

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕХУНОВА АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.145-007.61-07-08-092(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АДЕНОМІОЗУ**

222 - Медицина

22 - Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. О. Чехунова

Науковий керівник: Щербина Микола Олександрович, доктор медичних
наук, професор

Харків — 2024

АНОТАЦІЯ

Чехунова А.О. Патогенетичні обґрунтування оптимізації діагностики та лікування аденоміозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація – «Акушерство і гінекологія» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання – підвищення якості діагностики та ефективності лікування аденоміозу шляхом патогенетичного обґрунтування оптимізації тактики ведення хворих.

Для реалізації поставлених завдань обстежено 115 пацієнок репродуктивного віку, які розподілені на дві клінічні групи. I клінічну групу (контрольну) склали 30 (26,1%) здорових фертильних жінок. До II клінічної групи (основної) увійшли 85 (73,9%) хворих на аденоміоз. Серед обстежених хворих на аденоміоз з метою оцінки ефективності лікування було виділено дві підгрупи (основна та підгрупа порівняння). У підгрупі порівняння – 40 (47,1%) пацієнок, яким проводилося традиційне лікування згідно з наказом МОЗ України №319 від 06.04.2016р. В основній підгрупі – 45 (52,9%) пацієнок отримували комплексне лікування (гормональне та імунокоригуюче). З метою корекції порушень в імунореактивності організму додатково до базисної гормональної терапії застосовували імуностимулюючий препарат (регуляторні пептиди, одержані з плацентарної тканини великої рогатої худоби) внутрішньом'язово по 2 мл через день, 10 ін'єкцій; з метою пригнічення реактивації вірусної інфекції – індуктор синтезу ендогенних інтерферонів – підшкірно 1 мг через день, 3 ін'єкції на курс лікування.

Всім пацієнткам проводилися клініко-лабораторні, інструментальні, клініко-генеалогічні, імунологічні, біохімічні, мікробіологічні, патоморфологічні, статистичні методи.

Клініко-анамнестичними особливостями пацієнток з аденоміозом є: репродуктивний вік хворих $33,3 \pm 2,9$ років, обтяженість родовідної патології з генітального ендометріозу (37,6%), наявність первинного безпліддя (43,5%). Альгодисменорея мала місце в 48,2%, порушення менструальної функції (32,9%). Найбільш поширеною гінекологічною патологією були запальні захворювання (хронічний ендометрит, сальпінгофорит – у 92,9%), інфекції, що передаються статевим шляхом мали 95,3% пацієнток, висока частота внутрішньоматкових втручань (діагностичні вишкрібання) (63,5%), операції з приводу переривання вагітності – 69,4% пацієнток. Зазначені фактори можуть відігравати важливу роль у підтримці патологічних процесів в ендометрії. Екстрагенітальна патологія – часті респіраторні захворювання (67,0%), захворювання ШКТ (50,6%), ендокринопатії (ожиріння) – 45,9%. Особливості загальної захворюваності, що поєднується з вогнищами локальної інфекції, можуть сприяти порушенням імунного гомеостазу.

За результатами інструментальних методів дослідження у всіх хворих на аденоміоз ехографічно візуалізувалася «перехідна зона» більше 5 мм, а також у 82,4% пацієнток відзначалася неоднорідність структури межі «ендометрії-міометрії», у 25,9% визначалися дрібнокістозні та трубчасті анехогенні структури в міометрії та «перехідній зоні». При проведенні доплерографії виявлено, що у всіх пацієнток на аденоміоз спостерігався низькорезистентний кровотік у маточних артеріях та судинах міометрію, значення індексу резистентності (IR) були достовірно ($p < 0,05$) нижче відповідних значень у пацієнток групи контролю.

Аденоміоз перебігає на тлі функціонального дисбалансу в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі зі зміною фізіологічного ритму секреції та вмісту в крові гонадотропних та стероїдних гормонів.

Результати цитологічного дослідження виявили запальний тип цитограми в 85,9% пацієнток, які характеризуються наявністю підвищеної кількості активних нейтрофілів і переважно змішаною флорою. Важливою

ознакою при оцінці цитограм є непрямі ознаки вірусного ураження епітелію, які були виявлені у 28,2% хворих на аденоміоз.

У патогенезі аденоміозу розглядається можлива ініціююча роль внутрішньоматкової інфекції, що викликає активацію прозапальних шляхів та вродженого імунітету.

Проведені дослідження показали, що у 29,4% пацієток на аденоміоз було виявлено мікст-інфекцію, це свідчить про те, що аденоміоз перебігає на тлі порушеного мікробіоценозу геніталій. Виявлення вірусних контамінацій (HSV1,2 та CMV) показало наявність у 9 (10,6%) ДНК HSV1,2 у цервікальному слизу та ендометрії. У цервікальному слизу ДНК HSV1,2 виявлялося в 6 (7,1%) хворих, в ендометрії у 3 (3,5%) хворих. У 8 (9,4%) з 85 хворих на аденоміоз ідентифіковано ДНК CMV у цервікальному слизу та ендометрії. У цервікальному слизу ДНК CMV виявлялася у 7 (8,2%) хворих, в ендометрії – у 1 (1,2%).

Проведене дослідження на наявність специфічних до CMV та HSV1,2 імуноглобулінів IgM, IgG показало, що у 45 (52,9%) хворих на аденоміоз визначалися специфічні імуноглобуліни (IgG HSV1,2, IgM HSV1,2), у 40 (47,1%) – IgG CMV, IgM CMV. Рівень IgG HSV1,2 визначався в 3 рази вище, а рівень IgM HSV1,2 – у 1,3 рази вище, ніж у контрольній групі. Рівень IgG CMV був у 3,2 рази вищим, IgM CMV у 3 рази вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

На хронічну інфекційну патологію активно реагує клітинна ланка вродженого та набутого імунітету. У хворих на аденоміоз виявлено підвищення активації лімфоцитів (клітин експресуючих CD25⁺ та HLA⁺). Зниження кількості CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ – клітин у хворих на аденоміоз можна трактувати як виснаження та дисрегуляцію системи регуляторних клітин. Результати досліджень вказують на підвищену активацію імунних клітин та неефективність регуляції імунної системи за рахунок регуляторних захисних Т – клітин (Treg – Foxp3⁺), що може підтримувати імунологічну толерантність до ектопічного ендометрію та сприяти його росту в прилеглій міометрії.

Проведені дослідження гуморальної ланки імунної системи у хворих на аденоміоз, порівняно з контрольною групою, показали достовірне підвищення IgM, IgG, IgA у сироватці крові ($p < 0,05$). У хворих визначалася підвищена концентрація в сироватці крові ЦК у 1,2 раза.

За ступенем зміни фагоцитарної ланки імунітету можна оцінювати резерви імунної відповіді, а також інтенсивність та динаміку патологічних процесів. У всіх хворих на аденоміоз встановлено підвищення в 1,3 раза ($p < 0,05$) стимульованої кисневої активності моноцитів і зниження в 1,9 рази спонтанної кисневої активності нейтрофілів. Фагоцитоз у хворих на аденоміоз супроводжується пригніченням резервних поглинальних можливостей нейтрофілів та моноцитів.

У результаті вивчення цитокінів виявлено підвищення експресії хемокіну IL-8 у 6,6 разів, порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Незначне підвищення сироваткової концентрації IL-18 свідчить про дефіцит Th1-типу, депресію T-клітинної імунної відповіді. Уміст VEGF у сироватці крові був підвищений у 6,3 разів, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Сироватковий уміст TNF- α також достовірно підвищувався в 12,8 раза в основній групі ($p < 0,05$). Концентрації IL-4, як і IL-10 у сироватці крові були в межах нормативних значень контрольної групи, імовірно, імунологічні реакції гуморального типу, спрямовані на ліквідацію ендометріюїдних осередків, носять неповноцінний характер.

При дослідженні локального спектру цитокінів встановлено підвищення у 1,3 рази концентрації IL-8, IL-10 – у 1,2 раза ($p < 0,05$). Підвищений рівень IL-10 забезпечує активацію гуморальних місцевих захисних реакцій. Достовірне підвищення IL-4 в 1,3 раза як фактора гуморального імунітету забезпечує протизапальний ефект, не стимулюючи клітинно-опосередкований.

Рівень IL-18 був достовірно підвищеним у 1,3 раза, порівняно з контрольною групою. Оскільки IL-18 стимулює утворення цитокінів Th1-типу (IFN γ , TNF- α), його підвищення на локальному рівні може бути

спрямоване на обмеження місцевого запального процесу. Крім того, через стимуляцію секреції медіаторів Th1-типу, може сприяти розвитку T-клітинної імунної відповіді. Підвищення концентрації TNF- α у 1,3 раза було достовірним, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

У цервікальному слизу концентрація VEGF склала $228,5 \pm 25,1$ пг/мл і була достовірно вищою за контрольні значення ($173,5 \pm 16,9$ пг/мл). Зміни локальних факторів ангиогенезу в цервікальному слизу можуть сприяти активації росту судин та ектопічного ендометрію.

Таким чином, аденоміоз перебігає на тлі імунних порушень, що сприяють розвитку захворювання.

Морфологічні зміни в групі хворих на аденоміоз характеризуються вираженою васкуляризацією та проліферативною активністю клітин стромы та епітелію залоз. Важливим клітинним компонентом мікросередовища матки є макрофаги. Виявлено підвищений рівень клітин, які експресують CD68⁺(M1), CD163⁺(M2) в ектопічному ендометрії, порівняно з еутопічним ендометрієм. Причому рівень M1 вищий за рівень M2, що є проявом прозапальних змін

Аналіз вмісту антимікробних пептидів показав, що рівень β -дефензину та кателіцидину в сироватці крові, а також у цервікальному слизу був знижений ($p < 0,05$), що свідчить про погіршення місцевого імунітету.

Ураховуючи особливості патогенетичних механізмів, що вказують на роль порушень мікрофлори піхви, шийки матки та ендометрію, локальних імунних порушень, функціонування імунних факторів, нами розроблено комплексний підхід до підвищення ефективності лікування хворих на аденоміоз, що володіє зниженням прозапального імунологічного потенціалу. Проведено оцінку ефективності запропонованої комплексної терапії. У динаміці проводилася оцінка клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних та імунологічних показників.

Проведене дослідження показало, що комплексна терапія має більш ранній та стабільний клінічний ефект, порівняно з традиційним лікуванням.

Так, на тлі комплексної терапії відбувається більш швидке та суттєве зниження больового синдрому, порівняно з традиційним лікуванням.

У процесі терапії в обох підгрупах виявлено статистично значуще зменшення товщини «перехідної зони» через 3 та 6 місяців, порівняно з результатами до лікування. Статистично значуще підвищення IR у маткових артеріях та судинах міометрію було виявлено в пацієток обох груп через 6 місяців лікування, порівняно з даними до лікування. У групі хворих, що лікувалися комплексно, відзначалося достовірне підвищення IR через 3 місяці лікування.

