

Міністерство охорони здоров'я України Національна академія наук
України
Національна академія медичних наук України
Наукове товариство патофізіологів України
Одеський національний медичний університет
Український науково-дослідний інститут медицини транспорту

VIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС ПАТОФІЗІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України

**присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної
школи**



6-8 жовтня 2021 р. м. Одеса

Ministry of Health of Ukraine National Academy of Sciences of Ukraine
National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Scientific Society of Pathophysiologists of Ukraine
Odesa National Medical University
Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport

VIII NATIONAL CONGRESS PATHOPHYSIOLOGISTS UKRAINE

Pathological physiology - health care of Ukraine

**dedicated to the 120th anniversary of the Odessa
pathophysiological school**



6-8th October 2021
Odesa



УДК 615.1: 616 (043.2)

Редакційна колегія: проф. Гоженко А. І., академік НАМН України
Резніков О. Г., чл.-кор. НАН України Сагач В. Ф., проф. Атаман О. В., проф..
Вастьянов Р. С., проф.. Ганчева О. В., проф.. Е. Ф. Глазков, проф. Денефіль
О. В., проф. Досенко В. Є., проф.. Заяць Л. М., проф.. Клименко М. О.,
проф. Колесник Ю. М., проф.. Колдунов В. В., проф. Кононенко Н. М.,
проф. Костенко В. О., проф. Маньковська І. М., проф.. Павлова О. О., проф..
Регада М. С., проф.. Роговий Ю. Є., проф.. Рикало Н. А., проф.. Хара М. Р.,
проф.. Худяков О. Є.

Укладачі: Бадюк Н. С., Гойдик В. С., Котюжинська С. Г., Савицький І. В.,
Холодкова О. Л.

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 512 від 30.09.2019р.

Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII
Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-
15 травня 2020 р.). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту 2021. – Т.2. - 289 с.

Збірник містить матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів
України з міжнародною участю: «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я
України». В матеріалах Конгресу розглянуто сучасні проблеми
патофізіології: загальна патофізіологія; молекулярно-генетичні механізми
розвитку та протекції захворювань; патофізіологія серцево-судинної системи
та крові, гемотрансфузіологія; патофізіологія нервової системи,
екстремальних станів та стресу; патофізіологія дихання, гіпоксія;
патофізіологія ендокринної та репродуктивної систем; патофізіологія травної
системи; патофізіологія сечовидільної системи; патофізіологія пухлинного
росту; імунопатологія; фундаментальні та прикладні аспекти запалення;
вікова патофізіологія; клінічна патофізіологія; ветеринарна патофізіологія.
Для широкого кола наукових та практичних працівників медицини.

УДК 615.1: 616 (043.2)

© УкрНДІ медицини транспорту, 2020

До 90-річчя Олексія Олексійовича Мойбенко



Колеги, друзі!

Наш конгрес відбувається у дні, коли мало би виповнитися 90 років з дня народження академіка Олексія Олексійовича Мойбенка.

В ці дні особливо згадується наш видатний патофізіолог, колега та друг.

Хоча вже пройшло 6 років з дня прощання з О.О. Мойбенком, але він і сьогодні з нами в наших ділах, патофізіології та нашій душі.

Дорогий Олексій Олексійовичу, ми будемо все робити для подальшого розвитку патологічної фізіології – науки, якій Ви присвятили своє життя та передали цю любов нам.

Ваші друзі, учні, послідовники

**ВИВЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ
ОНКОЛОГІЧНОГО АСПЕКТУ ЕНДОМЕТРІОЗУ У ВИПАДКУ
РАКУ ЯЄЧНИКІВ**

**STUDY OF MOLECULAR MECHANISMS OF ONCOLOGICAL
ASPECT OF ENDOMETRIOSIS IN THE CASE OF OVARIAN
CANCER**

Гордієнко Поліна Олексіївна

Харківський національний медичний університет

Актуальність. Ендометріоз — це патологічний процес, який характеризується появою та розвитку тканини подібної до ендометріальних залоз та строми за межами порожнини тіла матки [1]. Цей процес має прогресуючий перебіг та дегенеративний характер, здатність до інфільтрації у прилеглі тканини. Актуальність даного питання обумовлена частотою зустрічаємості у 5-10% [2] жінок репродуктивного віку, характерними симптомами, серед яких найчастіше зустрічаються дисменорея, диспареунія, характерний тазовий біль. Також неможливо не зазначити, що ендометріоз є частою причиною виникнення жіночого безпліддя. На сьогоднішній день існують багато розбіжностей у погляді на онкологічний аспект ендометріозу. Саме тому вивчення даного питання наразі є дуже актуальним та клінічно вагомим.

Мета роботи. Проаналізувати механізми перетворення ендометріозу на рак яєчників на основі систематизації даних наукової літератури.

