

Д.А. Хасхачих<sup>1\*</sup>,  
В.О. Потапов<sup>2</sup>

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ДО ТЕРАПІЇ ГЕСТАГЕНАМИ НА ОСНОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЕСТРОГЕНІВ, ПРОГЕСТЕРОНУ ТА ПАРАКРИННИХ МАРКЕРІВ КЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ

Дніпровський державний медичний університет  
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
Dnipro State Medical University  
V. Vernadskyi str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
\*e-mail: docdhas@gmail.com

*Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 4. С. 123-135*

*Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(4):123-135*

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, естрогенові рецептори, прогестеронові рецептори, E-кадгерин, β-катенін, резистентність до прогестерону

**Key words:** endometrial hyperplasia, estrogen receptors, progesterone receptors, E-cadherin, β-catenin, progesterone resistance

**Реферат.** Молекулярні механізми резистентності гіперплазії ендометрія до терапії гестагенами на основі дослідження експресії рецепторів до естрогенів, прогестерону та паракринних клітинних маркерів клітинної взаємодії. Хасхачих Д.А., Потапов В.О. Проблема резистентності неатипової гіперплазії ендометрія (НГЕ) до традиційно прийнятої, патогенетично обґрунтованої терапії із застосуванням різних видів прогестинів нині не є вирішеною проблемою. У 17-20% випадках спостерігається рецидивування чи прогресування до атипової гіперплазії ендометрія (АГЕ), що потребує застосування хірургічних методів лікування. Метою роботи стало дослідження результатів гормональної терапії із застосуванням різних типів прогестинів для лікування гіперплазії ендометрія (ГЕ) у жінок з різним типом експресії рецепторів естрогенів та прогестерону в поєднанні з експресією молекул міжклітинної адгезії E-кадгерину та β-катеніну для з'ясування причини гормональної резистентності і формування груп жінок з гестогеночутливим типом ендометрія з неатиповою гіперплазією НГЕ(+), яким можна застосовувати гестагени для лікування, та гестогенорезистентних форм ендометрія з неатиповою гіперплазією НГЕ (-), яким потрібно пропонувати альтернативну терапію. Дослідження було виконано на морфологічному матеріалі ендометрія, отриманого шляхом діагностичної біопсії в жінок з аномальними матковими кровотечами (АМК), яким за результатами гістологічного дослідження діагностували НГЕ. Для імуногістохімічного дослідження було відібрано 80 зразків ендометрія в жінок з АМК і в тих самих жінок після проведеного лікування гіперплазії ендометрія без атипії через 3 і 6 місяців терапії. Контрольну групу (КГ) склали 20 жінок, яким застосовували тактику спостереження без застосування терапії. Усі жінки були розподілені на 3 рівні групи, у яких для лікування застосовували різні види прогестинів: I група з використанням безперервного прийому 100 мг мікронізованого прогестерону per os двічі на добу протягом 6 місяців, II група – 20 мг дидрогестерону per os двічі на добу протягом 6 місяців, III група, у яких була застосована внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС). Стан проліферації та диференціювання в досліджених тканинах оцінювали за експресією рецепторів естрогену альфа (ERα), рецепторів прогестерону (PGR) та трансмембранних глікопротеїнів E-кадгерину та β-катеніну. Експресію ERα та PGR визначали імуногістохімічним методом та розраховували напівкількісним методом за H-індексом. Оцінку експресії E-кадгерину та β-катеніну проводили з визначенням відсотка ПГХ-позитивних клітин до цих антигенів залежно від ступеня їхнього забарвлення. Критерієм ефективності лікування НГЕ вважали відсутність патологічних змін в ендометрії при отриманні біопсії через 3 та 6 місяців. Результати дослідження показали, що після застосування гестагенів у I групі відбулася зміна тканини ендометрія за секреторним типом у 45% випадків, у групі II, де проводилася терапія дидрогестероном, у 55% відбулася редукція ГЕ до нормальних показників гістологічної картини. Найбільшу ефективність показала ЛНГ-ВМС, при застосуванні якої в 75% спостерігалася нормалізація структури ендометрія. У контрольній групі у 32% випадків відбулася нормалізація структури ендометрія. Через 6 місяців лікування гестагенами як пероральними формами (мікронізований прогестерон, дидрогестерон), так і застосування ЛНГ-ВМС показало позитивний ефект від їх застосування, а

також те, що лікувальна форма гестагенів для терапії не має істотного значення в редуції надлишкової проліферації ендометрія. У контрольній групі пацієнток, які не отримували терапію або перервали застосування терапії з різних причин, показано, що 47% пацієнток мали спонтанний регрес ГЕ. Загальний відсоток відсутності ефекту від лікування становив 20% у I, II та III групі. Визначення експресії ER $\alpha$  у всіх групах показало виражену експресію як у залозах, так і в стромі, яка суттєво не відрізнялася як у групі з НГЕ(+), так і з НГЕ(-). Аналіз експресії PGR в ендометрії НГЕ(-) показав, що в клітинах залоз (50,82 $\pm$ 0,73) та в стромі (47,34 $\pm$ 0,82) вона була нижчою, ніж в ендометрії жінок з НГЕ(+) (залози 187 $\pm$ 3,1; строма 166,4 $\pm$ 2,3;  $p < 0,05$ ), а також у незміненому ендометрії в проліферативній фазі (залози 193,2 $\pm$ 8,5; строма 178,7 $\pm$ 6,3;  $p < 0,05$ ) та секреторній фазі (залози 140,2 $\pm$ 4,4; строма 116,6 $\pm$ 3,1;  $p < 0,05$ ). Дослідження експресії E-кадгерину в жінок з НГЕ(-) показало, що у 86,4% випадків експресія була відсутня та в 13,6% знижена. У НГЕ(+) жінок у 49,2% випадків експресія E-кадгерину була слабкою, 34,4% помірною та в 16,4% негативною, що свідчить про зв'язок експресії PGR та E-кадгерину. У жінок з НГЕ(-) визначалася виражена цитоплазматична експресія  $\beta$ -катеніну до 80%, що можна трактувати як потенційно небезпечне прогресування НГЕ в атипові форми та рецидиви. Таким чином, вивчення молекулярних механізмів резистентності гіперплазії ендометрія в жінок до терапії гестагенами допоможе розробити диференціальний підхід до її діагностики та терапії.

