

Маркери проліферації та ангіогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки

Ю. Я. Круть*^{A,E,F}, Н. А. Земляна^{A,B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити рівні маркера проліферації Ki-67 і фактора росту ендотелію VEGF-A в сироватці крові в жінок із різними формами гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) в поєднанні з міомою матки та їхній взаємозв'язок із клініко-анамнестичними особливостями.

Матеріали та методи. Обстежили 107 пацієнок із різними формами ГПЕ та аденокарциномою ендометрія, які перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя та КП «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР. У першу групу ввійшли 34 особи, які хворі на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік – 41,60 ± 1,31 року); у другу – 47 пацієнок із комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік – 40,90 ± 1,34 року). Групи поділили на підгрупи залежно від наявності міоми матки. У третю групу ввійшли 26 пацієнок із аденокарциномою ендометрія (середній вік – 43,59 ± 1,43 року). Група контролю – 20 практично здорових жінок. Пацієнткам виконали ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esaoe», Італія) та відеогістероскопію («Karl Storz», ФРН). Морфологічне дослідження макропрепаратів виконували в патологоанатомічному відділенні Університетської клініки ЗДМУ. Рівень маркера проліферації Ki-67 та фактора росту ендотелію VEGF-A в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів Elabscience (США).

Результати. Аналізуючи рівень Ki-67, виявили підвищення цього маркера у групах КГБА та аденокарциноми ендометрія порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) і ПГБА ($p < 0,05$). Жінки з аденокарциномою ендометрія мали вірогідно вищий рівень Ki-67 порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) і ПГБА ($p < 0,05$). У пацієнтів із КГБА й аденокарциномою рівні VEGF-A в сироватці крові були вищими, ніж у групі контролю та ПГБА. Рівень VEGF-A вірогідно вищий у групах ПГБА та КГБА з міомою порівняно з пацієнтами без міоми ($p < 0,05$). Під час кореляційного аналізу в жінок із ГПЕ та міомою матки виявили вірогідний позитивний зв'язок рівня Ki-67 із товщиною М-ехо та тривалістю анамнезу ГПЕ. Рівень VEGF-A в пацієнок із ГПЕ та міомою матки вірогідно позитивно корелював із діаметром міоматозного вузла, віком і тривалістю анамнезу ГПЕ.

Висновки. Під час КГБА спостерігали підвищення рівня маркера проліферації Ki-67 порівняно з групою ПГБА та здоровими жінками. Рівень VEGF-A вірогідно збільшувався в ряду з ПГБА до аденокарциноми й був найвищим у жінок зі злоякісними новоутвореннями. У хворих на ПГБА та КГБА в поєднанні з міомою матки рівень VEGF-A був вірогідно вищим, ніж у пацієнок із ГЕ без міоми.

Ключові слова:

гіперпластичні процеси ендометрія, проста гіперплазія ендометрія, комплексна гіперплазія ендометрія, міома матки, маркери проліферації, маркери ангіогенезу.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 181-185

*E-mail: yuriy.krut@ukr.net

Markers of proliferation and angiogenesis in endometrial hyperplastic processes combined with uterine fibroids

Yu. Ya. Krut, N. A. Zemliana

Aim. To evaluate the levels of proliferation marker Ki-67 and vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) in the serum of women with various forms of endometrial hyperplastic processes (EHP) in combination with uterine fibroids and their relationship with clinical and anamnestic features.

Materials and methods. A total of 107 patients with various forms of EHP and endometrial adenocarcinoma were examined at the gynecological department of Zaporozhzhia City Clinical Hospital No. 7 and CI "Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary" of the ZRC. The first group included 34 patients with simple endometrial hyperplasia without atypia (SHWA) (mean age 41.60 ± 1.31 years). The second group consisted of 47 patients with complex endometrial hyperplasia without atypia (CHWA) (mean age 40.90 ± 1.34 years). Groups were divided into subgroups depending on the presence of uterine fibroids. The third group included 26 patients with endometrial adenocarcinoma (mean age 43.59 ± 1.43 years). The control group consisted of 20 healthy women. The patients underwent ultrasound examination on an apparatus "MyLab50" ("Esaoe", Italy) and video hysteroscopy ("Karl Storz", Germany). Morphological study of tissue specimens was performed in the Pathology Department of the University Hospital of ZSMU. Serum proliferation marker Ki-67 and VEGF-A levels were determined by enzyme immunoassay using Elabscience reagents (USA).