Матеріали та методи. Був проведений аналіз 6 наукових статей на тему онкологічного аспекту ендометріозу, які були опубліковані в Національній медичній бібліотеці “PubMED.gov”.

Результати. Ендометріоз вважається доброякісним захворюванням, але йому притаманні особливості, характерні для злоякісних новоутворень, а саме інвазія та пошкодження прилеглих органів малого тазу (маткових труб, прямої кишки та цервікального каналу), локальний розвиток ендометріюїдних змін та здатність до віддаленого розповсюдження. За даними досліджень [2] було встановлено взаємозв'язок між ендометріозом та епітеліального раку яєчників світлоклітинного та ендометріюїдного підтипів. Можливими

механізмами, що пояснюють злаякісну трансформацію ендометріюїдних кіст яєчників є високі рівні естрогенів [2], які саме і зумовлюють злаякісну проліферацію. Існує дві теорії, згідно яких відбувається розвиток ЕАОС (Endometriosis-associated ovarian carcinoma). Згідно першої розвиток інвазивного ендометріозу, який трансформується у карциному яєчників, пояснюють тим, що нормальні клітини ендометрію, які розташовані еутипічно, відшаровуються від оболонки матки та переміщуються до органів малого тазу. За рахунок генетичних поломок, які виникають спонтанно або індуковано у клітинах ендометрію, вони набувають злаякісні властивості та здатність до інвазії. Інша теорія описує виникнення мутацій у нормально розташованих ендометріюїдних клітинах у порожнині матки, що призводять до міграції цих клітин, інвазії прилеглих тканин із розвитком інвазивного типу ендометріоза, що у подальшому призводить до карциноми яєчників [2].

Найбільш частою причиною розвитку злаякісного переродження ендометріозу є мутації у ARID1A 40–50% випадках [3,4,5]. Визначну роль у виникненні оксидативного стресу грає залізо, яке утворюється із вмісту ендометріюїдних кіст яєчника у їх порожнині. Саме оксидативний стрес грає вагомую роль у розвитку мутації та злаякісному переродженні ендометріюїдних кіст яєчників. Завдяки появи можливості дослідження усього генома було виявлено нові мутації та розшифровано роль генів та шляхів розвитку ЕАОС, а саме PTEN, який виявляють у 20% ЕАОС, CTNNB1 (бета-катенін) у 16–54%, KRAS у 4–5% та мікросателітну нестабільність у 13–50% [4,5].

Мутації, що призводять до інактивації PTEN [2] - гена-супресора пухлин зустрічаються найчастіше та призводять до виникнення ендометріюїдних та світлоклітинних карцином за рахунок переродження ендометріоза у ЕАОС. Світлоклітинний варіант ЕАОС виникає при мутаціях PTEN, яка відіграє велику роль у РІЗК шляхах передачі сигналів з ЛОН, що призводить до активації РІЗК та появи пухлинних клітин. Цікавий той факт, що при проведенні експерименту Govatati et al. 2013 році [6] на тваринах, було виявлено мутації в РІЗК / PTEN у ендометрії, який в нормі вкриває внутрішню оболонку тіла матки (тобто еутопічної локалізації). Це може свідчити про те, що спочатку мутації відбуваються у нормально розташованій тканині ендометрію [2], а потім через процеси міграції клітин ендометрію, пов'язані із ретроградною менструацією, поширенням лімфогенним та

гематогенним шляхом, ці клітини інвазують інші прилеглі тканини, які в нормі не мають у своїй структурі клітин ендометрію, утворюючи при цьому гетеротопічні локуси — ендометріоз.

Також одним із вивчених молекулярних механізмів злоякісного переродження ендометріозу є мутації у KRAS онкогені [2], які зустрічаються у 3,7–36,4% ендометріюїдних ракових захворюваннях. KRAS відповідає за кодування спеціального білка-учасника трансдукції - GTPase, який регулює поділ клітини, передаючи до її ядра зовнішні сигнали. За рахунок мутації у цьому онкогені, виникають порушення регуляції поділу та проліферації клітин, адже генетичні поломки призводять до дизрегуляції переходу із активних до неактивних KRAS-форм. На відміну від мутацій у PTEN, які найчастіше зустрічаються при світлоклітинному ЕАОС, мутації у KRAS можна виявити як при світлоклітинному, так і при ендометріюїдних типах ЕАОС [2].

