

Оцінка функціональної морфології міометрія у жінок репродуктивного віку з проліферативними захворюваннями матки

О. А. Диндар, І. М. Липко, В. О. Бенюк, І. А. Усевич, Т. Р. Никонюк, Л. Д. Ластовецька, А. С. Чеботарьова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Множинність доброякісних пухлин і синхронність їх виникнення розцінюється як прогностично несприятливий чинник, що свідчить про активність проліферації та, з урахуванням онкологічної настороженості, визначає активну хірургічну тактику. Висока частота поєднання лейоміоми з іншими проліферативними процесами матки свідчить про її можливу роль маркера порушень регуляції проліферації та апоптозу в репродуктивній системі жінки.

Мета дослідження: визначення функціональної морфології міометрія у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами матки.

Матеріали та методи. Проведено оцінку морфофункціональних особливостей інтактного міометрія у 60 жінок репродуктивного віку (32–45 років), з яких у 30 відзначалися поєднані гіперпластичні процеси матки (основна група) та ще у 30 – солітарна міома матки (група порівняння). У дослідженні використані гістологічний та імуногістохімічний методи. Як первинні антитіла застосовували антитіла до Ki-67, p53, рецепторів естрогену (ER) та прогестерону (PR), CD31, васкулярний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF) і антитіла до десміну.

Результати. На активацію ангиогенезу в разі поєднаних гіперпластичних процесів матки, порівняно із солітарними лейоміомами, вказують підвищення експресії CD31 в 1,3 раза, зменшення його оптичної щільності, збільшення на 57,0% відносної площі експресії VEGF, збільшення на 56,0% оптичної щільності експресії VEGF, а гормональна чутливість міометрія характеризується вищою у 1,5 раза експресією рецепторів ER та зниженням експресії рецепторів PR у 2,3 раза.

Висновки. Морфофункціональні особливості інтактного міометрія характеризувалися високим рівнем експресії рецепторів ER ($p < 0,01$), зниженим рівнем експресії рецепторів PR ($p < 0,05$) та вищою експресією факторів росту ендотелію судин VEGF ($p < 0,05$).

Ключові слова: імуногістохімічне дослідження, репродуктивний вік, лейоміома матки, аденоміоз, проста гіперплазія ендометрія, антитіла до Ki-67, p53, CD31, VEGF.

Evaluation of the functional morphology of the myometrium in women of reproductive age with proliferative uterine disorders

О. А. Dyndar, I. M. Lypko, V. O. Beniuk, I. A. Usevych, T. R. Nykoniuk, L. D. Lastovetska, A. S. Chebotarova

The multiplicity of benign tumors and the synchrony of their occurrence are regarded as unfavorable prognostic factors indicating proliferative activity and, given the oncological alertness, determine the need for active surgical management. The high incidence of leiomyoma combined with other proliferative uterine disorders suggests it may serve as a marker of dysregulated proliferation and apoptosis in the female reproductive system.

The objective: to determine the functional morphology of the myometrium in women of reproductive age with hyperplastic uterine processes.

Materials and methods. The morphofunctional characteristics of intact myometrium were assessed in 60 women of reproductive age, including 30 patients with combined hyperplastic uterine processes (main group) and 30 patients with solitary uterine leiomyoma (comparison group). The study employed histological and immunohistochemical methods. The primary antibodies used were against Ki-67, p53, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), CD31, vascular endothelial growth factor (VEGF), and desmin.

Results. Activation of angiogenesis in cases of combined hyperplastic uterine processes, compared with solitary leiomyomas, was indicated by a 1.3-fold increase in CD31 expression, a decrease in its optical density, a 57.0% increase in the relative expression area of VEGF, and a 56.0% increase in the optical density of VEGF expression. Hormonal sensitivity of the myometrium was characterized by a 1.5-fold higher expression of ER and a 2.3-fold reduction in PR expression.

Conclusions. The morphofunctional features of the intact myometrium were characterized by a high level of ER expression ($p < 0.01$), a decreased level of PR expression ($p < 0.05$), and increased expression of VEGF ($p < 0.05$).

Keywords: immunohistochemical study, reproductive age, uterine leiomyoma, adenomyosis, simple endometrial hyperplasia, antibodies to Ki-67, p53, CD31, VEGF.

У зв'язку зі змінами демографічної ситуації в Україні, що зумовлені подіями після 2020 р., охорона здоров'я жінок репродуктивного віку є не лише пріоритетним медичним, а й соціальним завданням [1–3]. Протягом останнього десятиліття в усьому світі відмічається зростання частоти проліферативних захворювань матки. Дослідження структури доброякісних гіперпластичних процесів ендометрія у хворих репродуктивного віку показало превалювання лейоміоми матки, частота якої при ізольованому та поєднаному розвитку становить 57,5% [4, 5]. Висока частота лейоміоми в поєднанні з іншими проліферативними процесами матки дозволяє вважати її маркером порушень регуляції процесів проліферації та апоптозу в органах репродуктивної системи. Згідно з даними патологоанатомічних досліджень, поширеність лейоміоми досягає 85,0% [6–8]. Пацієнтки з проліферативними захворюваннями матки становлять близько 40,0% контингенту гінекологічних стаціонарів; основними причинами для звернення по гінекологічну допомогу є пов'язані з цими захворюваннями маткові кровотечі, тазовий біль, безпліддя та невиношування вагітності [9–11].

