

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**БУТАКОВА МАРІАННА АНАТОЛІВНА**

УДК 618-006.2/.55-055.26-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДОБРОЯКІСНИМИ ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ  
ПУХЛИНАМИ ЯСЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Одеса – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Гладчук Ігор Зіновійович,**  
Одеський національний медичний університет  
МОЗ України, завідувач кафедри акушерства  
та гінекології, м. Одеса

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Свінціцький Валентин Станіславович,**  
Національний інститут раку МОЗ України,  
завідувач науково-дослідного відділення  
онкогінекології, м. Київ

доктор медичних наук, професор  
**Бойчук Алла Володимирівна,**  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
завідувач кафедри акушерства та гінекології ННІ ПО,  
м. Тернопіль

Захист відбудеться «29» квітня 2021 р. о 12.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «29» березня 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02  
д. мед. н., професор

Т. В. Стоєва

Підписано до друку 23.03.2021. Формат 60x84/16.

Папір \_\_\_\_ Друк \_\_\_\_

Обл.-вид. арк. 0,9. Тираж 100. Зам. \_\_\_\_

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Утворення яєчників є патологією, що часто зустрічається і становить 19–25 % усіх пухлин жіночих статевих органів. Вони можуть бути виявлені або ідентифіковані як у симптомних, так і безсимптомних пацієнток. Більшість утворень яєчників є доброякісними (Naik P. S. et al., 2015). Епітеліальні пухлини яєчників (70–80 %) становлять 73–90 % усіх пухлин яєчників (el Din A. A. G. et al., 2015; Zhang Y. et al., 2020) і представлені гетерогенною групою новоутворень, які розрізняються за епідеміологією, генетичними факторами ризику, передраковим станом і клінічною поведінкою (Свінціцький В. С., Єгоров М.Ю., 2018; Kim I., 2019). Серед них найчастіше трапляються епітеліальні пухлини у вигляді серозних, муцинозних та ендометріюїдних цистаденом (Lertkhachonsuk A. A. et al., 2020).

Важливим питанням для розгляду менеджменту оваріальних утворень є те, що більшість з них – доброякісні, і лише невелика частина є пограничними або злоякісними. Передопераційне встановлення гістоструктури утворень яєчників є діагностичним викликом; воно має велике значення для того, щоб спланувати адекватні лікувальні процедури і надати можливість впливати на менеджмент пацієнтки. Рання диференційна діагностика передбачуваної гістоструктури кістозних доброякісних і злоякісних пухлин яєчників важка, тому що досі не існує специфічних діагностичних тестів, які дозволяють ідентифікувати малігнізовані утворення (Meys E. M. J. et al., 2017; Quaranta M. et al., 2020). Основними причинами діагностичних помилок є тривале спостереження за хворими з невеликими кістозними утвореннями яєчників, безуспішне протизапальне лікування при збільшенні придатків матки. Частота передопераційних помилок для всіх утворень яєчників становить 1,2 %, з них: для злоякісних – від 25 до 51 %, для доброякісних – від 3 до 31,3 %; для кіст – від 30,9 до 45,6 % (Wasnik A. P. et al., 2013; Dimova J. et al., 2020). Тому потрібне подальше удосконалення діагностики доброякісних утворень яєчників з використанням сучасних технологій.

Збереження яєчника у пацієнток репродуктивного віку з епітеліальними пухлинами є не тільки запорукою повноцінної якості життя, але й успішної реалізації генеративної функції. Епітеліальні пухлини розвиваються на тлі гормональної, оксидантної та нітрозативної дизрегуляції та дисфункції відновлення ДНК (Маркін Л. Б., Бойчук А. В. і співавт., 2016; Falfushynska H. I. et al., 2015; Forstner R. et al., 2017; Herrero C. et al., 2020). Однак ці питання при доброякісних цистаденомах є мало вивченими. У той же час дизрегуляція основних систем саногенезу, навіть після видалення утворень, може порушувати процеси фертилізації і призводити до ненастання або невиношування вагітності.

Незважаючи на досить докладну вивченість новоутворень яєчників, чинники походження доброякісних пухлин яєчників залишаються мало вивченими. Одним з найбільш важливих напрямів біомедичних досліджень у цій галузі є з'ясування молекулярних механізмів, що регулюють проліферацію

й апоптоз клітин, тому що порушення цих процесів веде до посилення швидкості клітинного росту і зниження диференціювання, характерного для пухлинних клітин.

Необхідна розробка патогенетично обґрунтованої схеми комплексного лікування у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників, спрямована на відновлення репродуктивної функції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету та є фрагментом теми «Оптимізація діагностичних та лікувальних заходів при захворюваннях репродуктивної системи жінки з урахуванням патогенетичних молекулярно-генетичних механізмів» (№ держреєстрації 0107U011173). Автор була співвиконавцем теми.

**Мета дослідження.** Підвищити кількість випадків настання та виношування вагітності у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження шляхом розробки та впровадження методики патогенетично обґрунтованого комплексного лікування на підставі вивчення особливостей основних систем саногенезу при цій патології.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити значущість сучасних методів передопераційної діагностики доброякісних епітеліальних утворень яєчників.

2. Оцінити стан гормонального гомеостазу при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників.

3. Виявити особливості вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, вираженості ендогенної інтоксикації при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників.

4. Вивчити нітрозативний статус при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників.

5. Дослідити імуногістохімічні особливості процесів проліферації в яєчниках з доброякісними епітеліальними пухлинами.

6. Розробити та оцінити методику комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

*Об'єкт дослідження* – доброякісні епітеліальні пухлини яєчників неендометріюїдного походження у жінок репродуктивного віку.

*Предмет дослідження* – клінічний, гормональний, нітрозативний та оксидантний статус, соно- та магнітно-резонансна структура яєчників, імуногістохімічні особливості яєчників, результати лікування пацієнток репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

**Методи дослідження** – клініко-анамнестичні, інструментальні (ультразвукове дослідження, доплерографія, магнітно-резонансна томографія, лапароскопія), імуноферментні, імунохімічні з електрохемілюмінесцентною детекцією, фотометричні, морфологічні, лектиногістохімічні, імуногістохімічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі наведено нове розв'язання актуального завдання сучасної гінекології – підвищення кількості випадків настання та виношування вагітності у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

Доповнені дані про роль клініко-анамнестичних показників, визначення пухлиноасоційованих онкомаркерів, спектральної доплерографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ) з контрастуванням і морфологічного експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів пухлин у виключенні малігнізації утворень до оперативного лікування.

Показано, що при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження спостерігається гормональна дизрегуляція як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів.

Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріюїдного походження розвиваються на тлі вірогідного накопичення продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО), дизрегуляції системи ферментів глутатіонової системи зі зниженням рівнів відновленого глутатіону (GSH); зменшення активності таких ферментних антиоксидантів, як каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатіонредуктаза (GRD) і резервів загальної антиокиснювальної активності (ЗАОА) плазми крові; рівнів у сироватці крові таких неферментних антиоксидантів, як ретинол,  $\alpha$ -токоферол, церулоплазмін. Доведено, що все це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації з вірогідним збільшенням в крові концентрацій молекул середньої маси і може викликати недостатність репродуктивної функції. Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми виникають на тлі нітрозативної дизрегуляції зі зниженням вмісту сироваткового L-аргініну і нейтральних метаболітів у крові. Показані відмінності інтракістозних концентрацій  $\text{NO}_x$  при кістозних утвореннях яєчників різного генезу.