Results. The Ki-67 level analysis revealed an increase in this marker in the CHWA and endometrial adenocarcinoma groups compared with the controls ($P < 0.05$) and SHWA group ($P < 0.05$). Women with endometrial adenocarcinoma had significantly higher Ki-67 levels compared to controls ($P < 0.05$) and SHWA ($P < 0.05$). Patients with CHWA and adenocarcinoma presented higher levels of serum VEGF-A than the control and SHWA groups. VEGF-A levels were significantly higher in the SHWA and CHWA groups with fibroids compared to patients without fibroids ($P < 0.05$). A correlation analysis in women with EHP and uterine fibroids revealed a significant positive relationship between Ki-67 level and M-echo thickness, EHP history duration. The level of VEGF-A in patients with EHP and uterine fibroids significantly positively correlated with the myomatous nodule diameter, age and EHP history duration.

Key words:

endometrial hyperplasia, simple endometrial hyperplasia, complex endometrial hyperplasia, uterine myoma, proliferation markers, angiogenesis markers.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (2), 181-185

Conclusions. The CHWA group showed an increase in the level of Ki-67 proliferation marker compared to the SHWA group and healthy women. The level of VEGF-A was significantly increased in order from SHWA to adenocarcinoma and was the highest in women with malignancies. Patients with SHWA and CHWA combined with uterine fibroids had significantly higher VEGF-A levels than those without fibroids.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, простая гиперплазия эндометрия, комплексная гиперплазия эндометрия, миома матки, маркеры пролиферации, маркеры ангиогенеза.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 181-185

Маркеры пролиферации и ангиогенеза при гиперпластических процессах эндометрия в сочетании с миомой матки

Ю. Я. Круть, Н. А. Земляная

Цель работы – оценить уровни маркера пролиферации Ki-67 и фактора роста эндотелия VEGF-A в сыворотке крови у женщин с различными формами гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в сочетании с миомой матки и их взаимосвязь с клинико-анамнестическими особенностями.

Материалы и методы. Обследовали 107 пациенток с различными формами ГПЭ и аденокарциномой эндометрия, которые находились на лечении в гинекологическом отделении КУ «Городская клиническая больница № 7» г. Запорожья и КП «Запорожский областной клинический онкологический диспансер» ЗОС. В первую группу вошли 34 больных простой гиперплазией эндометрия без атипии (ПГБА) (средний возраст – 41,60 ± 1,31 года); во вторую – 47 пациенток с комплексной гиперплазией эндометрия без атипии (КГБА) (средний возраст – 40,90 ± 1,34 года). Группы разделены на подгруппы в зависимости от наличия миомы матки. В третью группу вошли 26 пациенток с аденокарциномой эндометрия (средний возраст – 43,59 ± 1,43 года). Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин. Пациенткам провели ультразвуковое исследование на аппарате «MyLab50» («Esaote», Италия) и видеогистероскопию («Karl Storz», ФРГ). Морфологическое исследование макропрепаратов выполнили в патологоанатомическом отделении Университетской клиники ЗГМУ. Уровень маркера пролиферации Ki-67 и фактора роста эндотелия VEGF-A в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов Elabscience (США).

Результаты. При анализе уровня Ki-67 установлено повышение этого маркера в группах КГБА и аденокарциномы эндометрия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и ПГБА ($p < 0,05$). Женщины с аденокарциномой эндометрия имели достоверно более высокий уровень Ki-67 по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и ПГБА ($p < 0,05$). У пациенток с КГБА и аденокарциномой уровень VEGF-A в сыворотке крови выше, чем в группе контроля и ПГБА. Уровень VEGF-A достоверно выше в группах ПГБА и КГБА с миомой по сравнению с пациентами без миомы ($p < 0,05$). В ходе корреляционного анализа у женщин с ГПЭ и миомой матки установлена достоверная положительная связь уровня Ki-67 с толщиной М-эхо и продолжительностью анамнеза ГПЭ. Уровень VEGF-A у пациенток с ГПЭ и миомой матки достоверно положительно коррелировал с диаметром миоматозного узла, возрастом и продолжительностью анамнеза ГПЭ.