**Abstract. Molecular mechanisms of resistance of endometrial hyperplasia to progestogen therapy based on the study of the expression of estrogen and progesterone receptors and paracrine cellular markers of cellular interaction. Khaskhachikh D.A., Potapov V.O.** *The problem of resistance of non atypical endometrial hyperplasia (NEH) to traditionally accepted, pathogenetically sound therapy with different types of progestins is currently an unsolved problem. In about 17-20% of cases there is a recurrence or even progression of atypical forms of endometrial hyperplasia (AEH), which required the use of surgical treatments. The aim of the study was to investigate the results of hormone therapy with different types of progestins for the treatment of endometrial hyperplasia in women with different types of expression of estrogen and progesterone receptors in combination with the expression of intercellular adhesion molecules E-cadherin and  $\beta$ -catenin to determine the cause of hormonal resistance, formation of groups of women with progestogen-sensitive endometrial hyperplasia (EH) non atypical type NEH (+), which can use progestogens for treatment, and progestogen-resistant forms of endometrial hyperplasia with non atypical NEH (-), which should be offered alternative therapy. The study was performed on the morphological material of the endometrium obtained by diagnostic biopsy in women with abnormal uterine bleeding who were diagnosed with NEH by histological examination. For immunohistochemical study, 80 endometrial samples were taken from women with abnormal uterine bleeding (AUB) and in the same women after treatment of endometrial hyperplasia without atypia in 3 and 6 months of therapy. The control group (CG) consisted of a group of 20 women who were followed-up without treatment tactics. All women were divided into 3 groups in which different types of progestins were used for treatment: group I – continuous intake of 100 mg of micronized progesterone per os twice a day for 6 months, group II – 20 mg of dydrogesterone per os twice a day for 6 months, group III – in which LNG-IUD was used. The state of proliferation and differentiation in the studied tissues was assessed by the expression of their key molecular participants – estrogen receptors (ER $\alpha$ ) and progesterone (PGR), transmembrane glycoproteins of E-cadherin and  $\beta$ -catenin. ER $\alpha$  and PGR expression were determined by immunohistochemistry and calculated by the semi-quantitative H-index method. Evaluation of the expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin was performed by determining the percentage of IHH-positive cells to these antigens depending on the degree of their color. The criterion for the effectiveness of NEH treatment was considered to be a biopsy in 3 and 6 months of treatment in the absence of pathological changes in the endometrium. The results showed that after the use of progestogens in group I there was a change in the endometrium to the secretory type in 45% of cases, in group II with dydrogesterone therapy – in 55% there was a reduction of EH to normal histological picture. The intrauterine system with levonorgestrel (LNG-IUD) showed the greatest efficiency, with the use of which in 75% of cases normalization of the endometrial structure was observed. In the control group in 32% of cases the structure of the endometrium normalized. After 6 months of treatment with gestagens, both oral forms (micronized progesterone, dydrogesterone) and the use of LNG-IUDs showed a positive effect from their use; the therapeutic form of gestagens for therapy is not significant in reducing excessive endometrial proliferation. In the control group of patients who did not receive therapy or discontinued therapy for various reasons, it was shown that 47% of patients had spontaneous regression of EH. The overall percentage of no effect from treatment was 20% in groups I, II and III. Determination of ER $\alpha$  expression in all groups showed a pronounced expression in glands and stroma, which did not differ significantly in the group with NEH (+) and in NEH (-). Analysis of PGR expression of NEH in endometrium (-) showed that in glandular cells (50.82 $\pm$ 0.73) and in the stroma (47.34 $\pm$ 0.82) it was lower than in the endometrium of women with NEH (+) (gland 187 $\pm$ 3.1; stroma 166.4 $\pm$ 2.3;  $p < 0.05$ ), as well as in the unchanged endometrium in the proliferative phase (glands 193.2 $\pm$ 8.5; stroma 178.7 $\pm$ 6.3;  $p < 0.05$ ) and the secretory phase (glands 140.2 $\pm$ 4.4; stroma 116.6 $\pm$ 3.1;  $p < 0.05$ ). A study of E-cadherin expression in women with EH (-) showed that in 86.4% of cases the expression was absent and in 13.6% it decreased. In NEH (+) women, 49.2% of E-cadherin expression was weak, in 34.4% – moderate, and in 16.4% – negative, indicating an association between PGR and E-cadherin expression. In women with NEH (-) there was marked cytoplasmic expression of  $\beta$ -catenin up to 80%, which can be interpreted as potentially threatening the progression of NEH in atypical forms and relapses. Thus, the study of molecular mechanisms of resistance of endometrial hyperplasia to progestogen therapy will help to develop a differential approach to its diagnosis and treatment.*

Проліферативні процеси в ендометрії жінок посідають одне з провідних місць у структурі гінекологічної патології. Однією з найбільш поширених патологій, які відносяться до цієї групи захворювань, є гіперплазія ендометрія [1].

Залозиста та залозисто-кістозна гіперплазії визнані по суті якісно однаковими процесами, вираженими в неоднаковому ступені. Тому, згідно з останніми рекомендаціями й консенсусами, залишається тільки гістологічним діагнозом. Згідно з рекомендаціями ВООЗ 2014 року, рекомендовано використовувати класифікацію, відповідно до якої гіперплазію ендометрія поділяють залежно від наявності цитологічної атипії, а саме: гіперплазія ендометрія без атипії (НГЕ) та атипова гіперплазія ендометрія (АГЕ) [2].

У більшій частині випадків ця патологія зустрічається в жінок репродуктивного віку і переважно має доброякісний характер перебігу. Так, гіперплазія без атипії менше ніж в 1% випадків (відносний ризик 1,01-1,03%) прогресує в карциному ендометрія [3-6].

Чинники ризику розвитку гіперплазії ендометрія включають різноманітні фактори, але найбільший ризик пов'язаний із супутніми метаболічними порушеннями, зумовленими екстрагенітальними захворюваннями (ожиріння, порушення вуглеводного й ліпідного обміну, порушення функції гепатобіліарної системи й шлунково-кишкового тракту). Ризик малігнізації значно підвищується, якщо гіперплазія рецидивує або є резистентною до гормонотерапії [7, 8, 9, 10, 11].

Гормональний вплив естрадіолу відіграє вирішальну роль у метаболізмі клітин ендометрія, стимулюючи їх зростання і мітотичну активність [12]. Прогестерон, навпаки, пригнічує активність рецепторів, вступаючи з ними у взаємодію, стимулюючи синтез ферментів, які перетворюють естрадіол на менш активний естрон. Також прогестерон індукує секреторну трансформацію і диференціацію клітин ендометрія, внаслідок чого вони втрачають можливість до поділу [13, 14].

Але не тільки абсолютна чи відносна концентрація гормонів є чинником стимуляції проліферації та трансформації ендометрія, не менше значення має експресія рецепторів до стероїдних гормонів. Так, у багатьох роботах доведено, що при ГЕ підвищена експресія рецепторів до естрогенів і знижена до прогестерону [15, 16].

В останні роки дослідження показали, що не менш активну роль у реалізації ефектів естрадіолу й прогестерону відіграють паракринні фактори – специфічні білки, які є факторами стимуляції і гальмування росту ендометрія, а також міжклітинної взаємодії. Дуже цікавими для дослідження

є такі білки, як Е-кадгерин і  $\beta$ -катенін. Вони забезпечують адгезивні властивості клітин, і їх зміни можуть вказувати на ризик малігнізації. Дослідження впливу таких факторів може дати додаткові дані для розуміння патогенезу розвитку цієї патології, шляхів лікування і профілактики її онкологічного перетворення [17, 18, 19, 20].

Для лікування ГЕ без атипії традиційно використовуються медикаментозні аналоги природного прогестерону, такі як мікронізований прогестерон, дидрогестерон, норетистерон, медокси-прогестерону ацетат у циклічному режимі протягом 3-6 циклів, або прийнята в багатьох державах світу як перша лінія терапії ГЕ без атипії внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), яка показала найбільшу ефективність, що досягає 90% [21, 22, 23, 24].

Усе частіше з'являються повідомлення про певний відсоток невдач лікування НГЕ з використанням патогенетично зумовленої терапії з використанням прогестинів. Такий відсоток може перевищувати 20%, що призводить до рецидивів або навіть до прогресування захворювання [25, 26]. Невирішеним питанням на цей час є те, чому іноді призначена патогенетична терапія неатипової гіперплазії ендометрія є не ефективною.

Деякі автори вважають, що подібна резистентність до терапії може бути пов'язана зі зниженням експресії до прогестерону в клітинах ендометрія та дисбалансу паракринних факторів, таких як глікопротеїн Е-кадгерин і  $\beta$ -катенін в епітеліальних тканинах, які є білками плазматичних мембран епітеліоцитів, що забезпечують стабільну міжклітинну адгезію, порушення експресії яких часто спостерігаються при карциномах. Протягом багатьох років Е-кадгерин і  $\beta$ -катенін розглядають як пухлинний супресор [27, 28]. Важливість дослідження Е-кадгерину зумовлено його впливом на адгезивні властивості клітини, він бере активну участь і в інших процесах, включаючи клітинний цикл та проліферацію [29]. Деякі автори підтверджують взаємозв'язок між зниженням експресії  $\beta$ -катеніну та поганим прогнозом пухлини та її клініко-морфологічними параметрами [30].