На підставі імуногістохімічного вивчення експресії Ki-67, рецепторів лектинів, експресії NO та активності iNOS визначені особливості процесів гіперпроліферації в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників.

Вперше оцінена ефективність застосування розробленої методики комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів запропоновано систему комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження у жінок репродуктивного віку. Розроблений спосіб лікування впроваджено в роботу жіночих консультацій, гінекологічних відділень міст Кропивницького, Маріуполя, Одеси та Одеської області.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено аналіз літератури, обстеження, лікування та реабілітацію хворих, взяття біологічного матеріалу для морфологічних досліджень. Дисертанткою самостійно проводилося накопичення, викопіювання первинної документації, розроблено карти обстеження пацієнток. Запропонована та впроваджена методика комплексного лікування при доброякісних епітеліальних пухлинах неендометріюїдного походження, оцінена її ефективність. Самостійно проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015); Науково-практичній конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету» (Київ, 2015); VI Конгресі Південно-Східно Європейського медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Одеса, 2015); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); засіданні кафедри акушерства та гінекології та Університетської проблемної комісії «Здоров'я матері і дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету (Одеса, 2019).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 10 робіт, з яких: 6 статей у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України, 1 стаття в іноземному виданні, 3 тези.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 172 сторінках, обсяг основного тексту – 129 сторінок. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 161 джерел, у тому числі 55 кирилицею та 106 латиницею, додатків. Робота містить 38 таблиць, 34 рисунки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи.** Усього було обстежено 240 жінок репродуктивного віку з яких: 40 – з фолікулярними кістами яєчників (група Ф); 120 пацієнток з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників (група Е), з котрих 60 – з серозними цистаденомами (група С), 60 – з муцинозними цистаденомами (група М); 30 хворих на цистаденокарциноми яєчників (група Р); 30 гінекологічно і соматично фертильних здорових жінок без наявності будь-якої ендокринної патології та явищ ендометріозу контрольної клінічної групи (К); 20 соматично здорових жінок без наявності будь-якої ендокринної патології, з нормальною будовою яєчників, прооперованих з приводу трубного безпліддя (група К1).

При клінічному обстеженні пацієнток вивчалися скарги, дані об'єктивного обстеження, соціально-економічного статусу, соматичного, гінекологічного, акушерського, інфектологічного, алергологічного й спадкового анамнезу, проводилося антропометричне, повне клініко-лабораторне обстеження, обстеження на уrogenітальні інфекції з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції.

Просту та розширену кольпоскопію виконували кольпоскопом Carl Zeiss Surgical GmbH150-FC (Німеччина).

Соноскопію органів малого таза і доплерівську оцінку кровоплину в кістозних утвореннях яєчників здійснювали на 5–7-й день менструального циклу за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажу. Автоматично розраховувалися швидкості кровоплину: максимальна систолічна ( $V_{max}$ ), кінцева діастолічна ( $V_{min}$ ), середня максимальна ( $TA_{max}$ ), середня систолічна ( $V_s$ ), середня діастолічна ( $V_d$ ), а також індекс резистентності (IP), індекс пульсативності (ІП). Оцінювали розташування судин, наявність дикротичної виїмки на початку діастоли.

Магнітно-резонансну візуалізацію органів малого таза і черевної порожнини проводили на магнітно-резонансному томографі "Siemens 1.5Тл MAGNETOM Avanto" (Німеччина) з отриманням T1 і T2 зважених зображень. Для підтвердження наявності вільної рідини (випіт, кісти) використовували режим магнітно-резонансної мієлографії (гідрографії). Для визначення рідинного компонента застосовували імпульсну послідовність FLASH (Fast Low Angle SingleShot) с TR/TE = 100–250/4,6 мкс і кутом відхилення 70–90° з отриманням T1-33. Проводили контрастне посилення. Перед- і постконтрастні зображення доповнювали пригніченням сигналу від жирової тканини.

Лапароскопію виконували за стандартною методикою апаратурою фірм "Karl Storz" (Німеччина) і "Sony" (Японія).

Імунохімічні методи з електрохемілюмінесцентною детекцією застосовували для визначення онкомаркерів крові та гормонального профілю периферичної крові. Визначали в сироватці периферичної крові рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу ( $E_2$ ), прогестерону (П); CA125, CA19-9, HE-4 за допомогою стандартних наборів Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (с 601 модуль). Кров для визначення перерахованих гормонів та онкомаркерів брали на 5–7-й день менструального циклу, центрифугували при 3000 обертів. Сироватка крові зберігалася при -20 °С.

Стан систем ВРО та АОЗ вивчали за допомогою фотометричних методів. Вміст у плазмі крові дієнових кон'югатів (ДК) ненасичених жирних кислот досліджували методом Z. Placer (1966) у модифікації В. Б. Гаврилова (1983), рівень малонового діальдегіду (МДА) – методом J. A. Knight (1988), переокисний гемоліз еритроцитів (ПГЕ) – методом F. C. Tiager (1968). Резерви АОЗ крові оцінювали за показником ЗАОА плазми методом Г. І. Клебанова (1988). Визначення активності СОД проводили методом Fridovich у модифікації



О. П. Макаревича (1983), активності каталази (Ка) у сироватці крові – методом М. А. Королюк (1988). Вміст сироваткового ретинолу визначали методом флуоресцентної спектрометрії за Р. Ч. Черняускене (1984),  $\alpha$ -токоферолу методом J. Віегу у модифікації Р. Ш. Кисилевич (1973). Рівень церулоплазміну (Цп) у сироватці крові визначали методом Ревіна у модифікації С. В. Бестужева, В. Б. Колб.

Для оцінки вираженості ендогенної інтоксикації досліджували концентрацію молекул середньої маси (МСМ) скринінговим методом Н. І. Габріелян (1983) у модифікації А. Н. Ковалевського. Концентрацію сумарних нітрит-аніонів ( $\text{NO}_x$ ) визначали з використанням реакції з реактивом Грісса-Ілосвая.

Кількісне визначення нітрит-аніонів ( $\text{NO}_2^-$ ) засновано на спектрофотометрії барвника, що утворюється у видимій і ультрафіолетовій частині спектра, тому що азобарвник, який утворюється, має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітрит-аніонів. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм.

При дослідженні стану антиоксидантної глутатіонової каталітичної системи еритроцитів визначали рівень GSH, активність глутатіон-S-трансферази (GST), GRD і глутатіонпероксидази (GPO) у гемолізаті еритроцитів, отриманому за загальноприйнятою методикою. Концентрацію GSH визначали за реакцією з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою. Активність GST оцінювали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленим глутатіоном і 1-хлор-2,4-динітробензолу. Активність GRD визначали за швидкістю зміни оптичної щільності при  $\lambda = 340$  нм, зумовленої окисненням НАДФ • Н, GPO – за реакцією взаємодії GSH з гідроперекисом трет-бутилу. Вміст вільного L-аргініну в сироватці крові визначали класичним методом Сакагучі.