Через 3 місяці після комплексного лікування порушень менструальної функції у хворих не зафіксовано, через 6 місяців порушення менструального циклу відзначалися в 4 (8,9%) хворих. У хворих, яких лікували традиційно, через 3 місяці відновлення менструальної функції спостерігалось в 65%, через 6 місяців – у 82,5% хворих. Комплексне лікування призводить до більш раннього відновлення репродуктивної функції. У 24,4% хворих, які отримували комплексну терапію, вагітність настала протягом року після лікування, при проведенні традиційного лікування – у 12,5% хворих. У пацієток, що лікувалися комплексно, у 43 (95,5%) рецидиви були відсутні протягом 1 – 1,5 року спостереження та у 29 (72,5%) пацієток, які отримували традиційне лікування.

Позитивна динаміка клінічного перебігу підтверджувалася покращенням гормонального та імунологічного статусу.

У результаті проведеного традиційного та комплексного лікування відбувається нормалізація гормонального фону вже через 3 місяці після лікування. Заслугує на увагу тенденція до підвищення прогестерону при проведенні комплексного лікування, що ймовірно, пов'язано не тільки із застосуванням гормональної, а й із впливом імунокорегуючої терапії на прозапальні цитокіни.

Застосування комплексного лікування у хворих на аденоміоз призвело до значного зниження специфічних антитіл до CMV та HSV1,2, що сприяють

обмеженню генералізації інфекції, нейтралізації вірусів та підтримці інфекції в латентному стані.

Отримані результати показали, що підвищена активація лімфоцитів – клітин, експресуючих CD25⁺ та HLA⁺ внаслідок комплексного лікування, зменшилася: в 1,6 раза знизилася частка лімфоцитів, експресуючих CD25⁺ ($p < 0,05$), в 1,3 рази – HLA⁺ ($p < 0,05$), а також збільшилася в 1,3 раза кількість CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів ($p < 0,05$). У групі хворих, які лікувалися традиційно показники CD25⁺ та HLA⁺ залишалися підвищеними, відрізняючись від аналогічних показників контрольної групи. Підвищення регуляторних CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів було недостовірним, що вказує на недостатній вплив традиційної терапії на імунний гомеостаз хворих.

Рівні імуноглобулінів IgM, IgG, IgA в периферичній крові в результаті комплексного лікування знизилися та відповідали контрольним значенням.

У результаті традиційного та комплексного лікування рівень ЦІК знизився в 1,1-1,2 раза, порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$).

При оцінці показників функціональної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на аденоміоз, що лікувалися комплексно, виявлено нормалізацію показників фагоцитарної та кисневої активності нейтрофілів та моноцитів у периферичній крові.

У пацієток на аденоміоз під впливом як комплексного, так і традиційного лікування рівні прозапальних цитокінів у сироватці крові (IL-8, IL-18, TNF α) статистично значуще знижувалися щодо показників до лікування ($p < 0,05$). У сироватці крові рівень IFN γ після комплексного лікування знизився у 1,4 раза, порівняно з даними до лікування

Аналіз динаміки рівня судинно-ендотеліального фактору в сироватці крові в результаті лікування показав статистично значуще зменшення рівня VEGF в обох групах. У хворих, які отримували комплексне лікування, цей показник достовірно знизився в 4,5 раза, порівняно з показником до лікування, і був у 1,4 раза нижчим за показник після традиційного лікування ($105,5 \pm 11,2$ пг/мл – у групі хворих, які отримували комплексне лікування;

147,6±18,4 пг/мл – при традиційному лікуванні, 74,8±8,9 – у контрольній групі; $p<0,05$).

Аналогічне зниження спостерігалось в цервікальному слизу. При аналізі динаміки показників експресії прозапальних цитокінів у цервікальному слизу хворих на аденоміоз під впливом як комплексної, так і традиційної терапії виявлено, що, незважаючи на достовірно значуще зниження продукції основних прозапальних цитокінів (IL-8, IL-18, TNF α), в обох групах, найбільш значуще практично наближаються до значень контрольної групи, їх рівні знижуються на тлі комплексної терапії. Рівень IFN γ у цервікальному слизу після лікування знизився в 1,3 раза, порівняно з даними до лікування в обох групах ($p<0,05$). При аналізі динаміки показників рівня VEGF у цервікальному слизу виявлено статистично значуще зменшення рівня експресії VEGF у пацієнток, що лікувалися комплексно, порівняно з показником до лікування та групою хворих, що лікувалися традиційно. ($p<0,05$).

При аналізі рівня протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) на тлі комплексної терапії спостерігається нормалізація їх рівнів, у групі хворих, які отримували традиційне лікування, показники IL-4 та IL-10 залишалися вищими за контрольні на 15%. Змінення IL-4 у цервікальному слизу, порівняно з периферичною кров'ю, було більш вираженим, що може свідчити про його інтенсивну секрецію на місцевому рівні. Локальна секреція IL-4, IL-10 також забезпечує активацію місцевих гуморальних захисних реакцій.

Таким чином, на тлі проведеного комплексного лікування відбувається нормалізація цитокінового дисбалансу – зниження рівня продукції прозапальних цитокінів та VEGF, відновлюються показники місцевого імунітету, що в першу чергу визначають імунологічний нагляд за penetрацією та подальшою проліферацією аутологічного ендометрію.

Застосування комплексної терапії суттєво підвищує досліджувані показники антимікробного захисту як у периферичній крові, так і локально – у цервікальному слизу у хворих на аденоміоз.

Так, концентрація β -дефензину в результаті комплексного лікування достовірно підвищувалася в 1,5 разів у периферичній крові, у цервікальному слизу в 1,3 раза, порівняно з показниками до лікування. LL-37 також достовірно підвищувався в 1,4 раза після лікування в периферичній крові та цервікальному слизі, порівняно з показниками до лікування. Отримані дані свідчать про стимулюючий вплив комплексного лікування на природну антимікробну систему захисту, а також активацію місцевого вродженого імунітету. Накопичення антимікробних пептидів може компенсувати обмеження розвитку імунних механізмів за Th1 – типом.

Результати роботи підтверджують та доповнюють новими даними імунологічну концепцію розвитку аденоміозу. На підставі одержаних результатів роботи оптимізовано підходи до лікування хворих на аденоміоз, обґрунтовано доцільність застосування імунокоригуючих препаратів для лікування захворювання.

Ключові слова: аденоміоз, імунні розлади, макрофаги, мікробіоценоз жіночих статевих органів, гормональне та імунокоригуюче лікування.

ABSTRACT

Chekhunova A.O. Pathogenetic Substantiation of Optimisation of Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy with specialisation in 222 Medicine, concentration – “Obstetrics and Gynaecology” – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation is devoted to solving an urgent scientific problem – improving the quality of diagnosis and effectiveness of treatment of adenomyosis by pathogenetic substantiation of optimisation of patient management tactics.

In order to achieve this goal, 115 patients of reproductive age were examined and divided into two clinical groups. Clinical group I (control) consisted of 30 (26.1%) healthy fertile women. Clinical group II (study) included 85 (73.9%) patients with adenomyosis. Two subgroups (study and comparison subgroups) were divided among the examined patients with adenomyosis to assess the efficacy of treatment. The comparison subgroup included 40 (47.1%) patients who received conventional treatment in accordance with order of the Ministry of Health of Ukraine No. 319 dated 06/04/2016. In the study subgroup, 45 (52.9%) patients received complex therapy (hormonal and immunocorrective). In order to correct disorders in the body's immunoreactivity, in addition to basic hormonal therapy, an immunostimulant drug (regulatory peptides derived from bovine placental tissue) was used intramuscularly 2 ml every other day, 10 injections; to suppress the reactivation of viral infection, an inducer of endogenous interferon synthesis was used subcutaneously 1 mg every other day, 3 injections per course of treatment.

All patients underwent clinical and laboratory, instrumental, clinical and genealogical, immunological, biochemical, microbiological, pathological, and statistical methods.

The clinical and anamnestic features of patients with adenomyosis are as follows: reproductive age of patients 33.3 ± 2.9 years, family history of genital endometriosis (37.6%), presence of primary infertility (43.5%).

Algodysmenorrhoea occurred in 48.2%, menstrual dysfunction (32.9%). The most common gynaecological pathology was inflammatory diseases (chronic endometritis, salpingo-oophoritis in 92.9%), sexually transmitted infections in 95.3% of patients, high frequency of intrauterine interventions (diagnostic curettage) (63.5%), and abortion surgery in 69.4% of patients. These factors can play an important role in maintaining pathological processes in the endometrium. Extragenital pathology – frequent respiratory diseases (67.0%), gastrointestinal diseases (50.6%), endocrinopathies (obesity) in 45.9%. Features of general morbidity, combined with foci of local infection, can contribute to immune homeostasis disorders.

According to the results of instrumental methods of examination, in all patients with adenomyosis, a ‘transition zone’ of more than 5 mm was echographically visualised, in 82.4% of patients, the structure of the endometrium-miometrium interface was heterogeneous, and in 25.9%, small cystic and tubular anechogenic structures were detected in the myometrium and ‘transition zone’. Doppler ultrasonography revealed that all patients with adenomyosis had low-resistance blood flow in the uterine arteries and myometrial vessels, and the resistance index (IR) values were significantly ($p < 0.05$) lower than those of the control group.

Adenomyosis occurs against the background of functional imbalance in the hypothalamic-pituitary-ovarian system with changes in the physiological rhythm of secretion and blood levels of gonadotropic and steroid hormones.

The results of the cytological examination revealed an inflammatory type of cytogram in 85.9% of patients, characterised by the presence of an increased number of active neutrophils and predominantly mixed flora. An important feature in the assessment of cytograms is indirect signs of viral damage to the epithelium, which were found in 28.2% of patients with adenomyosis.

In the pathogenesis of adenomyosis, the possible initiating role of intrauterine infection, which causes activation of proinflammatory pathways and innate immunity, is considered.

The studies have shown that 29.4% of patients with adenomyosis had a mixed infection, indicating that adenomyosis occurs against a background of impaired genital microbiocenosis. The detection of viral contamination (HSV1.2 and CMV) showed the presence of HSV1.2 DNA in cervical mucus and endometrium in 9 (10.6%) patients. HSV1.2 DNA was detected in cervical mucus in 6 (7.1%) patients and in 3 (3.5%) patients in the endometrium. CMV DNA was detected in cervical mucus and endometrium in 8 (9.4%) of 85 patients with adenomyosis. CMV DNA was detected in cervical mucus in 7 (8.2%) patients and in 1 (1.2%) in the endometrium.

The study for the presence of IgM and IgG immunoglobulins specific to CMV and HSV1.2 showed that 45 (52.9%) patients with adenomyosis had specific immunoglobulins (IgG HSV1.2, IgM HSV1.2), and 40 (47.1%) had CMV IgG, CMV IgM. The level of IgG HSV1.2 was 3 times higher, and the level of IgM HSV1.2 was 1.3 times higher than in the control group. The level of IgG CMV was 3.2 times higher, and IgM CMV was 3 times higher than in the control group ($p < 0.05$).