Оскільки при імуногістохімічних дослідженнях зразків різних типів карцином матки і молочної залози спостерігалось зменшення експресії Е-кадгерину і  $\beta$ -катеніну, а іноді повне зникнення забарвлення Е-кадгерину, виникла гіпотеза про взаємозв'язок рівня експресії Е-кадгерину та  $\beta$ -катеніну при різних типах гіперплазії ендометрія в поєднанні зі змінами експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону, що

може призводити до зниження чутливості гіперплазованого епітелію до терапії прогестинами.

Мета роботи – дослідження результатів гормональної терапії із застосуванням прогестинів для лікування гіперплазії ендометрія в жінок з різним типом експресії рецепторів естрогенів і прогестерону в поєднанні з експресією Е-кадгерину та  $\beta$ -катеніну для з'ясування причини гормонорезистентності НГЕ до терапії та формування груп жінок з гестогеночутливим типом гіперплазії ендометрія без атипії (НГЕ +), яким можна застосовувати гестагени для лікування, та гестогенрезистентним типом гіперплазії ендометрія без атипії (НГЕ -), яким треба запропонувати альтернативну терапію.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження було виконано на морфологічному матеріалі ендометрія, отриманого шляхом діагностичної біопсії в жінок з аномальними матковими кровотечами (АМК) в гінекологічному відділенні міської клінічної лікарні № 9 м. Дніпра протягом 2018-2020 років.

Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики ДДМУ (протокол № 1 від 16.01.2017 р.) та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Критерієм включення в досліджену когорту пацієнтів було: вік жінок від 30 до 45 років, наявність гіперплазії ендометрія без атипії за результатами гістологічного дослідження, виконаного в сертифікованій за міжнародним стандартом ISO 9001-2000 лабораторії патоморфології і імуногістохімії діагностичного центру Дніпровського державного медичного університету за стандартною методикою. Критеріями виключення були: наявність запальних захворювань органів малого тазу, пухлинна патологія матки і яєчників, ендометріоз матки, тяжка соматична патологія, будь-яка форма ендокринопатії та метаболічного синдрому.

Для імуногістохімічного (ІГХ) дослідження було відібрано 80 зразків ендометрія в жінок з АМК в результаті зішкрібу ендометрія і проведеного гістологічного дослідження ендометрія і в тих самих жінок після проведеного лікування гіперплазії ендометрія без атипії через 3 та 6 місяців терапії. Контрольну групу (КГ) склали 20 жінок, у яких застосовувалася тактика спостереження без застосування терапії. Усі жінки були розподілені на 3 рівні групи, у яких для лікування застосовували різні види прогестинів: I група з

використанням безперервного прийому 100 мг мікронізованого прогестерону per os двічі на добу протягом 6 місяців, II група – 20 мг дидрогестерону per os двічі на добу протягом 6 місяців, III група, у якій було застосовано ЛНГ-ВМС [33].

ІГХ – дослідження ядерних та цитозольних антигенів виконували в парафінових зрізах біологічних зразків ендометрія з використанням моноклональних або поліклональних антитіл виробництва компаній «DakoCytomation» (Данія), «TermoScientific» (США) та використанням системи візуалізації UltraVision LP (LabVision) та LSAB2, EnVision (Dako) з трактуванням результатів згідно зі стандартизованими протоколами [4].

Стан проліферації і диференціювання в досліджених тканинах оцінювали за експресією ключових їхніх молекулярних учасників – рецепторів естрогену (ER $\alpha$ ) і прогестерону (PGR), трансмембранних глікопротеїнів Е-кадгерину та  $\beta$ -катеніну. Для кожного маркера виконувалися контрольні дослідження з метою виключення помилково позитивних або помилково негативних результатів.

Оскільки ER $\alpha$  та PGR виключно ядерні антигени, при оцінці імунозабарвлення враховували тільки ядерну реакцію з використанням таких її діапазонів (не менше ніж у 10 полях зору при збільшенні  $\times 400$ ): негативна реакція – 0-10% позитивно забарвлених клітин; позитивна реакція – більше 10% клітин з імуногістохімічною міткою. Усереднене значення експресії ER $\alpha$  та PGR (H-індекс) розраховували напівкількісним методом за формулою:  $H = (\% \text{ клітин, що слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин з помірною реакцією} \times 2) + (\% \text{ клітин із інтенсивною реакцією} \times 3)$ . Значення від 0 до 50 балів за H-індексом вважали як відсутність експресії ER $\alpha$  та PGR, від 50 до 100 – експресію антигенів до рецепторів вважали слабо позитивною; від 100 до 300 балів – позитивною [31].

Оцінку експресії Е-кадгерину та  $\beta$ -катеніну проводили з визначенням відсотка ІГХ-позитивних клітин до цих антигенів залежно від ступеня їх забарвлення за такими критеріями: відсутність забарвлення (відсутність експресії), слабе забарвлення (слабка експресія), помірне забарвлення (помірна експресія) та інтенсивне забарвлення (значна експресія).

Критерієм ефективності лікування ГПЕ вважали отримання біопсії ендометрія без патологічних змін через 3 та 6 місяців лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Office 365 A1 for faculty № 1003BFFD8C8E8B0D. Був використаний параметричний аналіз.



Обчислювали значення середнього арифметичного (M) і середню помилку середнього арифметичного (m). Вірогідність розходжень оцінювали за допомогою t-коефіцієнта Стьюдента. Для порівняння якісних ознак застосовувався критерій  $\chi^2$  (кси-квадрат). Розходження вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$  (95% рівень значущості) [32].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 представлені результати морфологічного дослідження зразків ендометрія в жінок з НГЕ, отримані через 3 та 6 місяців терапії. Результати дослідження зразків ендометрія, отримані через 3 місяці від початку спостереження, у КГ і в групах, де застосовувалися прогестини, показали (табл. 1), що регрес НГЕ відбувся у всіх групах,

але найбільший ефект спостерігався в III групі, 15 (75%) пацієнтам якої застосовувалася ЛНГ-ВМС. У групах I та II спостерігалася картина НГЕ. Отримані результати гістологічного дослідження біоптатів ендометрія, отримані через 3 місяці після проведеного лікування НГЕ різноманітними прогестинами, показали (табл.), що в I групі відбулася зміна ендометрія до секреторного типу в 45% випадків, у групі II, де проводилася терапія дидрогестероном, у 55% відбулася редукція ГЕ до нормальних показників гістологічної картини. Найбільшу ефективність показала ЛНГ-ВМС, при застосуванні якої в 75% спостерігалася нормалізація структури ендометрія. У контрольній групі тільки в 32% випадків відбулася нормалізація структури ендометрія, що є беззаперечним доказом того, що НГЕ потребує лікування й спостереження.

### Результати дослідження зразків ендометрія через 3 та 6 місяців після лікування (n, %)

Морфотип ендометрія	Терміни біопсії, міс	Групи							
		I група, мікронізований прогестерон (n=20)		II група, дидрогестерон (n=20)		III група ЛНГ-ВМС (n=20)		КГ (n=20)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Не змінений	3	9	45	11	55	15	75	7	32
	6	15	75	15	75	18	90	9	47
НГЕ	3	11	55	8	40	3	20	13	68
	6	5	25	4	20	2	10	11	53
АГЕ	3	0		0		0		0	
	6	0		1	5	0		0	
Аденокарцинома	3	0		0		1	5	0	
	6	0		0		0		0	

У жінок, у яких не відбулося нормалізації гістологічної картини, терапія була призначена або продовжена до 6 місяців, згідно з існуючими протоколами лікування цієї патології [21, 33]. Оцінка результатів, при яких не відбувся регрес НГЕ, показала, що середній показник ефективності від застосування різноманітних видів прогестинів через 6 міс. застосування був на рівні 58,3%, що вказує на недостатню тривалість лікування протягом 3 місяців, і тому терапія повинна бути більш тривалою.