Проведено поглиблену оцінку морфофункціональних особливостей яєчників з доброякісними кістозними утвореннями і самих утворень у 91 пацієнтки з кістами, 50 – з кістомами і 10 – з цистаденокарциномами яєчників: виявлення глікогену, нейтральних і кислих глікопротеїнів, ліпідів, естерази, лужної та кислої фосфатази, пероксидази – за методиками Р. Ліллі (1969), Е. Пірса (1962), вивчення експресії глікокон'югатів – лектиногістохімічним методом з використанням набору помічених пероксидазою лектинів, виготовлених у лабораторії «Лектинотест» із сировини Карпатського регіону (Львів, Україна).

При оцінці проліферативної активності за даними експресії онкопротеїну Ki-67 оцінювали питому кількість позитивно забарвлених клітин з використанням кролячих моноклональних антитіл до Ki-67 (Clone SP6, code No. SP7 (RM-9106-S) “Thermo Scientific”, США). Для оцінки експресії iNOS використовували кролячі поліклональні антитіла (NOS2 C-19: sc-649, Santa Cruz Biotechnology, Німеччина). Виготовлені гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX-40. Фотозйомку здійснювали цифровим апаратом C200° ZOOM Olympus Dp-Soft.

Статистичну обробку матеріалів проводили методами варіаційного, кореляційного та критеріального аналізів на ЕОМ ІВМ/РС/АТ з використанням електронної таблиці “EXCEL”.

**Результати досліджень та їх обговорення.** На першому етапі роботи комплексно обстежено і проліковано 220 пацієток репродуктивного віку: 40 пацієток з фолікулярними кістами яєчників (група Ф), 60 – з серозними цистаденомами (група С), 60 – з муцинозними цистаденомами (група М), 30 – з цистаденокарциномами неендометріоїдного походження (група Р), а також 30 пацієток контрольної групи.

За наявності багатокамерності та потовщення перегородок, пристінкових та інтракістозних включень для диференційної діагностики з малігнізованими утвореннями застосовували кольорову та спектральну доплерографію. Особливу увагу приділяли виявленню патологічних судин у центрально розташованих перегородках (рис. 1, а) і в папілярних розростаннях (рис. 1, б), аналізували кілька різних ділянок (рис. 1).

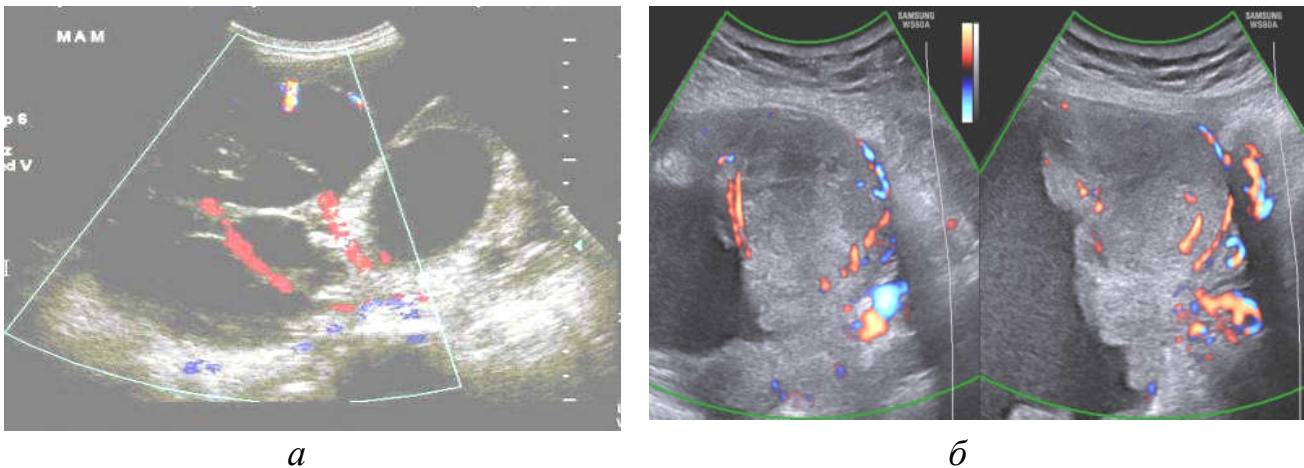


Рис. 1 Виявлення патологічних судин у центрально розташованих перегородках (а) і в папілярних розростаннях (б) в оваріальних утвореннях за допомогою кольорової доплерографії

Судинні елементи у стінці кістозних утворень виявлялися в фолікулярних кістах у 55,00 % випадків, а при серозних цистаденомах – у 81,67 %, муцинозних цистаденомах – у 90,00 % і при цистаденокарциномах – у 93,33 %. Найбільш повільний кровоплин і найбільший судинний опір спостерігалися при фолікулярних кістах і гладкостінних серозних цистаденомах. Прискорений діастолічний кровоплин призводив до зниження ІР та ІІ при епітеліальних пухлинах. Для муцинозних цистаденом і цистаденокарцином були характерними більш швидкісний систолічний та діастолічний кровоплин і знижений судинний опір. Найменший ІР спостерігався при муцинозній цистаденокарциномі й дорівнював 0,30.

Внутрішньопухлинний кровоплин реєструвався у 20,00 % серозних цистаденом, 30,00 % муцинозних цистаденом і 63,33 % цистаденокарцином. Зони неоваскуляризації спостерігалися у перегородках, вегетаціях. Для

кровоплину в цих структурах були характерні такі ж тенденції, як і для кровоплину в стінці утворень.

При проведенні МРТ серозні цистаденоми показували низьку інтенсивність сигналу на T1-ЗЗ і високу на T2-ЗЗ. Папілярні розростання мали середній за інтенсивністю сигнал у T1-ЗЗ і високий в T2-ЗЗ. Муцинозні цистаденоми не показували значного посилення після введення контрасту. За наявності великої кількості камер муцинозна цистаденома в деяких випадках нагадувала «бджолині стільники». Межі утворень у всіх випадках були чіткими. За наявності численних компактно розташованих камер інколи спостерігався ефект потовщення перегородок. Внаслідок різної концентрації муцину в різних камерах, рідина в них мала змінну інтенсивність сигналу як на T1-ЗЗ, так і на і T2-ЗЗ – у вигляді «вітражу» (рис. 2).

