджень

Обстежено всього 120 жінок репродуктивного віку, з них 90 – з поліпами ендометрія і 30 практично здорових жінок репродуктивного віку з регулярним овуляторним менструальним циклом (МЦ), що не мали гінекологічних захворювань в анамнезі, які склали контрольну групу. Вік здорових жінок варіював від 35 до 38 років (середній вік становив $36,5 \pm 0,5$ року). У всіх жінок контрольної групи були вагітності в анамнезі, що закінчилися пологами. Середній вік настання менархе у здорових жінок склав $12,5 \pm 0,4$ року. Тривалість МЦ коливалася від 28 до 30 днів, в середньому $28,3 \pm 0,3$ дні. У всіх здорових жінок зареєстрована овуляція з повноцінною лютеїновою фазою. При ультразвуковому дослідженні були зареєстровані: зростання домінантного фолікула, овуляція, наявність жовтого тіла й ознаки секреторних змін ендометрія.

На підставі даних гістологічного дослідження у 39 (43,3%) пацієнток виявлений залозистий поліп ендометрія (ЗПЕ) (група А) і в 51 (56,7%) – залозисто-фіброзні поліпи ендометрія (ЗФПЕ) (група Б).

Критеріями включення в дослідження 90 пацієнток були: наявність поліпів ендометрія, підтверджених гістологічно, і репродуктивний вік.

Клінічними проявами патології в основній групі були перименструальні кров'яністі виділення зі статевих шляхів, рясні й тривалі менструації, больові відчуття різного ступеня вираженості внизу живота, ациклічні кровотечі.

Критеріями виключення хворих з дослідження були: злоякісний патологічний процес в органах репродуктивної системи або іншої

локалізації, гормонопродукуючі пухлини яєчників, міоми матки і аденоміоз, а також вагітність і лактація.

Лікування хворих з поліпами ендометрія матки проводили з використанням хірургічних і терапевтичних методів.

Хірургічне лікування виконано 90 пацієнткам. Оперативні втручання проводили в об'ємі поліпектомії з подальшим роздільним лікувально-діагностичним вишкрібанням слизової матки і цервікального каналу під візуальним гістероскопічним контролем.

Візуалізація внутрішньої поверхні матки здійснювалася за допомогою відеоендоскопічного устаткування Karl Storz Telecam (Німеччина) з використанням жорсткого постійного проточного операційного гістероскопу.

Анестезіологічне забезпечення операцій проводили поетапно відповідно до загальноприйнятих методичних рекомендацій [17].

З метою оцінки ефективності протирецидивної терапії – 90 прооперованих пацієнток було розділено на три клінічні підгрупи.

У підгрупу 1.1 було включено 30 прооперованих пацієнток, які протирецидивну терапію не отримували.

Підгрупу 1.2 склали 30 пацієнток, яким після поліпектомії була проведена гормонотерапія з використанням препарату дідрогестерону.

До підгрупи 1.3 увійшло 30 жінок, які після оперативного лікування (поліпектомії) отримували комплексну протирецидивну терапію, що включає, окрім дідрогестерону, удосконалений нами алгоритм, що включає:

- направлену гормональну корекцію відповідно до результатів імуногістохімічного дослідження (прогестини, агоністи гонадотропін-рилізінг гормону);
- протизапальну та противірусну терапію (антибактеріальні та противірусні препарати);
- імуномодулюючу терапію.

2.2 Методи досліджень

Комплекс обстеження разом з клініко-анамнестичними методами дослідження включав:

- 1) ехографічне обстеження, доплерометрію, кольорове доплерівське картирування (КДК) органів малого таза;
- 2) гістероскопію з роздільним діагностичним вишкрібанням цервікального каналу і порожнини матки;
- 3) морфологічні дослідження видалених поліпів;
- 4) визначення параметрів антиоксидантного статусу;
- 5) статистичний метод.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили за допомогою ультразвукового діагностичного приладу Samsung HS 50 (КНР) трансабдомінальним доступом із застосуванням конвексного датчика з частотою 3,5 МГц і трансвагінальним доступом з використанням конвексного датчика з частотою 6,7 МГц по стандартному протоколу [3, 56]. При проведенні ультразвукових досліджень діагностичними критеріями патології були: чіткі межі між виявленим утворенням і стінкою матки, поява довкола поліпа ехо-негативного обідка (“halo”), акустичний ефект “бічної тіні”, опукла форма утворення при поперечному скануванні, невелике розширення порожнини матки і заповнення її рідинним вмістом.

Розміри матки починали визначати, отримавши зображення подовжнього перетину матки. Довжину тіла матки вимірювали від середини перпендикуляра, опущеного від вершини кута між тілом і шийкою до протилежної стінки матки, до найбільш видаленої точки дна. Перпендикулярно цьому виміру визначали передньо-задній розмір тіла матки в найбільш широкій частині. Ширину матки визначали в найбільш широкій частині при поперечному скануванні [69].

Оцінка м-ехо-камери проводилася згідно ехографічним параметрам типів м-ехо-камери, запропонованим при абдомінальному скануванні з врахуванням особливостей трансвагінального сканування [3].

Біометрію яєчників проводили в трьох взаємно перпендикулярних площинах. В оцінці фолікулогенезу використовували наступні параметри: кількість фолікулів в максимальному ехографічному зрізі, максимальний діаметр домінантного фолікула, характер результату фолікула (овуляція, кістозна або облітерацій на атрезія) [105].

Після біометрії матки і яєчників здійснювали КДК з подальшою якісною оцінкою кривих швидкостей кровотоку (КШК) в маткових, аркуатних, радіальних і базальних артеріях ендо- міометрія.

Візуалізацію маткових артерій проводили на рівні перешийка матки до стику судини до міометрія, аркуатних артерій – у зовнішній, радіальних артерій – у середній третині міометрія, базальних артерій – безпосередньо на лінії, що розділяє міометрій і ендометрій або відразу під нею. Після визначення локалізації досліджуваної судини за допомогою КДК здійснювали реєстрацію КШК. Для цього отримували стабільне зображення кривих впродовж, як мінімум, трьох серцевих циклів. Для усунення низькочастотних сигналів від рухомих стінок судин застосовували фільтр 100 Гц. Загальна потужність ультразвукового випромінювання не перевищувала 100 мВт/см². Для виключення впливу циркадних ритмів на показники кровотоку всі дослідження проводили в один час доби – з 15 до 19 годин. У всіх жінок контрольної групи і у хворих з поліпами ендометрія визначення параметрів, що характеризують кровотік, проводили в динаміці МЦ на 3–5-й і 20–23-й дні.

Для якісного аналізу спектральних КШК оцінювали наступні показники: А – максимальну швидкість систоли, В – кінцеву швидкість

діастоли, С – середню швидкість, СДВ – відношення систоло-діастолічне ІР – індекс резистентності, ІІ – індекс пульсації. СДВ, ІР і ІІ відображають судинний опір периферичної частини судинного русла, зростання якого характеризується головним чином зниженням компонента діастоли спектральною кривою і, отже, супроводжується підвищенням числових значень індексів [56].

Гістероскопія як візуальна оцінка стану ендометрія з роздільним діагностичним вишкрібанням порожнини матки і цервікального каналу і при необхідності резекцією підстави поліпа виконана всім 90 жінкам, що увійшли до дослідження. Візуалізація внутрішньої поверхні матки здійснювалася за допомогою відеоендоскопічного устаткування Karl Storz Telescam (Німеччина), використовувався жорсткий постійно проточний операційний гістероскоп, (діаметр зовнішнього ствола – 6,5 мм, операційний канал 7 Fr) в умовах розширення порожнини матки діелектриком, 5% розчином глюкози за допомогою утеромату, апаратний потік рідини 400 мл/хвил, апаратний тиск рідини, що подається, 150 мм рт. ст., як рідина для розширення порожнини матки застосовували 0,9% розчин NaCl.

Прицільну біопсію ендометрія виконували ендощипцями і ендоножницями 7 Fr під гістероскопічним контролем. Також резекцію поліпів і коагуляція їх основи. Гістероскопія і роздільне діагностичне вишкрібання ендоцервіксу й ендометрія у пацієнток здійснювалася з використанням внутрішньовенного знеболення. При огляді звертали увагу на стан ендометрія (товщину, колір, структуру), наявність поліпів ендометрія або субмукозних міоматозних вузлів, а також деформацію порожнини матки за рахунок інтрамуральних вузлів з тенденцією до центрипітального зростання. Метод дозволяє виявити потовщену, нерівномірно складчасту поверхню ендометрія – блідо-рожевого або червоного кольору.

Гістологічне дослідження зшкрібків ендометрія виконували за загальноприйнятими методиками [105]. Морфологічну картину поліпів ендометрія визначали відповідно до гістологічної класифікації ВООЗ (2014) пухлин жіночого статевого тракту.

З провідних показників антиоксидантного статусу за загальноприйнятими методиками [97] визначали рівень малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові; бере сульфгідрильних і дісульфідних груп в біосубстратах методом амперометричного титрування; визначення вмісту аскорбінової кислоти (АК) і суми її окислених форм (ОФ) в крові; визначення концентрації вітаміну Е в сироватці крові та сумарного антиоксидантного захисту в сироватці крові.

Цифровий матеріал оброблений статистично з використанням пакету прикладних програм “Microsoft Access” фірма Microsoft Corporation (USA) на персональному комп'ютері Intel Core i-5, 2.4 GHz, 16Gb. Розраховували середнє арифметичне, середнє квадратичне відхилення і помилки середньої. Порівняння вибірових середніх проводили з використанням t-критерію Ст'юдента з врахуванням рівня значущості відмінностей. Про нормальність розподілу значень у вибірових сукупностях судили на основі зіставлення значень моди і середньою арифметичною.

Результати в таблиці представлені як $M \pm m$. За рівень статистичного значення було прийнято $p < 0,05$ [71].

Автор висловлює подяку професору Мінцеру О.П. за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ
ЖІНОК

Клінічна характеристика обстежених жінок була заснована на вивченні скарг, акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу.

Вік хворих коливався від 36 до 45 років (в середньому $38,5 \pm 2,5$ року).

Середній вік настання менархе у хворих групи А (ЗПЕ) склав $12,8 \pm 0,6$ року і групи Б (ЗФПЕ) – $13,4 \pm 0,6$ року ($p < 0,05$).

У хворих як із ЗПЕ, так і ЗФПЕ порушення менструальної функції за типом гіперполіменореї і перименструальні кров'яністі виділення зустрічалися практично з однаковою частотою (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Вік настання менархе, тривалість і тип порушення
менструальної функції

Показник	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Вік настання менархе (роки)	$12,8 \pm 0,6$		$13,4 \pm 0,6$	
Тривалість МЦ (дні)	$28,3 \pm 1,8$		$27,6 \pm 1,6$	
Тип порушення менструальної функції				
Гіперполіменорея	16	$41,0 \pm 3,9$	21	$41,2 \pm 2,8$
Перименструальні кров'яністі виділення	23	$58,9 \pm 1,6$	30	$8,8 \pm 1,6$

У більшості пацієток як із ЗПЕ, так і з ЗФПЕ тривалість захворювання склала до трьох років. Тривалість захворювання від трьох до п'яти років у вище вказаних групах в середньому склала $7,7 \pm 0,7\%$ і $8,2 \pm 0,8\%$, відповідно (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Тривалість захворювання

Тривалість захворювання	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Вперше виявлено	14	$35,9 \pm 2,8$	18	$35,3 \pm 2,8$
До трьох років	22	$56,4 \pm 2,5$	29	$56,9 \pm 2,9$
Від трьох до п'яти років	3	$7,7 \pm 0,7$	4	$7,8 \pm 0,8$

В обстежених жінок як із ЗПЕ, так і з ЗФПЕ більшість вагітностей закінчилися штучними абортами – $58,7 \pm 4,6\%$ і $58,8 \pm 2,4\%$ відповідно (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Репродуктивні показники

Показники	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Пологи	12	$30,8 \pm 3,3$	16	$31,4 \pm 2,7$
Штучний аборт	23	$58,9 \pm 4,9$	30	$58,8 \pm 2,6$
Мимовільний аборт	3	$7,7 \pm 0,8$	4	$7,8 \pm 0,7$
Позаматкова вагітність	1	$2,6 \pm 0,3$	1	$2,0 \pm 0,2$

Більшість хворих із ЗПЕ і ЗФПЕ не використовували контрацепцію. Практично третина пацієнок оберігалися від вагітності методом внутрішньоматкової контрацепції (ВМК). Рідше в порівнянні з ВМК вони використовували гормональну контрацепцію або бар'єрний метод захисту (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Застосовувані методи контрацепції

Методи контрацепції	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Бар'єрні	6	15,4±11,5	7	13,7±1,3
Гормональні	5	12,8±1,3	7	13,7±1,4
ВМК	13	33,3±2,9	17	33,3±2,8

Майже в половини пацієнок, як із ЗПЕ, так і ЗФПЕ морфотипом патології діагностичних вишкрібавь слизової оболонки цервікального каналу і порожнини матки в анамнезі не було. Практично в третини хворих вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу виконані однократно, а у 15,4% пацієнок – два і більше (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Показники кількості діагностичних вишкрібавь

Кількість діагностичних вишкрібавь	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Не було	19	48,7±3,1	26	50,9±2,4
Одне	14	35,9±2,3	18	35,3±3,1
Два та більше	66	15,4±1,5	7	13,7±1,3

За результатами гістологічних досліджень зшкрібка ендометрія у хворих із ЗФПЕ, порівняно із ЗПЕ, достовірно часто виявляли проліферативний ендометрій ($30,8 \pm 2,3\%$ проти $43,1 \pm 2,9\%$; $p < 0,01$), а секреторний ендометрій – достовірно рідше ($20,5 \pm 1,5\%$ проти $9,8 \pm 0,9\%$; $p < 0,01$) (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Дані результатів гістологічних досліджень зшкрібків ендометрія

Показник	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Проліферативний ендометрій	12	$30,8 \pm 2,3$	22	$43,1 \pm 2,9^{**}$
Секреторний ендометрій	8	$20,5 \pm 1,5$	5	$9,8 \pm 0,9^{**}$

Звертає на себе увагу, що гінекологічні захворювання в анамнезі спостерігалися майже у всіх обстежених жінок із ЗПЕ і ЗФПЕ морфотипом патології. У пацієток, що знаходилися на стаціонарному лікуванні, найчастіше зустрічалися хронічні запальні захворювання придатків матки і сечостатевої інфекції. Патологія шийки матки мала місце практично у кожній третій пацієнтки (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

Гінекологічні захворювання

Показник	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Хронічні запальні захворювання придатків	23	$35,4 \pm 1,5$	17	$33,3 \pm 1,8$

Продовження табл. 3.7

Показник	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Сечостатеві інфекції	22	33,8±1,5	19	37,3±2,7
Патологія шийки матки	20	30,8±2,3	15	29,4±1,8

У хворих із ЗПЕ і ЗФПЕ з супутніх екстрагенітальних патологій найчастіше зустрічалися захворювання сечовидільної системи і шлунково-кишкового тракту. У кожної десятої пацієнтки була виявлена гіпертонічна хвороба (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Частота патології ШКТ, серцево-судинної і сечовидільної систем

Показник	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Захворювання ШКТ	1	28,2±2,4	14	27,5±2,1
Гіпертонічна хвороба	4	10,3±1,1	5	9,8±0,9
Захворювання сечовидільної системи	12	30,8±2,5	17	33,3±2,7

Кожна третя хвора страждала ожирінням, а цукровий діабет 2 типу і дифузний нетоксичний зоб мали майже 5% пацієнток із ЗПЕ і ЗФПЕ (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9

Частота ендокринних захворювань у хворих

Показник	ЗПЕ (n=39)		ЗФПЕ (n=51)	
	абс.	%	абс.	%
Цукровий діабет	2	5,1±0,5	2	3,9±,4
Дифузний токсичний зоб	2	5,1±0,5	3	5,9±0,6
Ожиріння	2	30,8±1,9	-	-

Проведене нами вивчення клінічних характеристик пацієток при ендометріальних поліпах свідчать про те, що однією з частих причин видів патології є запальні захворювання геніталій: 69,2% – при залозистих і 70,6% при залозисто-фіброзних поліпах, внутрішньоматкові хірургічні втручання: 51,3% при залозистих і 49,0% при залозисто-фіброзних поліпах. Слід зазначити, що у обстежених жінок, як із ЗПЕ, так і ЗФПЕ більшість вагітностей закінчилися штучними абортами в 58,9% і 58,8% відповідно. Практично третина пацієток оберігалися від вагітності методом ВМК.