Через 6 місяців лікування гестагенами у всіх трьох групах показано позитивний ефект від їх

застосування (табл.). Зіставний ефект 75% спостерігався в групах, де застосовувався мікронізований прогестерон і дидрогестерон. Найкращий показник виживаності – 90% був у пацієнток III групи, де застосовувалася ЛНГ-ВМС. У контрольній групі пацієнток, які не отримували терапію або перервали застосування терапії з різноманітних причин, 47% пацієнток мали спонтанний регрес ГЕ.

Оцінка результатів, при яких не відбувся регрес НГЕ, показала, що середній показник ефективності від застосування різноманітних видів прогестинів через 6 міс. застосування був на

рівні 80%. Таким чином, враховуючи отримані результати дослідження, можна стверджувати, що емпіричне використання ЛНГ-ВМС з метою лікування НГЕ є цілком виправданим, та, враховуючи високий контрацептивний ефект і комплаєнтність застосування, є методом вибору для лікування НГЕ. Загальний відсоток відсутності ефекту від лікування становив 20% у I, II і III групі. В одному випадку в жінки, яка використовувала дидрогестерон, після 3 міс. лікування знову була виявлена НГЕ, що потребувало продовження терапії до 6 місяців, але при наступному гістологічному дослідженні була виявлена ГЕ з атипією, що потребувало радикального хірургічного лікування. В 1 жінки (5%), у якої в якості лікування була обрана ЛНГ-ВМС, враховуючи значну міжменструальну кровотечу після її видалення, при гістологічному дослідженні ендометрія була виявлена високодиференційована аденокарцинома з частками НГЕ. Але цей випадок можна трактувати з двох сторін:

можливістю прогресування захворювання або дефектом первинної діагностики. Саме для таких випадків стає необхідним використання допоміжних діагностичних критеріїв.

Виявлена негативна реакція на застосування гестагенів і ЛНГ-ВМС була підставою для зміни терапії із застосуванням агоністів гонадотропних гормонів у дозі 0,3 мг 1 раз на 28 днів протягом 6 місяців. Після проведеної терапії за результатами гістологічного дослідження біоптатів ендометрія у всіх жінок спостерігалася атрофічна трансформація ендометрія, що можна вважати позитивним ефектом лікування. У жінок з атиповою трансформацією ендометрія і злоякісними перетвореннями ендометрія була застосована радикальна гістеректомія. На рисунку 1 представлені результати експресії PGR в залозах ( $52,82 \pm 0,63$ ) і в стромі ( $49,55 \pm 0,84$ ), які були значно нижчими, ніж у групі з прогестерончутливим ендометрієм.

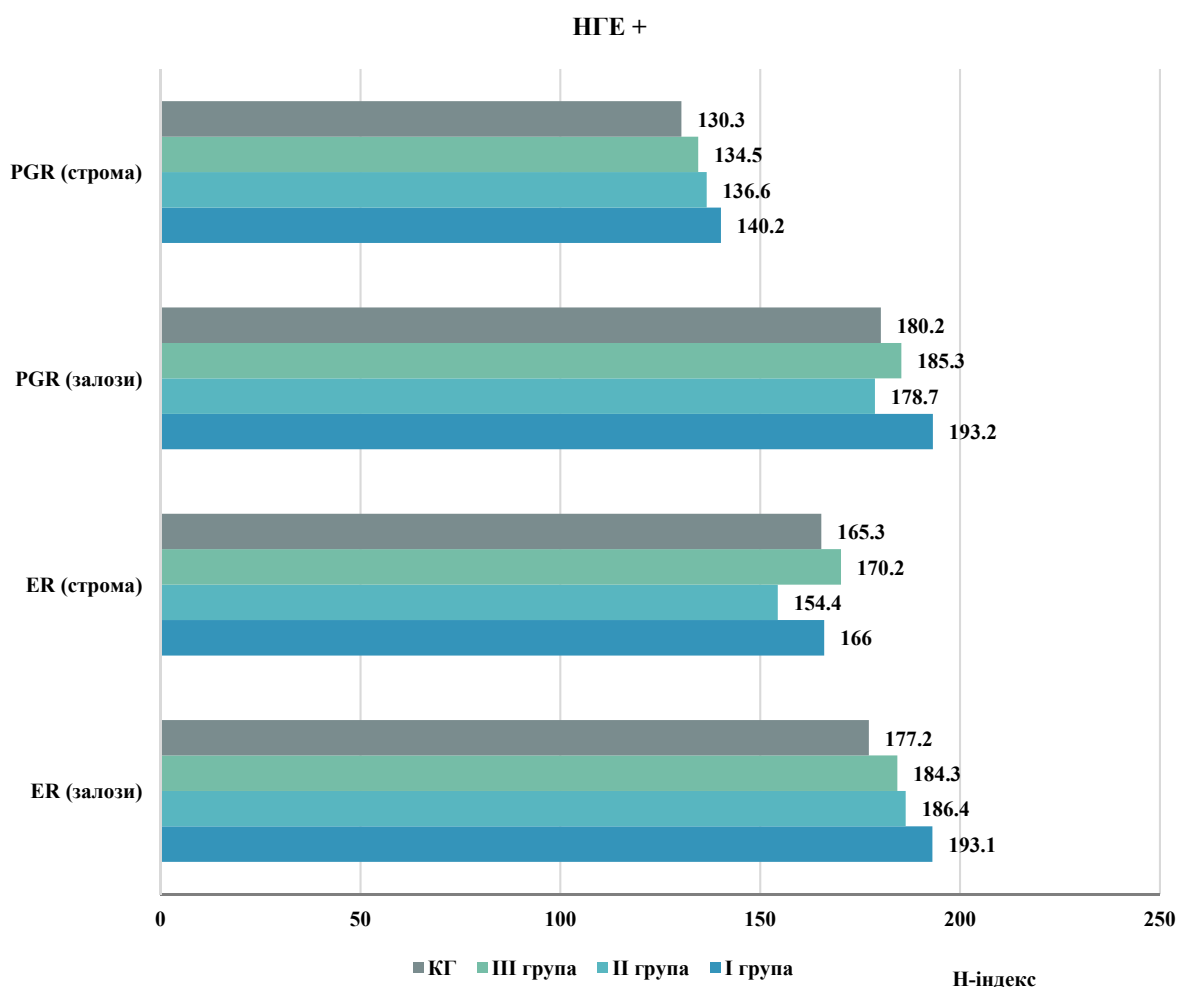
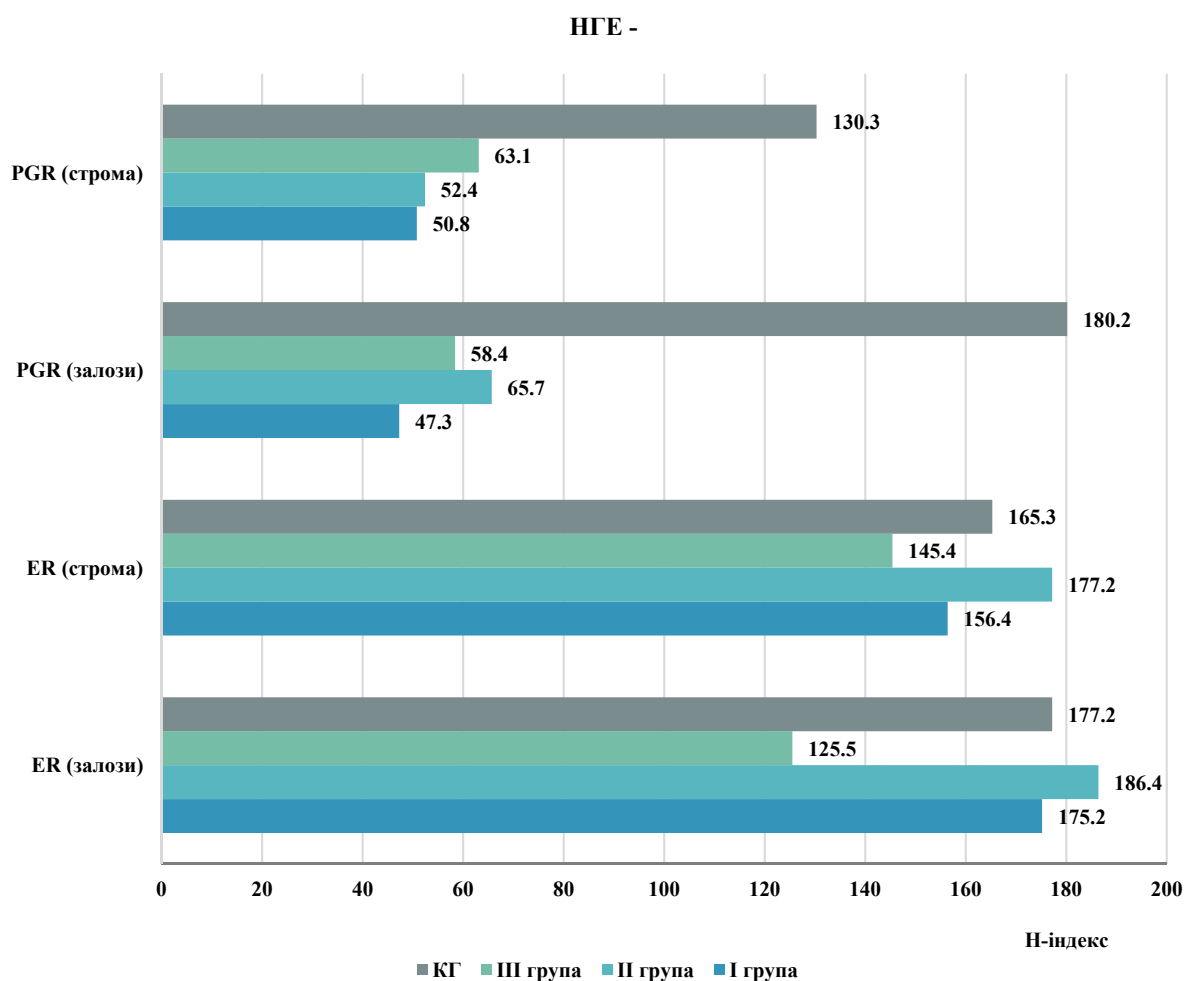