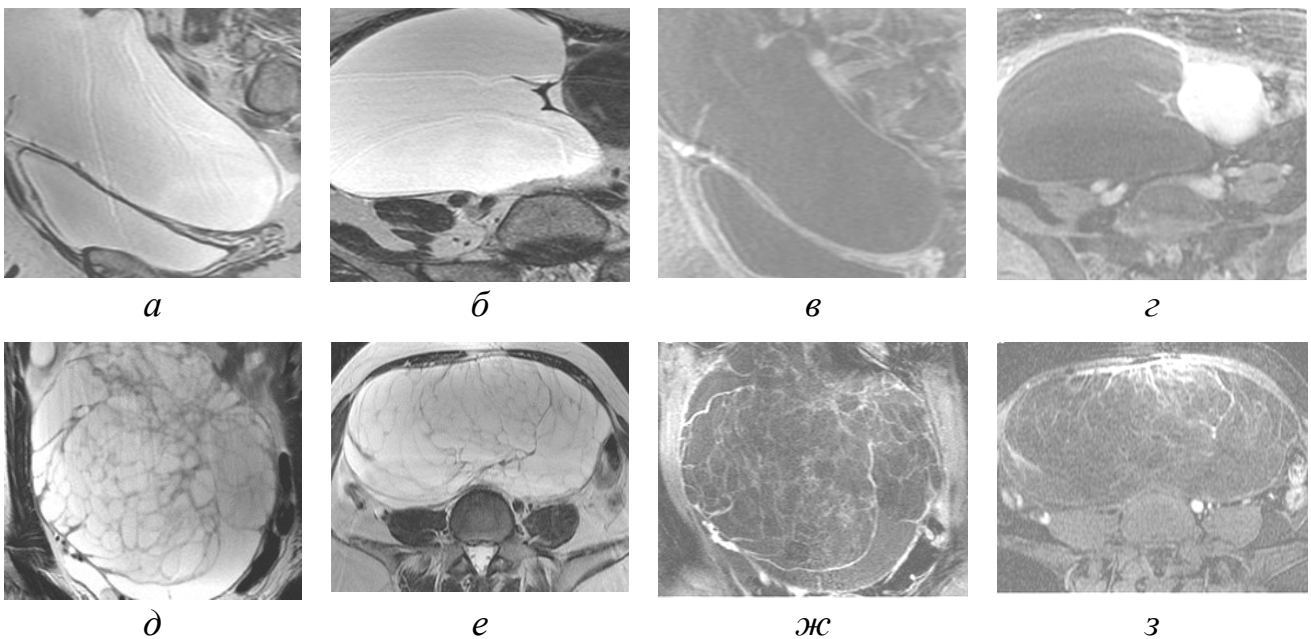


Рис. 2 Магнітно-резонансна томографія. Серозна (а–г) і муцинозна (д–з) цистаденома. Сагітальні (а, д) і аксіальні (б, е) T2-зважені зображення показують гіперінтенсивність кістозного утворення. На сагітальних (в, ж) і аксіальних (г, з) з контрастуванням і пригніченням жиру T1-зважених зображеннях стінки кістом показують погане накопичення контрасту без вегетацій, вузловатості або наявності солідних компонентів

Під час оперативних втручань було проведено морфологічне експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів 19 папілярних серозних цистаденом, 10 муцинозних цистаденом і 20 цистаденокарцином, що є остаточним етапом діагностики при визначенні обсягу оперативного втручання. За отриманими результатами, чутливість і специфічність методики становили 75,00 %, прогностична значущість позитивного результату – 95,00 %, гіподіагностика – 5,00 %, гіпердіагностика – 15,78 %.

Проведене передопераційне дослідження стану сироватки периферичної крові при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження підтвердило гормональну дизрегуляцію як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів (рис. 3) і наявність дизрегуляції ВРО, антиоксидантної системи і ферментів глутатіонової системи з накопиченням продуктів ВРО (рис. 4).

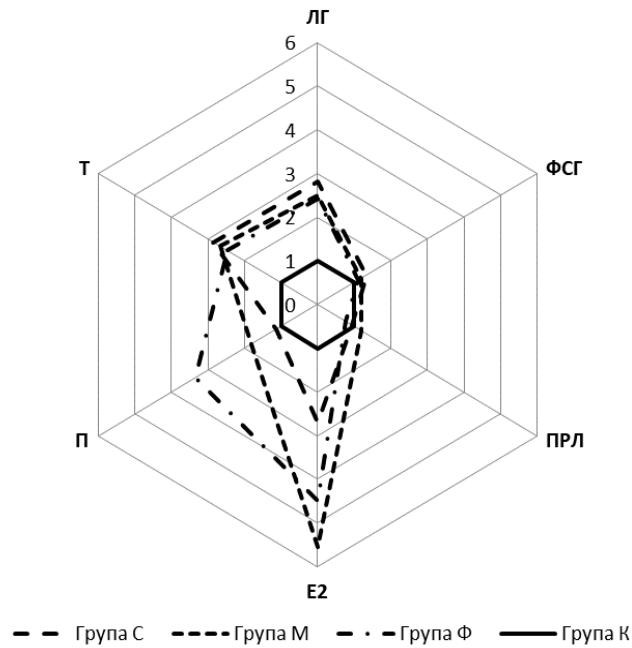


Рис. 3. Зсув показників гормонального профілю при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження відносно аналогічних показників контролю, прийнятих за одиницю

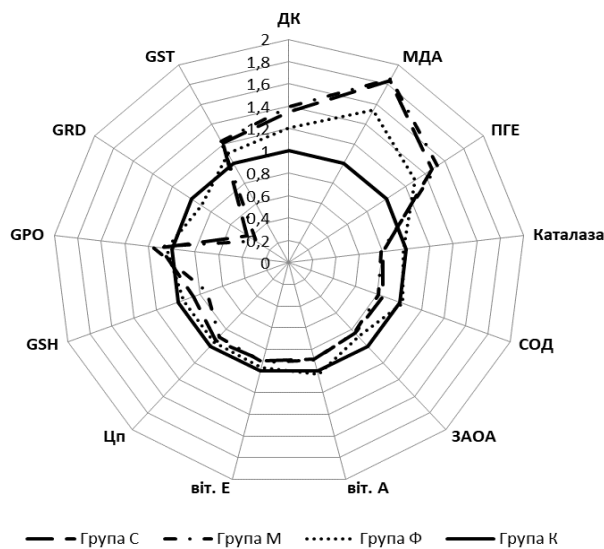


Рис. 4. Зсув показників вільнорадикального окиснення, антиоксидантної системи і ферментів глутатіонової системи при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження відносно аналогічних показників контролю, прийнятих за одиницю

Отримані дані свідчать про те, що як функціональні кістозні утворення яєчників, так і кістозні доброякісні епітеліальні пухлини супроводжуються підвищенням накопичення в крові продуктів ВРО, більш вираженого при доброякісних цистаденомах яєчників. Накопичення МДА в еритроцитах крові при утвореннях яєчників відбувається більш інтенсивно, ніж ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові.

Оцінка розподілу пацієток в залежності від зміни показників рівня активності ферментних компонентів антиоксидантної системи і ЗАОА плазми в ранню фолікулінову фазу щодо їхніх референтних норм показала зниження активності Ка плазми крові нижче норми у 23,33 % жінок з серозними цистаденомами, у 33,33 % – з муцинозними цистаденомами і у 2,50 % з фолікулярними кістами; СОД – відповідно у 10,00, 15,00 і 2,50 %; ЗАОА – у 75,00; 75,00 і 10,00 %. У окремих пацієток зареєстрована активізація ферментних антиоксидантів і ЗАОА плазми.

Вивчення вітамінних антиоксидантів виявило, що при серозних ((2,70±0,05) мкмоль/л) та муцинозних ((2,71±0,04) мкмоль/л) цистаденомах вміст ретинолу був нижчий за такий при фолікулярних кістах в 1,16 раза ((3,12±0,04) мкмоль/л;  $p < 0,01$ ) і за аналогічний у контрольній групі ((3,02±0,05) мкмоль/л) – в 1,12 раза ( $p < 0,01$ ). Рівень токоферолу- $\alpha$  в групі С ((5,76±0,08) мкмоль/л) був менший за такий у групі Ф в 1,07 раза ((6,16±0,12) мкмоль/л;  $p < 0,01$ ) і в групі К ((6,35±0,11) мкмоль/л) – в 1,10 ( $p < 0,01$ ), у групі М (5,83±0,10) мкмоль/л) – відповідно в 1,06 ( $p < 0,01$ ) і 1,09 раза ( $p < 0,01$ ). Концентрація церулоплазміну в сироватці крові у пацієток з серозними ((2,32±0,06) мкмоль/л) і муцинозними ((2,23±0,05) мкмоль/л) цистаденомами вірогідно не відрізнялася від таких у жінок з фолікулярними кістами ((2,39±0,06) мкмоль/л). Але в групі С вона була нижчою за таку в групі К ((2,50±0,02) мкмоль/л) в 1,08 раза ( $p < 0,01$ ), в групі М – в 1,12 ( $p < 0,01$ ). У обстежених пацієток визначалося значне коливання рівнів церулоплазміну в сироватці крові відносно рівнів референтного інтервалу. У половини пацієток активність церулоплазміну була нижче референтної норми, а у 8,33 % з серозними цистаденомами, 3,33 % з муцинозними цистаденомами і у 22,50 % з фолікулярними кістами перевищувала нормативні показники.