Отже, можна передбачити, що всі вищеперелічені чинники створюють передумови для виникнення поліпів ендометрія. Розподіл пацієток на клінічні групи проводили відповідно до вирішення поставлених завдань, що детально описано в розділах, в яких представлені результати власних досліджень.

Результати даного розділу використані у наступних публікаціях.

1. Ігнат'єва ОК. Клінічні особливості поліпів та гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):79–85.

7. Ігнат'єва ОК. Клініко-патогенетичні аспекти розвитку поліпів ендометрія. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів). 2019;35:163.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1 Результати доплерометричних показників кровотоку в маткових артеріях і судинах міо-ендометрія

Нами визначалися доплерометричні показники (ДП) у 90 пацієнток з поліпами ендометрія (ПЕ) на 3–5-й день МЦ. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок. Отримані дані представлені в таблицях 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.

Як видно з таблиці 4.1, у хворих з ПЕ порівняно з жінками контрольної групи виявлені наступні особливості кровотоку в маткових артеріях і, зокрема, так кінцева швидкість діастоли і середньої кровотоку були вище за аналогічні показники у жінок контрольної групи. В той же час максимальна швидкість систоли кровотоку була нижча, ніж аналогічні показники у жінок контрольної групи. Разом з цим, спостерігався нижчий опір кровотоку, про що свідчить зниження СДВ, ІР і ПІ.

Таблиця 4.1

Доплерометричні показники КШК в маткових артеріях

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	2,8±0,2	2,9±0,1
Індекс резистентності	0,9±0,03	0,9±0,01
Систоло-діастолічне відношення	8,6±0,6	9,7±0,9
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	27,3±2,5	28,6±2,4

Продовження табл. 4.1

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	3,7±0,3	2,7±0,3
Середня швидкість кровотоку	9,3±1,0	9,0±1,0

Примітка. При порівнянні з показниками пацієток із ЗФПЕ $p > 0,05$.

Виявлення маткових артерій по кольоровому доплерівському картируванню (КДК) як в контрольній групі, так і у хворих з ПЕ, склала 100%.

Вищезгадані отримані параметри при порівнянні з показниками контрольної групи виявилися статистично недостовірними.

Як свідчать дані таблиці 4.2, у хворих з ПЕ порівняно з жінками контрольної групи виявлені наступні особливості кровотоку в аркуатних артеріях: кінцева діастолічна, максимальна систолічна і середня швидкість кровотоку були вище за аналогічні показники у жінок контрольної групи, спостерігався нижчий опір кровотоку, що виявлялося зниженням СДВ, ІР і ІІ, проте ці відмінності виявилися статистично недостовірними. Так, виявлення аркуатних артерій по КДК в контрольній групі склала 66,7%, а у хворих з поліпами ендометрія – 75,6%.

Таблиця 4.2

Доплерометричні показники КШВ в аркуатних артеріях

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	1,8±0,09	2,1±0,2
Індекс резистентності	0,8±0,02	0,8±0,02

Продовження табл. 4.2

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Систолю-діастолічне відношення	4,6±0,5	4,9±0,2
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	10,3±1,0	9,5±1,0
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	2,7±0,3	2,2±0,2
Середня швидкість кровотоку	3,9±0,4	3,7±0,5

Примітка. При порівнянні з показниками пацієток із ЗФПЕ $p > 0,05$.

Наведені в таблиці 4.3 дані свідчать, що у хворих з ПЕ, порівняно з жінками контрольної групи, виявлені наступні особливості кровотоку. Так, в радіальних артеріях: значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку були достовірно вище, ніж у жінок контрольної групи; максимальна систолічна і середня швидкість кровотоку були достовірно вище за аналогічні показники у жінок контрольної групи; виявлений нижчий опір кровотоку, що виявлялося достовірним зниженням СДВ, ІР і ІІІ.

Таблиця 4.3

Доплерометричні показники КШК в радіальних артеріях

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	0,9±0,03***	1,2±0,03
Індекс резистентності	0,6±0,01**	0,7±0,01

Продовження табл. 4.3

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Систолю-діастолічне відношення	2,4±0,2**	2,9±0,1
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	14,1±1,2*	8,6±0,7
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	5,8±0,3***	2,5±0,2
Середня швидкість кровотоку	8,8±0,5***	4,3±0,4

Примітка. При порівнянні з показниками в контрольній групі * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Так, виявлення радіальних артерій по КДК в контрольній групі склало 53,3%, а у хворих з ПЕ– 64,4%.

Як свідчать дані таблиці 4.4, у хворих з ПЕ порівняно з жінками контрольної групи виявлені наступні особливості кровотоку в базальних артеріях.

Таблиця 4.4

Доплерометричні показники КШК в базальних артеріях

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	0,8±0,03***	0,9±0,03
Індекс резистентності	0,5±0,01**	0,6±0,01

Продовження табл. 4.4

Доплерометричні показники	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)
Систолю-діастолічне відношення	1,9±0,08*	2,3±0,1
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	12,9±1,2***	6,9±0,7
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	5,2±0,4*	2,8±0,3
Середня швидкість кровотоку	6,5±0,6	4,9±0,5

Примітка. При порівнянні з показниками в контрольній групі * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Так, значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку майже в 2 рази перевищували ці значення серед жінок контрольної групи; максимальна систолічна і середня швидкість кровотоку були достовірно вище за аналогічні показники у жінок контрольної групи; спостерігалось нижче, ніж у жінок контрольної групи опір кровотоку, що виявлялося достовірним зниженням СДВ, ІР і ПІ.

Виявлення базальних артерій по КДК в контрольній групі склало 40,0%, а у хворих з ПЕ – 55,6%.

Отже, результати нашого дослідження показали, що у хворих з ПЕ порівняно з жінками контрольної групи спостерігалось достовірне зниження індексів судинної резистентності в радіальних і базальних артеріях, що свідчить про збільшення кровотоку в ендоміометрії в цій ділянці.

4.2 Результати гістологічних досліджень

Гістологічне дослідження ПЕ проводили згідно загальноприйнятої класифікаційної схеми [105].

Після отриманих результатів морфологічних досліджень пацієнток розділили на дві групи. До групи А увійшли 39 (43,3%) пацієнток із залозистими поліпами ендометрія (ЗПЕ), до групи Б – 51 (56,7%) жінка із залозисто-фіброзними поліпами ендометрія (ЗФПЕ). У наших дослідженнях фокуси атипії ендометрія в поліпах були відсутні.

Макроскопічно ЗПЕ і ЗФПЕ характеризувалися у вигляді утворень розміром від 0,5 до 1,5 см, округлої або овальної форми з гладкою поверхнею від блідо-рожевого до яскраво-червоного кольору. Поліпи частіше локалізувалися в трубних кутах матки у 39 (46,7%) пацієнток, в області дна – в 30 (33,3%) і по бічних стінках матки – в 21(23,3 %) хворих. На поверхні поліпів частіше були видні судини у вигляді капілярних розгалужень.

Мікроскопічно в ЗПЕ спостерігалось переважання залозистого компонента над стромальни. Строма представлялася рихлою сполучною тканиною, була багата клітинами і містила клубки кровоносних судин. Залози розташовувалися під кутом один до одного, в різних напрямках, неправильної архітектури у вигляді нерівномірності просвітів.

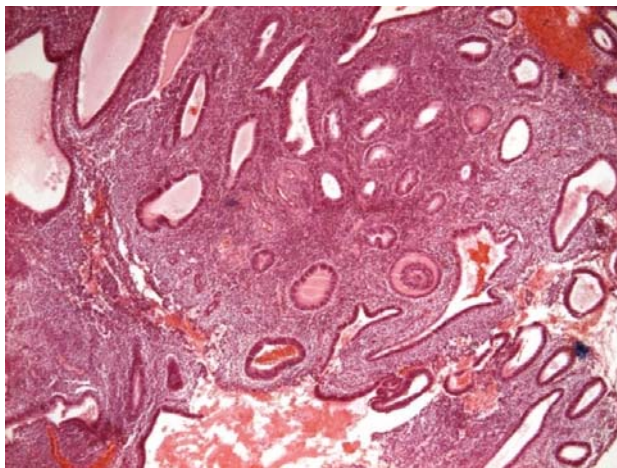


Рис. 4.1. Фарбування гематоксиліном і еозином. Зб. x100. ЗПЕ.

Мікроскопічно ЗФПЕ характеризувалися наявністю залоз різної довжини і неправильної форми. Просвіти деяких залоз нерівномірно розширені або кістозно розтягнуті. Розташування залоз в різних напрямках нерівномірно. У кістозно розширених залозах епітелій потовщений. У поверхневих шарах строма поліпа багатше клітинами

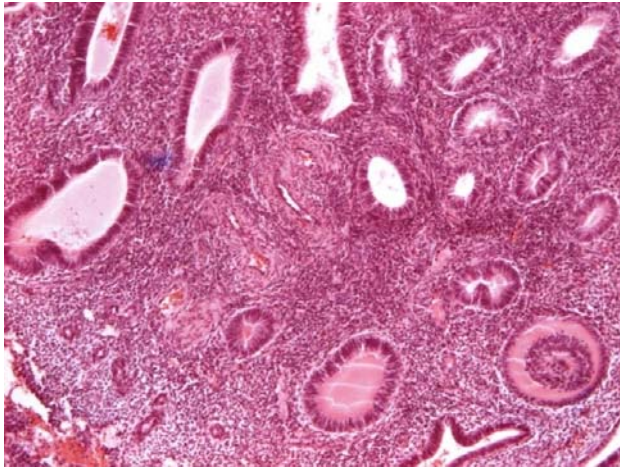


Рис. 4.2. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення x100.

Ніжка ЗПЕ представлена скупченням повнокровних нерівномірно розширених судин капілярного та синусоїдального типу з тонкою стінкою ближче до основи поліпа, а щільніша, часто фіброзна – особливо в його ніжці. У ЗФПЕ судини представлені у вигляді клубків з потовщеними склерозованими стінками.

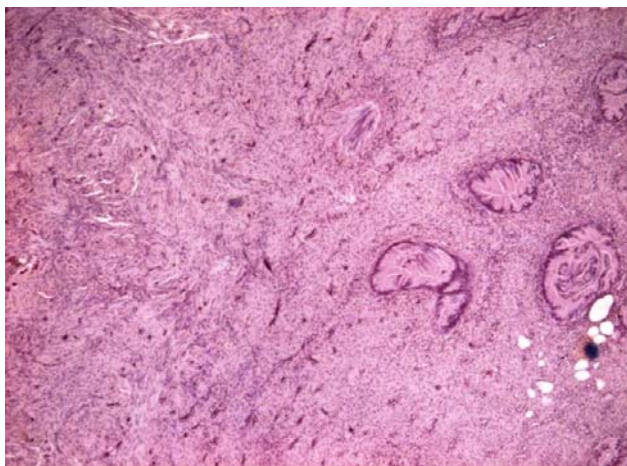


Рис. 4.3. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення x100.
ЗФПЕ, с переважанням стромального компоненту.

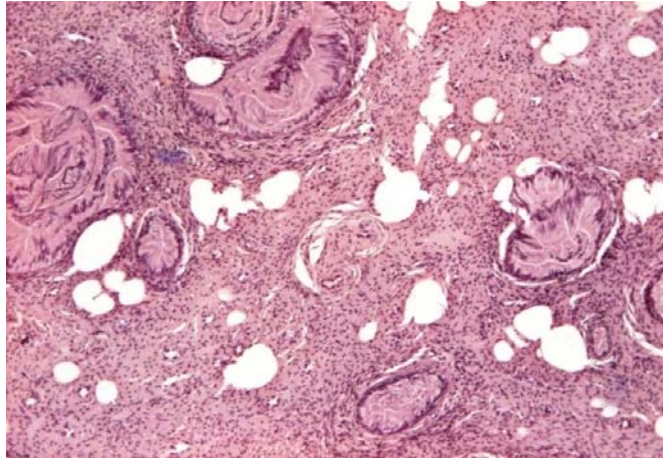


Рис. 4.4. Фарбування гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 100$. Ніжка ЗФПЕ. Судини представлені у вигляді клубков з потовщеними склерозованими стінками.

Морфологічні особливості виявлених ЗПЕ і ЗФПЕ представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Особливості гістологічного дослідження зшкрібків

Морфологічні характеристики	ЗПЕ				ЗФПЕ (n=51)	
	Функціональний тип (n=17)		Базальний тип (n=22)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Овальні і щілеподібні залози	16	94,1	20	90,0	43	84,3
Овальні залози	7	41,2	7	31,8	8	15,7
Щілеподібні залози	5	29,4	5	22,7	4	7,8
Кількість залоз до 30	9	52,9	11	50,0	45	88,2
Кількість залоз від 30 до 50	14	82,4	19	86,4	28	54,9

Продовження табл. 4.5

Морфологічні характеристики	ЗПЕ				ЗФПЕ (n=51)	
	Функціональний тип (n=17)		Базальний тип (n=22)			
Кількість залоз більше 50	7	41,2	5	22,7	2	3,9
Дрібні крипти	15	88,2	22	100,0	50	98,0
Великі крипти	8	47,1	7	31,8	5	9,8
Центральне розташування ядра	16	94,2	22	100,0	43	84,3
Базальне розташування ядра	14	82,4	4	18,2	12	23,5
Фіброз строми	15	88,2	4	18,2	48	94,1
Фіброз та набряк строми	12	70,6	22	100,0	15	29,4
Клітинна строма	-	-	2	9,1	2	3,9
Лейкоцитарно-гістіоцитарна інфільтрація	12	70,6	19	86,4	36	70,6
Лімфоцитарна інфільтрація	9	52,9	11	50,0	46	90,2
Гістіоцитарна інфільтрація	9	52,0	5	22,7	3	5,9
Товстостінні судини	17	100,0	22	100,0	49	96,1
Тонкостінні судини	2	11,8	1	4,6	1	2,0
Судини зі склерозом стінок	-	-	-	-	15	29,4

Таким чином, результати гістологічного дослідження зшкрібків у пацієток з ПЕ показали, що залози як при ЗПЕ, так і при ЗФПЕ мали в основному овальні і щілиновидні форми. Кількість залоз від 30 до 50 і більше 50 в одному полі зору зустрічалися в основному у пацієток із ЗПЕ.

У пацієток із ЗФПЕ в одному полі зору зустрічалися до 30 залоз. Дрібні крипти і центральне розташування ядра в більшості випадків спостерігалися як при ЗПЕ, так і при ЗФПЕ. Фіброз строми в основному зустрічався у пацієток, що мають ЗФПЕ. Лейкоцитарно-гістіоцитарна інфільтрація характеризувалася залозистим поліпом, а лімфоцитарна інфільтрація – ЗФПЕ. Як ЗПЕ, так і ЗФПЕ характеризувалися товстостінними судинами.

Судини із склерозом стінок зустрічалися лише в ЗФПЕ 17,6% випадків, що відповідає літературним даним [105].

4.3 Порівняльні аспекти гістологічних і доплерометричних результатів досліджень

Проводилося зіставлення даних морфологічних досліджень з результатами доплерографії з КШК у 39 (43,3%) пацієток із ЗПЕ і в 51 (56,7%) – ЗФПЕ.