Выводы. При КГБА отмечено повышение уровня маркера пролиферации Ki-67 по сравнению с группой ПГБА и здоровыми женщинами. Уровень VEGF-A достоверно увеличивался в ряду от ПГБА к аденокарциноме и был самым высоким у женщин со злокачественными новообразованиями. У больных ПГБА и КГБА в сочетании с миомой матки уровень VEGF-A был достоверно выше, чем у пациенток с ГЭ без миомы.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) характеризуються рецидивним перебігом, високим ризиком малігнізації, складнощами діагностики та прогнозування перебігу, що зумовлює їхнє важливе медико-соціальне значення [1].

Невирішеними залишаються багато питань патогенезу, ранньої діагностики, лікування та злоякісної трансформації цієї патології, незважаючи на велику кількість досліджень [2]. Особливо це стосується молекулярно-генетичних предикторів формування ГПЕ та її малігнізації [3].

Етіопатогенетичні механізми цієї патології вивчені недостатньо, незважаючи на численні дослідження цього питання [4,5]. При ГПЕ спостерігають інтенсивний ріст і підвищену проліферативну активність залоз, на тлі чого розвивається дисбаланс між клітинами строми та епітелію. Встановлено, що в патогенезі ГПЕ важливу роль відіграють комплексні механізми, які пов'язані з підвищеним ангиогенезом, імуносупресією, високим індексом проліферації [6].

Враховуючи велику кількість патогенетичних факторів, інтерес становить пошук ранніх предикторів малігнізації ГПЕ.

Одним із можливих маркерів малігнізації при ГПЕ є VEGF-A (васкулярний ендотеліальний фактор росту). Його роль у процесі канцерогенезу пояснюється мікроциркуля-

торно-тканинною теорією формування злоякісних пухлин ендометрія [7], в якій важливу роль відіграють молекулярні механізми регулювання кисневого гомеостазу [8]. В умовах гіпоксії спостерігають порушення енергетичного обміну, зменшується синтез біологічно активних речовин та активізується ангиогенез, маркером якого є VEGF-A [9].

Доведена роль проліферації ендометрія та підвищеної мітотичної активності у формуванні злоякісних новоутворень. Експресія маркера проліферації Ki-67 підвищується при ГПЕ порівняно з нормальним ендометрієм, що показує їхній передраковий характер [10]. В інших дослідженнях проліферативна активність та експресія Ki-67 знижувалися при простій гіперплазії порівняно з ендометрієм, що проліферує [11,12]. Отже, роль проліферації в розвитку ГПЕ та їхній малігнізації надалі залишається дискусійною [3].

Міома матки є однією з найбільш поширених коморбідних патологій у жінок із ГПЕ. За даними різних дослідників, поширеність міоми матки у таких пацієнток коливається від 27 % до 36 % [13]. Доведено, що за наявності міоми матки спостерігається підвищення ризику рецидивів ГПЕ [14]. Отже, можна припустити спільні патолофізіологічні механізми цих патологічних станів. У хворих із поєднанням ГПЕ та міоми матки виявляють високий рівень онкомаркерів, що дає можливість вважати їх особами з підвищеним онкологічним ризиком [15,16].

Отже, актуальним є дослідження маркерів ГПЕ поєднано з міомою матки для пошуку ефективніших підходів до тактики ведення таких пацієнток.

Мета роботи

Оцінити рівні Ki-67 і VEGF-A в сироватці крові в жінок із різними формами гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки та їхній взаємозв'язок із клініко-анамнестичними особливостями.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 107 пацієнток із різними формами гіперпластичних процесів ендометрія та аденокарциномою ендометрія, які перебували на лікуванні в гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя та КП «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР.