При дослідженні ферментів глутатіонової системи встановлено, що активність GPO була підвищена в групі С ((0,359±0,003) мкмоль/(хв·мг)) і в групі М ((0,380±0,005) мкмоль/(хв·мг)) порівняно з групою Ф ((0,340±0,005) мкмоль/(хв·мг)) і порівняно з групою К ((0,327±0,004) мкмоль/(хв·мг)). Найбільше підвищення активності GPO спостерігалося при муцинозних цистаденомах. Аналогічні тенденції відмічали і при дослідженні активності GST, яка була підвищена в групі С ((0,361±0,003) мкмоль/(хв·мг)) і в групі М ((0,368±0,004) мкмоль/(хв·мг)) порівняно з такою в групі Ф ((0,332±0,004) мкмоль/(хв·мг)) і в групі К ((0,300±0,005) мкмоль/(хв·мг)). Активність GRD була, навпаки, вірогідно знижена в групі С ((0,093±0,002) мкмоль/(хв·мг)) і в групі М ((0,073±0,008) мкмоль/(хв·мг)) порівняно з такою в групі Ф

((0,195±0,004) мкмоль/(хв·мг)) в 2,10 і 2,67 рази і відносно показника групи К ((0,217±0,001) мкмоль/(хв·мг)) – в 2,33 і 2,97 рази. Дизрегуляція ферментних ланок системи глутатіону призводила до зниження рівнів GSH при серозних цистаденомах ((1160,82±33,27) мкмоль/л) порівняно з жінками групи контролю ((1347,66±12,75) мкмоль/л) в 1,16 рази ( $p<0,01$ ) і з фолікулярними кістами ((1288,35±33,87) мкмоль/л) – в 1,11 ( $p<0,01$ ), а при муцинозних цистаденомах ((1000,48±26,74) мкмоль/л) – відповідно в 1,35 ( $p<0,01$ ) і 1,29 рази ( $p<0,01$ ). Найнижчі рівні GSH спостерігали при муцинозних цистаденомах.

При дослідженні нітрозативного стану обстежених жінок виявлено зниження сироваткових концентрацій L-аргініну у пацієток з серозними ((19,33±0,38) мг/л) і муцинозними ((19,04±0,24) мг/л) цистаденомами, цистаденокарциномами ((17,93±0,35) мг/л) порівняно з контрольними показниками ((22,70±0,23) мг/л) відповідно в 1,17 ( $p<0,01$ ); 1,19 ( $p<0,01$ ) і в 1,27 рази ( $p<0,01$ ). Вивчення рівнів NO<sub>x</sub> в біологічних рідинах обстежених пацієток виявило вірогідне зниження вмісту сироваткових нейтральних метаболітів NO<sub>x</sub> при цистаденокарциномах ((23,06±0,65) мкмоль/л), серозних ((24,17±0,28) мкмоль/л) та муцинозних ((23,89±0,35) мкмоль/л) цистаденомах порівняно з фолікулярними кістами ((25,17±0,31) мкмоль/л) та контролем ((26,19±0,24) мкмоль/л). Відмінності інтракістозних концентрацій NO<sub>x</sub> у серозних ((35,54±0,68) мкмоль/л), муцинозних ((39,49±0,75) мкмоль/л) цистаденомах та в фолікулярних кістах ((36,06±0,78) мкмоль/л) хоча й були вірогідними, але невеликими. У той же час інтракістозний рівень NO<sub>x</sub> у цистаденокарциномах ((70,65±2,51) мкмоль/л) перевищував такий у фолікулярних кістах в 1,96 рази ( $p<0,01$ ), у серозних цистаденомах – в 1,99 рази ( $p<0,01$ ) і в муцинозних цистаденомах – в 1,79 рази ( $p<0,01$ ).

Вираженість ендогенної інтоксикації оцінювали за експресією МСМ. При доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників був підвищений середній вміст усіх фракцій МСМ. Оцінка розподілу пацієток в залежності від зміни показників рівня МСМ щодо їхніх референтних норм показала накопичення амінопептидів вище за норму у 80 % осіб з серозними цистаденомами, у 85,00 % – з муцинозними цистаденомами; у 72,50 % – з фолікулярними кістами; пептидів – відповідно у 66,67, 66,67 і 80,00 %; нуклеотидів – у 38,33; 35,00 і 65,00 %; ароматичних хромофорів – у 65,00, 86,67 і 75,50 %.

При вивченні вмісту Ki-67 у досліджуваних утвореннях встановлено, що він помірно експресувався в епітелії серозних цистаденом в епітеліальному вистеленні та в сосочкових структурах, а в муцинозних цистаденомах, навіть при великих розмірах, цей онкопротеїн практично не реєструвався.

Характерним для серозних і муцинозних цистаденом було накопичення в їхніх клітинах рецепторів лектинів WGA, PNA та SBA. Серед рецепторів глікокон'югатів у епітелії деяких серозних цистаденом найбільшим був вміст рецепторів PNA і WGA. Папілярні серозні цистаденоми відрізнялися помірним накопиченням в епітелії сосочків на протязі всієї цитоплазми рецепторів лектинів SBA, VAL і WGA. Для муцинозних цистаденом було характерним накопичення глікокон'югатів в епітеліальному вистеленні. Найбільш

інтенсивною і рівномірною в муцинозних цистаденомах була експресія рецепторів SNA і SBA. Також спостерігалася мозаїчна інтенсивна експресія рецепторів PNA, WGA, LAL, LCA, HPA. Імуногістохімічне дослідження експресії iNOS показало переважно слабкий її рівень у фолікулярних кістах (70,00 %), серозних (71,67 %) і муцинозних цистаденомах (68,33 %), але високий – у цистаденокарциномах (90,00 %).

*На другому етапі роботи* була розроблена і впроваджена комплексна система патогенетичної реабілітації репродуктивного здоров'я у жінок з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріоїдного походження.

*На третьому етапі* було проаналізовано стан основних систем гомеостазу через 3 міс. після оперативного лікування у 60 пацієнток групи П, які отримали традиційний комплекс реабілітаційних заходів, і 60 осіб групи О, які отримали розроблений комплекс реабілітаційних заходів. В обох групах оцінена ефективність відновлення репродуктивної функції протягом одного року після операції.