З таблиці 4.6 видно, що у хворих із ЗПЕ, порівняно з пацієтками із ЗФПЕ, виявлені наступні особливості кровотоку в маткових артеріях: значення максимальної систолічної, кінцевої діастолічної і середньої швидкості кровотоку були дещо вищими за аналогічні показники у пацієток із ЗФПЕ, проте ці відмінності виявилися статистично недостовірними; спостерігалися низькі значення СДВ, ІР і ПІ, ніж у пацієток із ЗФПЕ, проте ці відмінності виявилися статистично недостовірними.

Таблиця 4.6

Доплерометричні показники КШК в маткових артеріях

Доплерометричні показники	Група А (ЗПЕ) (n=39)	Група Б (ЗФПЕ) (n=51)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	2,8±0,3	2,9±0,2	2,9±0,1
Індекс резистентності	0,8±0,05	0,9±0,03	0,9±0,01
Систолю-діастолічне відношення	7,9±0,8	8,5±0,6	9,7 ±0,9
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	26,9±2,5	28, 8±2,5	28,6±2,4
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	3,4±0,2	3,6 ±0,4	2,7±0,3
Середня швидкість кровотоку	9,4±0,9	9,6±0,9	9,0±0,4

Примітка. При порівнянні з показниками пацієток з ЗФПЕ $p > 0,05$

Дані, наведені в таблиці 4.7, свідчать про те, що у хворих із ЗПЕ порівняно з пацієтками з ЗФПЕ виявлені наступні особливості кровотоку в аркуатних артеріях: значення максимальної систолічної, кінцевої діастолічної і середньої швидкості кровотоку були дещо вищими за аналогічні показники у пацієток із ЗФПЕ, проте ці відмінності виявилися статистично недостовірними; спостерігалися низькі значення СДВ, ІР і ПІ, ніж у пацієток з ЗФПЕ, проте ці відмінності виявилися статистично недостовірними.

Таблиця 4.7

Доплерометричні показники КШК в аркуатних артеріях

Доплерометричні показники	Група А (ЗПЕ) (n=39)	Група Б (ЗФПЕ) (n=51)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	1,8±0,2	1,9±0,09	2,1±0,2
Індекс резистентності	0,8±0,03	0,8±0,02	0,8±0,02
Систолю-діастолічне відношення	4,6±0,4	4,7 ±0,4	4,9±0,2
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	10,3±1,0	8,9 ±0,9	9,5±1,0
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	2,7±0,3	2,5 ±0,3	2,2±0,2
Середня швидкість кровотоку	4,1±0,4	3,9±0,4	3,7±0,4

Примітка. При порівнянні з показниками пацієток з ЗФПЕ $p>0,05$.

Як свідчать дані приведені в таблиці 4.8, у хворих із ЗПЕ, порівняно з пацієтками із ЗФПЕ, виявлені наступні особливості кровотоку в радіальних артеріях: значення максимальної систолічної, кінцевої діастолічної і середньої швидкості кровотоку були дещо вище за аналогічні показники у пацієток з ЗФПЕ, проте ці відмінності виявилися статистично недостовірними; спостерігалися достовірно низькі значення СДВ і ІР, ніж у пацієток із залозисто-фіброзними поліпами ендометрія.

Таблиця 4.8

Доплерометричні показники КШК в радіальних артеріях

Доплерометричні показники	Група А (ЗПЕ) (n=39)	Група Б (ЗФПЕ) (n=51)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	0,9±0,07	0,9±0,05	1,2±0,06
Індекс резистентності	0,6±0,01**	0,6±0,01	0,7±0,01
Систолю-діастолічне відношення	2,3±0,1*	2,7 ±0,1	2,9±0,1
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	9,2±0,9	8,9 ±0,9	8,6±0,7
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	3,7±0,3	3,5 ±0,4	2,5±0,3
Середня швидкість кровотоку	5,5±0,6	4,9±0,5	4,3±0,4

Примітка. При порівнянні з показниками пацієток з ЗФПЕ * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Дані, наведені в таблиці 4.9, свідчать про те, що у хворих із ЗПЕ, порівняно з пацієтками з ЗФПЕ, виявлені наступні особливості кровотоку в базальних артеріях: значення максимальної систолічної, кінцевої діастолічної і середньої швидкості кровотоку були дещо вище за аналогічні показники у пацієток з ЗФПЕ, проте ці відмінності виявилися статистично недостовірними; спостерігалися достовірно низькі значення СДВ, ІР і ПІ, ніж у пацієток з ЗФПЕ. Надалі ми

вивчали кровотік усередині поліпів. При КДК в ЗПЕ візуалізувався помірно виражений артеріальний периферичний кровотік. При ЗФПЕ спостерігалися поодинокі колірні сигнали від судин, розташовані по периферії.

Таблиця 4.9

Доплерометричні показники КШК в базальних артеріях

Доплерометричні показники	Група А (ЗПЕ) (n=39)	Група Б (ЗФПЕ) (n=51)	Контрольна група (n=30)
Індекс пульсації	0,8±0,03	0,8±0,03	0,9±0,03
Індекс резистентності	0,5±0,01**	0,5±0,01	0,6±0,01
Систолю-діастолічне відношення	1,8±0,3*	1,9 ±0,03	2,3±0,1
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	7,8±0,8	7,3 ±0,6	6,9±0,8
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	3,5±0,3	3,5±0,3	2,8±0,3
Середня швидкість кровотоку	5,2±0,6	5,1±0,5	4,9±0,5

Примітка. При порівнянні з показниками пацієток з ЗФПЕ * p<0,05; ** p<0,01.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 4.10, у хворих із ЗПЕ порівняно з пацієтками із ЗФПЕ виявлені наступні особливості кровотоку в периферичних ділянках ПЕ: значення кінцевої діастолічної

швидкості кровотоку були достовірно вище за аналогічний показник у пацієток із ЗФПЕ; максимальна систолічна і середня швидкість кровотоку були достовірно вище за аналогічні показники у жінок з ЗФПЕ; спостерігалось нижче, ніж у пацієток з ЗФПЕ, опір кровотоку, що виявлялося достовірним зниженням СДВ, ІР і ПІ.

Таблиця 4.10

**Доплерометричні показники судинної резистентності КШК
всередині ЗПЕ і ЗФПЕ**

Доплерометричні показники	Група А (ЗПЕ) (n=39)	Група Б (ЗФПЕ) (n=51)
Індекс пульсації	0,7±0,03*	0,8±0,06
Індекс резистентності	0,5±0,01***	0,5±0,01
Систолю-діастолічне відношення	1,9±0,06**	2,3±0,1
Максимальна систолічна швидкість кровотоку	10,3±1,0*	7,3±0,6
Кінцева систолічна швидкість кровотоку	4,7±0,4**	3,1±0,4
Середня швидкість кровотоку	6,7±0,6**	4,5±0,5

Примітка. При порівнянні з показниками пацієток з ЗФПЕ * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Таким чином, результати дослідження показали, що у пацієток як із ЗПЕ, так і ЗФПЕ порівняно з жінками контрольної групи достовірно низькі значення ІР спостерігалися лише в радіальних і базальних

артеріях. У пацієток із ЗПЕ порівняно з жінками з ЗФПЕ достовірно низькі значення ІР також спостерігалися в радіальних і базальних артеріях. У залізистих поліпах візуалізувався помірно виражений артеріальний периферичний кровотік з середніми показниками периферичного судинного опору. При ЗФПЕ спостерігалися поодинокі колірні сигнали від судин, розташованих по периферії, з середніми і високими значеннями ІР.

4.4 Результати дослідження функціонального стану антиоксидантного статусу

Як вже вказувалося раніше, разом з клінічними, функціональними і морфологічними методами дослідження в крові хворих з ПЕ визначалися біохімічні параметри, що характеризують інтенсивність процесів вільнорадикального окислення (ВРО) і перекісного окислення ліпідів (ПОЛ), а також функціональний стан компонентів антиоксидантної системи, співвідношенням яких (прооксиданти/антиоксиданти) визначається антиоксидантний статус. При проведенні біохімічних досліджень ступінь вираженості процесів ВРО і ПОЛ визначали за показниками антирадикальної активності (АРА) і рівнем малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові. Стан антиоксидантної системи оцінювали за змістом в крові обстежених пацієток найбільш значимих компонентів пулу антиоксидантної системи (АОС) небілкових і білкових сульфгідрильних (SH-) і дісульфідних (SS-) груп, аскорбінової кислоти (АК) і суми її окислених форм (ОФ) з обчисленням тіолдісульфідного (SH/SS) і аскорбатного (АК/ОФ) коефіцієнтів, а також по рівню α -токоферолу (α -ТФ) і величині інтегрального показника антиоксидантного захисту (ІП АОЗ), що характеризує сумарну антиоксидантну здатність компонентів сироватки крові.

Вищезгадані біохімічні параметри визначалися в крові 90 пацієнток з поліпами ендометрія до і в першу добу після операції поліпектомії (ПЕ). Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок.

Отримані в результаті дослідження дані приведені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11

Біохімічні параметри антиоксидантного статусу в крові хворих з ПЕ до оперативного втручання

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі з ПЕ (n=90)
Показники інтенсивності процесів ВРО і ПОЛ		
АРА (ум.од.)	5,7±,2	4,1±0,1***
МДА (ум.од.)	46,5±0,9	63,8±0,9***
Показники компонентів пула АОС, водорозчинні компоненти АОС		
Тіол-дісульфідна киснево-відновлювальна система (ммоль/л)		
Небілкові		
SH	1,6±0,1	1,3±0,1
SS	0,5±0,05	0,7±0,08*
SH/SS	3,4±0,4	2,1±0,06***
Білкові		
SH	16,3±0,9	12,2±0,8**
SS	5,8±0,3	7,5±0,4**
H/SS	2,8±0,3	1,6±0,2*
Аскорбатна киснево-відновлювальна система (мкг/л)		
АК	9,2±0,5	6,7±0,4***
ОФ	5,1±,4	6,6±0,5*
АК/ОФ коеф.	1,8±0,2	1,0±0,1*

Продовження табл. 4.11

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі з ПЕ (n=90)
Жиророзчинні компоненти АОС (мкмоль/л)		
α-токоферол	26,2±0,9	20,5±0,7***
Загальний інтегральний показник антиоксидантного захисту (ммоль/л)		
ІІ АОЗ	1,6±0,1	1,1±0,1*

Примітка. * – відмінність від контролю достовірна при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Як видно з наведених в таблиці даних, до операції виявлено зниження показників АРА на 28,5% порівняно з контролем. При цьому рівень МДА в сироватці крові хворих з ПЕ був на 37,23% вище порівняно з аналогічним показником у жінок контрольної групи. Показники окислювально-відновної рівноваги в тіол-дісульфідній і аскорбатній системах крові хворих характеризувалися зниженням вмісту відновлених форм небілкових SH-груп – на 16,5%, білкових SH-груп – на 25,3% і АК – на 27,0% і підвищенні концентрації окислених форм: небілкових SS-груп – на 43,5%, білкових SS-груп – на 29,4% і ОФ аскорбінової кислоти – на 29,7% порівняно з контролем.

Найвиразніше це виявляється в зменшенні величин тіол-дісульфідного і аскарбатного коефіцієнтів – небілкового SH/SS – на 39,2%, білкового SH/SS – на 41,5% і аскарбатного АК/ОФ – на 44,2% порівняно з показниками в контрольній групі.

Аналогічні за спрямованістю і характером зміни були виявлені у вмісті α-токоферолу у сироватці крові хворих з ПЕ. Так, порівняно

з контролем виявлено зниження вмісту α -ТФ на 21,6% в сироватці крові хворих.

Разом з цим, у хворих з ПЕ в сироватці крові порівняно з контролем було виявлено зниження на 31,0% величин інтегрального показника антиоксидантного захисту (ІП АОЗ).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих з ПЕ до оперативного втручання мають місце порушення в антиоксидантному статусі організму.

За медичними показаннями після поглибленого обстеження 90 пацієнок піддалися хірургічному лікуванню. Як вже вказувалося раніше, оперативні втручання проводили в об'ємі поліпектомії з подальшим роздільним лікувально-діагностичним вишкрібанням слизової оболонки і цервікального каналу матки під візуальним гістероскопічним контролем.

З метою встановлення морфотипу патології, після видалення поліпів, зшкрібши з порожнини матки і цервікального каналу для гістологічного дослідження прямували до патологоанатомічного відділення.

Разом з цим, в першу добу після операції в крові прооперованих жінок визначалися біохімічні параметри, що характеризують стани антиоксидантного статусу.

За результатами гістологічних досліджень, як вказувалося раніше, 90 прооперованих жінок залежно від виявленого морфотипу патологічних змін було розділено на дві групи: 39 жінок – із залозистим поліпом ендометрія (ЗПЕ) і 51 жінка – із залозисто-фіброзним поліпом ендометрія (ЗФПЕ).

Дані біохімічних досліджень, що характеризують стан антиоксидантного статусу у хворих з ПЕ, в першу добу після оперативного втручання з врахуванням морфотипу патології порівнювалися з аналогічними показниками у жінок контрольної групи (таблиця 4.12).

Таблиця 4.12

**Біохімічні параметри антиоксидантного статусу в крові хворих
до операції і в першу добу після операції поліпектомії**

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі з поліпами енметрія до операції (n=90)	Хворі після операції поліпектомії по морфотипу патології	
			ЗПЕ (n=39)	ЗФПЕ (n=51)
Показники інтенсивності процесів ВРО і ПОЛ				
АРА (ум.од.)	5,7±0,2	4,1±0,1***	2,3±0,2	2,3±0,2
МДА (ум.од.)	46,5±0,9	63,8±0,9***	72,5±1,0	73,0±0,9
Показники компонентів пула АОС, водорозчинні компоненти АОС				
Тіол-дісульфідна киснево-відновлювальна система (ммоль/л)				
Небілкові				
SH	1,6±0,1	1,3±0,1	1,1±0,1	1,2±0,08
SS	0,5±0,05	0,7±0,08*	0,7±0,09	0,8±0,07
SH/SS	3,4±0,4	2,1±0,06***	1,5±0,2	1,5±0,1
Білкові				
SH	16,3±0,9	12,2±0,8**	10,2±0,7	9,9±0,4
SS	5,8±0,3	7,5±0,4**	8,5±0,3	8,4±0,2
H/SS	2,8±0,3	1,6±0,2*	1,2±0,1	1,2±0,1
Аскорбатна киснево-відновлювальна система (мкг/л)				
АК	9,2±0,5	6,7±0,4***	5,6±0,3	5,4±0,2
ОФ	5,1±0,4	6,6±0,5*	7,8±0,4	7,7±0,1
АК/ОФ коеф.	1,8±0,2	1,0±0,1*	0,7±0,08	0,7±0,09

Продовження табл. 4.12

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі з поліпами ен-метрія до операції n=90	Хворі після операції поліпектомії по морфо типу патології	
			ЗПЕ (n=39)	ЗФПЕ (n=51)
Жиророзчинні компоненти АОС (мкмоль/л)				
α-токоферол	26,2±0,9	20,5±0,7***	18,2±0,6	18,4±0,8
Загальний інтегральний показник антиоксидантного захисту (ммоль/л)				
ІП АОЗ	1,6±0,1	1,1±0,1*	0,6±0,06	0,6±0,08

Примітка. * – відмінність від контролю достовірно при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

При порівняльному аналізі отриманих даних звертає на себе увагу виявлене нами зниження показників АРА після оперативного втручання у пацієток із ЗПЕ на 58,8% і з ЗФПЕ – на 59,2% відповідно порівняно з контролем. В той же час рівень МДА в сироватці крові після операції в пацієток із ЗПЕ – на 55,9% і ЗФПЕ – на 57,0% відповідно був вище порівняно з аналогічними показниками у жінок контрольної групи.

Як видно з представлених в таблиці даних, порівняно з контролем показники окислювально-відновної рівноваги в тіол-дісульфідній і аскорбатній системах крові жінок після поліпектомії змінюються у бік переважання окислених компонентів.

