

графии может быть рекомендовано для прогнозирования развития оптиконеуропатии зрительного нерва при псевдоэксфолиативном синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Measurement of macular ganglion cell layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer to detect paracentral scotoma in early glaucoma* / J. Lee, M. Hangai, Y. Kimura [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, N 8. – P. 2003–2012.

2. *Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma* / P. V. Le, O. Tan, V. Chopra [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, N 6. – P. 4287–4295.

3. *Позиционирование прогрессирующих структурно-функциональных изменений зрительного анализатора у пациентов с глаукомой низкого (псевдонормального) давления* / А. В.

Куроедов, В. В. Городничий, И. А. Романенко [и др.] // *Офтальмология.* – 2009. – № 3. – С. 4–10.

4. *Тахчиди Х. П.* Клинико-морфологические признаки начальных глазных проявлений псевдоэксфолиативного синдрома / Х. П. Тахчиди, В. В. Агафонова, М. С. Франковска-Герлак // *Офтальмохирургия.* – 2011. – № 1. – С. 54–59.

5. *Мачехин В. А.* Анализ диска зрительного нерва на уровне современных технологий / В. А. Мачехин // *Клиническая офтальмология. Глаукома.* – 2011. – № 1. – С. 14–19.

REFERENCES

1. Lee J., Hangai M., Kimura Y., Takayama K., Kee C., Yoshimura N. *Measurement of macular ganglion cell layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer to detect paracentral scotoma in early glaucoma.* *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (8): 2003-2012.

2. Le P.V., Tan O., Chopra V., Francis B.A., Ragab O., Varma R., Huang D. *Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (6): 4287-4295.

3. Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Romanenko I.A., Ogorodnikova V.Yu., Kopeleva N.A. *Location of progressive structural and functional changes in normal tension glaucoma patients.* *Ophthalmologiya* 2009; 3: 4-10.

4. Takhchidi K.P., Agafonova V.V., Frankovska-Gierlak M.S., Barinov E.F., Shatskikh A.V., Sulaeva O.N., Uzunyan Dz.G., Kerimova R.S., Gritsenko O.A. *Clinical morphological symptoms of initial ocular manifestations of pseudoexfoliative syndrome.* *Ophthalmokirurgiya* 2011; 1: 54-59.

5. Machehin V.A. *Modern techniques in the analysis of the disc of the optic nerve.* *Klinicheskaya oftalmologiya. Glaukoma* 2011; 1: 14-19.

Поступила 23.08.2013

УДК 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

З. В. Чумак, О. О. Зелінський, М. В. Шаповал, М. С. Істерін

ЭКСПРЕСИЯ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА ТА ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ СТАНАХ І АДЕНОКАРЦИНОМІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

Одеський міський центр з проблем клімактерію, Одеса, Україна

УДК 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

З. В. Чумак, А. А. Зелинский, Н. В. Шаповал, Н. С. Истерин

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Одесский городской центр по проблемам климактерия, Одесса, Украина

Изучена экспрессия белков p53, bcl-2, Ki67 в эндометрии 57 женщин с гиперпластическими процессами и аденокарциномой и у 14 — с двухфазным менструальным циклом. Выявлено значительное увеличение уровней протеинов p53, bcl-2 и Ki67 при комплексной гиперплазии эндометрия с атипией, что свидетельствует о преобладании нарушения процессов апоптоза над пролиферацией и можно расценивать как пусковой фактор в развитии клеточной атипии. При аденокарциноме было установлено прогрессирование экспрессии белка Ki67 при относительном снижении протеинов p53, bcl-2, что требует дальнейших исследований для интерпретации результатов.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, апоптоз, иммуногистохимия, p53, bcl-2, Ki67.

UDC 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

Z. V. Chumak, O. O. Zelinsky, M. V. Shapoval, M. S. Isterin

APOPTOSIS AND PROLIFERATION MARKERS EXPRESSION IN ENDOMETRIUM AT HYPERPLASIA AND ADENOCARCINOMA CONDITIONS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

The Odessa Municipal Center on Climacteric Problems, Odessa, Ukraine

Objective: studying of development and distribution of apoptosis markers p53, bcl-2 and proliferation Ki67 in endometrium at hyperplasia processes and definition of their importance in future therapeutic or surgical management.