The cellular component of innate and acquired immunity actively responds to chronic infectious pathology. An increase in lymphocyte activation (cells expressing CD25⁺ and HLA⁺) was found in patients with adenomyosis. A decrease in the number of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ cells in patients with adenomyosis can be interpreted as depletion and dysregulation of the regulatory cell system. The results of the study indicate increased activation of immune cells and ineffective regulation of the immune system by regulatory protective T-cells (Treg – Foxp3⁺), which can maintain immunological tolerance to ectopic endometrium and promote its growth into the adjacent myometrium.

The studies of the humoral link of the immune system in patients with adenomyosis, compared with the control group, showed a significant increase in IgM, IgG, IgA in the blood serum ($p < 0.05$). The patients had a 1.2-fold increased concentration of CICs in the blood serum.

The degree of change in the phagocytic link of immunity can be used to assess the reserves of the immune response, as well as the intensity and dynamics of pathological processes. In all patients with adenomyosis, a 1.3-fold increase ($p<0.05$) in the stimulated oxygenase activity of monocytes and a 1.9-fold decrease in the spontaneous oxygenase activity of neutrophils were found. Phagocytosis in patients with adenomyosis is accompanied by suppression of the reserve absorption capacity of neutrophils and monocytes.

The study of cytokines revealed a 6.6-fold increase in the expression of IL-8 chemokine compared to the control group ($p<0.05$). A slight increase in the serum concentration of IL-18 indicates a deficiency of Th1-type, depression of the T-cell immune response. The serum VEGF content was increased by 6.3 times compared to the control group ($p<0.05$). The serum TNF- α content was also significantly increased by 12.8 times in the study group ($p<0.05$). The concentrations of IL-4 and IL-10 in the blood serum were within the normal range of the control group, which means that the immunological reactions of the humoral type aimed at eliminating endometrioid foci are probably incomplete.

The study of the local spectrum of cytokines revealed a 1.3-fold increase in the concentration of IL-8, a 1.2-fold – of IL-10 ($p<0.05$). The increased level of IL-10 provides activation of humoral local defence reactions. A significant 1.3-fold increase in IL-4 as a humoral immunity factor provides an anti-inflammatory effect without stimulating the cell-mediated effect.

The level of IL-18 was significantly increased by 1.3 times compared to the control group. Since IL-18 stimulates the formation of Th1-type cytokines (IFN γ , TNF- α), its increase at the local level may be aimed at limiting the local inflammatory process. Furthermore, by stimulating the secretion of Th1-type mediators, it can promote the development of a T-cell immune response. The increase in TNF- α concentration by 1.3 times was significant compared to the control group ($p<0.05$).

In cervical mucus, the concentration of VEGF was 228.5 ± 25.1 pg/ml and was significantly higher than the control values (173.5 ± 16.9 pg/ml). Changes in

local angiogenesis factors in cervical mucus may contribute to the activation of vascular growth and ectopic endometrium.

Thus, adenomyosis occurs against the background of immune disorders that contribute to the development of the disease.

Morphological changes in the group of patients with adenomyosis are characterised by pronounced vascularisation and proliferative activity of stromal and glandular epithelial cells. Macrophages are an important cellular component of the uterine microenvironment. An increased level of cells expressing CD68⁺(M1), CD163⁺(M2) was found in ectopic endometrium compared to eutopic endometrium. Moreover, the level of M1 is higher than the level of M2, which is a manifestation of proinflammatory changes

The analysis of the content of antimicrobial peptides showed that the level of β -defensin and cathelicidin in the blood serum and in cervical mucus was reduced ($p < 0.05$), indicating a deterioration in local immunity.

Taking into account the peculiarities of pathogenetic mechanisms indicating the role of disorders of the vaginal, cervical and endometrial microflora, local immune disorders, and the functioning of immune factors, we have developed a comprehensive approach to improving the effectiveness of treatment of patients with adenomyosis, which has a decrease in proinflammatory immunological potential. The efficacy of the proposed complex therapy was evaluated. Clinical, laboratory, instrumental, biochemical and immunological parameters were evaluated over time.

The study showed that the complex therapy has an earlier and more stable clinical effect compared to conventional treatment. Thus, against the background of complex therapy, there is a faster and more significant reduction in pain compared to conventional treatment.

During the course of therapy in both subgroups, a statistically significant decrease in the thickness of the 'transition zone' was found after 3 and 6 months, compared with the results before treatment. A statistically significant increase in IR in the uterine arteries and myometrial vessels was found in patients of both

groups after 6 months of treatment, compared with the data before treatment. In the group of patients treated with complex therapy, a significant increase in IR was noted after 3 months of treatment.

In 3 months after complex therapy, no menstrual dysfunctions were recorded in patients; in 6 months, menstrual irregularities were noted in 4 (8.9%) patients. In patients treated conventionally, menstrual function was restored in 65% after 3 months, and in 82.5% of patients after 6 months. Complex therapy leads to an earlier restoration of reproductive function. In 24.4% of patients treated with complex therapy, pregnancy occurred within a year after treatment, compared to 12.5% of patients treated conventionally. In patients treated with complex therapy, 43 (95.5%) had no recurrences during 1-1.5 years of follow-up, compared to 29 (72.5%) patients who received conventional treatment.

The improvement of the clinical course was confirmed by the improvement of hormonal and immunological status.

As a result of conventional and complex therapies, hormonal levels normalised within 3 months after treatment. The tendency to increase progesterone during complex therapy is noteworthy, which is probably due not only to the use of hormonal therapy, but also to the effect of immunocorrective therapy on proinflammatory cytokines.

The use of complex therapy in patients with adenomyosis has led to a significant decrease in specific antibodies to CMV and HSV1,2, which help to limit the generalisation of infection, neutralise viruses and maintain the infection in a latent state.

The obtained results showed that the increased activation of lymphocytes, the cells expressing CD25⁺ and HLA⁺, as a result of complex therapy decreased: the proportion of lymphocytes expressing CD25⁺ decreased by 1.6 times ($p < 0.05$), HLA⁺ by 1.3 times ($p < 0.05$), and the count of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ lymphocytes increased by 1.3 times ($p < 0.05$). In the group of patients treated conventionally, CD25⁺ and HLA⁺ indices remained increased, differing from those of the control group. The increase in regulatory CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ lymphocytes was not

significant, indicating that conventional therapy had an insufficient effect on the immune homeostasis of patients.

The levels of IgM, IgG, IgA immunoglobulins in the peripheral blood decreased as a result of complex therapy and corresponded to the control values.

As a result of conventional and complex therapies, the level of CICs decreased by 1.1-1.2 times compared with the pre-treatment value ($p<0.05$).

When assessing the functional activity of neutrophils and monocytes in patients with adenomyosis treated with complex therapy, normalisation of phagocytic and oxygenase activity of neutrophils and monocytes in the peripheral blood was revealed.

In patients with adenomyosis under the influence of both complex and conventional therapies, the levels of proinflammatory cytokines in the blood serum (IL-8, IL-18, $\text{TNF}\alpha$) were statistically significantly reduced compared with those before treatment ($p<0.05$). The serum level of $\text{IFN}\gamma$ after complex therapy decreased by 1.4 times compared with the data before treatment.

The analysis of the dynamics of vascular endothelial factor levels in the blood serum as a result of treatment showed a statistically significant decrease in VEGF levels in both groups. In patients who received complex therapy, this index significantly decreased by 4.5 times compared with the index before treatment and was 1.4 times lower than the index after conventional treatment (105.5 ± 11.2 pg/ml - in the group of patients who received complex therapy; 147.6 ± 18.4 pg/ml - in conventional treatment, 74.8 ± 8.9 - in the control group; $p<0.05$).

A similar decrease was observed in cervical mucus. When analysing the dynamics of proinflammatory cytokine expression in the cervical mucus of patients with adenomyosis under the influence of both complex and conventional therapy, it was found that, despite an honestly significant decrease in the production of major proinflammatory cytokines (IL-8, IL-18, $\text{TNF}\alpha$), in both groups, most significantly approaching the values of the control group, their levels decrease with complex therapy. The level of $\text{IFN}\gamma$ in cervical mucus after treatment decreased by 1.3 times compared to the data before treatment in both groups ($p<0.05$). When

analysing the dynamics of VEGF levels in cervical mucus, a statistically significant decrease in VEGF expression was found in patients treated with complex therapy compared with the pre-treatment values and conventionally treated group. ($p < 0,05$).

When analysing the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) against the background of complex therapy, their levels were normalised; in the group of patients treated with conventional therapy, IL-4 and IL-10 remained 15% higher than in the control group. The change in IL-4 in cervical mucus, compared to peripheral blood, was more pronounced, which may indicate its intense secretion at the local level. Local secretion of IL-4 and IL-10 also provides activation of local humoral defence responses.

Thus, against the background of complex treatment, cytokine imbalance is normalised – pro-inflammatory cytokines and VEGF production is reduced, and local immunity indicators are restored, which primarily determine immunological surveillance of the penetration and subsequent proliferation of autologous endometrium.

The use of complex therapy significantly increases the studied indicators of antimicrobial protection both in the peripheral blood and locally – in cervical mucus in patients with adenomyosis.

Thus, the concentration of β -defensin as a result of complex therapy significantly increased by 1.5 times in peripheral blood and by 1.3 times in cervical mucus compared to the pre-treatment values. LL-37 was also significantly increased by 1.4 times in peripheral blood and cervical mucus after treatment compared to pre-treatment levels. The data obtained indicate the stimulating effect of complex therapy on the natural antimicrobial defence system, as well as the activation of local innate immunity. The accumulation of antimicrobial peptides can compensate for the limitation of the development of Th1-type immune mechanisms.

The results of the study confirm and supplement the immunological concept of adenomyosis development with new data. Based on the results of the study,

approaches to the treatment of patients with adenomyosis have been optimised, and the feasibility of using them has been substantiated.