Рис. 1. Показник експресії PGR та ER у клітинах ендометрія з НГЕ в різних групах з чутливістю до терапії гестагенами (НГЕ+), (Н-індекс)

У зразках ендометрія жінок з НГЕ(-) експресія Е-кадгерину є суттєво зменшеною порівняно з незмінним ендометрієм (рис. 2). Але, що важливо, у залозистому епітелії ендометрія жінок з негативними результатами лікування НГЕ у більшості випадків (86,4%) була відсутня експресія Е-кадгерину й лише 13,6% клітин демонстрували слабку його експресію. На відміну від цієї когорти пацієнтів, у жінок з НГЕ, позитивною до терапії гестагенами, у більшості клітин у залозистому епітелії визначалась експресія Е-кадгерину, хоч і часто була слабкою (49,2%) та помірною (34,4%) але негативною – лише в 16,4% зразків (рис. 2).

Таким чином, можна констатувати, що в гестагенрезистентному ендометрії були майже відсутні біологічні реакції клітин, які ми очікуємо при призначенні гестагенів для лікування НГЕ. Можливо саме тому в проведеному дослідженні через 6 місяців терапії НГЕ ендометрія в зразках ендометрія жінок, які отримували мікронізований прогестерон (І група), в одному випадку (5%) було виявлено атипичну гіперплазію ендометрія, а також в одному випадку (5%) – ділянки високодиференційованої аденокарциноми на фоні НГЕ в жінки з ЛНГ-ВМС (ІІІ група).



**Рис. 2. Показник експресії PGR та ER у клітинах ендометрія з НГЕ в різних групах з резистентністю до терапії гестагенами (НГЕ-), (Н-індекс)**

Аналіз показників експресії PGR у жінок з резистентністю до гормональної терапії в клітинах залоз (рис. 1), в ендометрії жінок з НГЕ, резистентних до терапії гестагенами, показав, що експресія PGR як у клітинах залоз ( $50,82 \pm 0,73$ ), так і строми ( $47,34 \pm 0,82$ ), була істотно нижче, ніж

у відповідних структурах ендометрія жінок з НГЕ з позитивним результатом терапії гестагенами (відповідно  $183,7 \pm 3,1$  і  $166,4 \pm 2,3$ ;  $p < 0,05$ ), а також у незміненому проліферативному (відповідно  $193,2 \pm 8,5$  і  $178,7 \pm 6,3$ ;  $p < 0,05$ ) та секреторному

(відповідно  $140,2 \pm 4,4$  і  $116,6 \pm 3,1$ ;  $p < 0,05$ ) ендометрії. Таким чином, резистентність НГЕ до впливу гестагенів у частки хворих усіх досліджених груп може бути пояснена низькою експресією PGR у клітинах ендометрія ще до початку лікування.

Результати дослідження експресії клітинами ендометрія трансмембранного глікопротеїну Е-кадгерину демонструють, що вона притаманна переважно зрілим епітеліальним клітинам, які

закінчили етап диференціювання під впливом прогестерону і втратили здатність до проліферації. Ми також визначили цей показник у зразках ендометрія, що були отримані в 48 жінок з позитивним результатом лікування гестагенами і в 9 жінок з негативним морфологічним результатом, а також у 20 жінок групи контролю. Результати імуногістохімічного дослідження експресії Е-кадгерину представлені на рисунку 3.

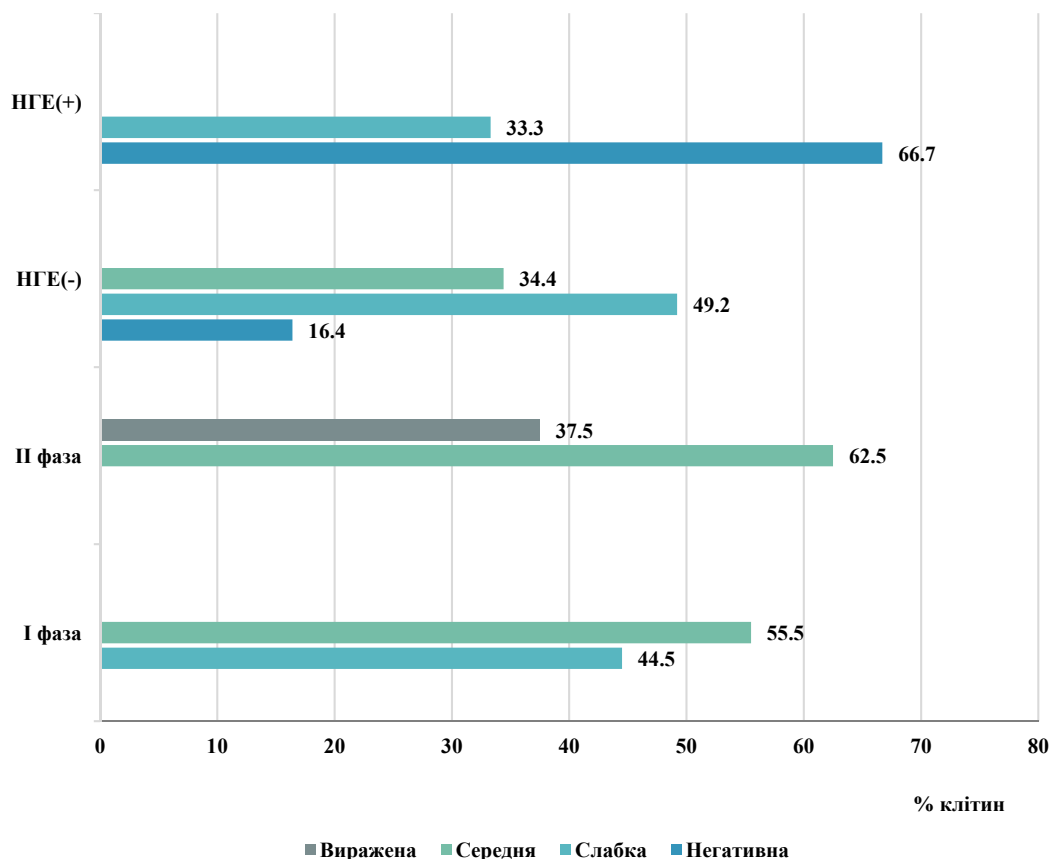


Рис. 3. Показники експресії Е-кадгерину в клітинах нормального ендометрія (I та II фази менструального циклу) НГЕ(+) (% клітин)