Materials and methods. It was done histologic and immunohistochemical investigation of endometrium at 71 women. The main group consisted of 57 women with hyperplasia of endometrium and adenocarcinoma (11 — simple hyperplasia without atypia, 18 — complex hyperplasia without atypia, 15 — complex hyperplasia with atypia, 8 — adenocarcinoma), the control group consists of 14 patients with morphological unchanged endometrium (proliferation stage — n=6, secretion stage — n=8). Using immunohistochemical methods we defined apoptosis markers expression — p53, bcl-2 and proliferation markers Ki67 in epithelial and stromal endometrium cells.

Results and discussion. We have defined that expression of apoptosis markers p53 and bcl-2 in epithelial cells was increased at complex atypical hyperplasia. We have observed all these changes with the tendency to proliferation marker Ki67 increasing, that indicates changes in process of apoptosis and proliferation correlation in atypia process development.

Conclusions. Choosing therapeutic or surgical management we have to know the histological condition of endometrium especially the intensity and the stage of protein p53, bcl-2 and Ki67 expression.

Key words: endometrial hyperplasia, apoptosis, immunohistochemistry, p53, bcl-2, Ki67.

Вступ

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), за даними різних публікацій, становлять від 5 до 55 % захворюваності в популяції [1; 6; 13]. Така варіабельність показників залежить від віку, екологічних, медико-соціальних проблем охорони здоров'я в різних країнах, факторів, що провокують розвиток онкологічних захворювань, особливо ендокринної регуляції та ятрогенних чинників [3; 16]. Найчастішою клінічною маніфестацією проліферативних процесів ендометрія є кровотечі, що нерідко призводять до госпіталізації [2; 9]. За даними дослідників (Г. Е. Чернуха, 2011), ефективність терапії після гістологічно верифікованого діагнозу потребує оптимізації й удосконалення тактики. Для обґрунтування вибору тактики лікування ГПЕ слід враховувати: вік, репродуктивні плани, ступінь прояву активності гіперплазії, а також її масивність, перспективи малігнізації. Відомо, що гіперплазія належить до гетерогенної групи залозистої проліферації, а деякі її форми є попередниками карциноми [4; 7; 11].

У розвитку проліферативних процесів ендометрія у більшості випадків провідна роль відводиться незбалансованій естрогенній стимуляції. Проте гістогенетичні механізми їх розвитку, за даними С. Amalinei et al. (2011), остаточно не вивчені. Важливе значення у регулюванні об'єму (кількості) клітин

у залозистих, стромальних тканинних структурах відводиться процесам проліферації й апоптозу [5; 8]. Одним із найбільш розповсюджених способів дослідження даного механізму є імуногістохімічні методи з їх можливостями адекватної оцінки та візуалізації результатів реакції антиген-антитіло шляхом розподілення в просторі сигналу забарвлення в мембранах, цитоплазмі, ядрах та інших структурних елементах клітини [12; 20].

Проліферативна активність клітин — це провідний фактор у розвитку їх злоякісної трансформації і в подальшому в поведінці пухлини [8; 16]. Вивчення маркерів проліферації й апоптозу в експериментальних і клінічних дослідженнях набули досить широкого застосування в діагностиці різних передпухлинних процесів [5], ступеня інвазії [11], а також стадії агресивності росту пухлини [14].

Останнім часом знову пильну увагу дослідників привертає вивчення процесів апоптозу і проліферації стосовно ГПЕ, метою яких є визначення прогнозу та перспективи малігнізації ендометріальної тканини [3; 15; 17].

Одним із найбільш розповсюджених маркерів проліферації є Ki67 — антиген, який експресується практично в усіх фазах мітотичного циклу (G_1 , S, G_2 , M, крім G_0). Рівень його показників може свідчити про величину проліферативного пулу [10]. Існує припущення, що про-

ліферативна активність клітин, у цілому, прямо корелює зі ступенем гістологічної злоякісності, метастазуванням і ступенем інвазії пухлини [14].

3-поміж маркерів апоптозу широко вивчається значення білка p53, біологічна роль якого стосується забезпечення «підкорення» кожної окремої клітини інтересам організму в цілому, при якому ушкоджені та неповноцінні клітини самостійно приймають рішення про свою загибель [8]. У результаті такої стратегії p53 забезпечує генетичну однорідність клітин і запобігає селекції клітин, що мають ростові або інші переваги [15]. Втрата функції гена p53 і його протеїну простежується при злоякісних захворюваннях, а його нестача незмінно призводить до розвитку пухлин. Вивчення функції білка p53 дозволяє розробляти не лише нові підходи до лікування онкологічних захворювань, але й визначати стратегію профілактики деяких патологічних станів, включаючи заходи щодо сповільнення процесів старіння [18; 19].