Пацієнток поділили на групи залежно від конкретної форми гіперплазії ендометрія. У першу групу ввійшли 34 особи, які хворі на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік – 41,60 ± 1,31 року); у другу – 47 пацієнток із комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік – 40,90 ± 1,34 року). Групи поділили на підгрупи залежно від наявності міоми матки. У третю групу ввійшли 26 пацієнток з аденокарциномою ендометрія (середній вік – 43,59 ± 1,43 року). Група контролю – 20 практично здорових жінок. Усі групи зіставні за віком.

Пацієнткам виконали ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esaote», Італія) та відеогістероскопію («Karl Storz», ФРН). Морфологічне дослідження макропрепаратів виконували в патологоанатомічному відділенні Університетської клініки ЗДМУ. Рівень Ki-67 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів Elabscience (США). Рівень VEGF-A у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів Elabscience (США).

Статистичне опрацювання виконали, застосувавши пакет статистичних програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JПZ804I382130ARCN10-J). Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Гіпотезу про нормальність розподілу показників, що досліджували, перевіряли з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Перемінні наведені як $M \pm m$ (середнє арифметичне ± похибка середнього арифметичного) або Me (25–75 %) (медіана, 25 і 75 перцентилі) залежно від виду розподілу (нормальний чи ні). Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою подвійного t -критерію Стьюдента для незалежних вибірок, при нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні і Вілкоксона. У дослідженні застосували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона та Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

Аналізуючи рівень Ki-67 (табл. 1), виявили підвищення цього маркера у групі КГБА порівняно з групою контролю

Таблиця 1. Рівні маркерів Ki-67 і VEGF у хворих із гіперпластичними процесами ендометрія

Показник, одиниці вимірювання	Контроль (n = 20)	ПГБА (n = 34)	КГБА (n = 47)	Аденокарцинома (n = 26)
Ki-67, ng/ml	0,48 (0,35; 0,66) [#]	0,36 (0,14; 0,54) [#]	1,07 (0,35; 1,57) [*]	0,89 (0,52; 1,19) [*]
VEGF-A, pg/ml	94,14 (71,39; 106,7) [*]	78,11 (7,05; 130,9) [#]	120,22 (65,04; 171,2) [*]	151,17 (74,95; 216,36) ^{**}

*: з групою контролю та групою ПГБА відмінності вірогідні ($p < 0,05$);

#: з групою КГБА відмінності вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівні маркерів Ki-67 і VEGF-A в жінок із гіперплазією ендометрія в поєднанні з міомою матки

Показник, одиниці вимірювання	ПГБА без міоми (n = 18)	ПГБА з міомою (n = 16)	КГБА без міоми (n = 20)	КГБА з міомою (n = 27)
Ki-67, ng/ml	0,31 (0,13; 0,37)	0,42 (0,19; 0,61)	1,05 (0,62; 1,34) ^{*o}	1,09 (0,33; 1,73) ^{*o}
VEGF-A, pg/ml	65,19 (2,45; 129,91)	94,26 (48,86; 137,65) [*]	100,48 (44,6; 137,52) [*]	147,54 (79,78; 171,17) ^{**#}

*: з підгрупою ПГБА без міоми відмінності вірогідні ($p < 0,05$);

o: з підгрупою ПГБА з міомою відмінності вірогідні ($p < 0,05$);

#: з підгрупою КГБА без міоми відмінності вірогідні ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Кореляційний взаємозв'язок рівнів Ki-67 і VEGF із клініко-анамнестичними та морфофункціональними параметрами

Показник, одиниці вимірювання	Ki-67, ng/ml	VEGF-A, pg/ml
	r	r
М-ехо, мм	0,52 [*]	-0,09
Діаметр міоматозного вузла, мм	0,11	0,41 [*]
Вік, років	0,13	0,46 [*]
Анамнез ГЕ, років	0,38 [*]	-0,42 [*]

*: кореляція вірогідна.