При оцінці показників гормонального гомеостазу в динаміці лікування виявлено, що у жінок груп СО і МО після закінчення реабілітації рівень ЛГ був нижчим, ніж у групах СП і МП відповідно в 1,17 ( $p < 0,02$ ) і 1,19 разів ( $p < 0,03$ ), а рівень ФСГ – в 1,11 ( $p < 0,03$ ) і 1,12 разів ( $p < 0,01$ ), рівень Т в групі СО був меншим за такий у групі СП в 1,21 разів ( $p < 0,01$ ), а в групі МО порівняно з групою МП – в 1,19 разів ( $p < 0,01$ ).

Проведене лікування привело до вірогідного зниження вмісту показників ВРО: рівень ДК у групах СО і МО був нижче такого в групах СП і МП в 1,12 ( $p < 0,01$ ) і в 1,11 разів ( $p < 0,02$ ), МДА – в 1,15 ( $p < 0,01$ ) і 1,13 разів ( $p < 0,02$ ), ПГЕ – в 1,33 ( $p < 0,01$ ) і 1,22 ( $p < 0,04$ ). Зниження рівня оксидантів перебігало на тлі підвищення активності ферментних компонентів системи антиоксидантного захисту. У жінок групи СО ЗАОА плазми збільшилася в групі СО порівняно з групою СП –  $(49,40 \pm 0,56)$  % проти  $(47,40 \pm 0,78)$  % ( $p < 0,04$ ), в групі МО порівняно з групою МП –  $(48,47 \pm 0,69)$  % проти  $(44,59 \pm 0,54)$  % ( $p < 0,01$ ). Рівень ретинолу в групі СО перевищував такий у групі СП після лікування в 1,08 разів ( $p < 0,04$ ),  $\alpha$ -токоферолу – в 1,05 ( $p < 0,05$ ), церулоплазміну – в 1,08 ( $p < 0,01$ ), в групі МО був більше аналогічного в групі МП відповідно в 1,19 ( $p < 0,01$ ), 1,06 ( $p < 0,02$ ) і 1,10 ( $p < 0,01$ ). Рівень GPO в групі СО знизився порівняно з аналогічним в групі СП в 1,06 разів ( $p < 0,01$ ), GST – в 1,08 ( $p < 0,01$ ), активність GRD підвищилася в 1,60 разів ( $p < 0,01$ ), вміст GSH – в 1,13 ( $p < 0,02$ ); у групі МО – відповідно в 1,07 ( $p < 0,02$ ), 1,07 ( $p < 0,01$ ), 1,50 ( $p < 0,01$ ), 1,11 разів ( $p < 0,01$ ). У результаті лікування рівень L-аргініну нормалізувався і був більшим у групах СО і МО за такий в групах СП і МП відповідно в 1,09 ( $p < 0,02$ ) і 1,09 ( $p < 0,01$ ) разів,  $\text{NO}_x$  – в 1,08 ( $p < 0,01$ ) і 1,09 ( $p < 0,01$ ). Рівень MCM 238 нм у групі СО порівняно з групою СП був нижчим в 1,13 разів ( $p < 0,01$ ) і в групі МО порівняно з групою МП – в 1,13 разів ( $p < 0,01$ ), MCM 254 нм – в 1,17 ( $p < 0,01$ ) і 1,15 ( $p < 0,02$ ), MCM 260 нм – в 1,05 ( $p < 0,01$ ) і 1,12 ( $p < 0,01$ ), MCM 280 нм – в 1,23 ( $p < 0,01$ ) і 1,21 разів ( $p < 0,01$ ).

При спостереженні за прооперованими жінками протягом року було встановлено, що вагітність наставала частіше в групах СО і МО порівняно з групами СП і МП – в 1,57 ( $p < 0,04$ ) і 1,67 рази ( $p < 0,04$ ). У однієї жінки з групи СП розвинулася ектопічна вагітність, а у 2 (6,67 %) групи СП, 1 (3,33 %) групи МО і 3 (10,00 %) пацієнток вагітність, що настала, закінчилася мимовільним викиднем. Кількість пологів у групі СО (73,33 %) перевищувала таку в групі СП (36,67 %) в 2,00 рази ( $p < 0,01$ ), в групі МО порівняно з групою МП – в 2,11 рази ( $p < 0,01$ ). Таким чином, отримані дані про переваги використання розробленої методики післяопераційної реабілітації у жінок з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних пухлин дають можливість пропонування даної методики в широку клінічну практику.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено нове розв'язання актуального завдання сучасної гінекології – підвищення кількості випадків настання та виношування вагітності у жінок з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження. На підставі клініко-лабораторно-інструментальної діагностики, імуногістохімічного дослідження операційних матеріалів, вивчення стану гормональної, оксидантної, антиоксидантної, нітрозативної систем і вираженості ендогенної інтоксикації розроблена та впроваджена методика комплексного лікування, що привело до збільшення настання вагітності та пологів у означеного контингенту хворих.

1. Основним завданням передопераційної діагностики доброякісних епітеліальних пухлин яєчників є виключення малігнізації, на що при ультразвуковому дослідженні можуть вказувати великі розміри утворення, потовщені перегородки, багатокамерність, інтракістозні та пристінкові вегетації. Про наявність малігнізації при спектральній доплерографії можуть свідчити зони неоваскуляризації з низьким судинним опором та під час магнітно-резонансної томографії посилення сигналу у вегетаціях при контрастуванні; гетерогенна кістозно-солідна будова з посиленням сигналу; а також збільшені лімфовузли, наявність асцити та ознаки інвазії в суміжні органи. Чутливість магнітно-резонансної томографії з контрастуванням при діагностиці доброякісних епітеліальних цистаденом становить 80,83 %. Проведення морфологічного експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів пухлин є останнім етапом діагностики перед прийняттям рішення про обсяг операції, чутливість і специфічність якого дорівнює 75,00 %.

2. При доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження спостерігається гормональна дизрегуляція як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів, що проявляється підвищенням в ранню фолікулінову фазу рівнів лютеїнізуючого гормону в 2,65 рази ( $p < 0,01$ ), фолікулостимулюючого гормону – в 1,25 рази ( $p < 0,01$ ), естрадіолу – в 4,14 рази ( $p < 0,01$ ), прогестерону – в 1,46 рази ( $p < 0,01$ ), тестостерону – в 2,76 рази ( $p < 0,01$ ). Гормональна дизрегуляція при муцинозних цистаденомах виражена більше, ніж при серозних цистаденомах.



3. Доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріюїдного походження розвиваються на тлі оксидантної дизрегуляції: вірогідного накопичення продуктів вільнорадикального окиснення (збільшення дієнових кон'югат в 1,37 раза, малонового діальдегіду – в 1,85 раза, перекисного гемолізу еритроцитів – в 1,50 раза), підвищення активності глутатіонпероксидази – в 1,13 раза, глутатіон-S-трансферази – в 1,22 раза, зниження рівня відновленого глутатіону в 1,25 раза, активності ферментних антиоксидантів, таких як каталаза – в 1,26 раза, супероксиддисмутази – в 1,21 раза і глутатіонредуктази – в 2,63 раза, і резервів загальної антиокиснювальної активності плазми крові в 1,19 раза, рівнів таких неферментних антиоксидантів, як ретинол – в 1,12 раза,  $\alpha$ -токоферол – в 1,09 раза, церулоплазмін – в 1,10 раза. Все це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації, яка проявляється вірогідним збільшенням в крові концентрацій молекул середньої маси: амінопептидів – в 1,27, пептидів – в 1,33, нуклеотидів – в 1,20 і ароматичних хромофорів – в 1,31 раза.