На рисунку 3 можна побачити, що епітеліальні клітини в зразку нормального ендометрія є позитивними щодо експресії глікопротеїну Е-кадгерину. Інтенсивність експресії Е-кадгерину була переважно помірною в залозах і вираженою в стромі (85% і 62,5% зразків відповідно в I і II групі), а в III групі інтенсивність експресії Е-кадгерину зростала навіть до значної в 37,5% випадках. Позитивна ІГХ-реакція з Е-кадгерином у залозах була виявлена нами у всіх досліджених зразках ендометрія. При цьому в групах з адекватною реакцією на гормональну терапію в 15% зразків ІГХ-реакція з Е-кадгерином була слабкою, в інших 85% – помірною (рис. 4).

У секреторному ендометрії експресія Е-кадгерину значно зростала, про що свідчило виявлення значного ІГХ-забарвлення в 15 (37,5%) зразках ендометрія та збереження помірної ІГХ-реакції – у 25 (62,5%). У зразках ендометрія в жінок з відсутністю реакції на гормональну терапію НГЕ(-) в більшості досліджених зразків ендометрія експресія Е-кадгерину зменшувалася до слабкої, що імовірно свідчить про часткову втрату залозистими клітинами адгезивних зв'язків між собою, і це може бути одним з механізмів резистентності ендометрія до гормонального впливу прогестинів (рис. 5).



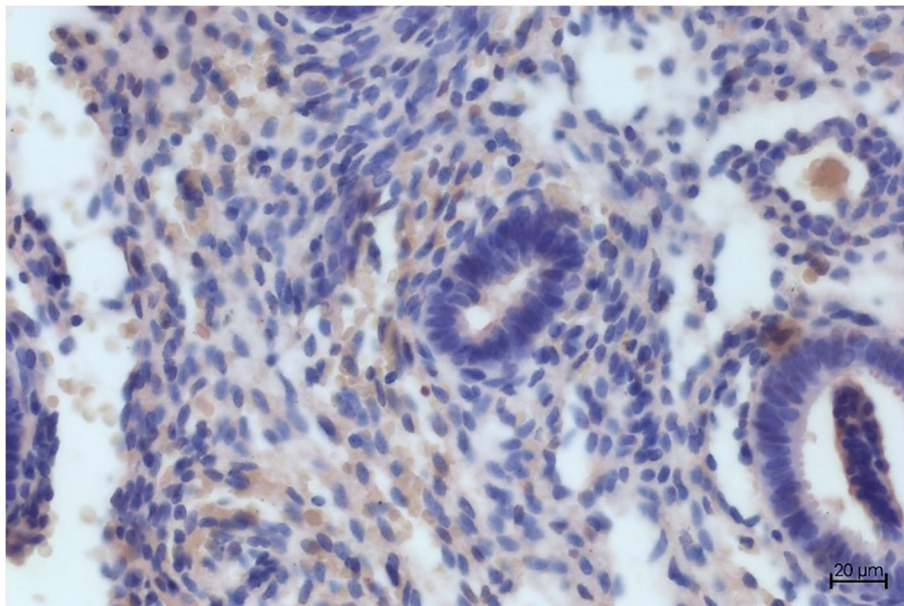


Рис. 4. Помірна експресія Е-кадгерину в зразку НГЕ. Імуногістохімічна реакція, x200

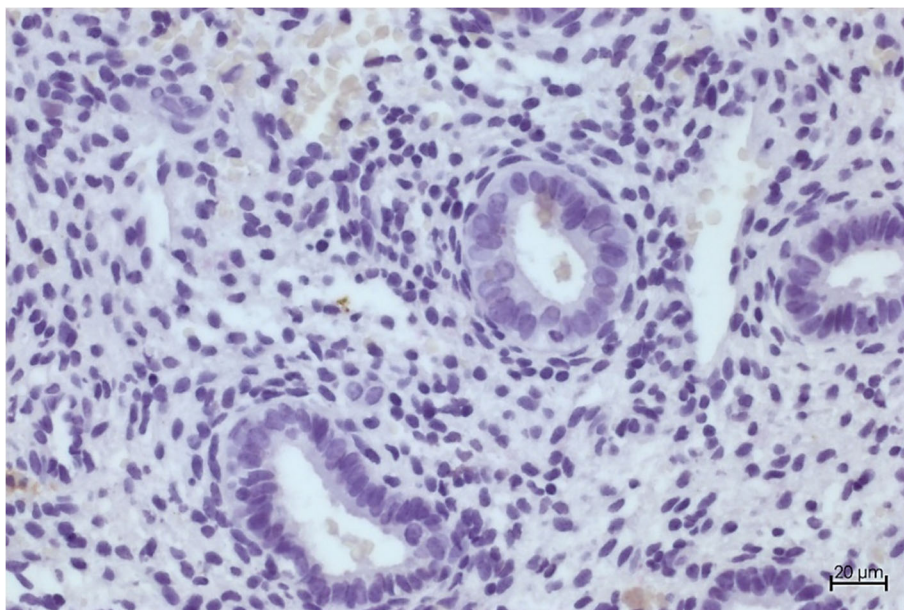


Рис. 5. Пригнічення експресії Е-кадгерину в зразку ГЕ з атипією. Імуногістохімічна реакція, x200

Дослідження показало значну експресію  $\beta$ -катеніну в кількості клітин у залозистому епітелії при НГЕ(+) порівняно з НГЕ(-). Кількість досліджених зразків з негативною ІГХ-реакцією на цей антиген була майже однаковою в проліферативному (13 випадків – 32,5%) і секреторному ендометрії (14 випадків – 35%) (рис. 6).

Відповідно до фази циклу ІГХ-реакція експресії  $\beta$ -катеніну була слабкою у 20 (50%) і 23 (57,5%) зразках, але помірна і значна експресія  $\beta$ -катеніну в проліферативному ендометрії була в 2,3 рази нижчою в більшій кількості досліджених зразків (7 випадків -17,5%), ніж у секреторному ендометрії (3 випадки – 7,5%) (рис. 7).