Реалізація стимулювальних і гальмівних ефектів статевих стероїдів здійснюється шляхом їх взаємодії зі специфічними рецепторами. Зміна кількості рецепторів може бути причиною неадекватної гормональної регуляції навіть при фізіологічних рівнях гормонів, створюючи один із важливих патогенетичних чинників проліферації [12–15]. Найбільше прогностичне значення має рівень специфічних рецепторів в інтактних тканинах, оскільки він визначає можливість появи нових зон проліферації та імовірність виникнення рецидивів. За даними дослідників, відповідним об'єктом для вивчення є інтактний міометрій [16–19]. Однак у проведених раніше дослідженнях оцінювали рецептори при ізольованій міомі матки або ізольованому аденоміозі [20–22].

Таким чином, вивчення морфофункціональних особливостей інтактного міометрія у жінок репродуктивного віку дозволить розширити діагностичні та лікувальні можливості у разі наявності гіперпластичних процесів матки й визначити напрями профілактики онкологічної захворюваності.

Мета дослідження: визначення функціональної морфології міометрія у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження та оперативне лікування пацієнток проведено на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ) – відділення гінекології та ендоскопічної хірургії Центру материнства і дитинства КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» та Центрі жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (ДУС). Дослідження є складовою науково-дослідної роботи «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (№ державної реєстрації 0124U001136) (2024–2026 рр.), виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації і погоджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 191 від 27.01.2025 р.). На проведення досліджень, діагностичних і лікувальних заходів отримано інформовану згоду жінок.

Морфологічне дослідження операційного матеріалу проведено в Центрі патологічної анатомії та цитоморфології клінічної лікарні «Феофанія» ДУС. Здійснено дослідження інтактної тканини міометрія, отриманої під час хірургічного лікування з приводу проліферативних захворювань матки у 60 жінок репродуктивного віку, з яких 30 пацієнток сформували основну групу (ОГ) та 30 – групу порівняння (ГП).

Критерії включення до ОГ: наявність лейоміоми матки в поєднанні з аденоміозом та доброякісними гіперпластичними процесами ендометрія у жінок віком 32–45 років. Критерії включення до ГП: наявність солітарної лейоміоми матки у жінок віком 32–45 років.

Критерії виключення з обох груп: онкологічні захворювання на момент дослідження або в анамнезі; гострі запальні захворювання; тяжка соматична патологія; гормонально-активні пухлини яєчників; вагітність.

Пацієнтки обох обстежених груп були репрезентативними за віком, соціальним статусом та наявністю екстрагенітальної патології. Усіх пацієнток прооперовано лапаротомічним методом у проліферативну фазу менструального циклу. Забір інтактної тканини міометрія проводили під час консервативної міомектомії. Лапаротомічну міомектомію виконували при діаметрі поодиноких вузлів 7–10 см або множинних вузлах 4–6 типів за класифікацією FIGO (2018 р.).

Перед проведенням морфологічного дослідження фрагмент міометрія об'ємом 1–2 см³ фіксували в 10,0% нейтральному забуференому формаліні (pH 7,2), зневоднювали за допомогою автоматичної станції Leica TP1020 і заливали в парафін згідно зі стандартною гістологічною схемою. Для оглядового забарвлення використовували гематоксилін та еозин.

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінних зрізах товщиною 5 мкм, які розміщували на предметних скельцях, покритих полі-L-лізином (Sigma, США). Як первинні антитіла використовували антитіла до Ki-67 (1:50), p53 (1:50), рецепторів естрогену (ER) (1:30) та прогестерону (PR) (1:50), CD31 (1:100), васкулярний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF) (Dako, Данія) і антитіла до десміну (1:100) (Abcam, Велика Британія). Ki-67 обрано як показник проліферативної активності клітин; p53 – як чинник, що відображає стан апоптотичних процесів у тканині (проапоптотичний маркер); рецептори ER і PR вивчалися для оцінки гормональної чутливості тканин; CD31 – як маркер ендотеліальних клітин (за його експресією можна опосередковано оцінювати васкуляризацію тканин); десмін – як маркер клітин м'язової тканини. VEGF – це білок, який індукуює ангиогенез, сприяючи утворенню нових кровоносних судин, а також відіграє ключову роль у рості пухлин за рахунок стимуляції судинної мережі й регуляції кисневого обміну в клітинах [23, 24].

Для проведення імуногістохімічної реакції використовували стандартний одноетапний протокол із демаскуванням антигену (високотемпературною обробкою тканини) у 0,01 М цитратному буфері з pH 7,6 [25].