Зокрема, виявлено зниження рівня небілкових і білкових SH-груп і концентрації АК в крові жінок із ЗПЕ (н/біл. SH-гр. – на 27,9%, біл. SH-гр. – на 37,2% і АК – на 38,9%) і з ЗФПЕ (н/біл. SH-гр. – на 26,6%,

біл. SH-гр. – на 38,8% і АК- на 41,6%) відповідно, порівняно з контролем.

Одночасно спостерігалось підвищення рівня небілкових і білкових SS-груп, а також концентрації окислених форм (ОФ) аскорбінової кислоти. Так, в групі обстежених жінок із ЗПЕ морфотипом патології (н/біл. SS-гр. – на 60,9%, біл. SS-гр. – на 45,6% і ОФ – на 52,7%) і із ЗФПЕ (н/біл. SS-гр. – на 69,6%, біл. SS-гр. – на 44,6% і ОФ – на 50,1%) відповідно, порівняно з контролем.

На цьому фоні виявлено зменшення величин тіол-дісульфідного і аскорбатного коефіцієнтів: у групі із ЗПЕ морфотипом патології (н/біл. SH/SS коеф. – на 55,6%., біл. SH/SS коеф. – на 55,4% і на АК/ОФ коеф. – на 60,2%) і з ЗФПЕ (н/біл. SH/SS коеф. на – 56,4%, біл. SH/SS коеф. – на 56,1% і АК/ОФ коеф. – на 61,3%) відповідно, порівняно з контролем.

В той же час в сироватці крові було виявлено зниження рівня α -токоферолу. У хворих із ЗПЕ морфотипом патології – на 30,4% і із ЗФПЕ – на 29,5% відповідно порівняно з контролем.

Разом з цим в сироватці крові пацієток із ЗПЕ морфотипом патології виявлено зниження величини інтегрального показника антиоксидантного захисту (ІП АОЗ) – на 59,9% і з ЗФПЕ – на 60,8%, відповідно, порівняно з контролем. Біохімічні параметри, що характеризують стан антиоксидантного статусу в першу добу після оперативного втручання з врахуванням морфотипу патології – ЗПЕ і ЗФПЕ, порівнювалися нами з аналогічними показниками в крові пацієток до операції поліпектомії. При аналізі отриманих даних, перш за все, звертає на себе увагу той факт, що після оперативного втручання у пацієток як із ЗПЕ, так і ЗФПЕ морфотипом патології виявлені зміни носили однонаправлений характер, проте ступінь їх вираженості і глибина після

проведеної поліпектомії були значнішими порівняно з аналогічними показниками у пацієток до операції.

Зокрема, виявлено значне зниження показників АРА у пацієток із ЗПЕ – на 42,4% і з ЗФПЕ – на 42,9% порівняно з показниками до операції.

Разом з цим, було виявлено збільшення рівня МДА у пацієток із ЗПЕ – на 13,6% та із ЗФПЕ – на 14,4% порівняно з аналогічними показниками у хворих до оперативного втручання, що свідчить про більш виражену інтенсифікацію процесів ВРО і ПОЛ.

На цьому фоні виявлено значніше зниження вмісту найбільш значимих компонентів пулу АОС і, зокрема, небілкових і білкових SH-груп, концентрації АК при одночасному збільшенні їх окислених форм, небілкових і білкових SS-груп і суми окислених форм (ОФ) АК як у хворих із ЗПЕ, так і у пацієток з ЗФПЕ морфотипом патології порівняно з показниками до операції.

Найнаочніше це виявилось в зменшенні величин небілкового і білкового тіол-дісульфідного і аскорбатного коефіцієнтів: у групі ЗПЕ морфотипом патології (н/біл. SH/SS- коеф. – на 26,9%, біл. SH/SS коеф. – на 22,9% і АК/ОФ – на 30,7%), відповідно з показниками до операції.

У сироватці крові було виявлено зниження рівня α -токоферолу у хворих із ЗПЕ – на 11,2% і з ЗФПЕ – на 10,5% відповідно порівняно з показниками до оперативного втручання. Крім того, в сироватці крові пацієток виявлено зниження величини інтегрального показника антиоксидантного захисту (ІП АОЗ) при ЗПЕ – на 41,3% і ЗФПЕ – на 43,1% відповідно порівняно з параметрами до операції.

Отже, вищезгадані порушення виявлені нами як при залозистому, так і при залозисто-фіброзному морфотипі патології. Вони свідчать про глибокі порушення антиоксидантного статусу в крові жінок в першу

добу після операції поліпектомії порівняно з біохімічними показниками у хворих до операції.

При статистичній обробці біохімічних параметрів, що характеризують стан антиоксидантного статусу пацієток в першу добу після операції поліпектомії як залозистим, так і залозисто-фіброзним морфотипом патології, встановлена їх достовірна значущість порівняно з аналогічними показниками практично здорових жінок, що склали групу контролю, і показниками хворих з ПЕ до операції.

В той же час статистично значимих відмінностей показників біохімічних параметрів в групі пацієнтів із залозистим морфотипом ЗПЕ порівняно з ідентичними параметрами у хворих з ЗФПЕ не виявлено ($p > 0,05$).

Отримані результати слід враховувати при розробці удосконаленого алгоритму післяопераційної реабілітаційної терапії, чому й буде присвячений наступний розділ наукової роботи.

Результати даного розділу використані у наступних публікаціях.

1. Ігнат'єва ОК. Клініко-імунологічні та морфологічні особливості поліпів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:85–90.

2. Ігнат'єва ОК. Клінічні аспекти гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:81–6.

3. Ігнат'єва ОК. Поєднання гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон). 2019;36:113.

4. Ігнат'єва ОК. Різні форми гіперпластичних процесів ендометрія: клініка та діагностика. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2020;38:108.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ

У зв'язку з вищезазначеним нам представляється обґрунтованим і доцільним після оперативного втручання як засоби протирецидивної терапії використовувати направлену медикаментозну корекцію, яка володіє антиоксидантною, антипроліферативною, проапоптичною та антиангіогенною дією, як метод протирецидивної терапії після поліпектомії.

Для цього в серії спеціальних досліджень, що проводяться нами з метою оцінки ефективності протирецидивної терапії, 90 прооперованих пацієнок було розділено на три клінічні групи. До підгрупи 1.1 були включені 30 (33,3%) прооперованих пацієнок, які протирецидивну терапію не отримували.

Підгрупу 1.2 склали 30 (33,3%) пацієнок, що отримували дігидрогестерон по 10 мг на прийом 2 рази на добу (добова доза 20 мг) з 16-го по 25-й день МЦ, щомісячно, протягом 6 місяців після оперативного втручання.

До підгрупи 1.3 були включені 30 (33,3%) жінок, які після операції поліпектомії отримували комплексну медикаментозну протирецидивну терапію, що включає окрім гормональної корекції, наступну медикаментозну корекцію:

- протизапальна та противірусна терапія (антибактеріальні та противірусні препарати);
- імуномодулююча терапія.

Ефективність протирецидивної терапії (підгрупи 1.2 та 1.3), що проводиться, оцінювалася по біохімічних параметрах, що характеризують стан антиоксидантного статусу пацієнок, а також за даними показників доплерографії з КДК. Вказані вище параметри визначалися

в динаміці у всіх три підгрупах обстежених жінок в процесі проведення протирецидивної терапії.

Як видно з наведених даних (таблиця 5.1) у пацієток 1.1 клінічно підгрупи, що не отримували протирецидивну терапію протягом шести місяців спостереження, була лише тенденція до нормалізації показників, що характеризують антиоксидантний статус.

Таблиця 5.1

**Динаміка змін біохімічних параметрів в крові хворих,
які не отримували медикаментозну терапію після операції
поліпектомії**

Показник	Контрольна група, практично здорові (n=30)	Динамічне спостереження після операції		
		на першу добу після операції (n=30)	через 3 міс. (n=30)	через 6 міс. (n=30)
Показники інтенсивності процесів ВРО і ПОЛ				
АРА (ум.од.)	5,7±0,2	2,4±0,2***	3,2±0,3*	4,1±0,2
МДА (ум.од.)	46,5±0,9	73,6±2,1***	56,7±1,1***	52,2±1,1***
Показники компонентів пула АОС, водорозчинні компоненти АОС				
Тіол-дісульфідна киснево-відновлювальна система (ммоль/л)				
Небілкові				
SH (ммоль/л)	1,6±0,1	1,2±0,08*	1,3±0,06*	1,2±0,06*
SS (ммоль/л)	0,5±0,05	0,8±0,06***	0,7±0,05***	0,7±0,05**
SH/SS	3,4±0,4	1,4±0,2***	2,2±0,2**	2,1±0,2**

Продовження табл. 5.1

Показник	Контрольна група, практично здорові (n=30)	Динамічне спостереження після операції		
		на першу добу після операції (n=30)	через 3 міс. (n=30)	через 6 міс. (n=30)
Білкові				
SH (ммоль/л)	16,3±0,9	11,3±0,9***	13,9±0,5*	14,1±0,3*
SS (ммоль/л)	5,8±0,3	9,1±0,2***	7,9±0,2***	7,4±0,1***
H/SS	2,8±0,3	1,2±0,1***	1,7±0,2*	2,2±0,04
Аскорбатна киснево-відновлювальна система (мкг/л)				
АК (мкг/л)	9,2±0,5	6,0±0,2***	6,8±0,3*	7,5±0,2
ОФ (мкг/л)	5,1±0,4	8,1±0,2***	7,4±0,1**	6,5±0,2*
АК/ОФ коеф.	1,8±0,2	0,8±0,1	0,9±0,1	1,2±0,1
Жиророзчинні компоненти АОС (мкмоль/л)				
α-токоферол (мкмоль/л)	26,2±0,9	20,3±0,8***	21,1±0,3***	22,9±0,5**
Загальний інтегральний показник антиоксидантного захисту (ммоль/л)				
ІП АОЗ (моль/л)	1,6±0,1	0,7±0,03***	0,9±0,06***	1,2±0,08***

Примітка. * – відмінність від контролю достовірно при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

У клінічній групі 1.2 пацієнтки, що отримували протягом 6 місяців як протирецидивна терапія дігидрогестерон, була більш виражена тенденція до нормалізації показників АОС (таблиця 5.2). Проте, як і у жінок підгрупи 1.1., показники АОС в підгрупі 1.2 не досягли величин аналогічних параметрів контрольної групи.

Таблиця 5.2

**Динаміка змін біохімічних параметрів в крові хворих,
які отримували гормональну медикаментозну терапію
після операції поліпектомії**

Показник	Контрольна група, практично здорові (n=30)	Динамічне спостереження після операції		
		на першу добу після операції (n=30)	через 3 міс. (n=30)	через 6 міс. (n=30)
Показники інтенсивності процесів ВРО і ПОЛ				
АРА (ум.од.)	5,7±0,2	2,4±0,1***	3,9±0,3	4,2±0,2
МДА (ум.од.)	46,5±0,9	74,5±3,1***	56,2±0,9***	52,1±1,3***
Показники компонентів пула АОС, водорозчинні компоненти АОС				
Тіол-дісульфідна киснево-відновлювальна система (ммоль/л)				
Небілкові				
SH (ммоль/л)	1,6±0,1	1,2±0,09**	1,4±0,08	1,4±0,07
SS (ммоль/л)	0,5±0,05	0,9±0,05***	0,6±0,03	0,5±0,02
SH/SS	3,4±0,4	1,3±0,1***	2,6±0,2	2,8±0,2
Білкові				
SH (ммоль/л)	16,3±0,9	10,8±0,5***	14,0±0,2*	14,3±0,2*
SS (ммоль/л)	5,8±0,3	8,7±0,3***	6,2±0,3	6,1±0,2
H/SS	2,8±0,3	1,2±0,1***	2,2±0,1	2,3±0,2

Продовження табл. 5.2

Показник	Контрольна група, практично здорові (n=30)	Динамічне спостереження після операції		
		на першу добу після операції (n=30)	через 3 міс. (n=30)	через 6 міс. (n=30)
Аскорбатна киснево-відновлювальна система (мкг/л)				
АК (мкг/л)	9,2±0,5	5,8±0,2***	7,9±0,3	8,9±0,3
ОФ (мкг/л)	5,1±0,4	7,8±0,3***	6,1±0,2	5,1±0,2
АК/ОФ коеф.	1,8±0,2	0,8±0,1	1,3±0,2	1,8±0,2
Жиророзчинні компоненти АОС (мкмоль/л)				
α-токоферол (мкмоль/л)	26,2±0,9	19,5±0,5***	21,1±0,5***	22,2±0,6***
Загальний інтегральний показник антиоксидантного захисту (ммоль/л)				
ІП АОЗ (ммоль/л)	1,6±0,1	0,7±0,07***	1,3±0,03***	1,3±0,02***

Примітка. * – відмінність від контролю достовірно при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

У підгрупі 1.3 пацієток, які отримували удосконалений нами алгоритм, біохімічні параметри АОС по величині відповідали аналогічним параметрам жінок контрольної групи, що є свідомством нормалізації антиоксидантного статусу у хворих третьої групи (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка змін біохімічних параметрів в крові хворих, які отримували удосконалений алгоритм після операції поліпектомії

Показник	Контрольна група, практично здорові (n=30)	Динамічне спостереження після операції		
		на першу добу після операції (n=30)	через 3 міс. (n=30)	через 6 міс. (n=30)
Показники інтенсивності процесів ВРО і ПОЛ				
АРА (ум.од.)	5,7±0,2	2,2±0,2***	5,2±0,6	5,9±0,6
МДА (ум.од.)	46,5±0,9	73,8±3,5***	47,6±3,2	46,9±0,9
Показники компонентів пула АОС, водорозчинні компоненти АОС				
Тіол-дісульфідна киснево-відновлювальна система (ммоль/л)				
Небілкові				
SH (ммоль/л)	1,6±0,1	1,2±0,07**	1,5±0,2	1,6±0,2
SS (ммоль/л)	0,5±0,05	0,9±0,08***	0,5±0,01	0,5±0,05
SH/SS	3,4±0,4	1,3±0,2***	3,3±0,1	3,4±0,02
Білкові				
SH (ммоль/л)	16,3±0,9	10,2±1,0***	16,2±1,0	16,4±0,8
SS (ммоль/л)	5,8±0,3	9,0±0,4***	5,8±0,5	5,9±0,3
H/SS	2,8±0,3	1,2±0,08***	2,8±0,2	2,8±0,3
Аскорбатна киснево-відновлювальна система (мкг/л)				
АК (мкг/л)	9,2±0,5	5,6±0,7*	9,0±0,8	9,2±1,1
ОФ (мкг/л)	5,1±0,4	8,3±0,5***	5,1±0,6	5,1±0,6
АК/ОФ коеф.	1,8±0,2	0,7±0,09*	1,8±0,2	1,8±0,2
Жиророзчинні компоненти АОС (мкмоль/л)				
α-токоферол (мкмоль/л)	26,2±0,9	20,6±0,9***	26,1±1,0	26,2±1,1

Продовження табл. 5.3

Показник	Контрольна група, практично здорові (n=30)	Динамічне спостереження після операції		
		на 1 добу після операції (n=30)	через 3 міс. (n=30)	через 6 міс. (n=30)
Загальний інтегральний показник антиоксидантного захисту (ммоль/л)				
ІП АОЗ (ммоль/л)	1,6±0,1	0,7±0,06***	1,6±0,03	1,6±0,1

Примітка. * – відмінність від контролю достовірно при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Як видно з представлених даних (таблиця 5.4), в клінічних підгрупах 1.1 і 1.2 доплерометричні показники, що характеризують стан кровотоку, через 3 і 6 місяців не нормалізувалися. Достовірна різниця вказаних параметрів зберігалася порівняно з контролем навіть через 6 місяців. Це свідчить про порушення кровотоку, що продовжуються, в міо-ендометріальному контурі матки.