Keywords: adenomyosis, immune disorders, macrophages, microbiocinosis of female genital organs, hormonal and immunocorrective treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shcherbina, N. A., Potapova, L. V., Shcherbina, I. N., Lipko, O. P., Mertsalova, O. V., & Chekhunova, A. A. (2020). MODERN METHODS OF COMPLEX CORRECTION OF PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(12 cz 1), 2623–2626. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202012112.pdf> *(Дисертантом виявлено психосоматичні фактори у пацієнток з ендометріозом, особисто проведено порівняльний аналіз та систематизовано отримані результати, написано основні розділи статті).*
2. Щербина, М., & Чехунова, А. (2020). ІМУНОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ В ДІАГНОСТИЦІ ТЯЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АДЕНОМІОЗУ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, 2(46), 82–87. doi: [/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020) *(Дисертантом визначено особливості імунних факторів при клінічному перебігу аденоміозу, зібрано клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті).*
3. Scherbyna, M. O., & Chekhunova, A. O. (2020). АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ І ПРЕМОРБІДНОГО ФОНУ ПРИ АДЕНОМІОЗІ. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 102–107. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.1149> *(Дисертантом виявлено клініко-анамнестичні фактори у хворих на аденоміоз, самостійно систематизовано отримані результати, написано основні розділи статті).*
4. Щербина, М., & Чехунова, А. (2021). СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ

- / Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2(48), 73–79. / doi: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250983 (*Дисертант висвітлив сучасний стан локальних імунних порушень у хворих на аденоміоз, особисто систематизував отримані результати, написані основні розділи статті*)
5. Scherbina, N., & Chekhunova, A. (2021). Features of microbiocenosis of female genital organs and immune factors in patients with adenomyosis. *Annals of Mechnikov's Institute*, (1), 50–55. Retrieved from <https://journals.urau.ua/ami/article/view/228390> (*Дисертантом визначено особливості мікробіоценозу геніального тракту та імунних показників у хворих на аденоміоз, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті*).
 6. Щербина, М., & Чехунова, А. (2022). СТАН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12(1(43)), 43–49. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8> (*Дисертантом визначено особливості імунних показників у хворих на аденоміоз, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті*).
 7. Shcherbyna, M., & Chekhunova, A. (2022). THE ROLE OF “MICROBIAL FACTOR” IN THE DEVELOPMENT OF ADENOMYOSIS (review). *Inter Collegas*, 9(1), 59-65. <https://doi.org/10.35339/ic.9.1.59-65> (*Дисертантом визначена роль мікробного фактору в розвитку аденоміозу, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті*).
 8. ЩЕРБИНА М.О., ПОТАПОВА Л.В., ЩЕРБИНА І.М., МЕРЦАЛОВА О.В., ЛПКО О.П., & Чехунова, А.О. (2023). ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЖІНКИ В РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗУ / Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2(52), 49-54. / DOI: 10.35278/2664-0767.2(52).2023.298050 (*Дисертантом визначено вплив характеру урогенітальної інфекції жінки на розвиток аденоміозу,*

особисто систематизував отримані результати, написані основні розділи статті).

9. ЩЕРБИНА М.О., ПОТАПОВА Л.В., ЩЕРБИНА І.М., МЕРЦАЛОВА О.В, & Чехунова, А.О. (2023). НОВІ ПІДХОДИ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АДЕНОМІОЗІ. Актуальні проблеми сучасної медицини, (12), 38–44 DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-05> *(Дисертантом визначені нові підходи корекції порушень в імунореактивності організму хворих на аденоміоз, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Чехунова А. О. Роль мікробних асоціацій в патогенезі зовнішнього генітального ендометріозу / А.О. Чехунова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 20–22 січня 2020 р.). – Харків: ХНМУ, 2020. – С. 271–272. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
11. Chekhunova A. Patient-management strategies for combined gynecological pathology / A. Chekhunova // ISIC-2020: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 8–9 October, 2020]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2020. – P. 174–175. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
12. Чехунова А. О. Варіанти клінічного перебігу та морфологічні форми аденоміозу / М. О. Щербина, А. О. Чехунова // Сучасні концепції викладання природничих дисциплін у медичних освітніх закладах: матеріали XIII Міжнародної науково-методичної інтернет-конференції, м. Харків, 25 листопада 2020 року. – Харків: ХНМУ, 2020. – С. 158–160. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*

13. Чехунова А. О. Оцінка больового синдрому у жінок хворих на аденоміоз / А. О. Чехунова // Актуальні питання сучасної медицини : тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (22–23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна). – Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. – С. 174–175. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
14. Чехунова А. О. Особливості показників кровообігу в матці у пацієнток з початковими стадіями аденоміозу / М. О. Щербина, А. О. Чехунова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції (Тернопіль, 11 червня 2021 р.) / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль: ТНМУ, 2021. – С. 126–128. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
15. Chekhunova A. Bacterial contamination as a factor in the development of adenomyosis / A. Chekhunova, N. Shcherbina // ISIC-2021: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 20–21 October, 2021]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2021. – P. 144–145. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
16. Щербина, І., & Чехунова, А. (2021). Роль імунних та метаболічних порушень у патогенезі геніального ендометріозу. Доповідь. XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науко-практична конференція з міжнародною участю – Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. Україна. Київ 21-22 жовтня 2021. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку, доповідь).*

17. Чехунова А. О. Інформативність методів ранньої діагностики аденоміозу / А.О. Чехунова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 18–20 січня 2021 р.). – Харків: ХНМУ, 2021. – С. 237–238. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
18. A. Chekhunova, N. Shcherbina / Character of Cell Metabolism Ca²⁺ in the Development of Endometriosis // 27th EBCOG Congress and the 15th National Congress os Obstetrics and Gynaecology (HSOG)/ Athens, Greece. 2-5th September 2021. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, доповідь).*
19. Chekhunova A. The role of viruses in the development of adenomyosis / A. Chekhunova // Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки: матеріали міжвузівської конференція молодих вчених та студентів (онлайн), м. Харків, 24–26 січня 2022 року. – Харків: ХНМУ, 2022. – С. 192–193. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
20. Щербина, М., & Чехунова, А. (2023). Генітальна інфекція жінки, як патогенетичний фактор розвитку ендометріюїдних гетеротопій. Стендова доповідь. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України – Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні і перспективи. Україна. Ужгород 5-6 жовтня 2023. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку, стендова доповідь).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

21. Shcherbina, N., & Chekhunova, A. (2021). Treatment optimization of patients with genital endometriosis. EUREKA: Health Sciences, (3), 3-8. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001682> *(Дисертант виконав огляд літератури, порівняльний аналіз та систематизував отримані результати).*

22. Shcherbina, N., & Chekhunova, A. (2022). Role of macrophages in the immunopathogenesis of adenomyosis. EUREKA: Health Sciences, (4), 50-56. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002644> (Дисертант виконав огляд літератури, особисто провів порівняльний аналіз та систематизував отримані результати, написані основні розділи статті).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	28
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	35
1.1 Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування аденоміозу	35
1.2 Сучасні методи діагностики та лікування	68
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	73
2.1 Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнток.....	73
2.2 Методи обстеження та лікування	84
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК ОБСТЕЖЕНИХ ГРУП.....	93
3.1 Оцінка гормонального профілю в пацієнток з аденоміозом у динаміці менструального циклу	93
3.2 Дані ультразвукового дослідження обстежених пацієнток	95
3.3 Результати магнітно-резонансної томографії	97
3.4 Гістероскопічні критерії діагностики аденоміозу	98
3.5 Цитоморфологічні дослідження екто-та ендocerвіксу хворих на аденоміоз	100
3.6 Характеристика больового індексу	101
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ.....	102
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ.....	110

	27
РОЗДІЛ 6 МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ СТІНКИ МАТКИ.....	120
6.1.Морфологічні особливості тканини стінки матки контрольної групи.....	120
6.2.Морфологічні особливості тканини стінки матки в жінок з аденоміозом.....	122
РОЗДІЛ 7 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ.....	128
ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	146
ВИСНОВКИ.....	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	167
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	168
ДОДАТКИ.....	204
Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	204
Додаток Б АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	210

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

КАН – киснева активність нейтрофілів

КАМ – киснева активність моноцитів

КУО – колонієутворюючі одиниці (кількість життєздатних мікроорганізмів в одиниці об'єму)

ФАН – фагоцитарна активність нейтрофілів

ФАМ – фагоцитарна активність моноцитів

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

CMV – цитомегаловірус

HSV1,2 – вірус герпесу 1 та 2 типів

IFN γ – інтерферон гама

Ig – імуноглобуліни

IL – інтерлейкіни

IR – індекс резистентності

LL-37 — кателіцидин

TNF α – фактор некрозу пухлини

VEGF – судинно-ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Актуальність теми. Аденоміоз – актуальна проблема сучасної гінекології, що обумовлена поширеністю захворювання, яке проявляється в репродуктивному віці, зустрічаючись, за даними літератури, до 70% випадків [244].

Аденоміоз не завжди проявляється патогномонічними клінічними симптомами та виявляється випадково, за даними УЗД або в біопсійному матеріалі [41]. Крім того, аденоміоз може асоціюватися з іншими захворюваннями, будучи причиною дисменореї в 30%, менорагії – у 50%, синдрому хронічного тазового болю та безпліддя – у 20% пацієток [109, 202, 208]. Раніше вважалося, що аденоміоз – це хвороба пізнього репродуктивного віку, сьогодні ставлення змінилося, оскільки аденоміоз може бути діагностований в молодих жінок у ранньому репродуктивному періоді та навіть у підлітковому віці [36, 52, 246, 264]. На підставі клінічних проявів діагноз аденоміоз може бути поставлений у 50% спостережень, у 75% випадків діагноз не встановлюється, у 35% спостерігається гіпердіагностика [86]. Вірогідно це пов'язано з тим, що етіологічні та патогенетичні механізми, які відповідають за розвиток аденоміозу, досі недостатньо вивчені, а для верифікації захворювання потрібний патоморфологічний висновок. При обстеженні пацієток із підозрою на аденоміоз найчастіше зустрічається його дифузна форма (80%), рідше – вузлова (10%) [20, 168, 207] 231].

Вивченню проблеми генітального ендометріозу присвячено велику кількість досліджень, але до цього часу питання етіології та механізмів розвитку захворювання залишаються невирішеними. Це ускладнює вибір адекватної лікувальної тактики в пацієток з аденоміозом. Усе викладене обумовлює актуальність вивчення проблеми та потребує пошуку нових підходів до діагностики, тактики ведення та профілактики захворювання.

В останні десятиліття опубліковано низку досліджень, що пояснюють розвиток аденоміозу з позицій імунних порушень [259]. Авторами доведено роль цитокінів, факторів росту в патогенезі аденоміозу [2, 38]. Особливу увагу приділено дослідженню механізмів вродженого імунітету [47]. Крім того, розвиток аденоміозу багато в чому визначається мікросередовищем матки під впливом зовнішніх стимулів (інфекційні патогени, ендокринні фактори, локальні зміни імунних факторів) [35, 45]. У 2018 році Khan K.N. висловлено концепцію ролі бактеріальної комтамінації на тлі зниження місцевих імунних захисних механізмів [142].

Однак, незважаючи на те, що наукові погляди останніх років підтримують імунологічну концепцію виникнення та розвитку генітального ендометріозу, на сьогодні немає розуміння імунопатогенетичних механізмів розвитку захворювання, аспектів регуляції імунологічної відповіді при аденоміозі, а також підходів до лікування з урахуванням його імунопатогенезу. Усе вищевикладене диктує необхідність проведення наукових досліджень з метою покращення ефективності діагностики та патогенетично обґрунтованого лікування хворих на аденоміоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами.

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи “Оптимізація діагностики та лікування репродуктивних порушень, їх вплив на перебіг вагітності та пологів” (номер державної реєстрації 0120U104500) кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Мета дослідження.

Підвищення якості діагностики та ефективності лікування аденоміозу шляхом патогенетичного обґрунтування оптимізації тактики ведення хворих.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-анамнестичні особливості пацієнок з аденоміозом.
2. Визначити характер мікробного пейзажу піхви, цервікального каналу та ендометрію в пацієнок з аденоміозом.