У літературі трапляються повідомлення щодо вивчення гена *Bcl-2* та його протеїну bcl-2 як антиапоптозного фактора [3], внаслідок активації яких можуть виникати процеси нагромадження генетичних порушень [15].

При вивченні процесів проліферації й апоптозу з використанням маркерів Ki67, p53 і bcl-2 в ендометрії отримані попередні результати, що мають



досить мозаїчний і в багатьох випадках суперечливий характер, передусім стосовно перспективи оцінки ендометріальної гіперплазії.

Мета дослідження — виявлення й розподілення маркерів апоптозу p53, bcl-2 і проліферації Ki67 в ендометрії при гіперпластичних процесах і визначення їх значення в прогнозі та виборі стратегії у подальшій терапевтичній або хірургічній тактиці.

Матеріали та методи дослідження

Вік жінок, які взяли участь у дослідженні, знаходився в межах від 36 до 57 років і в середньому становив (47,2±4,7) року.

У групу обстеження увійшли 71 пацієнтка, із яких у 57, за даними гістологічного дослідження тканини ендометрія, було виявлено гіперпластичний процес. Паралельно вивчали ендометрій у 14 жінок, отриманий у процесі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій з двофазним менструальним циклом (контрольна група).

У процесі обстеження жінок використовували дані анамнезу, результатів клініко-лабораторного обстеження, ехографії (УЗД апаратом Toshiba Hario з трансвагінальним датчиком частотою 6,5 МГц), гістологічного дослідження зразків ендометрія з подальшим оцінюванням експресії маркерів p53, bcl-2, Ki67.

Методика дослідження: отриманий матеріал фіксували в 10 % нейтральному забуференому формаліні згідно з загальноприйнятою методикою, готовий матеріал заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи готували на мікротомі HESTION ERM3100 (Японія) завтовшки 4–5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксилином й еозином. Фоторегістрацію препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа N306 (Японія) з цифровою фотокамерою DM800 (Японія).

Під час імуногістохімічного дослідження блоків орієнтувалися на результати дослідження препаратів, забарвлених гематоксилин-еозином. Зрізи завтовшки 3–4 мкм наклеювали на чисте тонке предметне скло, потім проводили імуногістохімічні реакції з антитілами.

Імуногістохімічні реакції: 1) демаскування антигенів; 2) інгібування ендогенної пероксидази; 3) обробка нормальною (неспецифічною) сироваткою; 4) вибір і розведення антитіл; 5) промивання; 6) візуалізація результатів реакції за допомогою хромогену. Як первинні специфічні використовували антитіла: до bcl-2 (DAKO, Німеччина), до Ki67 (DAKO, Німеччина), до p53 (DAKO, Німеччина). Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали для bcl-2 у плюсах за інтенсивністю коричневого забарвлення. Оцінювання експресії p53, Ki67 здійснювалося шляхом підрахунку відсотка забарвлених ядер на 100 клітин. Інтенсивність забарвлення оцінювали в балах: (0) — відсутність забарвлення, (+) — слабе забарвлення, (++) — помірне забарвлення, (+++) — сильне забарвлення.

Результати дослідження надавали статистичній обробці за допомогою варіаційної статистики з критерієм Стьюдента з використанням стандартних комп'ютерних систем.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічними проявами для обстеження були наявність

ехографічних ознак гіперплазії ендометрія в 23 (40,4 %) випадках і (або) порушення менструального циклу (мено- або метрорагії) — у 34 (59,6 %) випадках.

Для диференціації гіперпластичних процесів ендометрія використана класифікація, розроблена субкомітетом з тіла матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів і затверджена BOOЗ (1994), яка містить: просту неатипову гіперплазію, комплексну неатипову гіперплазію, просту атипову гіперплазію, комплексну атипову гіперплазію, аденокарциному. Згідно з вищезазначеною класифікацією, жінки були розділені на групи: I група — 11 жінок із простою неатиповою гіперплазією, II група — 18 пацієнток із комплексною неатиповою гіперплазією, III група — 15 жінок із комплексною атиповою гіперплазією, IV група — 8 жінок з аденокарциномою. Група контролю (V) складалася з 14 жінок із морфологічно незмінним ендометрієм (стадія проліферації — 6 хворих, стадія секреції — 8 пацієнток).

Результати досліджень оцінки експресії білків p53 і Ki67 наведені в табл. 1.