Як систему візуалізації використовували EnVision/HRP (Dako, Данія), що містить полімер, кон'югований із пероксидазою хрому і 3,3'-діамінобензидином. Негативний контроль виконано із застосуванням блокуючої сироватки (набір DAKO LSAB 2). Для кількісної оцінки результатів дослідження мікропрепарати вивчали під мікроскопом із налаштуванням освітлення за Келлером при збільшенні $\times 20$ і $\times 100$ з метою отримання загально-го уявлення щодо результатів імуногістохімічної реакції.

Статистичну обробку даних здійснювали із застосуванням комп'ютерної програми Statistica 13.3.721. Достовірність відмінностей параметричних даних оцінювали за t-критерієм Стюдента. Результати дослідження подані як середні $\pm$ стандартна похибка / стандартне відхилення ($M \pm SE / SD$). Різницю між групами вважали достовірною при $p < 0,05$. Для виявлення відмінностей між групами застосовували непараметричний критерій Манна – Уїтні (U). Кореляційний аналіз проводили з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції (r) Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними гістологічного дослідження в усіх пацієнток у біоптатах міометрія визначався збережений м'язовий і стромальний компонент. Гістологічно всі лейоміоми матки були простої форми й представлені м'язовою і сполучною тканиною (з превалюванням останньої). Вторинні зміни у вигляді набряку, некробіозу і некрозу, відкладання солей кальцію в пухлинах не визначалися. М'язові структури були представлені гладенькими міоцитами, що мали поперечну і поздовжню орієнтацію. М'язові волокна характеризувалися добре вираженою еозинофільною цитоплазмою, наявністю витягнутих ядер із чіткими контурами, відсутністю фігур мітозів. Ознак атрофії та гіпертрофії міоцитів у досліджуваному матеріалі не виявлено (рис. 1).

Сполучнотканинний компонент був представлений прошарками багатой еластичними волокнами сполучної тканини. В ОГ спостерігалось збільшення в 1,6 раза

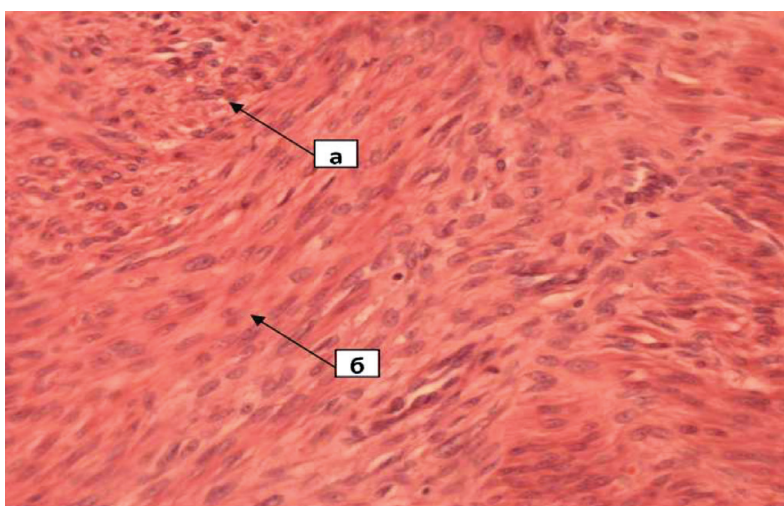


Рис. 1. Лейоміома матки. Поперечне (а) і поздовжнє (б) розташування м'язових волокон у міометрії. Гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$

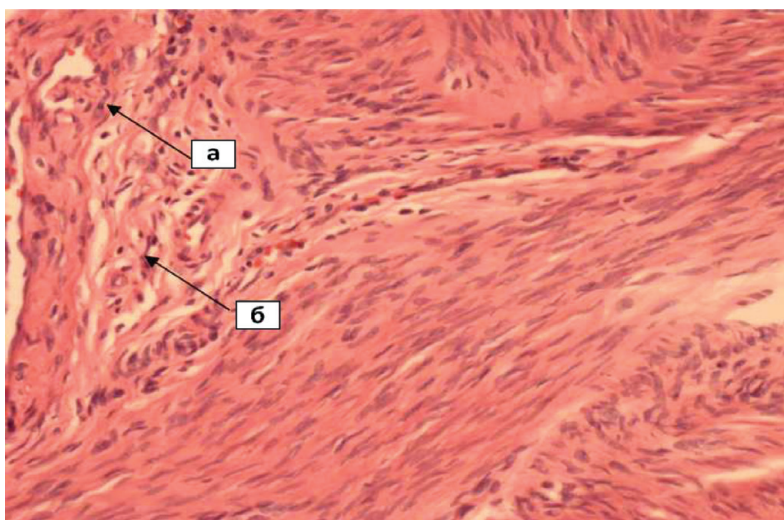


Рис. 2. Лейоміома матки. Стромальний компонент міометрія: сполучнотканинні волокна (а), судини (б). Гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 100$

відстані між міоцитами ($2,29 \pm 0,44$ мкм) відносно ГП ($1,47 \pm 0,43$ мкм), $p = 0,05$, $U = 42$ (рис. 2).