4. Доброякісні епітеліальні цистаденоми виникають на тлі нітрозативної дизрегуляції: вірогідного зниження вмісту сироваткового L-аргініну в 1,18 ( $p < 0,01$ ) і нейтральних метаболітів NO в 1,09 раза ( $p < 0,01$ ), що потребує медикаментозної корекції. Реєструються відмінності інтракістозних концентрацій NO<sub>x</sub>, найбільші концентрації якого спостерігаються при муцинозних цистаденомах. Кількість нейтральних метаболітів NO різко збільшується в кістозному вмісті цистаденокарцином.

5. Експресія Ki-67 в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників свідчить про те, що гіперпроліферативний потенціал серозних цистаденом яєчників вищий, ніж муцинозних цистаденом. Зміни молекулярно-просторової структури глікокон'югатів поверхонь плазмолемі клітин і зростання рухливості мембранних рецепторів лектинів при серозних та муцинозних цистаденомах зумовлюють відсутність контактного гальмування проліферації. Вплив NO та iNOS на процеси гіперпроліферації в яєчниках має двоякий характер. Зниження експресії NO та незначна активність iNOS можуть сприяти утворенню кістозних пухлиноподібних і доброякісних пухлинних утворень в яєчниках. Гіперекспресія NO і підвищена активність iNOS пов'язані з процесами малігнізації кістозних утворень епітеліального походження.

6. Застосування розробленої методики комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку приводить порівняно з жінками з традиційним лікуванням до вірогідного зниження активності показників вільнорадикального окиснення і перекисного гемолізу еритроцитів, підвищення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, рівнів L-аргініну і нейтральних метаболітів NO, зниження ендогенної інтоксикації, внаслідок чого збільшується кількість випадків настання вагітності та пологів при серозних цистаденомах в 1,57 ( $p < 0,04$ ) і 2,00 раза ( $p < 0,01$ ), при муцинозних цистаденомах – в 1,67 ( $p < 0,04$ ) і 2,11 раза ( $p < 0,01$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У післяопераційному періоді жінкам репродуктивного віку з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних цистаденом для корекції дизрегуляторних процесів доцільно призначення протягом 3 міс. комбінованих оральних контрацептивів, а також препаратів з антиоксидантною та детоксикаційною дією: L-глутатіону в капсулах по 250 мг один раз на добу протягом місяця, L-аргініну – прийом *per os* 4,2 % розчину по 25 мл 3 рази на день 20 днів, при зниженому рівні сироваткового церулоплазміну – розчин 100 мг церулоплазміну у 200 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 30 крапель за хвилину, щодня або через день, на курс лікування – 5 ін'єкцій; капсули, які вміщують вітамін А 100 000 МО і вітамін Е 100 мг, по одній капсулі один раз на добу протягом місяця.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дубініна В. Г., Лисенко М. А. Клініко-морфологічні особливості доброякісних кістозних епітеліальних цистаденом яєчників неендометріюїдного походження. *Зб. асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ : ТОВ «Видавництво “Юстон”», 2016. Вип. 2 (38). С. 166–172. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

2. Лысенко М. А., Дубинина В. Г., Носенко Е. Н. Окислительная дизрегуляция у женщин репродуктивного возраста с эпителиальными цистаденомами яичников. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24261>. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

3. Носенко О. М., Дубініна В. Г., Лисенко М. А. Склад рецепторів лектинів в серозних та муцинозних цистаденомах яєчників. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 3 (29). С. 16–18. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

4. Лисенко М. А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріюїдного походження. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 5 (31). С. 2–7.

5. Лисенко М. А., Дубініна В. Г. Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієток репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників. *Здоров'є жінчини*. 2016. № 4. С. 121–123. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

6. Дубініна В. Г., Лисенко М. А. Магнітно-резонансна терапія в диференційній діагностиці кістозних епітеліальних утворень яєчників неендометріюїдного походження у жінок репродуктивного віку. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2016. № 6. С. 84–88. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

7. Lysenko M. A., Dubinina V. G., Nosenko O. M. Nitrosative status in benign epithelial cystic ovarian tumors of nonendometrioid origin. *Reproductive Endocrinology*. 2016. № 1 (27). С. 56–60. (*Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку*).

8. Дубініна В. Г., Лисенко М. А. Деякі показники гуморального захисту у жінок репродуктивного віку при епітеліальних кістомах яєчників. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2015. № 1 (Додаток). С. 7–9. (Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 170-річчю українського вченого, лауреата Нобелівської премії І. І. Мечникова). (*Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку*).

9. Дубініна В. Г., Візір К. М., Лисенко М. А. Проблеми рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. (Одеса, 6–7 лютого 2015 р.). Одеса : Міжнародний гуманітарний університет, 2015. С. 42–45. (*Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку*).

10. Лисенко М. А. Стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у пацієток з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників. *VI Конгрес Південно-Східно Європейського медичного форуму (ПСЄМФ) та XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ)* : матеріали. Одеса : Видавництво Бартенєва, 2015. С. 62.

## АНОТАЦІЯ

**Бутакова М. А. Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріоїдного походження.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

У дисертаційній роботі наведено нове розв'язання актуального завдання сучасної гінекології – підвищення кількості випадків настання та виношування вагітності у жінок з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріоїдного походження.

Доповнені дані про роль клініко-анамнестичних показників, визначення пухлиноасоційованих онкомаркерів, спектральної доплерографії, магнітно-резонансної томографії з контрастуванням і морфологічного експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів пухлин у виключенні малігнізації утворень до оперативного лікування. Показано, що при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріоїдного походження спостерігається гормональна дизрегуляція як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів, накопичення продуктів

вільнорадикального окиснення, дизрегуляція системи ферментів глутатіонової системи зі зниженням рівнів відновленого глутатіону, зменшення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, що у сукупності призводить до розвитку ендогенної інтоксикації з вірогідним збільшенням в крові концентрацій молекул середньої маси. Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми виникають на тлі нітрозативної дизрегуляції зі зниженням вмісту сироваткового L-аргініну і нейтральних метаболітів у крові та при різному генезі відрізняються за інтракістозними концентраціями NO<sub>x</sub>. На підставі імуногістохімічного вивчення експресії Ki-67, рецепторів лектинів, експресії NO та активності iNOS отримані нові дані про особливості процесів гіперпроліферації в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників.

Вперше показано, що застосування розробленої методики комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку приводить порівняно з жінками з традиційним лікуванням до вірогідного зниження активності показників вільнорадикального окиснення і перекисного гемолізу еритроцитів, підвищення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, рівнів L-аргініну і нейтральних метаболітів NO, зниження ендогенної інтоксикації, внаслідок чого збільшується кількість випадків настання вагітності та пологів при серозних цистаденомах відповідно в 1,57 (p<0,04) і 2,00 рази (p<0,01), при муцинозних цистаденомах – в 1,67 (p<0,04) і 2,11 рази (p<0,01).

**Ключові слова:** доброякісні епітеліальні пухлини яєчників, серозна цистаденома, муцинозна цистаденома, органозберігальне лікування, дизрегуляція, саногенез, вільнорадикальне окиснення, церулоплазмін, глутатіон, антиоксидантна система, оксид азоту, нітрозативний стрес, проліферація, лектини, післяопераційна корекція дизрегуляторних процесів, репродуктивні результати.