За результатами проведених досліджень, у II групі виявлено появу експресії протеїну p53 переважно в ядрах епітеліальних клітин і дещо менше — у стромальних клітинах ендометрія. При появі атипії клітин (III група) виявляється посилення експресії рівня p53 в основному від 33 до 85 % клі-

Таблиця 1

Експресія білків p53 і Ki67 в епітеліальних і стромальних клітинах ендометрія, %

Група	p53		Ki67	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
I, n=11	0	0	6,34±2,32	1,05±1,43
II, n=18	8,35±1,34	2,34±1,06	9,31±2,05	2,04±1,08
III, n=15	56,60±2,05	27,94±1,07	14,70±2,85	5,81±2,31
IV, n=8	43,80±2,39	21,40±3,13	45,81±3,01	8,43±2,98
V, n=14	0	0	2,01±1,05	1,01±0,03



тин епітелію і від 12 до 33 % клітин строми, що в середньому становило $(56,60 \pm 1,05)$ і $(27,94 \pm 1,07)$ % відповідно. Цікавими виявилися дані досліджень у IV групі, показники у якій були нижчі, ніж у III групі. У препаратах з аденокарциномою ендометрія було виявлено експресію білка p53 в ядрах епітеліальних клітин від 25 до 60 %, а в стромальних клітинах — від 12 до 38 %, що в середньому дорівнювало $(43,80 \pm 2,39)$ % у клітинах епітелія і $(21,40 \pm 3,13)$ % — у клітинах строми. При простій неатиповій гіперплазії ендометрія (I група), як і в незміненому ендометрії, стадії проліферації й секреції (V група) експресії p53 виявлено не було.

Відомо, що білок p53 як продукт немутованого гена p53 зберігається не більше 20 хв у тканинах і в подальшому швидко деградує в протеосомах, внаслідок чого визначення його в клітинах тканин у подальшому вкрай важке [8]. У зв'язку з цим виявлення даного протеїну за допомогою імуногістохімічних методів практично неможливе. Водночас мутації гена p53 приводять до появи довгоживучого, але функціонально неактивного протеїну p53 з періодом напіврозпаду до 24 год. Виявлення його експресії свідчить про появу у клітини здатності ухилятися від апоптозу [19].

Появу експресії білка p53 при комплексній гіперплазії з атипією й аденокарциномі продемонстровано на рис. 1, 2.

На думку дослідників (П. М. Чумаков, 2007), активність p53 може зовсім бути відсутньою лише в стані цілковитого спокою, що практично виключається в умовах функціонуючого організму. Навіть тимчасова незбалансованість у процесі фізіологічних навантажень може індукувати ті або інші зміни рівня p53 [8].

Результати проведених нами досліджень збігаються з думкою Т. Soussi et al. (2000),

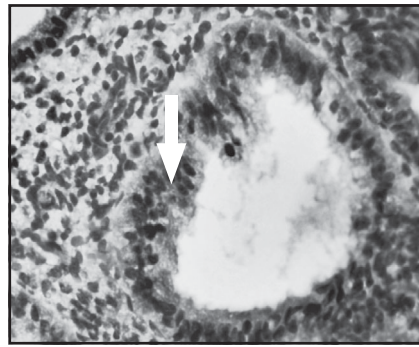


Рис. 1. Комплексна атипична гіперплазія ендометрія. Експресія p53 (++) від 3 до 15 %. $\times 40$

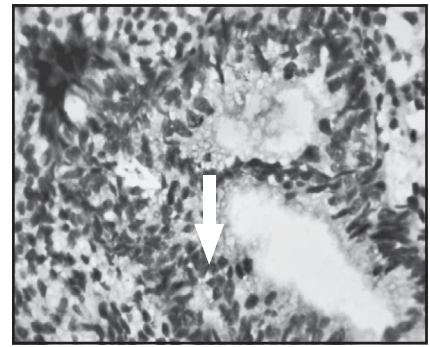


Рис. 2. Високодиференційована аденокарцинома. Експресія p53 (+++) від 23 до 67 %. $\times 40$

які припускають, що імуногістохімічна позитивна реакція повністю залежить від наявності мутантного типу p53, а мутантна форма білка p53 не здатна виконувати своїх функцій, у результаті чого поділ клітин стає некерованим процесом. Мутація p53 може як ініціювати канцерогенез або визначати його початкові етапи, так і виникати в процесі росту пухлини, забезпечуючи її нові агресивні властивості [8; 19].

Оцінка рівня експресії білка Ki67 (див. табл. 1) як маркера проліферації показала, що порівняно з контрольною групою при простій неатиповій гіперплазії виявлено його відносно низьку проліферативну активність як у клітинах епітелію, так і в стромі — $(6,34 \pm 0,01)$ і $(1,05 \pm 0,03)$ % відповідно. При комплексній неатиповій гіперплазії, комплексній гіперплазії з атипією й аденокарциномі спостерігалось зростання проліферативної активності залежно від ступеня прогресування гіперпластичного процесу. Слід зазначити, що експресія Ki67 у гіперплазованому ендометрії в усіх випадках характеризувалася вираженою осередкованістю.