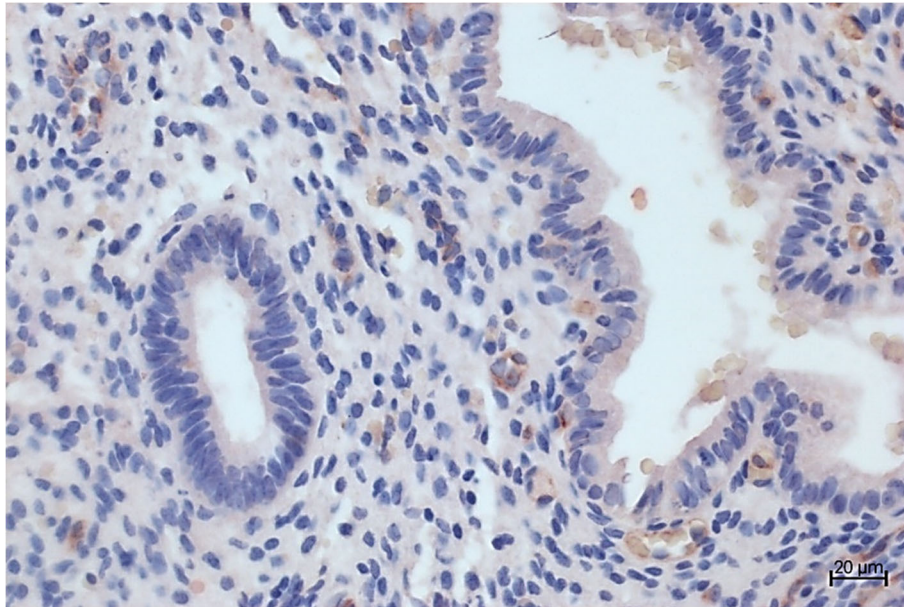


Рис. 6. Знижена експресія  $\beta$ -катеніну в зразку НГЕ (+). Імуногістохімічна реакція, x200

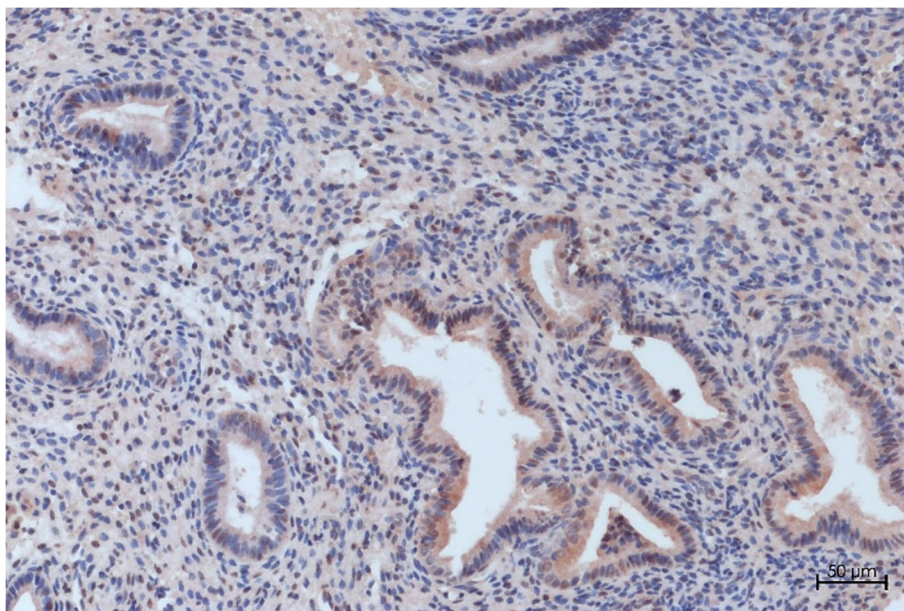


Рис. 7. Виражена експресія  $\beta$ -катеніну в зразку НГЕ (-). Імуногістохімічна реакція, x50

Ця різниця в якісному характері експресії  $\beta$ -катеніну в проліферативному і секреторному ендометрії, можливо, свідчить про його участь у регуляції клітинного циклу. Підвищення експресії E-кадгерину і  $\beta$ -катеніну в пізню проліферативну фазу може свідчити про втрату в залозистому епітелії міжклітинних зв'язків напередодні менструації.

Таким чином, у випадках зниження експресії E-кадгерину й підвищенні цитоплазматичної експресії  $\beta$ -катеніну як білків, що забезпечують трансмембранні взаємодії клітин ендометрію в жінок з НГЕ(-), це може бути маркером рецидивування і прогресії НГЕ.



Патогенетичне застосування прогестинів для терапії ГЕ зумовлено їх впливом на прогестеронозалежні гени, розташовані в ядрах клітин через взаємодію з РG рецепторами, які регулюють процеси клітинного розподілу і їх диференціювання. Цей шлях взаємодії прогестерону з ядерними рецепторами має вирішальний вплив для активації гормонозалежного шляху трансформації ендометрія.

Ефекти проліферації і трансформації ендометрія відбувається, головним чином, за рахунок активації ядерних рецепторів до статевих гормонів, але їх ефект дуже чутливий до ступеня експресії рецепторів ER та PGR, що формує відповідну сигнальну відповідь у вигляді активації клітинного циклу. Естрогени, які в нормі є основним гормоном, що регулює проліферацію ендометрія, можуть стати чинником надмірної проліферації, відомої як гіперплазія ендометрія, яка може розвинутиися при відносній недостатності прогестерону, який є природним антагоністом естрогенів.

Відомо, що близько 60% випадків НГЕ протягом 1 року можуть піддаватися спонтанному регресу, навіть без застосування специфічної терапії, але лікування НГЕ за допомогою екзогенних гестагенів забезпечує більш високу швидкість і більш високу вірогідність регресії захворювання порівняно тільки зі спостереженням, і це може зменшити ризик прогресування до раку й потребу в гістеректомії [6, 13, 16, 33]. Таким чином, виникає проблема, як відокремити групу ризику по розвитку прогресування або рецидиву ГЕ з переходом в атипичну форму, або навіть розвитку аденокарциноми, тому що навіть НГЕ може приховувати в собі ділянки атипичної гіперплазії або навіть аденокарциноми ендометрія [13, 14, 32]. Проведені дослідження дали достатньо високу кореляцію показників активності експресії PGR, E-кадгерину і  $\beta$ -катеніну для формування групи високого ризику для більш активного спостереження та поглибленої діагностики протягом консервативного лікування. У випадках зниження експресії E-кадгерину і підвищенні цитоплазматичної експресії  $\beta$ -катеніну як білків, що забезпечують трансмембранні взаємодії клітин ендометрію у жінок з НГЕ(-), це може бути маркером рецидивування і прогресії НГЕ. Проведене дослідження довело, що вид гестагену не має суттєвого значення в редукції надлишкової проліферації ендометрія, позитивний результат був досягнутий у більшості хворих при застосуванні як пероральних форм гестагенів (мікронізований прогестерон, дидрогестерон) [25], так і при використанні

внутрішньоматкових засобів (ЛНГ-ВМС) [11, 17]. Проведені дослідження та дані літературних джерел доводять, що лікування із застосуванням прогестинів доцільно проводити мінімально 6 місяців для досягнення максимального позитивного ефекту, тому використання ЛНГ-ВМС є більш раціональною тактикою, оскільки термін її використання може бути протягом до 5 років, що достатньо ефективно протидіє рецидивам цього захворювання [5, 9, 19]. Особливе значення має визначення рецепторного статусу ендометрія перед призначенням гестагенів для лікування НГЕ. За отриманими нами результатами визначення експресії PGR, E-кадгерину і  $\beta$ -катеніну в залозистому епітелії можна констатувати, що призначення гестагенів для лікування НГЕ в жінок з низькою експресією PGR дало негативний результат у вигляді відсутності біологічної дії фармакологічних форм гестагенів, наслідком чого стала персистенція або прогресування захворювання. На цей час ті клінічні та морфологічні ознаки, які вивчали стосовно можливих предикторів негативних результатів консервативного лікування, потребують визначення динаміки в процесі лікування та потребують "пробної терапії" [29]. У цьому сенсі є можливість передбачити неефективність терапії гестагенами ще до її початку, базуючись на відсутності або вкрай низькій експресії PGR та E-кадгерину й високій експресії  $\beta$ -катеніну [30]. Для жінок у пізньому репродуктивному й перименопаузальному віці в таких випадках буде розглядатися хірургічне лікування. Для жінок, зацікавлених у збереженні репродуктивної функції – призначення терапії агоністами релізінг-гормонів [20]. Незважаючи на те, що ризик розвитку раку ендометрія при НГЕ невеликий і становить менше 5% протягом 20 років [22], призначення гестагенів як першої лінії терапії в жінок з невизначеним рецепторним статусом до прогестерона може призвести до марної втрати часу та відсутності ефекту від терапії.