## АННОТАЦІЯ

**Бутакова М. А. Оптимизация комплексного лечения женщин репродуктивного возраста с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников неэндометриоидного происхождения.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2021.

В диссертационной работе приведено новое решение актуальной задачи современной гинекологии – повышение количества случаев наступления и вынашивания беременности у женщин с органосохраняющим лечением доброкачественных эпителиальных опухолей яичников неэндометриоидного происхождения.

Дополнены данные о роли клинико-anamnestических показателей, определения опухольассоциированных онкомаркеров, спектральной доплерографии, магнитно-резонансной томографии с контрастированием и морфологического экспресс-исследования срезов замороженных биоптатов

опухолей в исключении малигнизации образований до оперативного лечения. Показано, что при доброкачественных эпителиальных опухолях яичников неэндометриоидного происхождения наблюдается гормональная дисрегуляция как на уровне гонадотропных, так и стероидных гормонов, накопление продуктов свободнорадикального окисления, дисрегуляция системы ферментов глутатионовой системы со снижением уровней восстановленного глутатиона, уменьшение активности ферментных и неферментных антиоксидантов, что в совокупности приводит к развитию эндогенной интоксикации с достоверным увеличением в крови концентрации молекул средней массы. Установлено, что доброкачественные эпителиальные цистаденомы возникают на фоне нитрозативной дисрегуляции со снижением содержания сывороточного L-аргинина и нейтральных метаболитов в крови и при разном генезе отличаются интракистозными концентрациями NOx. На основании иммуногистохимического изучения экспрессии Ki-67, рецепторов лектинов, экспрессии NO и активности iNOS получены новые данные об особенностях процессов гиперпролиферации в эпителиальных цистаденомах.

Впервые показано, что применение разработанной методики комплексного лечения доброкачественных эпителиальных опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста приводит по сравнению с женщинами с традиционным лечением к достоверному снижению активности показателей свободнорадикального окисления и перекисного гемолиза эритроцитов, повышению активности ферментных и неферментных антиоксидантов, уровней L-аргинина и нейтральных метаболитов NO, снижение эндогенной интоксикации, в результате чего увеличивается количество случаев наступления беременности и родов при серозных цистаденомах соответственно в 1,57 ( $p < 0,04$ ) и 2,00 раза ( $p < 0,01$ ), при муцинозных цистаденомах – в 1,67 ( $p < 0,04$ ) и 2,11 раза ( $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** доброкачественные эпителиальные опухоли яичников, серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, органосохраняющее лечение, дисрегуляция, саногенез, свободнорадикальное окисление, церулоплазмин, глутатион, антиоксидантная система, оксид азота, нитрозативный стресс, пролиферация, лектины, послеоперационная коррекция дисрегуляторных процессов, репродуктивные результаты.

#### ANNOTATION

**Butakova M.A. Optimization of complex treatment of reproductive age women with benign epithelial ovarian tumors of non-endometrial origin.** – Qualifying scientific work written as a manuscript.

Thesis for the scientific degree of candidate of medical sciences by specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – The Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

The thesis presents a new solution to the actual problem of modern gynecology – an increase in the number of cases of onset and carrying of a pregnancy in women

with organ-sparing treatment of benign epithelial ovarian tumors of non-endometrioid origin.

The data on the role of clinical and anamnestic parameters, determination of tumor-associated tumor markers, spectral Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging with contrast enhancement and morphological express study of frozen tumor biopsy sections in order to exclude malignancy of the formations before surgical treatment have been supplemented. It has been shown that in benign epithelial ovarian tumors of non-endometrioid origin, hormonal dysregulation is observed both at the level of gonadotropic and steroid hormones, the accumulation of free radical oxidation products, dysregulation of the enzyme system of the glutathione system with a decrease in the levels of reduced glutathione, and a decrease in the activity of enzymatic and non-enzymatic antioxidants. All that leads to the development of endogenous intoxication with a significant increase in the concentration of average weight molecules in the blood. It was found that benign epithelial cystadenomas occur against the background of nitrosative dysregulation with a decrease in the content of serum L-arginine and neutral metabolites in the blood and, with different genesis, differ in intracystic NOx concentrations. Based on the immunohistochemical study of the Ki-67 expression, lectin receptors, NO expression, and iNOS activity, new data on the features of hyperproliferation processes in benign epithelial ovarian tumors were obtained.

It was shown for the first time that the use of the developed method of complex treatment of benign epithelial ovarian tumors in women of reproductive age leads, compared to women with traditional treatment, to a significant decrease in the activity of indicators of free radical oxidation and peroxide hemolysis of erythrocytes, an increase in the activity of enzymatic and non-enzymatic antioxidants, levels of L-arginine and neutral NO metabolites, a decrease in endogenous intoxication, as a result of which the number of cases of pregnancy and childbirth in serous cystadenomas increases by 1.57 ( $p < 0.04$ ) and 2.00 times ( $p < 0.01$ ), respectively, with mucinous cystadenomas – in 1.67 ( $p < 0.04$ ) and 2.11 times ( $p < 0.01$ ).

**Key words:** benign ovarian epithelial tumors, serous cystadenoma, mucinous cystadenoma, organ-sparing treatment, dysregulation, sanogenesis, free radical oxidation, ceruloplasmin, glutathione, antioxidant system, nitric oxide, nitrosative stress, proliferation, lectins, postoperative correction of dysregulatory processes, reproductive results.

#### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВРО	–	вільнорадикальне окиснення
ДК	–	дієнові кон'югати ненасичених жирних кислот
E <sub>2</sub>	–	естрадіол
ЗАОА	–	загальна антиоксидантна активність
ІП	–	індекс пульсативності
ІР	–	індекс резистентності

ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
МДА	–	малоновий діальдегід
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МСМ	–	молекули середньої маси
П	–	прогестерон
ПГЕ	–	перекисний гемоліз еритроцитів
ПРЛ	–	пролактин
СОД	–	супероксиддисмутаза
Т	–	тестостерон
ТА <sub>max</sub>	–	середня максимальна швидкість кровоплину
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
GPO	–	глутатіонпероксидаза
GRD	–	глутатіонредуктаза
GSH	–	відновлений глутатіон
GST	–	глутатіон-S-трансфераза
HPA	–	лектин виноградного слимака ( <i>Helix pomatia agglutinin</i> )
iNOS	–	індуцибельна синтаза окису азоту
LAL	–	лектин кори золотого дощу ( <i>Laburnum anagyroides lectin</i> )
LCA	–	лектин з насіння сочевиці ( <i>Lens culinaris lectin</i> )
NO	–	окис азоту
NOS	–	синтаза окису азоту
PNA	–	лектин із насіння арахісу ( <i>Peanuts agglutinin</i> )
PR	–	рецептор прогестерону
SBA	–	лектин з насіння сої ( <i>Soy-bean agglutinin</i> )
SNA	–	лектин кори бузини чорної ( <i>Sambucus nigra agglutinin</i> )
VAL	–	лектин омели ( <i>Viscum album lectin</i> )
V <sub>d</sub>	–	середня діастолічна швидкість кровоплину
V <sub>max</sub>	–	максимальна швидкість кровоплину
V <sub>min</sub>	–	мінімальна швидкість кровоплину
WGA	–	лектин зав'язків пшениці ( <i>Triticum vulgare agglutinin</i> )