Експресія протеїну Ki67 у тканині ендометрія показана на рис. 3 і 4.

Як маркер апоптозу разом з p53 досить активно вивчається протеїн bcl-2. Результати експресії клітинами ендометрія даного білка наводяться на рис. 5.

У процесі вивчення експресії білка bcl-2 в епітелії та стромі жінок V групи було встановлено, що в проліферативному ендометрії виявлено його помірне забарвлення (++) у 4 (66,7 %) випадках, слабке (+) — у 2 (33,3 %). У секреторному ендометрії у 2 (14,3 %) випадках експресії даного білка не було виявлено взагалі (0), в 1 жінки інтенсивність забарв-

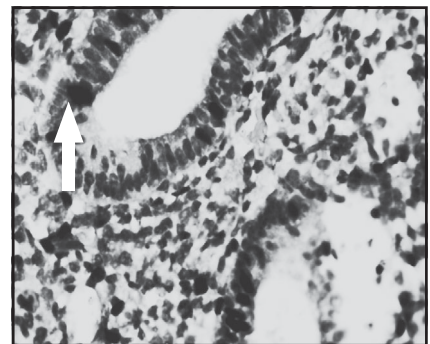


Рис. 3. Комплексна неатипична гіперплазія. Експресія маркера Ki67 від 15 до 23 %. $\times 40$

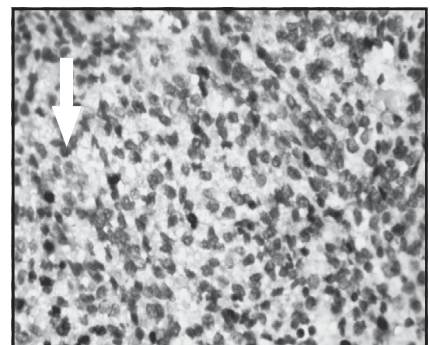


Рис. 4. Комплексна атипична гіперплазія. Експресія Ki67 в стромальних клітинах від 27 до 39 %. $\times 40$



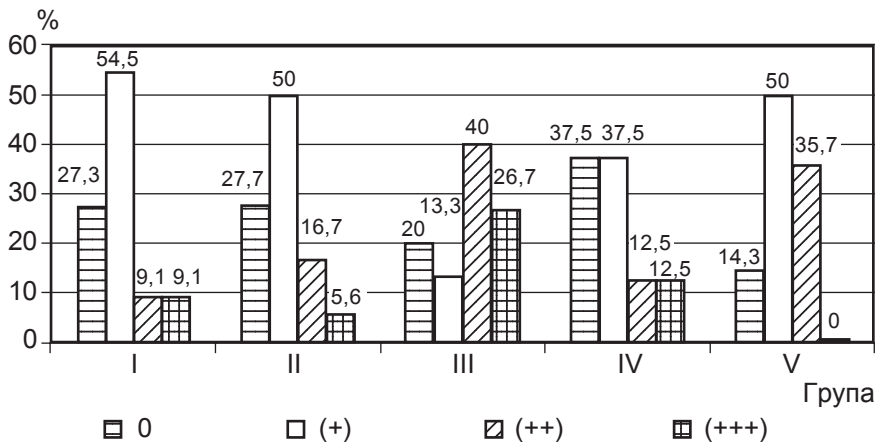


Рис. 5. Експресія білка bcl-2 в ендометрії жінок груп обстеження, %

лення була помірною (++) , а у 5 (62,5 %) — слабкою (+) , що можна розцінювати як свідчення підвищення процесів апоптозу в секреторну фазу.

У I групі в 9,1 % випадків експресія bcl-2 протеїну була з максимальним забарвленням (+++) і виявлялася, в основному, в епітелії залоз. У стромальних клітинах даного показника практично не було виявлено. У 9,1 % жінок I групи була встановлена помірна інтенсивність забарвлення (++) в епітелії клітин ендометрія, у 54,5 % констатовано слабе забарвлення (+) і в 27,3 % — відсутність забарвлення. Аналогічна гетерогенність експресії виявлена при дослідженні зразків ендометрія у II групі: у 5,6 % жінок — сильне забарвлення (+++), у 16,7 % — помірне (++) , у 50 % — слабе (+) і відсутність забарвлення (0) — у 27,7 %.