Співвідношення м'язового і стромального компонентів в ОГ та ГП було однаковим, в обох групах перевагував м'язовий компонент. Ці дані підтверджуються при імуногістохімічному виявленні десміну, відносна площа ($92,19 \pm 2,15\%$ і $93,68 \pm 2,34\%$, $p > 0,05$, $U = 72$) та оптична щільність експресії ($2,08 \pm 0,04$ у. о. і $2,03 \pm 0,03$ у. о., $p > 0,05$, $U = 60,5$) якого достовірно не відрізнялися між групами дослідження (рис. 3).

Отже, архітектоніка тканин і визначені морфометричні показники в інтактних зонах міометрія в обох досліджуваних групах були ідентичними. Відомо, що десмін починає поступово експресуватися в м'язових клітинах на ранніх етапах ембріогенезу. Збільшення його кількості відбувається відповідно до того, як клітина наближається до завершення свого диференціювання [26, 27]. Практично однакові показники експресії десміну в обох групах свідчать про відсутність відхилень у рівні диференціювання м'язових клітин у досліджуваних зразках тканин.

Під час дослідження біопатів інтактного міометрія судинний компонент був представлений переважно венулами й артеріолами. Для оцінки ступеня розви-

неності мікроциркуляторного русла в тканині міометрія проведено імуногістохімічне дослідження з антитілами до глікопротеїну CD31 із молекулярною масою 130 kDa, який експресується в ендотелії судин (рис. 4).

Встановлено, що в ОГ відносна площа експресії CD31 була в 1,3 раза більшою, ніж у ГП, і становила $28,31 \pm 6,67\%$ і $21,55 \pm 6,41\%$, відповідно ($p > 0,05$, $U = 50$). Оптична щільність CD31 в ОГ, навпаки, була меншою, ніж у ГП, та становила $1,95 \pm 0,16$ у. о. і $2,08 \pm 0,03$ у. о., відповідно ($p > 0,05$, $U = 58,5$, $t = 1,1$).

Під час дослідження операційного матеріалу встановлено, що в міометрії, який прилягає до міоматозних вузлів, визначався підвищений вміст судин дрібного калібру; у ділянках, що межують з аденоміозом, часто виявлялася лімфоїдна інфільтрація. Збільшення кількості капілярів у міометрії пацієнток із поєднаними гіперпластичними процесами матки й підвищення оптичної щільності експресії маркера ендотеліальних клітин CD31 може вказувати на посилення ангиогенезу при цій патології.

Отримані дані слугували підґрунтям для вивчення експресії основного маркера судинного росту ендотелію судин – VEGF. Встановлено, що в ОГ експресія VEGF була виражена сильніше, ніж у ГП (рис. 5). Відносна

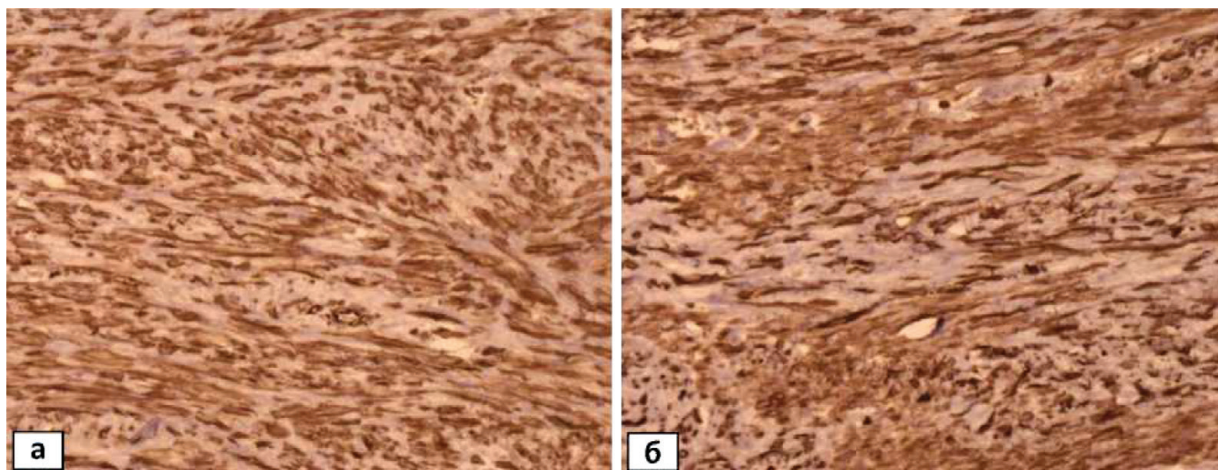


Рис. 3. Експресія десміну в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 20$