3. Визначити особливості імунних реакцій у хворих на аденоміоз ($CD25^+$, $CD3^+HLA^+$, $CD4^+25^+Foxp3^+$) та оцінити їх значення в розвитку захворювання.
4. Встановити особливості системного та локального рівня цитокінів (IL-4,8,10,18, $TNF\alpha$, VEGF, $IFN\gamma$), спрямованість змін концентрації антимікробних пептидів β -дефензину та кателіцидину у хворих на аденоміоз та оцінити їх патогенетичне й діагностичне значення.
5. Вивчити патоморфологічні особливості ектопічного та еутопічного ендометрію шляхом комплексного патоморфологічного дослідження хворих на аденоміоз.
6. Розробити і обґрунтувати алгоритм комплексного лікування жінок, хворих на аденоміоз, та провести оцінку його ефективності.

Об'єкт дослідження: патогенетичні механізми розвитку аденоміозу.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні особливості, імунні реакції, фактори росту, особливості мікробіоцинозу геніталій, антимікробні пептиди, нові способи діагностики та підходи до лікування аденоміозу.

Методи дослідження: клініко-лабораторні, інструментальні, клініко-генеалогічні, імунологічні, біохімічні, мікробіологічні, цитологічні, патоморфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Розширені знання щодо клініко-анамнестичних особливостей у хворих на аденоміоз. Встановлено частоту виділення та склад збудників генітальної інфекції у піхві, цервікальному слизу та еутопічному ендометрії у хворих на аденоміоз.

Отримано наукові дані про особливості системного та місцевого імунітету при аденоміозі. Поглиблено знання щодо стану популяційного, субпопуляційного складу лімфоцитів, гуморальних імунних факторів, фагоцитарних реакцій у хворих на аденоміоз. Розширено знання щодо аналізу локального та системного синтезу інтерлейкінів, факторів росту у хворих на

аденоміоз. Отримано дані про вміст β -дефензинів та кателіцидину на системному та локальному рівнях.

Розширені наукові поняття про патоморфологічні показники екто- та еутопічного ендометрію, що відображають високий рівень васкуляризації, проліферативної активності залозистих та стромальних клітин у вогнищах ектопічного ендометрію та виражену імунну інфільтрацію з характерними прозапальними змінами.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування аденоміозу розроблено сучасне комплексне лікування хворих, визначено ефективність запропонованого методу, порівняно з традиційним лікуванням. Доведено, що застосування комплексної терапії призводить до більш раннього та стабільного клінічного ефекту порівняно з традиційною терапією, а також сприяє зменшенню рецидивів.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані в роботі результати дозволяють розкрити нові механізми участі факторів імунної системи та мікробних факторів у патогенезі аденоміозу, обґрунтувати нові способи діагностики захворювання та оптимізувати тактику його лікування.

У хворих на аденоміоз рекомендовано проводити ранню діагностику інфекцій статевих шляхів (мікробні асоціації та віруси HSV1,2; CMV). Визначати такі імунологічні чинники ризику розвитку аденоміозу, що важливі для ранньої діагностики: зниження спонтанних і резервних поглинальних можливостей нейтрофілів і моноцитів, підвищення активації лімфоцитів (клітин, експресуючих CD25⁺ та HLA⁺), зниження кількості регуляторних CD4⁺CD25⁺Foxp3-лімфоцитів, збільшення концентрації IgM, IgG, IgA, збільшення рівнів прозапальних інтерлейкінів, кількісне переважання CD68⁺ макрофагів, зниження системно і локально рівнів антимікробних пептидів.

Обґрунтовано доцільність та доведено ефективність застосування імюнокоригуючих препаратів у комплексному лікуванні хворих на аденоміоз.

Отримані автором нові дані про імунопатогенез аденоміозу впроваджено в практику Державного закладу «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології Міністерства охорони здоров'я України», КНП «Міський пологовий будинок №3» ХМР, Регіональний центр клінічної медицини ПП «Консультативна поліклініка». Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок автора. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми. Самостійно розроблено програму та методологію дослідження. Здобувачем самостійно або за його особистої участі проведено всі клінічні спостереження та лабораторно-інструментальні обстеження тематичних хворих, запропоновано сучасні методи лікування хворих на аденоміоз, оцінено ефективність проведених лікувальних заходів.

Автором проведено інтерпретацію клініко-лабораторних даних, узагальнено та проаналізовано отримані результати, на підставі яких сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені та обговорені на наукових пленумах і конференціях: International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv (2020, 2021); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів, ХНМУ (2020, 2021, 2022); XIII Міжнародній науково-методичній інтернет-конференції, Харків (2020); XVIII Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Харків, (2021); XXIV підсумковій науково-практичній конференції, Тернопіль, (2021); XV з'їзді акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю – Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. Київ (2021); 27 European Congress of

Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), Athens, Greece (2021); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України – Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні і перспективи, Ужгород, (2023); Засіданнях Харківської обласної асоціації акушерів-гінекологів, Харків (2021, 2023, 2024).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 213 сторінках друкованого тексту та складається з таких розділів: анотація, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації, список використаної літератури, що нараховує 270 джерел, зокрема кирилицею – 28, латиницею – 242. Робота ілюстрована 41 таблицями, 9 рисунками та містить 2 додатки.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукова праця, з них 11 наукових статей у фахових виданнях (1 – у журналі бази SCOPUS, 2 – у зарубіжних виданнях Європейського Союзу), 9 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, 2 стендові доповіді на фахових з'їздах та пленумах.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування аденоміозу

Аденоміоз є однією з важливих проблем сучасної гінекології, яка призводить до значних порушень репродуктивної та менструальної функцій, інвалідизації хворих, порушення функції суміжних органів, зниження працездатності та якості життя жінок [23, 168].

Уперше визначення аденоміозу було дано в 1972 р. С. Bird та співавт. як «доброякісна інвазія ендометрію в міометрій, що призводить до дифузного збільшення матки, яке мікроскопічно представлено ектопічними, не неоплазованими ендометріальними залозами та стромою, оточеною гіпертрофованим та гіперпластичним міометрієм» [40].

Дані про поширеність аденоміозу в популяції жінок суперечливі, становлять 70% при дослідженні макропрепаратів після гістеректомії та на підставі клінічних даних – 20-25% у пацієнток репродуктивного віку [20]. Аналіз літературних джерел у базах даних MEDLINE (2018–2024 рр.), PubMed (2018–2024 рр.) та Science Citation Index Expanded (2018–2024 рр.) показав, що генетична схильність, запалення, гормональні зміни, ферменти позаклітинного матриксу, імунологічні фактори відіграють важливу роль у виникненні та розвитку аденоміозу та пояснюють клінічну картину захворювання [202]. У третині випадків аденоміоз може перебігати безсимптомно та виявлятися випадково при ультразвуковому дослідженні або виявлятися в біопсійному матеріалі [208, 244, 269]. Аденоміоз не завжди проявляється патогномонічними клінічними ознаками: збільшеною маткою, дисменореєю, менорагією, а також може асоціюватись з іншими захворюваннями. Аденоміоз часто супроводжується низкою супутніх

захворювань, таких як: зовнішній ендометріоз (70%), лейоміома матки (50%), гіперплазія ендометрію (35%), ендометріальні поліпи (2%) [117, 148, 158].

Внутрішній генітальний ендометріоз (аденоміоз) на сучасному етапі розглядається як особливий вид ендометріозу [106]. У МКХ-10 вказано два терміни, що поєднують ураження ендометріозом м'язової оболонки матки – "аденоміоз" і "внутрішній ендометріоз".

В останні роки встановлено, що за молекулярно-біологічною характеристикою до еутопічного ендометрію ближче вогнища аденоміозу, а при зовнішньому ендометріозі розростається тканина, гістологічно подібна до ендометрію, але з іншими властивостями [67].

Таким чином, виходячи із сучасних публікацій з урахуванням оцінки безлічі молекулярних медіаторів, незважаючи на спільність генетичних мутацій та епігенетичних змін, аденоміоз прийнято вважати самостійною формою ендометріїдної хвороби з патогенезу, епідеміології та клінічної картини. Аденоміоз характеризується інвазією клітин еутопічного базального ендометрію в підлягаючі шари міометрія, що має автономний ріст внаслідок дисбалансу між проліферативною активністю та інтенсивністю процесів апоптозу [167].

Протягом усієї історії вивчення ендометріозу висувалися численні теорії його походження. На цей час існує сім основних теорій та механізмів розвитку ендометріозу. Однією з перших стала ембріональна (дизонтогенетична) теорія, запропонована Recklinghausen (1896), згідно з якою клітини ектопічного ендометрію можуть розвиватися з клітин мюллерової протоки, що залишилися в інших тканинах після міграції [220].

Ця теорія передбачає "de novo" походження аденоміозу з мюллерових залишків. Наявність ектопічних вогнищ аденоміозу, схожих на ендометріоз ректовагінальної перегородки, підтримують цю теорію. Крім клітин мюллерової протоки як можливе джерело переродження, вказують стовбурові та прогеніторні клітини кісткового мозку [99]. Однак, необхідне подальше вивчення ролі стовбурових/прогеніторних клітин ендометрію в

прогресуванні захворювання. Крім того, дослідження проліферативних та біологічних властивостей ектопічного та еутопічного ендометрію демонструють їх різні характеристики. Tanase Y. et al. (2013) [234] відзначено, що ектопічний ендометрій у вогнищах аденоміозу не реагує так, як еутопічний ендометрій на ті самі гормональні зміни. Секреторні зміни у вогнищах були невираженими, навіть якщо базальний ендометрій перебував у секреторній фазі. У порівнянні з еутопічною тканиною, ектопічна тканина не проявляє циклічних властивостей індукції апоптозу регуляторними білками, такими як експресія Bcl-2. Ці дані передбачають постійну проліферацію ектопічної тканини в межах міометрію, демонструючи різні біологічні характеристики, порівняно з еутопічною тканиною. В інших дослідженнях проведено вивчення різних факторів росту та цитокінів (наприклад, фактор росту фібробластів), які можуть брати участь у генезі аномальних маткових кровотеч при аденоміозі [86].

Викликає інтерес імплантаційна та метапластична концепція (R. Meyer (1903), J. A. Sampson (1921), К. П. Улезко-Строганова (1925)) походження, згідно з якою аденоміоз може розвиватися в результаті метаплазії з *de novo* ектопічної інтраміометріальної тканини ендометрію [130]. Ендометрій являє собою плюрипотентну тканину, яка складається із залозистого епітелію та строми, містить цитокератинові білки та мезенхімальну тканину. У проведеному експерименті продемонстровано, що дорослі стовбурові клітини активуються ушкодженням тканини та сприяють ектопічним імплантатам ендометрію через розрив ніші стовбурових клітин/клітин-попередників [99]. Цією теорією можна пояснити ендометріоз у жінок з агенезією матки [156].

Визнання здобула гіпотеза J.A.Sampson (1921) походження ендометріозу внаслідок імплантації елементів ендометрію в порожнині малого таза. Зазначена теорія тісно стикається з гістогенезом захворювання. Щодо останнього існує певна точка зору, згідно з якою залози та строма базального шару ендометрію врастають у м'язовий шар матки. В

експерименті *in vivo* та *in vitro* було показано, що частинки ендометрію, відторгнуті через ті чи інші причини, зберігають життєздатність і здатні автономно розвиватися. У культурі тканини показана здатність ендометріюїдних клітин до росту [8].