#### ВИСНОВКИ

1. Застосування прогестинів для лікування гіперплазії ендометрія без атипії буде передбачено неефективним у випадках, коли наявна низька експресія рецепторів до прогестерона та E-кадгерину в залозистому епітелії.
2. Визначення високого рівня експресії рецепторів  $\beta$ -катеніну в ендометрії жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія дає можливість прогнозування рецидиву гіперплазії ендометрія і допоможе заздалегідь обрати альтернативну тактику лікування.
3. Обрання виду гестагенів для терапії не має суттєвого значення в редукції надлишкової

проліферації ендометрія. Позитивний результат лікування досягається в більшості хворих при застосуванні як пероральних форм гестагенів (мікронізований прогестерон, дидрогестерон), так і внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом. Внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом можна рекомендувати як емпіричний засіб лікування гіперплазії ендометрія без атиpii.

4. Подальше дослідження молекулярних механізмів резистентності гіперплазії ендометрія в жінок до терапії гестагенами допоможе розробити диференціальний підхід до її діагностики й терапії.

**Внески авторів:**

Хасхачих Д.А. – концептуалізація, методологія, дослідження, перевірка, написання – початковий проєкт;

Потапов В.О.– перевірка, рецензування та редагування, ведення, адміністрування, знаходження фінансової підтримки.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**REFERENCES**

1. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2022 Aug;306(2):407-21. PMID: 35001185; PMCID: PMC9349105. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
2. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update. 2017 Mar 1;23(2):232-54. PMID: 27920066; PMCID: PMC5850217. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
3. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019 May;299(5):1233-42. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30810881. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05103-1>
4. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2022 Jan 10. Epub ahead of print. PMID: 35001185. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
5. Al Nemer AM, Al Bayat MI, Al Qahtani NH. The accuracy of endometrial sampling for the diagnosis of patterns of endometrial pathology in women presenting with abnormal uterine bleeding. More conservative therapeutic approaches. Saudi Med J. 2019 Aug;40(8):815-9. PMID: 31423519; PMCID: PMC6718861. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2019.8.24449>
6. Lax SF. Vorläuferläsionen der Endometriumkarzinome [Precursor lesions of endometrial carcinoma]. Pathologe. 2019 Feb;40(1):13-20. Deutsch. PMID: 30707274. doi: <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0568-5>
7. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. Prz Menopauzalny. 2017 Sep;16(3):107-11. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29507578; PMCID: PMC5834925. doi: <https://doi.org/10.5114/pm.2017.70589>
8. Khaskhachikh DA, Potapov VO, Kukina GO. Differentiated approach to the treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2019;2(24):149-54. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10935>
9. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update. 2017;23(2):232-54. PMID: 27920066. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
10. Gromova OL, Potapov VO, Khaskhachikh DA, Finkova OP, Gaponova OV, Kukina GO, Penner KV. Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different morphotypes of endometrial hyperplasia. Reproductive Endocrinology. 2021;57:68-78. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>
11. Hassan WA, Ibrahim R. Expression of CD117, CD34, and VEGF proteins in progression from endometrial hyperplasia to endometrioid carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2020 Aug 1;13(8):2115-22. PMID: 32922608; PMCID: PMC7476947. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>
12. Huvila J, Pors J, Thompson EF, Gilks CB. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. J Pathol. 2021 Apr;253(4):355-65. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33368243. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5608>
13. Craciunas L, Gallos I, Chu , Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019 Mar 1;25(2):202-23. PMID: 30624659. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
14. Uysal G, Acmaz G, Madendag Y, Cagli F, Akkaya H, Madendag I, Karakilic EU. The Efficacy of Dienogest in the Treatment of Simple Endometrial Hyperplasia without Atypia. Gynecol Obstet Invest. 2018;83(2):151-5. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28715800. doi: <https://doi.org/10.1159/000477618>
15. MacLean JA, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. Cells. 2022 Feb 13;11(4):647. PMID: 35203298; doi: <https://doi.org/10.3390/cells11040647>



16. Sletten E, Arnes L, Lyså M, Larsen M, Orbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(7):936-43. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15579>
17. Tanos V, Balami S, Lingwood L. Junctional zone endometrium alterations in gynecological and obstetrical disorders and impact on diagnosis, prognosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019 Dec;31(6):418-27. PMID: 31573995. doi: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000572>
18. Yu J. Hormone Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1187:391-401. PMID: 33983590. doi: [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6\\_20](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6_20)
19. Maciel LFS, Silva ESM, Oliveira-Filho JP, Fritsch SC, Rossi RS, Lourenção JAC, Meira C. Endometrial expression of estrogen and progesterone receptors in non-cyclic mares treated only with long-acting progesterone. [Internet]. *Theriogenology*. 2018 Mar 1;108:185-91. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29223656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.11.037>
20. Gromova OL, Potapov VO, Khaskhachikh DA, Kukina GO, Gaponova OV, Penner KV. [Receptor status of the endometrium in hyperplastic processes in premenopausal women]. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2021;1(39):33-38. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5>
21. Gallos ID, Alazzam M, Clark T, Faraj R, Rosenthal A, Smith PGJ. Management of Endometrial Hyperplasia. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Retrieved from. [Internet]. RCOG/BSGE Green-top Guideline; 2016 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/>
22. Campo G, Rebecchi A, Vanni VS, Pagliardini L, Patruno C, Papaleo E, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral medroxyprogesterone acetate in infertile women with endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Biomed Online*. 2021 Nov;43(5):864-70. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34629315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.022>
23. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*; 2018 Dec 4;12(12):CD009458 [cited 2022 Apr 14]. PMID: 30521671; PMCID: PMC6517239. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009458.pub3>
24. Clark K, Westberg SM. Benefits of Levonorgestrel Intrauterine Device Use vs. Oral or Transdermal Progesterone for Postmenopausal Women Using Estrogen Containing Hormone Therapy. *Innov Pharm*. 2019 Jul 22;10(3):10.24926/iip.v10i3.2002. PMID: 34007573; PMCID: PMC8127097. doi: <https://doi.org/10.24926/iip.v10i3.2002>
25. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, McMenamin UC. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *PloS One*. 2020;15(4):e0232231. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
26. Khaskhachikh DA, Potapov VO, Kukina GO. [Differentiated approach to the treatment of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age]. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2019;2(24):149-54. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10935>
27. Maker A, Gumbiner BM. Reconstitution of the full transmembrane cadherin-catenin complex. *Protein Expr Purif [Internet]*. 2022 May;193:106056 [cited 2022 Apr 14]. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35063654. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2022.106056>
28. Gul IS, Hulpiau P, Saeyns Y, van Roy F. Evolution and diversity of cadherins and catenins. *Exp Cell Res*. 2017 Sep 1;358(1):3-9. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28268172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.001>
29. Blaschuk OW. Potential Therapeutic Applications of N-Cadherin Antagonists and Agonists. *Front Cell Dev Biol [Internet]*. 2022 Mar 3;10:866200 [cited 2022 Feb 02]. PMID: 35309924. PMCID: PMC8927039. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.866200>
30. Chatzipantelis P, Koukourakis M, Balaska K, Giatromanolaki A. Endometrial Stromal Expression of ER, PR, and B-Catenin Toward Differentiating Hyperplasia Diagnoses. *Int J Surg Pathol*. 2022 Aug;30(5):492-8. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34866456. doi: <https://doi.org/10.1177/10668969211065110>
31. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TJJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Dec;41(12):1789-800. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>
32. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Medinform; 2018. Russian.
33. [Decree of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.05.2021 No. 869 "On the approval of the Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized), Tertiary (Highly Specialized) Medical Assistance "Hyperplasia Endometriya"]. [Internet]. (2021). [cited 2022 Feb 02]. Ukrainian. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05052021--869-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-tretinnoi-viskospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-giperplazija-endometrija>

Стаття надійшла до редакції  
14.04.2022