($p < 0,05$) та ПГБА ($p < 0,05$). Жінки з аденокарциномою ендометрія також мали вірогідно вищий рівень Ki-67 порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) та ПГБА ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей між групами комплексної гіперплазії та аденокарциномами не виявили.

У пацієнтів із КГБА та аденокарциномою рівні VEGF-A в сироватці крові були вищими, ніж у групі контролю та ПГБА. У жінок з аденокарциномою спостерігали вірогідне збільшення VEGF-A порівняно з іншими групами, зокрема і з пацієнтками з КГБА ($p < 0,05$) (табл. 1).

Оцінювання рівнів Ki-67 у жінок із гіперплазією ендометрія не показало вірогідні відмінності цього показника залежно від наявності міоми як у групі ПГБА, так і КГБА. Водночас рівень VEGF-A був вірогідно вищим у групі ПГБА з міомою порівняно з пацієнтками без міоми ($p < 0,05$). У жінок, які мали КГБА з міомою, рівень VEGF-A також був вірогідно більшим порівняно з групою КГБА без міоми ($p < 0,05$) (табл. 2).

Виконуючи кореляційний аналіз у жінок із ГПЕ та міомою матки, виявили вірогідний позитивний зв'язок рівня Ki-67 із товщиною М-ехо та тривалістю анамнезу ГПЕ. Рівень VEGF-A в пацієнток із ГПЕ та міомою матки вірогідно позитивно корелював із діаметром міоматозного вузла, віком, тривалістю анамнезу ГПЕ (табл. 3).

Обговорення

Підвищення Ki-67 при гіперплазії ендометрія порівняно зі здоровими жінками можна пояснити більшою проліферативною активністю при ГПЕ [10]. Підвищення експресії Ki-67 при комплексній гіперплазії порівняно з простою, яке встановили у нашому дослідженні, свідчить про важливу роль проліферації під час формування КГБА.

Втім відсутність відмінностей за рівнем Ki-67 у групі хворих із КГБА та аденокарциномою показує неоднозначну роль проліферації у процесі малігнізації [3].

Збільшення експресії VEGF-A від простої до комплексної гіперплазії свідчить про роль ангиогенезу у формуванні та розвитку ГПЕ. Підвищення рівня VEGF-A порівняно з іншими групами дає можливість використовувати його як ранній неінвазивний предиктор малігнізації в жінок із ГПЕ.

Рівень VEGF-A в сироватці крові збільшувався також у групах ПГБА та КГБА за наявності міоми матки, на відміну від ГПЕ без міоми матки. Це свідчить про роль маркера ангиогенезу VEGF-A під час формування міоми матки у жінок із гіперплазією ендометрія незалежно від форми.

Проліферація, а саме маркер Ki-67, відіграє певну роль у розвитку та прогресуванні ГПЕ, показана в дослідженнях інших авторів [10]. Тому, враховуючи результати здійсненого дослідження, маркер Ki-67 асоціюється з важкістю та тривалістю ГПЕ, його можна вважати предиктором прогресування патологічного процесу.

Рівень VEGF-A асоціюється з тривалістю перебігу ГПЕ та розмірами міоматозного вузла, що робить його універсальним маркером прогресування гіперплазії ендометрія та міоми матки та підтверджує роль ангиогенезу в формуванні цих патологічних станів.

Висновки

1. За наявності КГБА відбувається підвищення рівня маркера проліферації Ki-67 порівняно з групою ПГБА та здоровими жінками. Рівень Ki-67 у сироватці крові вірогідно не відрізнявся в жінок із КГБА та аденокарциномою.

2. Рівень васкулярного фактора росту VEGF-A вірогідно збільшувався у ряду від ПГБА до аденокарциноми та був найвищим у жінок зі злякисними новоутвореннями.

3. У хворих на ПГБА та КГБА в поєднанні з міомою матки рівень VEGF-A вірогідно вищий, ніж у пацієнток із ГЕ без міоми.

4. Рівень маркера проліферації Ki-67 у сироватці крові в жінок із ГЕ та міомою асоціювався з важкістю та тривалістю гіперплазії ендометрія, тому його можна вважати неінвазивним предиктором прогресування патологічного стану.