Що ж до механізму імплантації клітин ендометрію при аденоміозі, то найкращою виглядає гіпотеза їх дисемінації як ятрогенним (вростання елементів ендометрію в підлягаючу м'язову основу під час абортів, ускладнених пологів, лікувально-діагностичних вишкрібань ендометрію), так і лімфо- і гематогенним шляхом.

Адгезія клітин ендометрію до позаклітинного матрикса є одним із перших необхідних етапів у рамках теорії імплантації. До процесу клітинної адгезії та взаємодії з позаклітинним матриксом залучено низку факторів, серед них ген адгезійної кінази, рецептори факторів росту, рецептори ангиогенезу [193]. Необхідно відзначити гіпотезу, згідно з якою клітини ендометрію поширюються в міометрій через лімфатичну систему. Випадкове виявлення тканини ендометрію в інтраміометральних лімфатичних судинах [116] підтверджує можливий варіант інвагінації базального ендометрію по крові або лімфатичним судинам. Оскільки були описані ізольовані скупчення ендометріальних стромальних клітин без залоз ендометрію [219], вважається, що "нова" строма може бути "грунтом" для проліферації ендометріальних залоз. Тим не менш, це поширення і зростання можуть являти собою строматозний тип або стромальну саркому ендометрію, що характеризуються наявністю строми без супутніх заліз [37].

Таким чином, безліч різних концепцій походження ендометріозу не в змозі пояснити ключові моменти розвитку захворювання, а саме penetрацію базального шару ендометрію в прилеглий міометрій. Очевидно, цей процес неможливий без певних умов, а саме: «занесені» клітини ендометрію мають підвищену здатність до виживання, адгезії, імплантації та проліферації, усі ці процеси відбуваються на тлі активного неоангиогенезу. При цьому "захисні" фактори організму не в змозі забезпечити знищення (загибель) ектопічних

ендометріальних клітин. Дані умови можуть реалізуватися під впливом одного чи сукупності кількох факторів, комбінація яких може нескінченно варіювати: генетична схильність, порушення місцевого та загального імунітету, гормональний дисбаланс, порушення мікрооточення та метаболізму клітин ендометрію, порушення в системі ангіогенезу, вплив епігенетичних факторів, запалення, механічна травма [85].

Серед сучасних теорій можна відзначити генетичну та епігенетичну теорію, що передбачають наявність генетичних та епігенетичних дефектів клітин, а також можливість спадкової передачі цих дефектів [155]. Ці теорії підтверджуються випадками розвитку ендометріозу ще до менархе; зміни можуть детермінувати тяжкий перебіг та рецидивування ендометріозу.

Варто згадати про концепцію Crain D.A. et al (2008), згідно з якою в основі розвитку ендометріозу лежить репрограмування нормальних ендометріюїдних клітин під впливом будь-яких зовнішніх стимулів (хімічні речовини, ендокринні фактори, зміна імунного статусу) [70].

Для пояснення причин розвитку ендометріозу сформульовано гормональну та імунну теорію.

Більшість дослідників вважають, що аденоміоз насамперед характеризується гормональними порушеннями: локальною гіперестрогенією, індукованим підвищенням простагландину E2 (ПГЕ2) [7]. Доказом того, що аденоміоз пов'язаний з порушеннями естрогенів підтверджується клінічним спостереженням за жінками в постменопаузі з раком молочної залози, у яких при лікуванні тамоксифеном захворюваність на аденоміоз вище, ніж без лікування [67]. Імовірно, тривала терапія тамоксифеном, унаслідок його фармакологічних ефектів, може сприяти розвитку аденоміозу [67]. Крім того, підвищення естрогенових рецепторів (ER) спричиняє пригнічення прогестеронових рецепторів (PR), втрату їх активності і, зрештою, призводить до прогестеронової резистентності, що пояснює деякі патогенетичні механізми розвитку аденоміозу. Розглядаючи еутопічний ендометрій при аденоміозі, необхідно зазначити, що гістологічно

він має будову, як правило, ідентичну будові в здорових пацієнок, а біохімічні його параметри відрізняються від норми [4, 11].

Прихильники гормональної теорії розвитку ендометріозу стверджують, що більшою мірою локальна, ніж системна гіперестрогенія, є патофізіологічним фактором аденоміозу.

Mehasseb M. K. et al. (2011) вважають, що експресія ER більш виражена в ектопічному, порівняно з еутопічним ендометрієм, протягом секреторної фази у жінок з аденоміозом [184]. За даними Nie J. et al. (2011), виявлено низьку експресію рецепторів прогестерону в еутопічному та ектопічному ендометрії в жінок з аденоміозом, порівняно з ендометрієм здорових жінок [196].

У жінок з аденоміозом у залозистих клітинах еутопічної та ектопічної ендометріальної тканини визначалася ароматаза, при цьому рівень її пригнічувався під час лікування антигонадотропними гормонами [114]. При аденоміозі залучаються ендометріальні залози, але не залози стромы, при цьому експресується велика кількість рецепторів людського хоріонічного гонадотропіну/лютеїнізуючого гормону, а також білка імуно-реактивного рецептора. Агоністи ГнРГ знижують експресію ароматази цитохрому P450 в еутопічному ендометрії при аденоміозі [240]. У спостереженнях Chen Y. Z. et al. (2014) встановлено роль рівня системних стероїдів у патогенезі аденоміозу [62]. В експерименті на тваринах була продемонстрована роль стероїдів в індукції аденоміозу [182].

Вважається, що рівень естрадіолу в менструальній крові найбільший при аденоміозі та низький без аденоміозу. При цьому не було відзначено відмінностей у рівні естрадіолу між ендометріозом та аденоміозом, а також при поєднанні аденоміозу та лейоміоми матки [5].

Таким чином, локальна гіперестрогенія є значущим фактором розвитку аденоміозу [206, 214]. На рівень естрогенів впливає ціла низка факторів і проявляється це зміною рівнів естрогенових та прогестеронових рецепторів [74].

Заслуговує на увагу гіпотеза, висловлена Brosens I. et al (2003, 2010), у якій аденоміоз визначається як інвагінація базального ендометрію в міометрії через порушення або відсутність маткової «перехідної зони» [42, 43]. Ендометрій – єдина тканина, позбавлена проміжної оболонки, у результаті ендометрій безпосередньо прилягає до міометрію. При цьому ендометрій може просуватися між пучками гладком'язових волокон, що послаблює міцність тканини та її можливість протистояти зовнішньому впливу. Точний тригер для інвагінації невідомий [137]. Висловлено припущення, що процес інвагінації може [137] супроводжуватися експресією апоптозпригнічуючого внутрішньоклітинного білкового фактора (Bcl-2) протягом усього менструального циклу, а також коекспресія Bcl-2 та ER.

Виявлення пошкоджень підендометріальної – базальної мембрани або так званої «перехідної зони» стало можливим завдяки впровадженню магнітно-резонансної томографії (МРТ) у клінічну практику. Розвиток та співрозв'язання нових методів візуалізації, таких як ультразвукове дослідження (УЗД) високої роздільної здатності та МРТ дозволило сформуванню уявлення про зональну анатомію матки.

Перший подібний опис при томографічному обстеженні жінок репродуктивного віку 1983 р. Hricak H. et al [147]. На T2 контрастних знімках чітко визначалися три шари: ендометрій – у вигляді сигналу високої інтенсивності, «перехідна зона» або подендометріальний (примикаючий до базального шару ендометрію) «внутрішній» шар з рівнем сигналу низької щільності та субсерозна зона або «зовнішній» міометрій – з характерною середньою інтенсивністю сигналу. Сьогодні продовжуються наукові дослідження, присвячені залученості «перехідної зони» до найважливіших репродуктивних функцій, а також її захисної ролі.

Поряд із структурними, у «перехідної зони» та «зовнішнього» міометрія було виявлено й низку ембріологічних відмінностей. Так, у плода жіночої статі внутрішні статеві органи розвиваються з мюллерових проток, формування яких відбувається на 6 тижні гестації шляхом ціломічної

інвагінації мезодермальних клітин [142]. Залози ендометрію, що формуються з випинання циліндричного епітелію, що вистилає вихідну порожнину матки, помітні з 19 тижня гестації, а клітини гладкої мускулатури, які являють собою «внутрішній» міометрій, – з 21 тижня. Таким чином, ендометрій та «внутрішній» шар міометрію беруть початок з парамезонефральних (нижніх відділів) мюллерових проток, тоді як «зовнішній» шар міометрія має мезенхімальне походження [56].

Отримані останнім часом точні характеристики мікроскопічної архітектоники ендометрію та міометрію дозволили зробити висновок, що не пошкоджена «перехідна зона» може виконувати захисну функцію, що запобігає розвитку аденоміозу. Порушення цього бар'єру, що відбувається в результаті механічних пошкоджень, сприяє розвитку внутрішнього ендометріозу [75]. Ця гіпотеза знаходить відображення в експериментах на тваринах, що демонструють можливість асоціації аденоміозу з внутрішньоматковими втручаннями, зокрема й перериванням вагітності [144].

Останнім часом накопичуються дані, згідно яких проліферація та гіперплазія гладком'язових клітин передують інвазії базального ендометрію. Подібні структурні зміни можуть зумовити й функціональні порушення, такі як: гіперперистальтика та/або дискоординація гладком'язових клітин прилеглого до «перехідної зони» «внутрішнього» міометрія [58, 110]. Саме підвищена перистальтична активність матки протягом менструального циклу, на думку Leyendecker G. et al [162, 163], лежить в основі її "аутоотравматизації". З даними механічними функціями автори пов'язують і дисменорею тяжкого ступеня в пацієнток з аденоміозом.

Ендометріальна інвазія може відбуватися під час травматизації на межі ендометрію та міометрію [37].

«Аутоотравматизація» матки та ініціювання механізмів TIAR (механізм пошкодження та відновлення тканин /tissue injury and repair (TIAR)) розглядаються як первинні події в процесі захворювання. Стан хронічної

проліферації та запалення на рівні внутрішнього шару міометрію – "перехідної зони", хронічна "аутоотравматизація" матки складають одну з патофізіологічних теорій аденоміозу [162]. Гіпотеза, висловлена Leyendecker G. et. al (2015), передбачає гіперестрогенію провідним фактором й аденоміоз як результат TIAR [162]. Вважається, що маткова дисфункція в жінок з аденоміозом може бути результатом місцевої гіперестрогенії, поряд із цим рівень периферичного естрадіолу перебуває в нормальних межах [163]. Локальна гіперестрогенія призводить до підвищеної перистальтичної активності субендометріального міометрію, викликаючи мікротравму в «перехідній зоні», призводячи до подальшої «аутоотравматизації». Хронічні перистальтичні скорочення матки викликають замкнене коло, у якому місцева продукція естрадіолу в подальшому активує TIAR систему, сприяючи механічній травмі. Механізм тканинної травматизації та відновлення асоціюється зі специфічним фізіологічним процесом, який запускає місцеву продукцію інтерлейкіну-1 (IL-1), активує ензим циклооксигенази-2 (COX-2), приводячи до продукції ПГЕ2, і який, у свою чергу, активує стероїдогенний острофазний регуляторний білок/steroidogenic acute regulatory protein (STAR) та ароматазу P450. До процесу може залучатися тестостерон, який внаслідок процесу ароматизації може перетворюватися на естрадіол, що зумовлює його проліферативні та відновлюючі ефекти через естрогенові рецептори [163]. Гіперперистальтична активність і пошкодження, що продовжується, не призводять до відновлення тканини, усе більше вогнищ залучається до процесу хронічного ушкодження, проліферації та запалення. Гіперперистальтика та підвищений внутрішньоматковий тиск із часом можуть призвести до інфільтрації міометрію базальним ендометрієм, з утворенням дифузного аденоміозу різного ступеня поширення [127, 163].