У пацієнток III групи, як і в I та II групах, експресію протеїну bcl-2 було виявлено лише в епітелії залоз, у стромальних клітинах даний показник нами майже не визначався. Встановлено, що у 26,7 % експресія даного білка була сильна (+++), у 40 % — помірна (++) , у 13,3 % — слабка (+) , а у 20 % жінок даної групи експресію маркера bcl-2 нами не було виявлено (0).

Під час дослідження препаратів з аденокарциномою ендометрія протеїн bcl-2 не ви-

явлено лише в одному випадку (0), у 12,5 % спостерігалася слабка інтенсивність забарвлення (+), у 37,5 % — помірна (++) , а у 37,5 % — констатовано сильну інтенсивність забарвлення (+++).

Експресія білка bcl-2 у тканині ендометрія наводиться на рис. 6 і 7.

Таким чином, отримані результати дають можливість припустити, що експресія білка bcl-2 у тканині ендометрія змінюється залежно від фази менструального циклу та від ступеня прогресування патологічного процесу. Зміни в експресії протеїну починають простежуватися вже при комплексній гіперплазії без атипії, суттєві — при комплексній гіперплазії з ознаками атипії й незначно нижчі — при аденокарциномі з прогресуванням збільшення інтенсивності забарвлення, що дозволяє припустити наявність

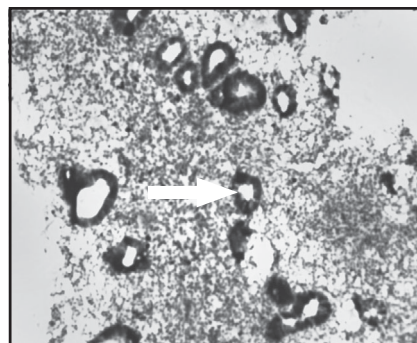


Рис. 6. Комплексна атипова гіперплазія. Експресія bcl-2 (++) . × 10

порушень механізмів апоптозу вже при атиповій комплексній гіперплазії.

Висока експресія даного білка в ендометрії у стадії проліферації та при гіперпластичному процесі без ознак атипії також була встановлена в роботах А. Л. Чернышовой и др. (2003). Зниження виявлення bcl-2 при гіперплазії з атипєю й суттєве при аденокарциномі виявлено в дослідженнях А. Mourtzikou et al. (2012).

Отже, експресія протеїну bcl-2 може бути використана в диференційній діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія.

Висновки

Проста неатипова гіперплазія характеризується відсутністю в ендометрії білків p53, bcl-2, рівень Ki67 незначно підвищений переважно в епітеліальних клітинах, що свідчить про перевагу процесів проліферації й відсутність порушень процесів апоптозу.

Комплексна неатипова гіперплазія характеризується появою в клітинах ендометрія білків p53 і bcl-2, які проявляються слабким забарвленням, більш інтенсивним підвищенням протеїну Ki67, що характеризує підвищення проліферативних процесів і приєднання порушень процесів запрограмованої загибелі клітин.

При комплексній атиповій гіперплазії для клітин ендометрія характерне значне збіль-

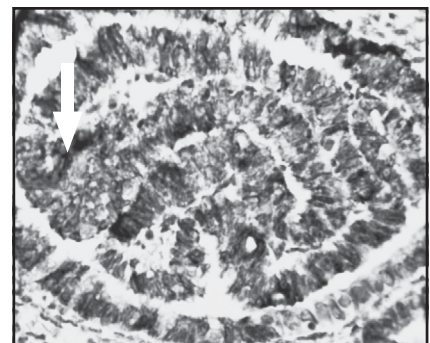


Рис. 7. Комплексна атипова гіперплазія. Експресія bcl-2 (+++) . × 40

шення білка p53 зі значним підсиленням інтенсивності забарвлення білка bcl-2, а також підвищення рівня протеїну Ki67, що свідчить про порушення процесів апоптозу в ендометрії і можна розцінювати як пусковий механізм у розвитку атипії клітин. Дані зміни слід враховувати під час вибору тактики й об'єму хірургічного лікування.