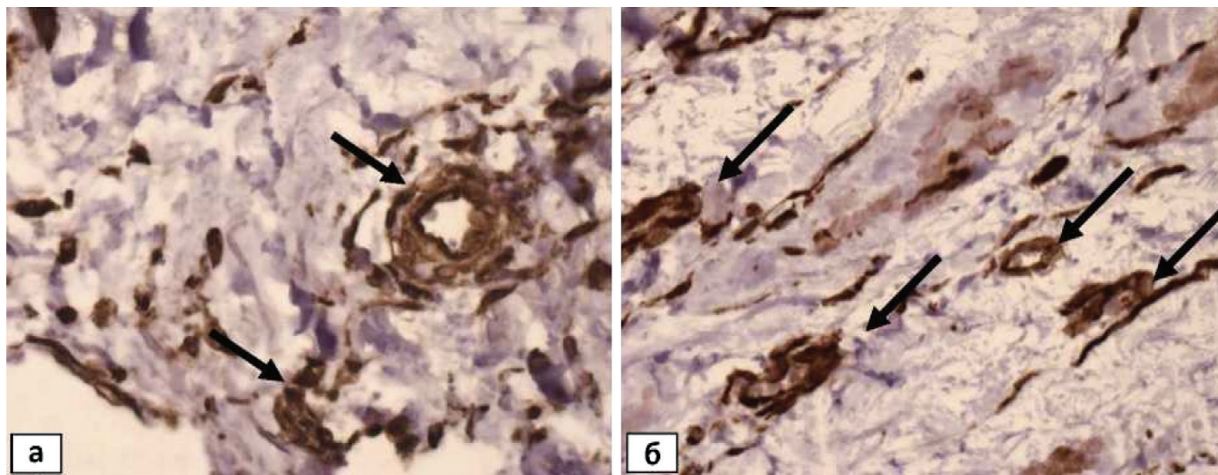


Рис. 4. Експресія CD31 в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 20$

площа експресії VEGF в ОГ становила $11,62 \pm 1,35\%$, що на 57,0% більше, ніж у ГП – $7,43 \pm 1,04\%$ ($p < 0,05$).

Оптична щільність експресії VEGF в ОГ становила $1,35 \pm 0,13$ у. о., що на 56,0% більше, ніж у ГП – $0,86 \pm 0,12$ у. о. ($p < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать про те, що експресія VEGF у міометрії при поєднаних гіперпластичних процесах матки є достовірно вищою порівняно з ізольованою лейоміомою матки.

Гормональна чутливість тканини міометрія в ОГ та ГП відрізнялася тим, що експресія рецепторів ER була вищою у 1,5 разів в ОГ порівняно з ГП ($131,96 \pm 22,31$ у. о. і $86,12 \pm 11,46$ у. о., відповідно; $p < 0,01$, $U = 30,5$), тоді як експресія рецепторів PR була, навпаки, у 2,3 рази більш вираженою в ГП, ніж в ОГ ($121,16 \pm 18,15$ у. о. і $52,68 \pm 18,12$ у. о., відповідно, $p < 0,05$, $U = 41,0$). При цьому позитивна кореляція між експресією рецепторів ER і PR спостерігалася лише в ГП ($r_s = 0,603$, $p < 0,05$), в ОГ її не було ($r_s = 0,48$, $p > 0,05$).

Вищі показники експресії рецепторів ER і зниження експресії рецепторів PR у міометрії пацієнток із поєднаними гіперпластичними процесами матки порівняно з жінками з ізольованою лейоміомою матки й

відсутність змін кількості одного виду рецепторів при зміні іншого у жінок цієї групи можуть свідчити про дисрегуляцію гормональних взаємодій при поєднаних патологічних процесах у репродуктивній системі. Окрім того, превалювання рецепторів ER в ОГ може бути опосередкованою ознакою вищого проліферативного потенціалу тканини порівняно з ГП.

Як маркер проліферативної активності клітин використовували білок Ki-67, а як маркер процесів апоптозу в тканині міометрія – протеїн p53 [28]. За результатами експресії Ki-67 і p53 в міометрії, в обох групах спостереження проліферативна та апоптотична активність клітин у тканинах була вкрай низькою і досягала лише 1,0%. В ОГ експресія Ki-67 і p53 була виявлена у 25,0% випадків; у ГП: Ki-67 – у 16,9%, p53 – у 41,8% (рис. 6). Про завершеність процесів диференціювання вивчених зразків тканин міометрія свідчить їх низька проліферативна активність, що доведено результатами експресії Ki-67. В обох групах Ki-67-позитивні клітини становили не більше 1,0% від усіх м'язових клітин. Низька апоптотична активність міометрія свідчить про стабільність клітинної популяції, що є характерним для високоспеціалізованих тканин і відсутності ушкоджувальних факторів.

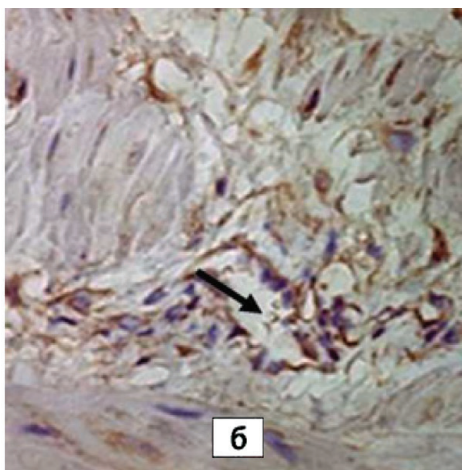
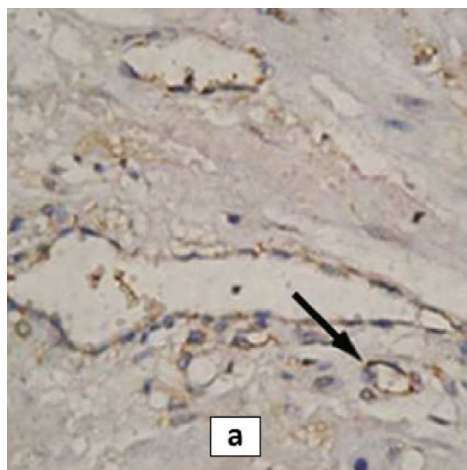