Таким чином, етіологічним фактором аденоміозу, на думку дослідників, слід вважати дисфункціональні порушення «перехідної зони» матки, яка в нормі може бути представлена виключно шаром внутрішнього міометрію, що контактує із позаклітинним матриксом базального ендометрію

[127, 162]. Унаслідок травмування цієї зони, розташованої на межі ендометрію та міометрію (часті вишкрібання матки, аборти, пологи) відбуваються зміни в базальному шарі ендометрію. Зв'язок між міометрієм і базальним шаром ендометрію як у нормі, так і в умовах патології визначається відомим положенням про епітеліо-мезенхімальні взаємовідносини. У патологічних умовах взаємодії епітеліальні клітини ендометрію втрачають здатність до експресії таких епітеліальних маркерів як Е-кадгерину, але набувають мезенхімальні маркери експресії: N-кадгерин α та віментин α , останні забезпечують цим клітинам збільшення міграційної активності та інвазії [265]. Такі перетворення призводять до гіперплазії "перехідної зони", що реєструється за допомогою сонографії. Зміна товщини «перехідної зони», у свою чергу, призводить до ослаблення структурної організації та дисфункції міометрію, що індукує інвагінацію стромальних клітин.

Процесу інвагінації ендометріюїдної тканини сприяють також порушення молекулярних механізмів апоптозу, проліферації, неоангіогенезу та експресії матриксних металопротеїназ [162].

Запропонована гіпотеза механізму пошкодження та відновлення тканин досить логічна, проте необхідні подальші дослідження, щоб довести її достовірність та значущість, особливо на ранніх етапах розвитку захворювання.

Цікавими є дослідження нейрогенних факторів у патогенезі аденоміозу. У генерації болю беруть участь ростові фактори – фактор росту нервової тканини (NGF). В експерименті на мишачій моделі аденоміозу було доведено, що NGF та його рецептори експресуються в підвищених кількостях у матці та в дорзальних корінцях гангліїв у старих мишей, порівняно з контролем [165].

Низка дослідників при вивченні нервових волокон в ендо- та міометрії в пацієнок з аденоміозом, що супроводжуються болем, імуногістохімічно виявили підвищені рівні експресії гена білка нервової регуляції – PGP 9,5, а

також нейрофіламентного білка (NGF). Крім того, спостерігалася позитивна кореляція між силою болю та рівнем експресії цих білків [161].

Wei Y. et al. (2020) порівнювали відношення експресії ароматази цитохром P-450 та EP у нервових волокнах матки, повідомили, що вогнища аденоміозу не іннервувалися і щільність симпатичних нервових волокон у міометрії в жінок з аденоміозом була нижчою, порівняно з групою пацієнток без аденоміозу. Виявлено більш високе співвідношення EP α /EP β при аденоміозі, порівняно з контролем. Автори зробили висновок, що естрогени можуть відігравати ключову патогенетичну роль у порушенні симпатичної іннервації матки [252]. У роботах продемонстровано дані, що на фоні левоноргестрелмістящої системи (Mігена) знижується експресія фактора росту нервової тканини, при аденоміозі виявлена висока частота рецепторів до тирозинкінази, яка локалізується в місцях контакту клітин з позаклітинним матриксом [128]. Описувані процеси: міграції регулюючих клітин, розвиток нейронів, ангиогенез та апоптоз, що корелюють з клінікою тяжкої дисменореї в пацієнток з аденоміозом [78, 196].

Молекули адгезії нервових клітин (NCAM) експресуються в залозистому епітелії ендометрію та корелюють з дисменореєю. Chen et al. (2013) [61], повідомили про підвищену експресію маркера зрілих стовбурових клітин Musashi-1 в ектопічному ендометрії при аденоміозі. Musashi-1 – це протеїн, який у людей кодується геном MSI1 та еволюційно є зберігаючим маркером клітин-попередників ЦНС, включаючи нейрональні стовбурові клітини. Musashi-1 експресується протягом усього менструального циклу, у секреторну фазу його епітеліальна експресія при аденоміозі була вищою, порівняно з нормальним ендометрієм [267].

На цей час сучасний рівень імунології дозволив підійти до пояснення етіопатогенезу ендометріозу з позицій імунологічних порушень. Одна з перших наукових гіпотез про імунний механізм розвитку ендометріозу була висловлена M.Jonesco, G.Popesco (1975). Проведені в останні роки

дослідження однозначно свідчать, що в розвитку та перебігу ендометріозу імунні механізми беруть безпосередню участь [259].

При вивченні імунологічних аспектів аденоміозу важливу роль у патогенезі захворювання відіграють цитокіни, медіатори міжклітинних взаємодій, що беруть участь у проліферації, диференціюванні клітин, репарації та ремоделюванні тканин, а також у регуляції імунної відповіді [16].

Відомо, що гіперестрогенія стимулює продукцію ІЛ, у тому числі ІЛ-10, який є імуномодуючим цитокіном, що продукується багатьма клітинними популяціями [137]. ІЛ-10 є одним з основних протизапальних цитокінів і виконує важливу роль у патогенезі низки хронічних запальних захворювань та раку. Wang F. et al (2009) [250] виявили, що експресія ІЛ-10 може сприяти утворенню та підтримці імуносупресії, що може пояснити персистенцію ектопічних вогнищ у черевній порожнині або міометрії, не будучи елімінованою імунною системою. Повідомлялося, що епітеліальні клітини в еутопічному та ектопічному ендометрії в жінок з аденоміозом демонстрували більш високу експресію ІЛ-10, порівняно з контролем [137].

При аденоміозі активується низка імунологічних реакцій: зміни клітинного та гуморального імунітету, включаючи виражену експресію молекул адгезії, підвищену кількість макрофагів, імуноглобулінів та компонентів комплементу [25]. До того ж, аденоміоз характеризується високою частотою аутоантитіл у периферичній крові та в ендометрії [30].

При аденоміозі розпізнається патологічна запальна відповідь унаслідок порушеної секреції ІЛ-6 та ІЛ-8 [260]. Підвищена експресія ІЛ-6 сприяє локальній гіперестрогенії, що асоціюється з нестачею прогестеронових рецепторів. ІЛ-6 є також «маркером імплантації» поряд із фактором придушення лейкемії/Leukaemia Inhibitory Factor (LIF) [55]. Riccio LDGC. et al (2018) описали зверхекспресію Human Leukocyte Antigens (HLA) класу II при аденоміозі [214]. Ці молекули першими розпізнаються макрофагами й потім активують Т-клітини. Активовані Т-лімфоцити виробляють цитокіни, які, у свою чергу, стимулюють вироблення імуноглобулінів В-лімфоцитами.

Експериментально обґрунтовано також, що зростання та розвиток ектопічного ендометрію пов'язані з порушенням експресії інтегринових молекул на поверхні стромальних та моноклеарних клітин ендометрію, а також дисбалансом у продукції тканинних металопротеїназ та їх інгібіторів, що призводить до посилення інвазивних властивостей ендометрію та зміни продукції та рецепції цитокінів [261]. Відомо, що багато цитокінів індукують експресію молекул адгезії, які регулюють процеси проліферації [108]. Вважається, що підвищення вмісту ІЛ-6 вище 10 пг/мл через 3 місяці післяопераційного лікування за відсутності клінічних та інструментальних ознак захворювання свідчить про високий ризик рецидиву [30].

Дослідження, присвячені виявленню імунологічних аспектів аденоміозу, свідчать, що одним із факторів патогенезу аденоміозу є цитокіновий дисбаланс [16]. Доведено суттєве зростання в периферичній крові пацієнок з аденоміозом низки прозапальних цитокінів – ІЛ-6, TNF α , ІЛ-8, ІЛ-1 β , що пояснює активну участь цитокінів у клітинній активації, проліферації, експресії молекул адгезії та імунозапальної активності [31].

Крім того, цитокіни здійснюють стимулюючий вплив на активність селектинів – білків, які включаються до процесу адгезії. Підвищення рівня селектинів у крові пов'язують із прогресуванням захворювання, його проявами та прогнозом [83]. Вважається, що підвищення вмісту селектинів свідчить про наявність дисбалансу ендотеліально-тромбоцитарно-лейкоцитарних взаємодій [84]. Навпаки, зниження вмісту селектинів у крові хворих у динаміці лікування свідчить про зменшення ендотеліального ушкодження, унаслідок ефективних лікувальних заходів [48].

Для виживання та підтримки ендометріального росту ключове значення набуває ангиогенез. При ендометріозі відзначається підвищена щільність судин, високий рівень судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) при його інгібіції знижується проліферативна активність ендотелію [216].

Carrarelli P. et al. (2015) [51] виявили у вогнищах ендометріозу підвищену експресію активіну, фолістатину, порівняно з нормальним ендометрієм. Li T. et al. (2006) [166] виявили, що як в еутопічному, так і в ектопічному ендометрії при аденоміозі експресія матриксних металопротеїназ (MMP-2, MMP-9) та VEGF була значно вищою, ніж у нормальному ендометрії, показники позитивно корелювали між собою. Зазначене спостереження підтверджує важливу роль металопротеїназ та судинного ендотеліального фактора росту при інвазії ендометрію в міометрій. Крім того, для прогнозування аденоміозу були запропоновані показники рівня VEGF у сироватці крові пацієток з аденоміозом [193].

Підвищення продукції IL-1, IL-6, TNF α и TGF β (трансформуючий фактор росту) також регулюють ангіогенез при цьому захворюванні [76, 133, 160, 173, 266].

Таким чином, імунні клітини можуть підтримувати зростання ектопічного ендометрію, сприяючи васкуляризації та секреції цитокінів.

Слід зупинитися на важливості суворо регульованого імунного середовища матки. В ендометрії знаходиться багато імунних клітин, таких як Т та В-лімфоцити, НК-клітини, моноцити-макрофаги [39, 50].

Найбільш численними імунними клітинами ендометрію є НК-клітини ендометрію, що становлять 70% всіх клітин [32, 121, 238]. В ендометрії домінують нецитолітичні НК-клітини, цитокіни [217].

Макрофаги та дендритні клітини складають 10-20% лейкоцитів матки, експресуючи молекули II класу головного комплексу гістосумісності [121, 238]. Завдяки інтеграції мікробних факторів, стимулів навколишнього середовища ці клітини є ключем до ініціації імунної відповіді [84, 242]. Протягом менструального циклу кількість зрілих CD83⁺ та CD68⁺ макрофагів збільшується, досягаючи піку в пізній секреторній фазі [129, 186]. Макрофаги разом із НК-клітинами є основними продуцентами цитокінів в ендометрії людини [217].