У жінок з аденокарциномою ендометрія в клітинах простежується тенденція до незначного зниження рівнів білків p53 і bcl-2 при збереженні тенденції до підвищення білка Ki67, що потребує проведення подальших досліджень для наступних інтерпретацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев. – М. : Димитрейд График Групп, 2007. – 216 с.
2. Гребенникова Э. К. Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска пролиферативных процессов эндометрия / Э. К. Гребенникова, В. Б. Цхай, А. И. Пашов // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – № 2 (49). – С. 3–7.
3. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриальной карциноме / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, О. В. Бурменская [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 1. – С. 63–69.
4. Информативность некоторых показателей эндокринного гомеостаза в формировании групп риска по развитию рака эндометрия / Ю. С. Сидоренко, Э. А. Шурыгина, О. Г. Шишкина [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2012. – № 1. – С. 83–87.
5. Миома матки у молодых молодого возраста: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2010. – № 1. – С. 16–20.
6. Унанян А. Л. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте // А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – № 2. – С. 18–24.
7. Фролова И. И. Факторы риска рака эндометрия / И. И. Фролова // *Вопросы гинекологии, акушерства*

и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 57–66.

8. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // *Успехи биологической химии*. – 2007. – Т. 47. – С. 3–52.

9. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2011. – № 3. – С. 10–15.

10. Changes in cell proliferation, but not in vascularisation are characteristic for human endometrium in different reproductive failures — a pilot study / A. Germeyer, M. von Wolff, Y. Jauckus [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 67.

11. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and histopathological prognostic parameters / Sidonia Catalina Stoian, Cristiana Simioescu, Cl. Margaritescu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 631–636.

12. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium / C. Amalinei, C. Cianga, R. Balan [et al.] // *Ann. Anat.* – 2011. – Vol. 193 (1). – P. 43–45.

13. Obeidat B. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? / B. Obeidat, A. Mohdaseb, I. Mataka // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 279, N 4. – P. 489–492.

14. PCNA and Ki67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy / F. Abike, O. L. Tapisiz, S. Zergeroglu [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2011. – 32 (1). – P. 77–80.

15. Preoperative evaluation of p53 and bcl-2 over expression in clinical stage 1 endometrial carcinoma and their correlation with surgico-pathological data and prognosis of patients / Emad A. Fyallah, Reda A. Hemida, Kamal I. Anwar [et al.] // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – N 1. – P. 55–63.

16. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history / M. Epplein, S. D. Reed, L. F. Voigt [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168, N 6. – P. 563–570.

17. Schmitt C. A. Apoptosis and therapy / C. A. Schmitt, S. W. Love // *G Path.* – 1999. – Vol. 187. – P. 127–137.

18. Soussi T. p53 Antibodies in the sera of patients with various types of

cancer : a review / T. Soussi // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 1777–1788.

19. Soussi T. p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and carcinogenesis / T. Soussi, K. Dehouche, C. Beroud // *Hum Mutat.* – 2000. – Vol. 15. – P. 105–113.

20. The use of an immunocytochemical double-labeling staining can display the distribution of Bcl-2/Ki67 cells in endometrial adenocarcinomas as well as in normal endometrium / A. Mourtzikou, K. Kosmas, A. Marouga [et al.] // *Clin Lab.* – 2012. – N 58 (1/2). – P. 133–144.

REFERENCES

1. Ashtrafyan L.A., Kiseiyov V.I. Tumours of reproductive organs (etiology and pathogenesis). M., Dimitrade Grafik Group, 2007, 216 p.
2. Grebennikova E.K., Tskhai V.B., Pashov A.I. Problems of etiology, pathogenesis and factors of risk of proliferative processes of the endometrium. *Mat' i ditya v Kuzbasse* 2012; 2 (49): 3-7.
3. Tchernukha G.Ye., Dumanovskaya M.R., Burmenskaya O.V. et al. Expression of genes which regulate apoptosis with different types of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Akusherstvo i ginekologia* 2013; 1: 63-69.
4. Sidorenko Yu.S., Shurygina E.A., Shishkina O.G. et al. Informational value of some parameters of endocrine homeostasis in formation of the risk group on endometrial cancer development. *Opukholi zhenskoi reproductivnoi sistemy* 2012; 1: 83-87.
5. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Kogan Ye.A. et al. Uterine myoma in young patients: clinical and pathogenetic peculiarities. *Akusherstvo, ginekologia i reproduksia* 2010; 1: 16-20.
6. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan Ye.A. Prognosis of uterine cancer in women with endometrial hyperplasia at pre-menopausal age. *Akusherstvo, ginekologia i reproduksia* 2012; 2: 18-24.
7. Frolova I.I. Factors of risk of endometrial cancer. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9 (1): 57-66.
8. Tchumakov P.M. Protein p53 and its universal function in the multi-cellular. *Uspekhi biologicheskoi khimii* 2007; 47: 3-52.
9. Sheshukova N.A., Makarov I.O., Ovsyannikova T.V. Endometrial hyperplasia: peculiarities of proliferative activity in combination with chronic endometritis. *Akusherstvo, ginekologia i reproduksia* 2011; 3: 10-15.
10. Germeyer A., von Wolff M., Jauckus Y. et al. Changes in cell pro-



liferation, but not in vascularisation are characteristic for human endometrium in different reproductive failures — a pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010 8: 67.