Рис. 5. Експресія VEGF в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 200$

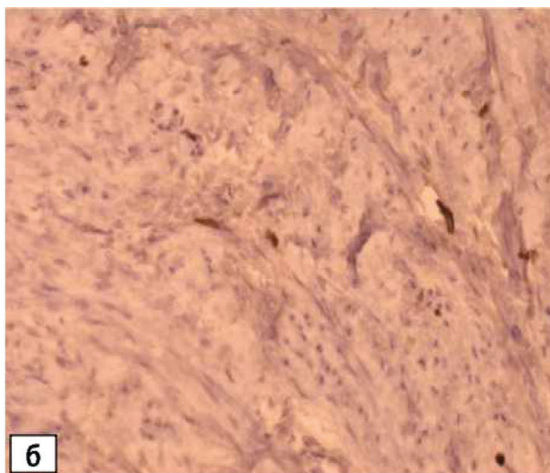
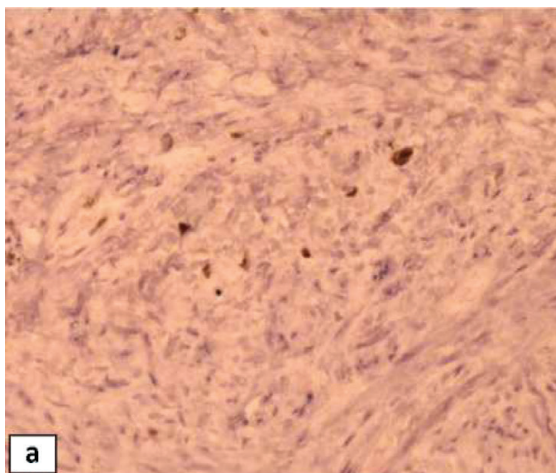


Рис. 6. Експресія Ki-67 в ОГ (а) і ГП (б). Збільшення $\times 20$

Отже, проблема діагностики й лікування доброякісних проліферативних захворювань ендо- і міометрія у жінок репродуктивного віку, особливо у разі їх поєднаного розвитку, досі не має остаточного розв'язання. Актуальність її вирішення зумовлена значною частотою цієї патології і її впливом на репродуктивну функцію та якість життя жінок репродуктивного віку [29, 30].

Результати проведеного дослідження виявили низку морфофункціональних особливостей інтактного міометрія при розвитку поєднаних гіперпластичних процесів матки порівняно із солітарною міомою матки. Тканина міометрія у пацієнок із поєднаними гіперпластичними процесами матки характеризувалася достовірно вищим рівнем експресії рецепторів ER, ніж у групі хворих із солітарною міомою матки й зниженим рівнем експресії рецепторів PR. У міометрії жінок із поєднаними гіперпластичними процесами ендо- і міометрія констатовано відсутність залежності змін кількості одного виду рецепторів від змін іншого, виявленого при ізольованих процесах. Перераховані особливості характеризують більш виражений ступінь порушень чутливості міометрія при поєднаних патологічних процесах у репродуктивній системі, що може пояснювати відсутність ефекту від гормонального лікування у цих пацієнок. Окрім того, більша кількість рецепторів ER у міометрії пацієнок ОГ може бути опосередкованою ознакою вищого проліферативного потенціалу тканини, ніж у ГП.

Також виявлено, що в ОГ відносна площа експресії CD31 була дещо більшою, ніж у ГП. Оптична щільність CD31 в ОГ, навпаки, виявилася меншою, ніж у ГП. Збільшення числа капілярів у міометрії пацієнок із поєднаними гіперпластичними процесами матки й підвищення у них оптичної щільності експресії маркера ендотеліальних клітин CD31 вказує на більшу активацію ангиогенезу при поєднаних гіперпластичних процесах матки, ніж при солітарній лейоміомі. У зв'язку з цим було проведено вивчення експресії основного маркера судинного росту – VEGF, що виявляє свої ефекти через рецептори ендотеліальних клітин, як-от VEGFR-1, VEGFR-2 (VEGF receptor-1 та -2 відповідно), нейрофілін-1 і нейрофілін-2. Експресія VEGF регулюється гіпоксією та індукуює плейотропні реакції,

що дозволяють ендотеліальним клітинам проліферувати, мігрувати й формувати судинну сітку [31]. За результатами дослідження підтверджено, що експресія VEGF та оптична щільність експресії VEGF у міометрії пацієнок із поєднаними гіперпластичними процесами також є вищими, ніж у ГП ($p < 0,05$). Подібні дані щодо ізольованих проліферативних процесів міометрія також наводять інші автори [28, 31].