5. У пацієнток із ГПЕ в поєднанні з міомою рівень VEGF-A асоціювався з тривалістю перебігу ГПЕ та розмірами міоматозного вузла, тому його можна використовувати як універсальний неінвазивний маркер прогресування гіперплазії ендометрія та міоми матки.

Перспективи подальших наукових досліджень.

Встановили зміни рівнів Ki-67 і VEGF-A у жінок із ПГБА, КГБА та аденокарциномою ендометрія в поєднанні з міомою матки, а також їхні кореляційні зв'язки з іншими параметрами. Надалі доцільно продовжити вивчення прогностичної значущості Ki-67 і VEGF-A у хворих із ГПЕ за наявності міоми матки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 24.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2019

Відомості про авторів:

Круть Ю. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Земляна Н. А., аспірант каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Krut Yu. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zemliana N. A., MD, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Круть Ю. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Земляная Н. А., аспирант каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. М. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина, Н. В. Косей. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1. С. 5-12. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.3.5-12>
- [2] Вовк И. Б., Горбань Н. Е., Борисюк О. Ю. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016. № 5. С. 10-18.
- [3] Слюсарева О. А. Молекулярные методы диагностики гиперплазии эндометрия. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2016. № 2. С. 176-180.
- [4] Веропотвелян П. Н., Гужевская И. В., Веропотвелян Н. П. Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013. № 5. С. 13-20.
- [5] Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови / Н. Б. Захарова и др. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 11-1. С. 215-220. URL : <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28979>.
- [6] Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия / Л. В. Спирина и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2012. № 2. С. 45-51.
- [7] Дзасохов А. С. Микроциркуляторно-тканевая теория как новая парадигма канцерогенеза. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-3. С. 512-518. URL : <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32384>
- [8] Молекулярні механізми регуляції експресії генів за гіпоксії / Д. О. Мінченко та ін. *Біологічні студії*. 2013. Т. 7. № 1. С. 159-176. <https://doi.org/10.30970/sbi.0701.267>
- [9] Эндометрий та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії / З. В. Чумак та ін. *Здоровье женщины*. 2015. № 9. С. 78-80.
- [10] Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Cyclical Endometrium and in Endometrial Hyperplasia – An Analysis / A. Arjunan, J. Nilavu, G. S. ThiriveniBalajii, V. Praba. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016. Vol. 15. Issue 4. P. 43-49. <https://doi.org/10.9790/0853-1504084349>
- [11] PCNA and Ki-67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy / F. Abike et al. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2011. Vol. 32. Issue 1. P. 77-80.
- [12] Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women / S. Daud, S. S. A. Jalil, M. Griffin, A. A. Ewies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011. Vol. 159. Issue 1. P. 172-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.06.023>
- [13] Корнієнко С. М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки «холодної петлі». *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 3. С. 44-49. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.44-49>

- [14] Дронова В. Л., Корниенко С. М. Клинико-anamnesticheskie osobennosti i kachestvo zhizni s patologiei endometrii na fone miomy matki. *Medichni perspektivy*. 2017. T. 22. № 1. С. 81-88.
- [15] Epidemiology of Uterine Myomas: A Review / R. L. Sparic, A. Mirkovic, A. Malvasi, A. Tinelli. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2016. Vol. 9. Issue 4. P. 424-435. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599>
- [16] Khan A., Shehmar M., Gupta J. Uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2014. Vol. 2014. Issue 6. P. 95-114. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s51083>