Таблиця 5.4

Співставлення ІР в радіальних і базальних артеріях жінок контрольної групи, у пацієток до операції і на фоні удосконаленого нами алгоритму

Показник	Контрольна група (n=30)	Показники в динаміці		
		до операції	через 3 міс.	через 6 міс.
Підгрупа 1.1 (n=30)				
ІР в радіальних артеріях	0,7±0,01	0,6±0,01***	0,6±0,01***	0,6±0,01***

Продовження табл. 5.4

Показник	Контрольна група (n=30)	Показники в динаміці		
		до операції	через 3 міс.	через 6 міс.
IP в базальних артеріях	0,6±0,01	0,5±0,01***	0,5±0,01***	0,5±0,01***
Підгрупа 1.2 (n=30)				
IP в радіальних артеріях	0,7±0,01	0,6±0,02***	0,6±0,01***	0,6±0,01***
IP в базальних артеріях	0,6±0,01	0,5±0,02***	0,5±0,01***	0,5±0,01***
Підгрупа 1.3 (n=30)				
IP в радіальних артеріях	0,7±0,01	0,6±0,02***	0,6±0,01***	0,7±0,02
IP в базальних артеріях	0,6±0,01	0,5±0,02***	0,5±0,02*	0,6±0,02

Примітка. Відмінність від контролю достовірно * – при $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

У клінічній групі 1.3 доплерометричні параметри, що вивчаються, відновилися лише через 6 місяців після протирецидивної терапії, що проводилася, і практично не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи. Ці дані свідчать про нормалізацію кровотоку в міоендометріальному контурі матки. Через 12 місяців динамічного спостереження пацієнткам вищезгаданих клінічних підгруп було проведено додаткове комплексне обстеження з використанням клінічних, біохімічних і доплерометричних методів (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Співставлення ІР в радіальних і базальних артеріях жінок
контрольної групи, у пацієнток до операції, на фоні
лікування і через 12 міс. після поліпектомії**

Показник	Контрольна група (n=30)	Показники в динаміці			
		до операції	через 3 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
Підгрупа 1.1 (n=30)					
ІР в радіальних артеріях	0,7±0,01	0,6±0,01 ***	0,6±0,01 ***	0,6±0,01 ***	0,6±0,01 ***
ІР в базальних артеріях	0,6±0,01	0,5±0,01 ***	0,5±0,01 ***	0,5±0,01 ***	0,5±0,01 ***
Підгрупа 1.2 (n=30)					
ІР в радіальних артеріях	0,7±0,01	0,6±0,02 ***	0,6±0,01 ***	0,6±0,01 ***	0,6±0,01 ***
ІР в базальних артеріях	0,6±0,01	0,5±0,02 ***	0,5±0,01 ***	0,5±0,01 ***	0,5±0,01 ***
Підгрупа 1.3 (n=30)					
ІР в радіальних артеріях	0,7±0,01	0,6±0,02 ***	0,6±0,01 ***	0,7±0,02	0,7±0,02 ***
ІР в базальних артеріях	0,6±0,01	0,5±0,02 ***	0,5±0,02 *	0,6±0,02	0,6±0,02

Примітка. * – відмінність від контролю достовірно при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

При проведенні біохімічних досліджень використовувалися інтегральні параметри інтенсивності процесів ВРО і ПОЛ і антиоксидантного захисту за показниками АРА, рівнем МДА і ЗОЗ в сироватці крові.

Вказані параметри порівнювалися з аналогічними показниками контрольної групи, а також з показниками, отриманими нами в динаміці: у першу добу після операції, через три і шість місяців протирецидивної терапії.

Як видно з представлених даних, в підгрупах 1.1 і 1.2 пацієнок біохімічні показники, що характеризують стани антиоксидантного статусу, навіть через 12 місяців не нормалізувалися.

Достовірна різниця вказаних параметрів зберігалася порівняно з контролем. Це свідчить про дисбаланс, що продовжується, в антиоксидантному статусі.

У підгрупі 1.3 через 12 місяців біохімічні параметри, що вивчаються, не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи і були порівняні з нормою. Ці дані свідчать про стабільність в антиоксидантному статусі, що продовжується.

Разом з визначенням інтегральних показників, через 12 місяців характеризуючих антиоксидантний статус у пацієнок 1.1., 1.2 і 1.3 клінічних підгруп у вище зазначені терміни, паралельно визначалися доплерометричні показники кровотоку в радіальних і базальних артеріях. Доплерометричні параметри порівнювалися з аналогічними показниками контрольної групи і показниками хворих, отриманими нами до операції і через 12 місяців.

Як видно з представлених даних (див. таблицю 5.5), в клінічних підгрупах 1.1 і 1.2 пацієнок доплерометричні показники, що характеризують стани кровотоку, через 12 місяців не нормалізувалися.

Достовірна різниця вказаних параметрів зберігалася порівняно з контролем і показниками до операції. Це свідчить про порушення кровотоку, що продовжуються, в міо-ендометріальному контурі матки.

У жінок 1.3 клінічної підгрупи через 12 місяців доплерометричні параметри, що вивчаються, не відрізнялися від аналогічних показників

контрольної групи і були порівняні з нормою. Ці дані свідчать про нормалізацію кровотоку в міо-ендометріальному контурі матки.

Одним з основних клінічних критеріїв оцінки ефективності проти-рецидивної терапії, що проводиться, на нашу думку, є наявність або відсутність рецидивів поліпів ендометрія, підтвердженими даними УЗД.

В ході досліджень, що проводяться нами, через 12 місяців було встановлено наступне: у 23,3% пацієток 1.1 підгрупи, які не отримували протирецидивну терапію після поліпектомії, за даними УЗД, було виявлено рецидив патології.

У жінок підгрупи 1.2, що отримували гормональну терапію в зазначені терміни, рецидиви захворювання виявлені в 16,7% випадків.

У жінок підгрупи 1.3, що отримували удосконалений нами алгоритм, рецидивів захворювання не виявлено.

Таким чином, ефективність проведеної протирецидивної комплексної терапії за удосконаленим нами алгоритмом доводить роль і значення порушень антиоксидантного статусу в генезі патології, що вивчається. Це дозволяє рекомендувати пропоновані нами методи до вживання в широкій гінекологічній практиці як ефективна проти-рецидивна терапія.

Результати даного розділу використані у наступних публікаціях.

1. Ігнат'єва ОК. Порівняльні аспекти клінічної симптоматики різних форм гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:45–51.

2. Salmanov AG, Ihnatieva OK, Artyomenko V, Paliga I. Prevalence of Healthcare-Associated cervicitis and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of multicenter study (2019-2021). *Wiad Lek.* 2022;75(9 p2):2189–97. DOI: 10.36740/Wlek202209202

3. Ігнат'єва ОК. Тактика ведення жінок з поліпами та гіперпластичними процесами ендометрія. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг). 2018;31(ч. 3):150.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дані світової літератури, що стосуються кількісних показників кровотоку в артеріях матки при ПЕ, суперечливі [56, 118]. На думку одних дослідників, значення індексів опору не зазнають істотних змін порівнянні з показниками, характерними для нормальної слизової оболонки. Так, за даними авторів [69, 123], ІІ усередині поліпів в середньому склав 0,7 (0,3–1,8), а ІР – 0,5 (0,3–0,8). Ряд зарубіжних авторів [127, 132] також вважають, що для ПЕ характерні значення $IP > 0,5$. В той же час деякі автори [3, 133] при дослідженні кровотоку в аркуатних і радіальних артеріях матки, при доброякісній патології ендометрія виявили, що вимір ІР у цих судинах має велику діагностичну цінність, ніж вимір в маткових артеріях, і відзначили значне зниження ІР порівняно з показниками у пацієток без патології слизової матки.

Результати нашого дослідження показали, що у пацієток з ПЕ порівняно з жінками контрольної групи у фолікулярній фазі МЦ достовірно низькі значення ІР спостерігалися лише в радіальних і базальних артеріях (у радіальних артеріях – $0,6 \pm 0,01$ і $0,7 \pm 0,01$, відповідно; $p < 0,01$; у базальних артеріях – $0,5 \pm 0,01$ і $0,6 \pm 0,01$, відповідно; $p < 0,01$). Значення індексів резистентності в маткових і аркуатних артеріях при ПЕ порівняно з жінками контрольної групи у фолікулярній фазі МЦ так само були нижче, проте ці відмінності статистично виявилися недостовірними. Достовірне зниження судинної резистентності у пацієток з ПЕ в радіальних і базальних артеріях і, відповідно, вазодилатації судинної мережі матки, вочевидь, можна пояснити підвищеним вмістом естрогену і естрогенних рецепторів [5, 135].

Доброякісна проліферація слизової оболонки порожнини матки супроводжувалася збільшенням частоти візуалізації артерій міо-ендо-

метрія при КДК за рахунок процесів неоангіогенезу. Для ПЕ цей показник, за даними різних авторів, коливається від 33 до 46% [9, 140].

За нашими даними, в аркуатних артеріях при ЗПЕ артеріальний кровотік виявлявся в 93,9%, а при ЗФПЕ – в 61,3%, в радіальних артеріях – 89,3% і 45,8% відповідно, в базальних артеріях 81,6% і 35,4%, відповідно. За результатами нашого дослідження, артеріальний кровотік в поліпах виявляли в 35,5% при залізистих і в 23,6% при фіброзних ПЕ. За даними літератури, для нормального стану матки і ендометрія характерне поступове зниження ІР у міру зменшення розмірів судин, що наближаються до порожнини матки [17, 144]. Дана закономірність виявилася ідентичною і для хворих з ПЕ. Незалежно від морфологічної форми поліпа у всіх артеріях ендо-міометрія просліджувалася виразна тенденція до зниження середніх значень показників судинного опору порівняно з аналогічними даними у пацієток контрольної групи, що свідчить про активізацію усередині органного кровотоку при патології, що розглядається.

У пацієток з ЗФПЕ порівняно з жінками із ЗПЕ в радіальних і базальних артеріях спостерігався високорезистентний кровотік, що виявився достовірними високими значеннями ІР (у радіальних артеріях – $0,6 \pm 0,01$ і $0,5 \pm 0,01$, відповідно; $p < 0,05$; у базальних артеріях – $0,5 \pm 0,01$ і $0,4 \pm 0,01$, відповідно; $p < 0,05$). У ЗПЕ візуалізувався помірно виражений артеріальний периферичний кровотік з середніми показниками периферичного судинного опору ($IP = 0,5 \pm 0,01$). При ЗФПЕ спостерігалися поодинокі колірні сигнали від судин, розташованих по периферії, з середніми і високими значеннями індексу резистентності ($IP = 0,5 \pm 0,01$). Вищі значення ІР при ЗФПЕ, ймовірно, можуть бути обумовлені морфологічними особливостями будови даного морфотипу. Результати дослідження показали, що фіброз строми в основному зустрічався у пацієток, що мають ЗФПЕ. Лейкоцитарно-гістиоцитарна інфільтрація

була характерна ЗПЕ, а лімфоцитарна інфільтрація – для ЗФПЕ. Як залозисті, так і залозисто-фіброзні поліпи характеризувалися товстостінними судинами. Судини зі склерозом стінок зустрічалися лише в ЗФПЕ в 17,5% випадків. Перераховані причини, ймовірно, сприяють порушенню процесів ангиогенезу, що призводить до істотного збіднення судинами тканини ендометрія у хворих з цією морфологічною формою поліпів і створює скрути для виявлення артеріального кровотоку за допомогою колірного картирування і підвищенню індексів судинної резистентності [23, 145].

Таким чином, ультразвукове дослідження органів малого тазу поєднано з КДК і КШК дає можливість неінвазивно оцінити зміну показників кровотоку міо-ендометрія при виникненні ПЕ. Отримані нами результати досліджень свідчать про те, що при ПЕ матки до і в першу добу після оперативного втручання має місце інтенсифікація процесів ВРО і ПОЛ, про що свідчить зниження показників АРА і підвищення рівня МДА (одного з продуктів перекисної деградації ліпідів), що безумовно, є підтвердженням активації процесів ВРО – в цілому, і ПОЛ – зокрема. З цих позицій сповна з'ясовні виявлені нами зміни в молекулярних механізмах антиоксидантного захисту організму [97].

При аналізі отриманих даних звертає на себе увагу виявлене нами зрушення у бік переважання окислених форм над відновленими в небілковій тіол-дісульфідній системі крові обстежених пацієнток з ПЕ до і після оперативного втручання.

На нашу думку, зменшення кількості відновлених компонентів у вказаній системі може бути обумовлене наступними механізмами: перш за все, прямим окисленням небілкових тіолових груп вільними радикалами і перекисними з'єднаннями, що утворюються в організмі унаслідок метаболічних порушень, про що свідчить, виявлене нами

одночасне підвищення рівня небілкових дісульфідних груп. Разом з цим, враховуючи, що, в основному, небілкова тіол-дісульфідна система представлена глутатіоном, зниження вмісту в біосубстратах відновлених форм небілкових тіолів може бути обумовлене витрачанням G-SH на кон'югацію з недоокисленими продуктами і їх дериватами, що утворюються при даній патології [105].

Крім того, дефіцит відновлених форм небілкових тіолів може бути пов'язаний з витратою глутатіону на захист від окислення і відновну регенерацію біомолекул – білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, а також інших компонентів пулу АОС. В той же час слід мати на увазі участь G-SH у відновній регенерації таких високоактивних низькомолекулярних антиоксидантів, як аскорбінова кислота і токоферол. Істотна також роль низькомолекулярних тіолів в підтримці активності ензимів, що беруть участь в протиокислювальному захисті. До останніх належать або тіол залежні ферменти, або ферменти, для прояву каталітичної активності яких необхідна присутність тіолів. Разом з цим не можна виключити значення в підтримці належного рівня низькомолекулярних тіолів, порушень механізмів редукції їх окислених форм [97]. В світлі змін стану небілкової тіол-дісульфідної системи, яка захищає SH-групи білків від дії окислюючих агентів, сповна з'ясовні причини порушень в білковій тіол-дісульфідній системі крові хворих. Ймовірно виявлене нами зменшення вмісту білкових SH-груп при одночасному збільшенні кількості білкових SS-груп відбувається за рахунок окислювальної модифікації білкових тіолових груп, унаслідок чого міняється сферична конфігурація білкових молекул, оскільки перерозподіл функціональних білкових макромолекул є одним з ознак денатурації білка. В умовах зміни структури білкових молекул, вочевидь, порушуються їх функціональні властивості. Наслідком цього можуть з'явитися порушення активності ферментів (як інактивація, так і активація), чутливості

рецепторів, транспортної функції білкових молекул тощо [97]. З позицій інтенсифікації окисдатовних процесів, обумовлених дією патогенних чинників, з'ясовні зрушення окислювально-відновної рівноваги у бік окислених форм і в аскорбатній системі крові хворих з ПЕ. Зокрема, як і в разі зниження концентрації небілкових тіолів, причиною зменшення вмісту зредукованої форми АК є її окислення, про що свідчить підвищення окислених фракцій (ОФ) аскорбінової кислоти – ОФ. Крім того, як вже згадувалося раніше, відновлений глутатіон редукує ДАК в АК. Виходячи з цього можна передбачити, що в умовах зменшення кількісного вмісту відновлених форм небілкових тіолів і збільшення концентрації їх окислених похідних, виявлених нами, процес редукції АК сповільнюється. Це кінець кінцем призводить до підвищення концентрації окислених похідних АК і, відповідно, до зрушення рівноваги в аскорбатній окислювально-відновній системі у бік окислених форм [97]. Важливим компонентом неферментативної ланки антиоксидантного захисту є α -токоферол. Виявлене нами в сироватці крові хворих з ПЕ зниження рівня α -ТФ порівняно з контролем може бути обумовлено прямою окислюючою дією вільних радикалів на ліпідофільний субстрат, про що свідчить збільшення вмісту одного з кінцевих продуктів ПОЛ – МДА [97]. Важливе значення в генезі зниження рівня α -ТФ при ПЕ відводиться порушенням механізмів регенерації ліпідофільних субстратів. Як вже вказувалося вище, АК, молекула якої містить і полярні і неполярні угруповання, проявляє тісну функціональну взаємодію не лише з низькомолекулярними тіолами, але і з ліпідними антиоксидантами та, зокрема, з α -ТФ, сприяючи його регенерації і перешкоджаючи прояву ПІВ. Тому виявлені нами порушення в небілковій тіол-дісульфідній і аскорбатній окислювально-відновних системах, на нашу думку, складають реальну основу порушення механізмів регенерації α -ТФ, і тим самим, сприяють зниженню

пулу ліпідofilних субстратів. Таким чином, виявлена нами інтенсифікація процесів ВРО і ПОЛ на тлі неспроможності найбільш значимих компонентів пулу АОС є свідомством порушення антиоксидантного статусу організму жінок з ПЕ як до, так і після оперативного втручання. При аналізі отриманих даних необхідно акцентувати увагу на тому, що не дивлячись на однонаправлений характер зміни біохімічних параметрів в прооксидантній і антиоксидантній системах, ступінь і глибина порушень в антиоксидантному статусі у хворих з ПЕ після операції, була більш виражена порівняно з аналогічними показниками в крові пацієток з ПЕ до оперативного втручання. На нашу думку, виявлені глибокі зміни в антиоксидантному статусі у прооперованих жінок в першу добу після операції порівняно з аналогічними параметрами до операції обумовлені оксидативним стресом у відповідь на оперативне втручання.