Отримані результати експресії Ki-67 і p53 в міометрії вказують на низьку проліферативну й апоптотичну активність клітин у тканинах інтактного міометрія пацієнок обох груп, що є зіставним із даними інших дослідників [23].

Отже, за даними гістологічного дослідження встановлено, що архітектоніка тканин і визначені морфометричні показники в інтактних зонах міометрія у жінок із поєднаними проліферативними захворюваннями матки та солітарною лейоміомою є ідентичними ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Про активацію ангиогенезу в разі поєднаних гіперпластичних процесів матки, порівняно із солітарними лейоміомами, свідчить підвищення експресії CD31 в 1,3 раза ($p > 0,05$, $U = 50$), зменшення його оптичної щільності ($p > 0,05$, $U = 58,5$), збільшення на 57,0% відносно площі експресії VEGF ($p < 0,05$) та збільшення на 56,0% оптичної щільності експресії VEGF ($p < 0,05$).

Гормональна чутливість інтактного міометрія у жінок із поєднаними проліферативними захворюваннями матки характеризувалася підвищенням у 1,5 раза експресії рецепторів ER ($p < 0,01$, $U = 30,5$), зниженням експресії рецепторів PR у 2,3 раза ($p < 0,05$, $U = 41,0$) порівняно з пацієнтками із солітарною лейоміомою матки.

Про завершеність процесів диференціювання проаналізованих зразків тканин міометрія свідчить їх низька проліферативна й апоптотична активність, що доведено при вивченні експресії Ki-67 і p53 у жінок репродуктивного віку із солітарною лейоміомою та проліферативними захворюваннями матки.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Диндар Олена Анатоліївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: dyndar@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0440-0410

Липко Ірина Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: imostapova@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-3338-3484

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Усевич Ігор Анатолійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Никонюк Тетяна Робертівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: t.nykoniuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5813-3808

Ластовецька Лілія Дмитрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-1085-6457

Чеботарьова Антоніна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ;
тел.: (093) 833-09-55. *E-mail: doctortonya@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4365-2685

Information about the authors

Dyndar Olena A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: Dyndar@ukr.net
ORCID: 0000-0002-0440-0410

Lypko Iryna M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: imostapova@gmail.com
ORCID: 0009-0006-3338-3484

Beniuk Vasyi O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: beniukdoc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Usevych Ihor A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Nykoniuk Tetiana R. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: t.nykoniuk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5813-3808

Lastovetska Lilia D. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0002-1085-6457

Chebotarova Antonina S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 833-09-55. E-mail: doctortonya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4365-2685