Білок-кодуючий ген CTNNB1 відіграє важливу роль у сигнальному шляху Wnt / β -катеніна та відповідає у клітині за її ріст, проліферацію та рухливість. Мутації, що виникають у шляху Wnt / β -катенін, призводять до порушення регуляційних процесів та у подальшому до злоякісних перетворень. Частота його зустрічаємості при ендометріюїдних карциномах складає біля 40% [2]. При мутації у CTNNB1 порушується вищезгаданий шлях Wnt / β -катенін, що призводить до прикріплення та вторгнення клітин ендометрію з утворенням гетеротопічних локусів та злоякісним перетворенням цих клітин. Отже, згідно даних багатьох досліджень було доведено взаємозв'язок ЕАОС та ендометріозу, були розглянуті 2 теорії канцерогенезу.

Висновок. Наразі на користь 2-ої теорії свідчить виявлення генетичних поломок та молекулярних розбіжностей у ендометрії, які раніше вважалися відособленими від ендометріюїдної тканини. Але подальші дослідження встановили наявність дефектних клітин у нормальній тканині ендометрія у жінок з виявленим ендометріозом та їх відсутність у ендометріальній тканині здорових жінок. Наразі відомі молекулярні механізми злоякісного перетворення ендометріоза та розвитку карциноми яєчників не повністю відображають патогенез канцерогенезу, саме тому дана тема є доволі перспективною для подальших досліджень. Подальші розробки скрінінгових тестів та діагностика раку яєчників на ранніх стадіях, за рахунок розкриття

канцерогенезу, допоможе зменшити смертність від раку яєчників та мати позитивні прогнози у лікуванні.

Література:

1. Králíčková, M., Laganà, A. S., Ghezzi, F., & Vetvicka, V. (2020). Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know?. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05358-8>
2. Ruderman, R., & Pavone, M. E. (2017). Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects. *Minerva ginecologica*, 69(3), 286–294. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04042-4>
3. Xu, G., Chhangawala, S., Cocco, E., Razavi, P., Cai, Y., Otto, J. E., Ferrando, L., Selenica, P., Ladewig, E., Chan, C., Da Cruz Paula, A., Witkin, M., Cheng, Y., Park, J., Serna-Tamayo, C., Zhao, H., Wu, F., Sallaku, M., Qu, X., Zhao, A., ... Toska, E. (2020). ARID1A determines luminal identity and therapeutic response in estrogen-receptor-positive breast cancer. *Nature genetics*, 52(2), 198–207. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0554-0>
4. Singer G, Kurman RJ, Chang HW, Cho SK, Shih IeM. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol.* (2002);160:1223–1228.
5. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis- associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* (2010);363:1532–1543.
6. Govatati, S., Kodati, V. L., Deenadayal, M., Chakravarty, B., Shivaji, S., & Bhanoori, M. (2014). Mutations in the PTEN tumor gene and risk of endometriosis: a case-control study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(2), 324–336. <https://doi.org/10.1093/humrep/det387>

Ключові слова: ендометріоз, рак яєчників, мутації генів

Key words: endometriosis, ovarian cancer, gene mutations

<i>Голікова В. В., Шафран Л. М.</i> ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ У МОРЯКІВ: ПРОФЕСІЙНО-ОСОБИСТІСНИЙ ПІДХІД	42
<i>Гольцев А. М., Бондарович Н. О., Бабенко Н. М., Гаєвська Ю. О., Дубрава Т. Г., Останков М. В.</i> ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ КЛІТИН АДЕНОКАРЦИНОМИ ЕРЛІХА НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ПУХЛИНИ	44
<i>Гольцев А. М., Кисельова Г. Г., Дубрава Т. Г., Ямпольська К. Є., Останков М. В., Луценко О. Д., Бабенко Н. М., Гаєвська Ю. О., Бондарович М. О.</i> ВІДНОВЛЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ТВАРИН З АД'ЮВАНТНИМ АРТРИТОМ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН	47
<i>Гольцев А. М., Луценко О. Д., Бондарович М. О., Останков М. В., Сокіл Л. В., Степанюк Л. В., Гриша І. Г.</i> ВИЗНАЧЕННЯ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ПРЕПАРАТУ «КРІОЦЕЛЛ- КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ» В МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ ВІДНОСНО Т-РЕГУЛЯТОРНИХ КЛІТИН	50
<i>Горбатовська Н. В., Новицька І. К., Третяков О. М</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ «ФІАЛКА» ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПАРОДОНТИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	54
<i>Гордієнко Поліна Олексіївна</i> ВИВЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ОНКОЛОГІЧНОГО АСПЕКТУ ЕНДОМЕТРІОЗУ У ВИПАДКУ РАКУ ЯЄЧНИКІВ	57
<i>Григорян Х. В., Барінов Е. Ф., Малінін Ю. Ю.</i> ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЇ В СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХАХ ПРИ НЕФРОЛІТІАЗІ	61
<i>Гришко Ю. М., Костенко В. О.</i> ФОРМУВАЛЬНЕ ОЦІНЮВАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ У ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ	65