В даний час не викликає сумніву, що активація ВРО складає загальну ланку стресових пошкоджень. Ключова роль активації ВРО в ушкоджувальних ефектах стресу показана в роботах [150, 154]. Клінічним проявом стрес-реакції, що завжди виникає за будь-яких несприятливих для організму умов, у тому числі і при оперативних втручаннях, є адаптаційний синдром [60, 160]. В даний час встановлено, що реакція організму на молекулярному рівні у відповідь на дію екстремальних чинників характеризується посиленням процесів окислення цілого ряду біосубстратів. У зв'язку з цим в літературі активно обговорюється значення процесів ВРО в молекулярних механізмах адаптаційних реакцій при різних захворюваннях, у тому числі і при оперативних втручаннях [163].

На доопераційному етапі переважає стресовий чинник – патологія, з приводу якої робиться операція і викликана нею психоемоційна напруга. Істотне значення мають супутні захворювання, на тлі якого

виникає стресова ситуація [97]. В операційній в організмі хворої відбувається спазм периферичних судин і централізація кровообігу. Надалі ввідний наркоз, як правило, супроводжується парасимпатичною відповіддю вегетативної нервової системи. У відповідь на вживання різних наркотичних і знеболювальних засобів підвищується функціональний стан кори надниркових, що викликає серйозні зміни в регуляції фізіологічних функцій і у відповідь реакцій організму – «стрес-наркотизацію» [97]. Оперативне втручання є найбільш вираженим етапом операційного стресу, коли приєднується новий потужний чинник – ноцицептивний потік імпульсів з пошкоджених тканин.

Таким чином, у відповідь на хірургічну травму в організмі хворої виникають реакції за допомогою подвійного механізму – вегетативного і ендокринного. Перший з них виникає швидко, але він меншій тривалості. Другою приходиться в дію повільніше, але існує довше. Інтенсивність симпатико-адреналової реакції оперованих хворих залежить від травматичності операції, величини крововтрати, адекватності знеболення, характеру вживаних анестетиків тощо. Системні розлади, що виникають під впливом операційної травми, не є специфічними і схожі із змінами, що викликаються іншими стресовими чинниками [97].

З вищевикладеного абсолютно вочевидь, що виявлені нами значні порушення в антиоксидантному статусі у хворих в першу добу після оперативного втручання порівняно з аналогічними показниками у пацієнток з ПЕ до операції обумовлені операційним стресом.

Аналіз літератури і результати наших досліджень, дозволяють розширити уявлення про механізми розвитку патології, що вивчається [85, 167]. В той же час, до сьогоденного дня залишається у багатьох відношеннях невирішене питання: за рахунок яких конкретних механізмів, за рахунок якого ланцюга явищ адаптований організм жінок перетворюється на неадаптований, слідством чого є розвиток патоло-

гічного процесу [92, 170]. На думку ряду авторів [6, 174], одним з основних науково-методологічних і методичних підходів до вирішення шляхів пошуків відповідей на цей та інші, що стосуються молекулярних механізмів розвитку патологічних процесів, є використання найбільш значимих концепцій сучасної біохімії. На наше думку, що при дії чинників ризику в організмі жінок зростає інтенсивність адаптивних біохімічних реакцій, результатом побічної дії яких є збільшення кількості первинних вільних радикалів, що збігається з думками ряду авторів [97]. Останні ініціюють утворення перекисних з'єднань. При цьому як вільні радикали, так і перекисні з'єднання через високу електрофільність здатні викликати окислювальну модифікацію різних біосубстратів і надавати ушкоджувальну дію на клітину. Прояву їх патогенної дії перешкоджає багатоконпонентна АОС організму, що має безпосереднє відношення до молекулярних механізмів неспецифічного гомеостазу [97]. На нашу думку, після дії патогенних чинників відбувається збільшення буферної ємності АОС на основі готових фізіологічних механізмів за рахунок мобілізації функціональних резервів компонентів АОС (початковий етап – термінова адаптація). Надалі збільшення потужності АОС до рівня, що диктується середовищем, обумовлене активацією синтетичних процесів низькомолекулярних з'єднань, різних білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, вуглеводів тощо. Вочевидь, відбувається перехід з термінової адаптації в довготривалу, в якій включається генетичний апарат і активується синтез біологічно активних з'єднань, що володіють антиоксидантною дією. Надалі утворення великої кількості вільних радикалів і перекисних з'єднань викликає гомеостатичні зміни, які можна охарактеризувати як стан оксидативного стресу, основна роль якого при дії патогенних чинників на даному етапі полягає в посиленні адаптивної можливості організму на основі автоматичної саморегуляції. Утворення в середо-

вищах організму великої кількості вільних радикалів і перекисних з'єднань на тлі оксидативного стресу, викликає неадекватну напругу, перенапруження і виснаження резервів АОС [97]. При цьому багатократне посилення процесів ВРО, з одного боку, і неспроможність компонентів пулу АОС – з іншого, призводить до зниження буферної ємності АОС. Виявленим нами окислювально-відновним дисбалансом в співвідношенні прооксидантної і антиоксидантної систем обумовлюються порушення антиоксидантного статусу. По суті справи, на тлі розвитку метаболічного ацидозу оксидативний стрес набуває ролі патогенного чинника і переходить в оксидативний дистресс. Надалі збільшення вільних радикалів, перекисів і інших окислюючих з'єднань призводить до ще більш вираженою дисфункції компонентів АОС і систем природної детоксикації. Наслідком цього є дезінтеграція механізмів регуляції і захисту. Так створюється порочний круг, що посилює порушення гомеостазу і ступінь вираженості патологічного процесу. На цьому фоні відбувається дисбаланс в активності процесів проліферації, апоптозу і ангіогенезу [105].

Таким чином, на тлі порушення антиоксидантного статусу дисбаланс в процесах проліферації і апоптозу – з одного боку, і активація механізмів неоангіогенезу – з іншого боку, складають важливу ланку в патофізіологічних механізмах формування ПЕ матки. Вище зазначене дозволяє передбачити, що механізми розвитку патологічного процесу при дії патогенних чинників багато в чому обумовлені потужністю систем антиоксидантного захисту. При цьому вираженість клінічних, біохімічних, функціональних і морфоструктурних проявів визначається глибиною порушення окислювально-відновного балансу. На підставі отриманих даних нами систематизовані уявлення про механізми розвитку ПЕ, що відкриває можливість використання антиоксидантних медикаментозних препаратів як засоби замісної терапії

з метою нормалізації антиоксидантного статусу. В даний час алгоритм лікування ПЕ передбачає розумне комбіноване поєднання хірургічних і терапевтичних методів лікування, направлених не лише на усунення патологічного осередку, але і на профілактику рецидивів в післяопераційному періоді. Операційне втручання при даній патології проводиться в об'ємі поліпектомії, яка відноситься до розряду органозберігаючих методик. При проведенні протирецидивної терапії в післяопераційному періоді на підставі отриманих нами даних представляється обґрунтованим і доцільним використовувати, перш за все, лікарські препарати, що володіють антиоксидантною дією. З хімічної точки зору антиоксидант представляє собою відновник, тобто речовина, що віддає електрони. Проте в медичній практиці загальновизнаним є визначення антиоксидантів як речовин, здатних в низьких концентраціях порівняно з концентрацією що піддається окисленню субстрату істотно уповільнювати або запобігати окисленню цього субстрату. В ролі субстрату можуть виступати різні типи молекул клітин – ліпіди, амінокислоти, білки, вуглеводи, ДНК і РНК тощо. У приведеному визначенні підкреслюється значущість субстрату, тобто мішені окислення. Це обумовлено тим, що різні антиоксиданти залежно від їх хімічної будови можуть бути активними або ж неактивними в різних середовищах по відношенню до тих або інших субстратів [97]. Виходячи з представлених вище механізмів генезу ПЕ, абсолютно вочевидь, що особливе місце в цілому каскаді практично неконтрольованих метаболічних зрушень при поліпах ендометрія належить антиоксидантній системі і, зокрема, її функціонально важливому компоненту – тіол-дісульфідній ланці. Практичний інтерес до тіолів обумовлений особливостями їх хімічної структури і високою реакційною здатністю сульфгідрильних груп. Зокрема, вони вступають в реакції окислення, алкілювання, ацилювання, тіол-дісульфідного обміну тощо. Як вже

вказувалося раніше, тіол-дісульфідна система включає білкову і небілкову фракції. У свою чергу, небілкова фракція, в основному, представлена глутатіоном, який безпосередньо і за допомогою специфічних ферментів знешкоджує (піддаючи відновній модифікації) вільні радикали і перекиси, бере участь у відновній регенерації окислених жиророзчинних (зокрема – окисленого токоферолу) і водорозчинних (зокрема – ДАК) компонентів АОС, є єдиним механізмом між ферментативною і неферментативною ланками АОС, захищає від перекисної модифікації білкові молекули ферментів АОС тощо. Виявлені нами зміни в тіол-дісульфідному обміні багато в чому визначають порушення функціонального стану не лише компонентів неферментативної і ферментативної ланок АОС, але й цілісності і повноцінності механізмів функціонування системи природної детоксикації. Вочевидь, що своєчасна корекція окислювально-відновлювального балансу в організмі жінок з даною патологією багато в чому визначає результат захворювання. З позицій сьогодення найбільш реальною є можливість корекції неферментативної ланки АОС, а враховуючи значну роль тіол-дісульфідної системи в підтримці гомеостазу при патології, що вивчається, представляється доцільним як засоби протирецидивної терапії, використовувати перш за все антиоксидантні препарати, що містять тіол. Практичний інтерес до цієї групи препаратів обумовлений можливістю використання їх як засоби «замісної терапії», що дозволяє штучно поповнювати пул АОС і стимулювати синтез ендогенних тіолів, тим самим нормалізуючи антиоксидантний статус [97]. Разом з цим відомо [105], що деякі різновиди радикалів органічної природи, зокрема – радикали пурінових-піримідинових основ бувають двох типів: С-центрові (збудження атома вуглецю) і гетероциклічні – резонансні. Не викликає сумніву, що при дії будь-якого патогенного чинника має місце утворення радикалів

складних органічних молекул, що відрізняються різними фізико-хімічними властивостями. Проте сучасний рівень методичних підходів і методів дослідження до сьогоднішнього дня не дозволяє точно виявити і визначити спектр радикалів, що має місце в різних фазах розвитку тієї або іншої патології. Саме з цих позицій, на нашу думку, недостатня ефективність того або іншого антиоксидантного препарату багато в чому обумовлена його моноспецифічністю відносно радикалів з різними фізико-хімічними властивостями [97]. На підставі вищевикладеного в пропонувану нами схему протирецидивної терапії в післяопераційному періоді, перш за все, були включені лікарські препарати антиоксидантного дії. Удосконалений нами алгоритм протирецидивної терапії і отриманий позитивний ефект від вживання медикаментозних антиоксидантних препаратів свідчить про роль і значення порушень антиоксидантного статусу в генезі патології, що вивчається, і пропонується для використання в гінекологічній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено дані і нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології – зниження частоти рецидивів поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку на основі удосконалення та впровадження алгоритму прогностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про недостатню ефективність профілактики рецидивів поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку, які сягають 9,5-26,6% впродовж року після проведеної поліпектомії.

2. У пацієнток з поліпами ендометрія на 3–5-й день менструального циклу відмічені порушення маткової гемодинаміки у вигляді достовірно низьких значень індексів судинної резистентності в радіальних і базальних артеріях порівняно з контролем ($p < 0,01$): $0,6 \pm 0,01$ проти $0,7 \pm 0,01$ і $0,5 \pm 0,01$ проти $0,6 \pm 0,01$ відповідно, що свідчить про збільшення кровотоку в ендо-міометрії в цій ділянці. Виявлення радіальних артерій за даними кольорового доплерівського картирування в контрольній групі склало 53,3%, а у хворих з поліпом ендометрія – 64,4%, базальних – 40,0% і 55,6% відповідно.

3. Результати гістологічного дослідження зшкрібків у пацієнток з поліпом ендометрія показали, що залози як при залозистому, так і при залозисто-фіброзному типі мали, в основному, овальні та щілиновидні форми. Кількість залоз від 30 до 50 і більше 50 в одному полі зору зустрічалися, в основному, у пацієнток із залозистим поліпом ендометрія. Лейкоцитарно-гістіоцитарна інфільтрація характерна для залозистого поліпу, лімфоцитарна – для залозисто-фіброзного. Як залозистий, так і залозисто-фіброзний поліпи характеризувалися товстостінними судинами, судини із склерозом стінок зустрічалися лише в залозисто-

фіброзних поліпах ендометрія – 17,6% випадків, що співпадає з даними більшості дослідників.

4. В порівняльному аспекті, залозисті поліпи ендометрія характеризувалися достовірно низькими значеннями індексів судинної резистентності ($0,5 \pm 0,01$; $p < 0,01$) в радіальних, базальних артеріях і периферичних ділянках всередині поліпів, порівняно із залозисто-фіброзними поліпами. При кольоровому доплерівському к्वартируванні в залозистих поліпах візуалізувався помірно виражений артеріальний периферичний кровотік, а в залозисто-фіброзних поліпах спостерігалися поодинокі колірні сигнали від судин, розташованих по периферії.

5. У хворих з поліпами ендометрія в ході дослідження виявлені зміни, що характеризуються зниженням рівня пулу компонентів антиоксидантного захисту організму на тлі вираженої інтенсифікації процесів вільнорадикального і перекисного окислення ліпідів: у хворих з поліпами ендометрія в сироватці крові, порівняно з контролем, було виявлено зниження на 31,0% величин інтегрального показника антиоксидантного захисту. Дисбаланс у співвідношенні прооксидантних і антиоксидантних систем призводить до порушення в антиоксидантному статусі організму пацієнок і розвитку оксидативного дистресу, що відіграє важливу роль в генезі патології.

6. Використання удосконаленого нами алгоритму призводить до нормалізації доплерометричних показників кровотоку в радіальних і базальних артеріях, а також біохімічних параметрів, які характеризують стан антиоксидантного статусу, що дозволяє знизити частоту рецидивів патології: через 12 місяців після проведеної поліпектомії рецидивів захворювання не виявлено, тоді як у пацієнок, що отримували загальноприйнятую гормональну терапію або взагалі не отримували протирецидивну терапію, рецидиви патології становили 16,7% та 23,3% випадків відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування можливого ризику рецидиву поліпів ендометрія після їх оперативного видалення пропонується проводити доплерометричний моніторинг з використанням методу кольорового доплерівського картування в базальних і радіальних артеріях матки в післяопераційному періоді в динаміці.