ПОСИЛАННЯ

- Martins DC, Silva GMD, Pesce GB, Fernandes CAM. Assessment of the attributes of Primary Health Care with women of reproductive age. *Rev Bras Enferm.* 2022;75(3):e20210015. doi: 10.1590/0034-7167-2021-0015.
- Fuentes L, Douglas-Hall A, Geddes CE, Kavanaugh ML. Primary and reproductive healthcare access and use among reproductive aged women and female family planning patients in 3 states. *PLoS One.* 2023;18(5):e0285825. doi: 10.1371/journal.pone.0285825.
- Li B, Wang F, Chen L, Tong H. Global epidemiological characteristics of uterine fibroids. *Arch Med Sci.* 2023;19(6):1802. doi: 10.5114/aoms/171786.
- Marsh EE, Wegienka G, Williams DR. Uterine Fibroids. *JAMA.* 2024;331(17):1492-93. doi: 10.1001/jama.2024.0447.
- Lou Z, Huang Y, Li S, Luo Z, Li C, Chu K, et al. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990–2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):916. doi: 10.1186/s12889-023-15765-x.
- Görgülü FF, Okçu NT. Which imaging method is better for the differentiation of adenomyosis and uterine fibroids? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):102002. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102002.
- Fartushok TV, Smilianov V, Semenyina H, Fartushok N. Uterine Leiomyoma in women of reproductive age: A systematic review. *Wiad Lek.* 2025;78(2):415-24. doi: 10.36740/WLek/195321.
- Milewska G, Ponikwicka-Tyszk D, Bernaczyk P, Lupu O, Szamatowicz M, Sztachelska M, et al. Functional evidence for two distinct mechanisms of action of progesterone and selective progesterone receptor modulator on uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2024;122(2):341-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.046.
- Holdsworth-Carson SJ, Menkhurst E, Maybin JA, King A, Gilling JE. Cyclic processes in the uterine tubes, endometrium, myometrium, and cervix: pathways and perturbations. *Mol Hum Reprod.* 2023;29(5):gaad012. doi: 10.1093/molehr/gaad012.
- Pan J, Zhang J. Research Progress of PCNA in Reproductive System Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:2391917. doi: 10.1155/2021/2391917.
- An Z, Zheng C, Tao Y, Chen R, Shi H, Chen T, et al. Stabilizing triplet excited states for ultralong organic phosphorescence. *Nat Mater.* 2015;14(7):685-90. doi: 10.1038/nmat4259.
- Kuan KKW, Saunders PTK. Female reproductive systems: hormone dependence and receptor expression. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1390:21-39. doi: 10.1007/978-3-031-11836-4_2.
- Lee SA, Baik S, Chung SH. Functional roles of female sex hormones and their nuclear receptors in cervical cancer. *Essays Biochem.* 2021;65(6):941-50. doi: 10.1042/EBC20200175.
- Szydłowska I, Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Rył A, Starczewski A. Predictive factors of response to selective progesterone receptor modulator (Ulipristal Acetate) in the pharmacological treatment of uterine fibroids. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):798. doi: 10.3390/ijerph17030798.
- Maclean A, Tipple L, Newton E, Hapangama DK. Hormone receptor profile of ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis: A systematic review. *Hum Reprod Open.* 2025;2025(1):hoaf002. doi: 10.1093/hropen/hoaf002.
- Prendergast C, Wray S, Dungate D, Martin C, Vaida A, Brook E, et al. Investigating the role of CFTR in human and mouse myometrium. *Current research in physiology.* 2024;(7):100122. doi: 10.1016/j.crphys.2024.100122.
- Banerjee S, Xu W, Chowdhury I, Driss A, Ali M, Yang Q, et al. Human myometrial and uterine fibroid stem cell-derived organoids for intervening the pathophysiology of uterine fibroid. *Reprod Sci.* 2022;29(9):2607-19. doi: 10.1007/s43032-022-00960-9.
- Onishi K, Zhang J, Blanck JF, Singh B. A systematic review of matrix metalloproteinases as potential biomarkers for uterine fibroids. *F & S Rev.* 2022;3(4):227-41. doi: 10.1016/j.xfmr.2022.07.003.
- D'Otreppe J, Patino-García D, Piekos P, de Codd M, Manavella DD, Courtoy GE, et al. Exploring the endocrine mechanisms in adenomyosis: from pathogenesis to therapies. *Endocrines.* 2024;5(1):46-71. doi: 10.3390/endocrines5010004.
- Bourdon M, Oliveira J, Marcellin L, Santulli P, Bordonne C, Maitrot ML, et al. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles. *Hum Reprod.* 2021;36(2):349-57. doi: 10.1093/humrep/deaa307.
- Wang R, Xu S, Cui Q, Chen X, Wang X, Liu J, et al. Single-cell RNA sequencing identifies the prolactin receptor as a therapeutic target in adenomyosis. *Signal Transd Targeted Ther.* 2025;10(1):258. doi: 10.1038/s41392-025-02339-z.
- Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhraif S, Chen HY, Chiang YF, et al. Progesterone signaling and uterine fibroid pathogenesis; molecular mechanisms and potential therapeutics. *Cells.* 2023;12(8):1117. doi: 10.3390/cells12081117.
- Nishikawa S, Hayashi T, Amano Y, Yaegashi N, Abiko K, Konishi I. Characteristic of concurrent uterine lipoleiomyoma and hemangioma by algorithm of candidate biomarkers for uterine mesenchymal tumor. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2468. doi: 10.3390/diagnostics12102468.
- Gupta S, Ahuja S, Kalwaniya DS. The evolving landscape of immunohistochemistry in cervical and uterine carcinoma in gynecologic oncology: Current status and future directions. *Obstet Gynecol Sci.* 2024;67(5):449-66. doi: 10.5468/ogs.24120.
- Kearns N, Norville K, Frelinger JG. Instant Pot for antigen retrieval: a simple, safe and economical method for use in immunohistochemistry. *Biotechniques.* 2023;74(5):237-41. doi: 10.2144/btn-2022-0043.
- Moneo-Corcuera D, Viedma-Poyatos Á, Stamatakis K, Pérez-Sala D. Desmin reorganization by stimuli inducing oxidative stress and electrophiles: Role of its single cysteine residue. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(9):1703. doi: 10.3390/antiox12091703.
- Hakibilen C, Delort F, Daher MT, Joanne P, Cabet E, Cardoso O, et al. Desmin modulates muscle cell adhesion and migration. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:783724. doi: 10.3389/fcell.2022.783724.
- Guo J, Zheng J, Tong J. Potential markers to differentiate uterine leiomyosarcomas from leiomyomas. *Int J Med Sci.* 2024;21(7):1227-40. doi: 10.7150/ijms.93464.
- Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/edrv/bnab039.
- Centini G, Cannoni A, Ginetti A, Colombi I, Giorgi M, Schettini G, et al. Tailoring the diagnostic pathway for medical and surgical treatment of uterine fibroids: A narrative review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(18):2046. doi: 10.3390/diagnostics14182046.
- Stratopoulou CA, Camboni A, Donnez J, Dolmans MM. Identifying common pathogenic features in deep endometriotic nodules and uterine adenomyosis. *J Clin Med.* 2021;10(19):4585. doi: 10.3390/jcm10194585.

Стаття надійшла до редакції 08.10.2025. – Дата першого рішення 13.10.2025. – Стаття подана до друку 19.11.2025