References

- [1] Zaporozhan, V. M., Tatarchuk, T. F., Dubinina, V. G., & Kosei, N. V. (2012). Sovremennaya diagnostika i lechenie giperplasticheskikh protsessov endometrii [Modern diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*, (1), 5-12. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.3.5-12> [in Russian].
- [2] Vovk, I. B., Gorban, N. E., & Borisuk, O. Ju. (2016). Giperplaziya endometrii (Klinicheskaya lektsiya) [Endometrial hyperplasia (Clinical lecture)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (5), 10-18. [in Russian].
- [3] Slyusareva, O. A. (2016). Molekulyarnye metody diagnostiki giperplazii endometrii [Molecular-based diagnosis methods of the endometrium hyperplasia]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*, (2), 176-180. [in Russian].
- [4] Veropotvelyan, P. N., Guzhevskaya, I. V., & Veropotvelyan, N. P. (2013). Giperplaziya endometrii – sovremennyy vzglyad na problemu [Endometrial hyperplasia – a modern view of the problem]. *Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*, (5), 13-20. [in Russian].
- [5] Zakharova, N. B., Dumov, D. A., Mikhailov, V. Y., Ponukalin, A. N., Nikitina, V. V., Zankina, O. V., & Leonova, M. L. (2011). Diagnosticheskoe znachenie issledovaniya faktora rosta endoteliya sosudov v syvorotke krovi [Diagnostic value of study vascular endothelial growth factor in serum]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (11-1), 215-220. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28979> [in Russian].
- [6] Spirina, L. V., Yunusova, N. V., Kondakova, I. V., Kolomiets, L. A., Koval, V. D., Chernyshova, A. L., & Shpileva, O. V. (2012). Proteoliticheskaya regulatsiya ekspresii rostovykh faktorov i HIF-1 pri rake endometrii [Proteolytic regulation of growth factors and HIF-1 in endometrial cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, (2), 45-51. [in Russian].
- [7] Dzasokhov, A. S. (2013). Mikrotsirkulyatno-tkanevaya teoriya kak novaya paradigma kantserogeneza [Microcirculatory-tissue theory as new paradigm of carcinogenesis]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (9-3), 51-518. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32384> [in Russian].
- [8] Minchenko, D. O., Hubenia, O. V., Kubaichuk, K. I., Bakalets, T. V., Harmash, Y. A., Kryvdiuk, I. V., Marunych, R. Yu., Terletsy, B. M., Sulik, R. V., Murashko, N. K., & Minchenko, O. H. (2013). Molekularni mekhanizmy rehuliatcii ekspresii heniv za hipoksii [Molecular mechanisms of regulation of gene expression at hypoxia]. *Studia Biologica*, 7(1), 159-176. <https://doi.org/10.30970/sbi.0701.267> [in Ukrainian].
- [9] Chumak, Z. V., Zelinsky, O. O., Shapoval, M. V., Manasova, G. S., & Kukhar, N. M. (2015). Endometrii ta HIF y VEGF yak molekularno-tkanynni faktory rehuliatcii pry hipoksii [The endometrium of HIF and VEGF as the molecular regulation of tissue factor under hypoxic conditions]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (9), 78-80. [in Ukrainian].
- [10] Arjunan, A., Nilavu, J., ThiriveniBalajji, G. S., & Praba, V. (2016). Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Cyclical Endometrium and in Endometrial Hyperplasia – An Analysis. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 15(4), 43-49. <https://doi.org/10.9790/0853-1504084349>
- [11] Abike, F., Tapisiz, O. L., Zengeroglu, S., Dunder, I., Temizkan, O., & Payasli, A. (2011). PCNA and Ki-67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 32(1), 77-80.
- [12] Daud, S., Jaail, S. S. A., Griffin, M., & Ewies, A. A. A. (2011). Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 159(1), 172-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.06.023>
- [13] Korniyenko, S. M. (2017). Optymizatsiia likuvannya hiperplastichnykh protsesiv endometrii v piznomu reproduktyvnomu periodi za dopomohoiu histeroskopichnoi tekhniki «kholodnoi petli» [Optimization of treatment of endometrial hyperplastic processes in the late reproductive period by hysteroscopic cold loop technique]. *Reproduktyvna endokrynologiya*, (3), 44-49. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.44-49> [in Ukrainian].
- [14] Dronova, V. L., & Korniyenko, S. M. (2017). Kliniko-anamnesticheskie osobennosti i kachestvo zhizni s patologiei endometrii na fone miomy matki [Clinical-anamnesic features and quality of life in women with endometrial pathology on the background of uterine myoma]. *Medychni perspektivy*, 22(1), 81-88. [in Russian].