2. Інтегральні біохімічні показники в крові хворих, що характеризують стан антиокидантного статусу організму і, зокрема, параметри антирадикальної активності, рівня малонового діальдегіду, загального антиоксидантного захисту, пропонується використовувати в гінекологічній практиці як додаткові адекватні діагностичні тести і прогностичні критерії ризику рецидиву патології та ефективності протирецидивної терапії.

3. Для проведення протирецидивної терапії в післяопераційному періоді пропонується комплексне вживання направленої медикаментозної корекції, що включає:

- направлену гормональну корекцію відповідно до результатів імуногістохімічного дослідження (прогестини, агоністи гонадотропін-рилізінг гормону);
- протизапальну та противірусну терапію (антибактеріальні та противірусні препарати);
- імуномодуючу терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров АЕ, Волосовец АП, Юлиш ЕИ. Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма. Здоров'я дитини. 2014;8:88–93.
2. Амро ІГ, Михальчук ЮМ; Кордик ЮВ, Амро АТ. Особливості клінічного перебігу та сучасні принципи діагностики поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку. Онкологія. 2018;20(2):139.
3. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56–62.
4. Белушкина НН. Контроль процесса апоптоза белками семейства Bcl2. Вопросы биологической, медицинской и фармакологической химии. 2020;4:9–16.
5. Бенюк ВО, Перепадя ОВ, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Кравченко ЮВ. Клініко-морфологічні паралелі в діагностиці поліпів ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;2:6–10.
6. Бенюк ВО, Ярмак ВС, Друпп ЮГ, Ковалюк ТВ. Результати лікування хворих з поліпами ендометрія при застосуванні диференційованого підходу. Здоров'я жінки. 2020;2:56–9.
7. Беленічев ІФ, Левицький ЄЛ, Губський ЮІ. Антиоксидантна система захисту організму (огляд). Сучасні проблеми токсикології. 2020;(3):24–9.
8. Бирчак ІВ. Особливості тромбоцитарно-судинного гемостазу у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі поліпа ендометрія. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;15(3):35–7.
9. Бойко ВІ, Калашник НВ, Бойко АВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників: навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет; 2019. 267 с.

10. Бойчук АВ , Никітіна ІМ Кузьоменська МЛ, Сміян СА. Сучасні методи діагностики та лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;1:104–7.
11. Борзих ОА. Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;20(1):4–8.
12. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Гіперпластичні процеси ендометрія: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування. Жіноче здоров'я. 2012;4(28):32–41.
13. Веропотвелян ПМ, Наритнік ТТ, Веропотвелян МП, Гужевська ІВ. Сучасний погляд на патогенез поліпів ендометрія. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2014;77(2):87–93.
14. Веропотвелян ПН, Наритник ТТ, Веропотвелян НП, Гужевська ІВ. Сучасний погляд на патогенез поліпів ендометрія в постменопаузі. Здоров'я жінки. 2015;2:19–24.
15. Владимиров ЮА. Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский образовательный журнал. 2000;6(12):13–9.
16. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Борисюк ОЮ. Гіперплазія ендометрія (Клінічна лекція). Здоров'я жінки. 2016;5:10–7.
17. Вовк ІБ, Корнацька, АГ; Лисяна ТО; Горбань НЄ, Пономарьова ІГ. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки та ендометрія. Здоров'я жінки. 2016;2:102–6.
18. Вовк ІБ, Тимченко ОІ, Ревенько ОО. Аборт – предиктор порушень репродуктивного здоров'я жінки. Здоров'я України. 2014;3:33–47.
19. Волошинович НС, Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніцович ІР, Токар П Ю. Шляхи оптимізації лікувальних заходів у жінок з поліпами

ендометрію та безпліддям. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2021;11(2):21–6.

20. Герман ДГ. Оптимізація комплексу лікування поліпів ендометрія [автореферат]. Київ: ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.П. Лукиянкової НАМН України»; 2017. 22 с.

21. Герман ДГ. Поліпи ендометрія в репродуктивному віці: штрихи до клінічного портрету. Репродуктивна ендокринологія. 2016;3:39–43.

22. Гнатко ОП, Скурятіна НГ, Кравченко ОА. Гістерорезектоскопія в лікуванні хворих з гіперпластичними процесами ендометрія. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;3(2):62–6.

23. Гнатко ОП, Скурятіна НГ. Поліпи ендометрія і непліддя в жінок пізнього репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;2:84–7.

24. Говоруха ОЮ, Шнайдерман ОЮ. Значення взаємодії перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем в розвитку патологічних процесів. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;4:10–4.

25. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Кравченко ЮР, Каленська ОВ, Астанег Ні. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7–16.

26. Гопчук ОМ, Саманів ВП. Проблема тонкого ендометрія. Нові можливості інгібіторів ФДЕ-5. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2(57):47-52.

27. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфологічні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Видання третє, виправлене і доповнене. Житомир: «Полісся»; 2015. 286 с.

28. Горбань НЕ. Поліп і гіперплазія ендометрія – етіопатогенетичні аспекти раціонального підходу до проблеми. Вісник наукових досліджень. 2017;4:67–72.

29. Горбань НЄ. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). Вісник наукових досліджень. 2018;1:39–44.

30. Горбань НЮ, Задорожна НЮ, Вовк ТД, Жулкевич ІВ. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку. Вісник наукових досліджень. 2019;2:47–52.

31. Гроховська МВ. Ендоскопічні технології в діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;2:91–3.

32. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:57–9.

33. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА, Гончаренко ВН. Теория и практика гинекологической эндокринологии. Днепропетровск: ЧП «Лири ЛТД»; 2005. 412 с.

34. Євсєєв АВ, Баударбекова ММ, Кузьо ІА. Особливості гормонально-рецепторного статусу та проліферативної активності ендометріальних поліпів. Патологія. 2011;8(2):114–7.

35. Єгоров ОО. Комплексна діагностика гіперпластичних процесів і передраку ендометрія. Експериментальна та клінічна медицина. 2018;3:133–9.

36. Єфіменко ОО, Дейнюк КД. Вплив ожиріння на розвиток гіперплазії ендометрія в жінок різного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2018;4:28–30.

37. Железнов БИ, Стрижаков АН, Лебедев ВА. Клиника, диагностика и лечение полипов эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2018;11:73–7.
38. Жураківський ВМ. Клініко-морфологічна характеристика гіперпластичних процесів матки у жінок з ожирінням та ектрагенітальною патологією в динаміці комплексного лікування. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017;17(4-1):112–6.
39. Зайратьянц ОВ, Адамян ЛВ, Сонова ММ. Роль ароматазы и цитохрома P450 в патогенезе эндометриоза. *Хирург*. 2008;8:52–7.
40. Зайратьянц ОВ, Адамян ЛВ. Роль пролиферации и апоптоза в патогенезе генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; Спецвып:123–4.
41. Загордонець РМ. Ультразвукові особливості матки та субендометріального кровотоку у хворих із поліпами ендометрія. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2017;1:59–63.
42. Запорожан ВМ, Фетеску СА. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;1:15–8.
43. Захаренко НФ, Задорожна ТД, Калугіна ЛВ. Імуногістохімічні маркери проліферації та апоптозу ендометрія у жінок з ендометріозом різної локалізації. *Здоров'я жінки*. 2012;10:98–100.
44. Зуб ВО, Сенчук АЯ, Чермак П. Морфофункціональні показники матки й ендометрію у хворих із поліпозом ендометрію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014;1:142–5.
45. Ибадова ШТ. Лучевая диагностика полипов эндометрия (обзор литературы). *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;2:30–6.
46. Ігнат'єва ОК. Клініко-імунологічні та морфологічні особливості поліпів ендометрія. *Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2019;35:85–90.

47. Ігнат'єва ОК. Клінічні аспекти гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія. Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:81–6.
48. Ігнат'єва ОК. Клінічні особливості поліпів та гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):79–85.
49. Ігнат'єва ОК. Порівняльні аспекти клінічної симптоматики різних форм гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць спіробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:45–51.
50. Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. Клиническая иммунология и аллергология. Київ: Фенікс; 2009. 342 с.
51. Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. Поліпи ендометрія. Чи потрібна протирецидивна терапія? Репродуктивна ендокринологія. 2013;2:69–75.
52. Караїм ОС. Диференційований підхід до діагностики та лікування поліпів ендометрію. [автореферат]. Київ: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; 2012. 17 с.
53. Карташова МО. Безпліддя як фактор ризику розвитку і прогресії гіперпластичних процесів в ендометрії. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2019;4:90–3.
54. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці : навчальний посібник. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Вид. дім Медкнига; 2020. 227 с.
55. Кобилінський ІА, Ластовецька ЛД, Камлук ТФ, Курочка ВВ. Сучасні аспекти в лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія. Гістероскопічна абляція. В: Перспективи розвитку сучасної науки. 2016. с. 22–4.
56. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

57. Корнацька АГ, Вовк ІБ; Горбань НЄ, Ракша ІІ. Гістероскопія в діагностиці гіперпроліферативних процесів ендометрія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:52–57.
58. Корнієнко СМ. Патологія ендометрія та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці. Science Rise. 2017;6:37–42.
59. Корнієнко СМ. Ультрасонографічні критерії в диференційній діагностиці поліпів ендометрія та хронічного ендометриту. Вісник Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. 2017;21(1):49–54.
60. Косей НВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ, Юзько ТІ. Поліпоз ендометрія: оптимізація протизапальної терапії. Репродуктивна ендокринологія. 2018;6(44): 8–14.
61. Костіков ВВ. Роль ендокринно-метаболических порушень у патогенезі доброякісних гіперпластичних захворювань матки. Здоров'я жінки. 2017;10:75–8.
62. Кузик ЮІ, Чорненька ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. Здоров'я жінки. 2018;7:129–33.
63. Курташ НЯ, Кравчук ІВ, Куса ОМ, Нейко ОВ. Сучасний алгоритм діагностично-лікувальних протоколів по веденню жінок із поліпами ендометрія. Scien Practic. 2021;10:299.
64. Ластовецька ЛД, Ярмач ВС, Бенюк ВО, Щерба ОА, Шако ВА. Попередні результати оцінки мікробіоценозу слизових оболонок піхви, цервікального каналу і порожнини матки у жінок репродуктивного віку з поліпозом ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 42(2):225–30.

65. Лісяна ТО, Пономарьова ІГ, Ковальчук ОА, Кацалап ОМ, Горбань НЄ. Характеристика дисбіотичних порушень статевих шляхів у жінок з гіперпластичними процесами та поліпами ендометрія. Світ медицини та біології. 2017;4:54–8.
66. Лоя НО, Корчинська ОО. Особливості перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок із поліпами ендометрія в анамнезі. Проблеми клінічної педіатрії. 2021;1:23–8.
67. Лупояд ВС, Пасієшвілі НМ, Мошко ЮА, Ільченко ВА. Практичні питання діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія. Міжнародний медичний журнал. 2017;23(4):47–52.
68. Маркін ЛБ, Дорошенко-Кравчик МВ, Яценко ЛМ. Впровадження еластографії для діагностики гіперпластичних процесів у гінекології. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:104–9.
69. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.
70. Маркін ЛБ, Фартушок ТВ, Коритко ОО. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. Львів: ЗУКЦ; 2017. 391с.
71. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.
72. Мусаєва МН. Оцінка гормонального статусу жінок з поліпами ендометрія, страждаючих на безпліддя. Вісник проблем біології і медицини. 2013;4(2):137–40.
73. Никифоруk АЯ. Фармакологічне дослідження засобів рослинного походження з антиоксидантними властивостями. [дисертація]. Тернопіль, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; 2021. 257 с.

74. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Дядюшка ЮВ. Аналіз факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку. Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):27–31.

75. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Іконописцева НА, Копиця ТВ. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:111–8.

76. Особа ІА. Особливості функціонування системи антиоксидантного захисту організму. Науковий вісник НАМН України. 2009;(1):133–9.

77. Подольський ВЛВ. Аборт та його наслідки для репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку. Здоров'я жінки. 2013;10:32–4.

78. Покровенко ОБ. Досвід лікування гіперпластичних захворювань ендометрія. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2019;1:100–3.

79. Поліщук ТП. Профілактика рецидивів у жінок з доброякісною патологією ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;3:24–7.

80. Полякова ЄМ, Щербина МО, Луценко НС. Діагностична цінність трансвагінальної ультразвукової діагностики поліпів ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;2:76–81.

81. Постолук ІГ. Деякі особливості рецептивності ендометрія у жінок фертильного віку при поліпах ендометрія та безплідді. Український медичний альманах. 2013;16(3):118–21.

82. Приймак СГ, Волошинович НС, Козар ОМ. Ризики невиношування вагітності при поліпах ендометрія. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;24:52–3.

83. Прудніков ПМ. Роль ехографічних досліджень у тактиці ведення жінок з аденоміозом та гіперпластичними процесами ендометрія. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(2):113–9.
84. Резніков ОГ, Полумбрик ОМ, Бальон ЯГ, Полумбрик МО. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. Вісник НАН України. 2014;10:17–29.
85. Рожковська М. До питання щодо оптимальної тактики ведення хворих з поліпами ендометрія. Одеський медичний журнал. 2018;2:49–50.
86. Середюк КМ, Стадницька НЄ, Яремкевич ОС. Дослідження антиоксидантної активності екстрактів лікарських рослин. Вісник національного університету «Львівська політехніка». 2016;(841):228–32.
87. Сольський ЯП, Татарчук ТФ. Ендокринна гінекологія. Київ: Заповіт; 2013. 303 с.
88. Сміян СА, Кузьоменська МЛ, Погорелов МВ. Гістероскопія як метод лікування поліпів ендометрію. В: Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: тези доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16-18 квітня 2014 р. Суми: СумДУ; 2014. с. 271.
89. Созанська МА, Корчинська ОО. Клініко-анамнестичні аспекти поліпів ендометрія. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;4:31–5.
90. Соколовский ВВ. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальные воздействия. Вопросы медицинской химии. 2018;16:2–11.
91. Сухих ГТ, Чернуха ГЕ, Сметник ВП. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии. Акушерство и гинекология. 2015;5:25–9.

92. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Поліпи ендометрія: нові стратегії ефективного лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2017;4:14–22.
93. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Особенности ультразвуковой картины полипов и микрополипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;6(4):430–9.
94. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Особливості стану шийки матки у жінок репродуктивного віку з поліпами і мікрополіпами ендометрія. Здоров'я жінки. 2016;7:108–11.
95. Татарчук ТФ, Педаченко НЮ, Хомінська ЗБ. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрію. Репродуктивна ендокринологія. 2014;2:61–9.
96. Толстанова ГО. Профілактика рецидивів поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6:66–70.
97. Тронько М, Большова О., ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.
98. Чорненька ГМ, Кузик ЮІ. Поліпозна трансформація ендометрія: особливості діагностики в жінок із непліддям. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:94–9.
99. Чорненька ГМ. Морфологічна характеристика гіперпластичних процесів ендометрія за умов поліморбідності у жінок репродуктивного віку, що проживають на йододефіцитній території. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:1148–50.
100. Шумейко ОО. Антиоксидантні властивості вітаміну С. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2012; Спец. вип:321.
101. Щербина МО, Карташова МО, Тарусіна ОВ. Прогресія гіперпластичних процесів ендометрія при безплідності. Одеський медичний журнал. 2019;7:24–9.

102. Щербина МО, Карташова МО. Мікросателітна нестабільність (MSI) і метилування гену ESR як прогностичні фактори ефективності гормонотерапії при гіперпроліферації ендометрія. *Одеський медичний журнал*. 2018;3:71–7.