11. Sidonia Catalina Stoian, Cris-tiana Simioescu, Cl. Margaritescu et al. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and his-topathological prognostic parameters. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52 (2): 631-636.

12. Amalinei C., Cianga C., Balan R. et al. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosid related molecules, and ge-latinases in non-neoplastic and neo-plastic endometrium. *Ann. Anat* 2011; 193 (1): 43-45.

13. Obeidat B., Mohtaseb A., Mata-ka I. The diagnosis of endometrial hy-perplasia on curettage: how reliable is

it? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 279 (4): 489-492.

14. Abike F., Tapisiz O.L., Zerger-oglu S. et al. PCNA and Ki67 in en-dometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol* 2011 32 (1): 77-80.

15. Emad A. Fyallah, Reda A. Hemida, Kamal I. Anwar et al. Preop-erative evaluation of p53 and bcl-2 over expression in clinical stage 1 en-dometrial carcinoma and their corre-lation with surgico-pathological data and prognosis of patients. *Open Jour-nal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 1: 55-63.

16. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F. et al. Risk of complex and atypi-cal endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and repro-ductive history. *Am. J. Epidemiol* 2008; 168 (6): 563-570.

17. Schmitt C.A., Love S.W. Apop-tosis and therapy. *G Path* 1999; 187: 127-137.

18. Soussi T. p53 Antibodies in the sera of patients with various types of cancer : a review. *Cancer Res* 2000; 60: 1777-1788.

19. Soussi T., Dehouche K., Ber-oud C. p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and carcinogenesis. *Hum Mutat* 2000; 15 P.105-113.

20. Mourtzikou A., Kosmas K., Ma-rouga A. et al. The use of an immuno-cytochemical double-labeling staining can display the distribution of Bcl/2Ki67 cells in endometrial adenocarcinomas as well as in normal endometrium. *Clin Lab* 2012; 58 (1/2) P.133-144.

Надійшла 5.09.2013

УДК 616-071+616.211-002+616.21

Е. А. Демидова

ДЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ: ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-071+616.211-002+616.21

Е. А. Демидова

ДЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ: ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Пациентам выполняли конусно-лучевую томографию зубочелюстной системы и панорамную зонографию (ортопантограмма, снимок височно-нижнечелюстных суставов). Обследования выполнены на конусно-лучевом томографе PaxZenith 3D фирмы "Vatech". Использовались основные методики конусно-лучевой томографии: двух челюстей в окклюзии, средней зоны лица, придаточных пазух носа, височной кости. Исследования проводились на этапе планирования, послеоперационного контроля дентальной имплантации в течение реабилитационного периода. Важными анатомическими образованиями при планировании дентальной имплантации являются нижнечелюстной канал, полость носа и полость гайморовой пазухи. Описаны результаты использования конусно-лучевой томографии и панорамной зонографии при планировании и послеоперационном контроле результатов дентальной имплантации. Показаны преимущества каждого рентгенологического метода. Обоснована перспективность комбинации конусно-лучевой томографии и панорамной зонографии в практике дентальной имплантации.

Ключевые слова: дентальная имплантация, вторичная адентия, конусно-лучевая томография, панорамная зонография.

UDC 616-071+616.211-002+616.21

Ye. A. Demidova

DENTAL IMPLANTATION IN SECONDARY ADENTIA: X-RAY DIAGNOSTICS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Materials and methods. Patients were performed cone-beam tomography and panoramic dental systems. Surveys were carried out on cone beam tomography PaxZenith 3D firm "Vatech". Main methods used cone-beam tomography: two jaws in occlusion of the midface, sinuses, temporal bone. The studies were conducted at the planning stage, postoperative monitoring of dental implantation, during the rehabilitation period. The important anatomical structures in the planning of dental implants are the mandibular canal, nasal cavity and the maxillary sinus cavity.

Results. There were examined 80 patients and divided into three groups. The first group (25 patients) were carried out planning of surgical interventions and post-operative monitoring only on the basis of panoramic zonography data. In the second group (25 patients) there the data were evaluated using 3D cone-beam computed tomography and panoramic zonography. The third group (30 patients) — planning and monitoring of dental implant surgery was carried out using only the cone-beam tomography. The first group of patients had incorrect placement of implants (5 persons). The main causes of