103. Ярмак ВС. Патоморфологічні особливості поліпозу ендометрія у віковому аспекті. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2017;2:317–22.

104. Ярмак ВС. Сучасні підходи до діагностики, ведення та лікування хворих з поліпами ендометрія [автореферат]. Київ: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; 2020. 24 с.

105. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022; 4:57–64.

106. Abbott RE, Sehachter D. Topography and functions of sulfhydryl groups of the human erythrocyte glucose transport mechanism. *Mol Cell Biochem*. 2018;98(1-2):85–90.

107. Abdelkhalek YI, Mansour MG, Farouk O. Three dimensional transvaginal sonography and power Doppler angiography in the differentiation between endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016;47(4):1795–1801.

108. Barja G, Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *Faseb J*. 2020;14(2):312–8.

109. Ben-Arie A., Goldchmit C., Laviv Y. The malignant potential of endometrial polyps. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;125(2):206–10.

110. Bennicelli C, de Flora S, Camoirano A, Serra D, Rossi M, Morelli A. In vivo effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on the biotransformation of carcinogenic and/or mutagenic compounds. *Carcinogenesis*. 2015;18(12):1735–45.

111. Berg A, Sandvik L, Langebrekke A, Istre O. A randomized trial comparing monopolar electrodes with two different types of bipolar electrodes. *Fertil Steril*. 2009;91(4):273–8.
112. Binesh F, Akhavan A, Behniafard N, Jalilian S. Endometrial adenocarcinoma: clinicopathologic and survival characteristics in Yazd, Iran. *Cancer Prev*. 2014;15:2797–2801.
113. Bouda J, Hradecky L, Rokyta Z. Hysteroscopic polypectomy versus fractionated curettage in the treatment of corporal polyps-recurrence of corporal polyps. *Česka Gynekol*. 2019;3:147–51.
114. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, Tokunaga H, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(1):36–43.
115. Cadenas E, Packer L, eds. Efficacy of vitamin E in human health and disease. *Handbook of antioxidant*. New-York: Marcel Dekker; 2006. 732 p.
116. Carocho M, Ferreira I. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy. *Food Chem Toxicol*. 2013;57:15–25.
117. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2016;27(1):8–15.
118. Chen Y, Liu X, Pisha E. A metabolite of equine estrogens, 4-hydroxyequilenin, induces DNA damage and apoptosis in breast cancer cell lines. *Chem Res Toxicol*. 2020;23;5:342–50.
119. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochr Data Syst Rev*. 2009;4:CD007245.
120. Choe E, Min DB. Mechanisms of antioxidants in the oxidation of foods. *Comp Rev Food Sci*. 2009;8:345–58.

121. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;27(1):6–41.
122. Costa-Paiva L, Godoy CE, Antunes A, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause*. 2011;1(10):1278–82.
123. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2019;25(2):202-23.
124. Creutzberg CL, Fleming GF. Endometrial Cancer. *Clin Radiol Oncol*. 2016;7:1203–29.
125. Curcic A, Durdevic S, Mladenovic-Segedi L. Ultrasound in screening of endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women. *Med Pregl*. 2009;62(5-6):263–7.
126. Dallal CM, Brinton LA, Bauer DC, Buist DS, Cauley JA, Hue TF. Obesity-related hormones and endometrial cancer among postmenopausal women: a nested case-control study within the BFIT cohort. *Endocr Relat Cancer*. 2012;20(1):151–60.
127. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, Cobellis L, Guadagno M, Vitale SG, et al. Concordance between the hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia and histopathological examination. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Oct 7;9(4). pii: E142.
128. Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Jansen [FW](#). Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(6):664–75.
129. Dorjgochoo T, Xiang YB, Long J, Shi J, Deming S, Xu WH. Association of genetic markers in the BCL-2 family of apoptosis-related

genes with endometrial cancer risk in a Chinese population. *PloS one*. 2013;8(4):31–3.

130. Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas*. 2013;75(2):181–90.

131. Dreisler E, Rahimi S. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analyses. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2):361–2.

132. Dreisler E, Sorensen SS, Ibsen PH. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;43(1):102–8.

133. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2020;82:47–95.

134. Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(3):839–43.

135. Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):551–8.

136. Ewies AA. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the prevention and treatment of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(11):726–33.

137. Fang R, Chen L, Shu W. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res*. 2016;8:1581–92.

138. Feng LM, Wang WJ, Zhang HX, Zhu YZ. Clinical study of hysteroscopic surgery for endometrial polyps. *Zhonghua Fu Chan*. 2013;10:611–3.

139. Ferrari CK, Souto PC, França EL, Honorio-França AC. Oxidative and nitrosative stress on phagocytes' function: from effective defense to immunity evasion mechanisms. *Arch Immunol*. 2017;59(6):441–8.

140. Ferrazzi E, Zupi E, Candi B. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? *Obstet Gynecol*. 2019;211(1):5–11.

141. Gey KF, Stähelin HB, Puska P, Evans A. Relationship of plasma level of vitamin C to mortality from ischemic heart disease. *Ann N-Y Acad Sci*. 2017;498:110–23.

142. Girlingi E, Rogers PAW. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis*. 2015;18(2):89–99.

143. Gao W, Zhang L, Li W. Three-year follow-up results of polypectomy with endometrial ablation in the management of endometrial polyps associated with tamoxifen in Chinese women. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161(1):62–5.

144. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 2020;126(1):168–76.

145. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO (). Immunoglobulin indicators to viruses citomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hiperproliferative pathology. *Wiad Lek*. 2020;73(8):600–5.

146. Gori I, Pellegrini C., Staedler D. Tumor necrosis factor- α activates estrogen signaling pathways in endometrial epithelial cells via estrogen receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;345(1–2):27–37.

147. Gosling RG, King DH. *Ultrasound angiology. Arteries and venis*. Edinburgh, 2015. p. 61–98.

148. Grauso F, de Franciscis P, Cobellis L. Outcomes of monopolar versus bipolar endometrial ablation on uterine bleeding and psychophysical wellbeing. *Minerva Ginecol.* 2017;69(4):328–35.

149. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 2015;61(12):1819–28.

150. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev.* 2021;70(5):257–65.

151. Heishi T, Hosaka T, Suzuki Y. Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits broad-spectrum antilymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am J Pathol.* 2016;176(4):1950–8.

152. Jones M.E., van Leeuwen F.E., Hoogendoorn W.E, Mourits JE, Hollema H, van Boven H, Press MF, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: Pooled results from three countries. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):91.

153. Kalampokas T, Gregoriou O, Grigoriadis C, Iavazzo C, Zervakis A, Sofoudis C, Kalampokas E, et al. Comparing transvaginally defined endometrial thickness with hysteroscopic and histopathologic findings in asymptomatic postmenopausal women. *Eur Gynaec Oncol.* 2012;33(5):508–11.

154. Kanta J. The role of hydrogen peroxide and other reactive oxygen species in wound healing. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2021;54(3):97–101.

155. Kanzaki H. Uterine Endometrial Function. Chapter 1, ER α Signal Pathways Regulating Bcl-2 Transcription in Human Endometrial Glands. *Spring Jap.* 2016;7:1–9.

156. Kashima H., Shiozawa T., Miyamoto T, Suzuki A, Uchikawa J, Kurai M, Konishi I. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):113–22.

157. Kodaman PH. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(3):184–90.

158. Lanza A., Alba E., Re A, Tessarolo M, Leo L, Bellino R, Lauricella A, et al. Endometrial carcinoma in breast cancer patients treated with tamoxifen. Two case report and review of the literature. *Gynaecol Oncol.* 2014;35(6):455–9.

159. Le Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, Azzerboni A, Chiofalo B, Triolo O. Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings. *Oncol Lett.* 2013;5(4):1305–10.

160. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The Oncogenic potential of endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 2019;126(5):1197–1205.

161. Longinotti MK, Jacobson GF, Hung YY, Learman LA. Probability of hysterectomy after endometrial ablation. *Obstet Gynecol.* 2009;200:1214–20.

162. López DM, Fernández YG, Sánchez AV, Alvarez MI, López RM, Delgado RC. Baseline hysteroscopic assessment of endometrium in asymptomatic postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Menopause.* 2013;20(1):64–71.

163. Lu JM, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Cell Mol Med.* 2019;14:840–60.

164. Lubián DM, Orihuela LF, García-Berbel ML, Boza NP, Pozuelo SE, Menor AD, Comino DR. Endometrial polyps in obese asymptomatic pre and postmenopausal patients with breast cancer: is screening necessary. *Gynecol Oncol.* 2014 Apr;133(1):56–62.

165. Matteson KA, Abed HA, Wheeler TL, Sung VW, Rahn DD, Schaffer JI, Balk EM. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *Minim Invas Gynecol.* 2012;19(1):13–28.
166. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;12(387):1094–1108.
167. Obi N., Vrieling A., Heinz J. Estrogen metabolite ratio: Is the 2-hydroxyestrone to 16-hydroxyestrone ratio predictive for breastcancer? *Wom Health.* 2021;3:37–51.
168. Papa S, Skulachev VP. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Molec Cell Biochem.* 2017;194:305–19.
169. Papadia A., Gerbaldo D., Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, Brusacà B. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? *Minerva Ginecol.* 2017;69(2):117–24.
170. Patterson RE, Saquib N, Natarajan L. Improvement in self-reported physical health predicts longer survival among women with a history of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021;137(2):541–7.
171. Pickar JH. The endometrium – from estrogens alone to TSECs. *Climacteric.* 2009;12(6):463–77.
172. Pinheiro A, Antunes A, Andrade ., De Brot L, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Mol Med Rep.* 2014;9(6):2335–41.
173. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature.* 2018;412:559–562.
174. Practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps: AAGL practice report. *Min Inv Gynecol.* 2021;29(1):3–10.

175. Prochazkova D, Bousova I, Wilhelmova N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 2011;82:513–23.

176. Rea D, van Velde CJ, Seynaeve C. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;377:321–31.

177. Reed DS, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2019;210(6):678–84.

178. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-8 randomised clinical trial at 8-1 year's median follow-up. *Lancet Oncol*. 2011;12(12):1101–8.

179. Renaud MC, Le T. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *Obstet. Gynaecol Can*. 2013;35(4):380–1.

180. Risberg B, Karlsson K, Abeler V, Lagrelidius A, Davidson B, Karlsson M. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. *Gynec Pathol*. 2020;21:155–60.

181. Robinson MA, Baumgardner JE, Otto CM. Oxygen-dependent regulation of nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(11):1952–65.

182. Ruan X, Neubauer H, Yang Y. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric*. 2012;15(5):467–72.

183. Rutkowski R, Pancewicz SA, Rutkowski K, Rutkowska J. Reaktywnych form tlenu i związków azotu w procesie zapalnym. *Pol Merkur Lekarski*. 2007;23(134):131–6.

184. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation.

Observational longitudinal cohort study. *Endocrine Related Cancer*. 2018;20(4):455–62.

185. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *Minim Invas Gynecol*. 2018;28(5):569–81.

186. Salmanov AG, Ihnatieva OK, Artyomenko V, Paliga I. Prevalence of Healthcare-Associated cervicitis and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of multicenter study (2019-2021). *Wiad Lek*. 2022;75(9 p2):2189–97. DOI: 10.36740/Wlek202209202

187. Sastre J, Pallardo FV, Vina J. Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Radic Res*. 2020;52(3):189–98.

188. Schmidt AM, Hory O, Chen JX. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cell and mice. *Clin Invest*. 2015;96:1395–1403.

189. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem*. 2020;287:4904–11.

190. Sinha A, Nwosu EC. Endometrial polyp and the levonorgestrel intrauterine system – a case report and literature review. *Obstet Gynaecol*. 2020;32(6):695.

191. Siu AW, Reiter RJ, To CH. The efficacy of vitamin E and melatonin as antioxidants against lipid peroxidation in rat retinal homogenates. *Pineal Res*. 2018;44:239–44.

192. Spitteller G. Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases. *Exp Gerontol*. 2022;56(9):1425–57.

193. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;211(9):780–5.

194. Tanos V, Berry KE, Stavroulis A. The Management of Polyps In Female Reproductive Organs. *Int Surg*. 2017;43:7–16.

195. Tatarчук TF, Herman DG. Endometrial polyps and micropolyps. Microbial landscape of the uterine cavity and its role in their formation. *Reprod Endocr.* 2016;6:14–23.
196. Tatarчук TF, Herman DG. Progesterone: a little-known role of the well-known hero. *Reprod Endocr.* 2016;4:56–62.
197. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of estrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki-67 in endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 2013;221(9):794–8.
198. Tomasi A, Albano E, Binl A. Liver ascorbate during oxidative stress. *Int Conf Regul Free Radical React (Biomed. Aspects).* Sofia, 2019. p. 118.
199. Topcu HO, Erkaya S, Guze AI. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps. *Cancer Prev.* 2019;15:5423–5.
200. Tsyndrenko NL, Romaniuk AM, Nikolayenko YR. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. *East Ukr Med.* 2019(4),342–51.
201. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(4):839–43.
202. Varma R, Soneja H, Samuel N. Outpatient thermachoice endometrial balloon ablation: long-term, prognostic and quality of life measures. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;90(30):145–8.
203. Villanueva C, Kross R. Antioxidant-induced stress. *Mol Sci.* 2020;23:2091–2109.
204. Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(10):971-21.
205. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs.* 2021;25(70):465–89.

206. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;44(4):275-95.
207. Yang JH, Chen CD, Chen SU, Yang YS, Chen MJ. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS One*. 2015 Dec 11;10(12):e0144857.
208. Yela DA, Hidalgo SR, Pereira KC. Comparative study of transvaginal sonography and outpatient hysteroscopy for the detection of intrauterine disease. *Acta Med Port*. 2017;24(2):65–70.
209. Yela DA, Ravacci SH, Monteiro IM, Gabiatti JR, Monteiro IM. Comparative study of transvaginal sonography and outpatient hysteroscopy for detection of pathologic endometrial lesions in postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):553–6.
210. Zhang F, Chen Y, Pisha E. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autoxidizes to an quinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequiknin-o-quinone. *Chem Res Toxicol*. 2019;312(2):204–13.
211. Zheng W, Feng YJ, Gandhi M, Siu S, Hom E, Caputo T, Lauchlan SC. Persistent expression of bcl-2 oncoprotein in endometrial carcinoma correlates with hormone receptor positivity. *Gynecol Cancer*. 2016;26:235–40.

ДОДАТКИ**ДОДАТОК А****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ігнат'єва ОК. Клінічні особливості поліпів та гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;31(ч. 3):79–85.
2. Ігнат'єва ОК. Клініко-імунологічні та морфологічні особливості поліпів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:85–90.
3. Ігнат'єва ОК. Клінічні аспекти гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:81–6.
4. Ігнат'єва ОК. Порівняльні аспекти клінічної симптоматики різних форм гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:45–51.
5. Salmanov AG, Ihnatieva OK, Artyomenko V, Paliga I. Prevalence of Healthcare-Associated cervicitis and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of multicenter study (2019-2021). *Wiad Lek.* 2022;75(9 p2):2189–97. DOI: 10.36740/Wlek202209202
6. Ігнат'єва ОК. Тактика ведення жінок з поліпами та гіперпластичними процесами ендометрія. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг). 2018;31(30):150.
7. Ігнат'єва ОК. Клініко-патогенетичні аспекти розвитку поліпів ендометрія. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені

П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів). 2019;35:163.

8. Ігнат'єва ОК. Поєднання гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон). 2019;36:113.

9. Ігнат'єва ОК. Різні форми гіперпластичних процесів ендометрія: клініка та діагностика. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2020;38:108.

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг), тема «Тактика ведення жінок з поліпами та гіперпластичними процесами ендометрія» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів), тема «Клініко-патогенетичні аспекти розвитку поліпів ендометрія» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон), тема «Поєднання гіперпластичних процесів та поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький), тема «Різні форми гіперпластичних процесів ендометрія: клініка та діагностика» (доповідь; тези);