Накопичені останнім часом дані змінили уявлення про формування та функціонування пухлин та пухлиноподібних утворень та про роль їх мікрооточення зокрема [55]. Так, в останні два десятиліття в результаті появи великої кількості досліджень стало ясно, що зміна мікрооточення проліферуючих клітин дає можливість росту та інвазії. Одним із основних типів оточення проліферуючих клітин є макрофаги. Вони здатні до стимуляції ангиогенезу. В умовах гіпоксії активується транскрипційний фактор HIF2 α (hypoxia-inducible factor 2 α). HIF2 α , у свою чергу, активує продукцію фактора зростання ендотелію судин (VEGF) [30, 201, 221]. Крім того, продукція VEGF посилюється стимуляцією макрофагів M-CSF [89]. Крім ангиогенної активності, VEGF має властивості хемоатрактанту для макрофагів [221, 257] і, таким чином, формує позитивний зворотний зв'язок, який забезпечує прискорену васкуляризацію. Крім VEGF, макрофаги виробляють й інші проангіогенні цитокіни [39]. Так, макрофаги є основним джерелом TNF, експресія якого підвищується при інвазії [164] та IL-1 [68]. TNF, у свою чергу, активує експресію MMP-9 – протеїнази [68], яка здатна активувати латентну форму VEGF [126, 181]. IL-1 β за допомогою циклооксигенази активує транскрипційний фактор HIF1, що підсилює транскрипцію VEGF [225, 239]. Крім ростових факторів макрофаги, виробляють й інші білки, що стимулюють ангиогенез [252].

Ще однією важливою властивістю макрофагів є секреція ростових факторів (FGF, HGF, PDGF, TGF β), стимулюючих інфільтративне зростання [50, 257].

Як уже згадувалося вище, макрофаги стимулюють інвазію шляхом секреції різних протеаз, таких як: MMP-2, MMP-10, MMP-12, здатних до деградації позаклітинного матриксу.

У цілому з прогнозом перебігу захворювання корелює кількість макрофагів різних фенотипів (CD68⁺, CD163⁺, CD204⁺, CD206⁺) [82, 217, 233].

Є дані, що свідчать про те, що макрофаги ендометрію відіграють низку важливих функцій протягом менструального циклу. Макрофаги в ендометрії були ідентифіковані як важливе джерело про- та протизапальних хемокинів. У низці досліджень документально підтверджено специфічну для макрофагів експресію ростових факторів в ендометрії при різних фазах менструального циклу. Наприклад, під час проліферативної фази макрофаги експресують маркери адгезії та активації [134], відіграючи потенційну роль у регенерації та проліферації функціонального шару ендометрію. Приток макрофагів у другій фазі менструального циклу відіграє роль у підготовці ендометрію до імплантації [29]. Інфільтрація [261], диференціація та поширення [68] інших імунних клітин у порожнину матки регулюється макрофагами ендометрію [141, 242]. Вважається, що скасування прогестерону, вивільнення паракринних факторів із клітин ендометрію регулюють активність MMP, які є ключовими в руйнуванні ендометрію під час менструації [121, 126]. Крім того, макрофаги також пов'язані з втратою залізистих клітин [196] та регуляцією ангиогенезу [71] під час фази менструації. Під час секреторної фази макрофаги ендометрію [193] експресують рецептори, що здатні пов'язувати хоріонічний гонадотропін людини. Також експресують рецептори естрогенів, що вказує на естрогензалежну регуляцію функції клітин [48, 97, 105, 226].

Таким чином, регуляція макрофагів ендометрію відбувається на всіх етапах менструального циклу. Кількість макрофагів становить 1-2% від усіх клітин в ендометрії під час проліферативної фази, збільшуючись до 3-5% під час секреторної фази, сягаючи піку у 6-15% під час менструальної фази [238]. Макрофаги рівномірно розподілені по стромі ендометрію, зі скупченнями біля просвіту залоз [238]. Вважається, що збільшення кількості макрофагальних клітин протягом менструального циклу відбувається за рахунок хемотаксису моноцитів з периферичної крові до ендометрію або локальної проліферації *in situ* в ендометрії [179]. У зв'язку з вищевикладеним представляє інтерес активація функцій макрофагів у клінічному контексті,

коли макрофаги можуть відігравати роль не лише у фізіологічних процесах, а й у патології, включаючи доброякісні гінекологічні захворювання (аденоміоз). Вважається, що макрофаги відіграють роль у патогенезі зовнішнього ендометріозу з доказом збільшення їх функцій у тканині ендометрію, розташованого за межами порожнини матки [39, 53]. Vacci M. et al [33] в експерименті показали прозапальну роль макрофагів, яка посилює ріст та васкуляризацію ендометріюїдних уражень. Однак ще немає достатнього розуміння зміни функцій макрофагів при аденоміозі. Визначення ролі макрофагів ендометрію буде важливим внеском у знання про порушення, пов'язані з тканиною ендометрію.

Необхідно відзначити, що більшість досліджень, присвячених ендометрію при аденоміозі, засновані на морфологічних та імуногістохімічних дослідженнях гістеректомічних матеріалів.

Огляд літературних даних дозволяє вважати, що найбільш вивченим імуногістохімічним фактором при аденоміозі є Ki-67. Mehasseb M. K. et al. (2010) [183] відзначають відсутність експресії Ki-67 у контролі, і слабкий рівень його експресії при аденоміозі. Вивченими маркерами при аденоміозі вважаються і металопротеїнази. Brosens J. J. et al. (2011) [41] вважають, що підвищення інвазивного потенціалу клітин ендометрію при аденоміозі обумовлено зменшенням експресії транс-мембранного білка E-кадгерину, унаслідок цього порушуються зв'язки між колагеновими та еластичними волокнами міометрію. Дослідженням Mahasseb M.K. et al. (2010) [183] виявило високу концентрацію десміну та віментину в сполучнотканинних прошарках оточуючих м'язові волокна. Оскільки аденоміоз характеризується активним циклом ангіогенезу [98, 100], то досить багато робіт присвячено вивченню найбільш типового фактора ангіогенезу VEGF. В ендометрії експресія цього чинника корелює із неоваскуляризацією. VEGF при аденоміозі виявляється в епітеліальних та стромальних клітинах і модулюється активіном А [215]. Експресія VEGF була поєднана з ектопічним зростанням ендометрію та з ефектом ремоделювання міометрію. Розподіл

гладком'язового актину (α -SMA) у міометрії при аденоміозі було описано Mehaseb M. K. et al. (2010) [183], що дозволило авторам дійти висновку, що гіпертрофія міометрія при аденоміозі – результат збільшення обсягу екстрацелюлярного матриксу зі зміною нормальної геометрії м'язових волокон.

Отже, використання імуногістохімічних методів дозволило виявити низку специфічних маркерів для ендометрію та міометрію.

Таким чином, існування безлічі теорій аденоміозу свідчить про недостатнє розуміння справжніх причин та умов його розвитку. Жодна з теорій не пояснює, чому і як клітини ендометрію, потрапляючи в міометрій, набувають пухлиноподібних властивостей: метастазують, імплантуються, змінюють метаболізм, набувають високого проліферативного потенціалу, властивості автономного росту та інвазії, виділяють велику кількість цитокінів, факторів росту, які викликають деструкцію міжклітинного матриксу. Оскільки етіологія та механізми, що призводять до виникнення аденоміозу не зрозумілі, це не дозволяє розробити заходи профілактики та ранньої діагностики захворювання, ефективні методи лікування та запобігання рецидивам.

У публікаціях останніх років усе частіше обговорюється роль інфекцій в етіології захворювань жіночих статевих органів [14, 19]. Ця проблема найбільш актуальна в жінок репродуктивного віку. Саме репродуктивний вік є активним в аспекті статевого життя, вагітності, пологів, використання контрацептивних засобів. У дослідженні Chen C. et al. (2017) повідомлялося про існування різних бактеріальних спільнот по всьому жіночому репродуктивному тракту та його зв'язку із захворюваннями матки [60].

На рубежі 20 століття Генрі Тіссье (Tissier, 1900) висловлено парадигму стерильної матки, яка є однією зі стійких догм минулого століття. Стерильність підтримується цервікальним слизом, який забезпечує бар'єр для проникнення бактерій з піхви [35, 65, 209]. Однак ендцервікальний бар'єр може бути порушений, що підтверджує дослідження Kunz G. et al (1997),

демонструє як радіоактивно мічені макросфери досягають порожнини матки протягом декількох хвилин після введення в зовнішній зів цервікального каналу [157]. Zervomanolakis I. et al (2007) розширили ці результати, продемонструвавши, що частки можуть підніматися через шийку матки протягом декількох хвилин під час фолікулярної та лютеїнової фаз менструального циклу [268].

У другій половині 20 століття група вчених поставила під сумнів парадигму стерильності матки шляхом посіву зразків ендометрію на середовище. Предметом дослідження останніх років є вивчення мікробіоти матки в аспекті репродуктології [63]. Мікробіота – це сукупність мікроорганізмів, представлених в окремому біоптаті людини, що перебувають у симбіозі з організмом господаря. Незважаючи на те, що ці симбіотичні відносини склалися еволюційно, наше розуміння фізіологічної та патофізіологічної ролі мікробіоти більшою мірою залишається недостатнім [192]. У 2007 році в США співробітниками Національного Інституту Здоров'я з використанням високочутливих молекулярно-генетичних методів продемонстровано важливість фізіологічної ролі мікробіоти різних біоптатів у здорових жінок-волонтерів. Вивчено зразки біоматеріалу відокремлюваного з піхви та аспірат з порожнини матки. Для визначення видового складу мікробіоти використовували метод секвенування субодиниці 16S рибосомальної РНК (рРНК), унікальною для кожної бактерії. Отримані дані показали, що в організмі людини такі органи, як порожнина матки, плацента, які раніше вважалися стерильними, колонізовані своєю унікальною мікрофлорою [90, 91, 187, 192].

Слід зазначити, що найбільшу увагу дослідники приділяли вивченню мікробіоти піхвового біотопу. Ключовим видом мікробіоти піхви в нормі у жінок репродуктивного віку є лактобацили [46, 125]. Однак цей показник характеризується значною варіабельністю й залежить від багатьох факторів, зокрема вік, показники гормонального статусу, віку початку статевого життя, наявності вагітностей та пологів, менструального циклу. Крім того,

малорухливий спосіб життя, контрацептиви та пізня вагітність, поширені в сучасному житті, можуть впливати на мікробіоту жіночої репродуктивної системи [131, 171, 213, 251].

Наприклад, вагінальна мікрофлора в дитинстві представлена асоціаціями факультативно та облигатно-анаеробних бактеріальних популяцій, які включають роди *Prevotella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* та представників сімейства *Enterobacteriaceae*. Під впливом естрогенів у період статевого дозрівання відбувається наростання рівня глікогену та зниження рН вагінального середовища, що обумовлює надалі домінування лактобацил [34].

На сьогоднішній день ідентифіковано 5 типів вагінальної мікробіоти, з яких 4 типи містять більше 90% *Lactobacillus* [79, 92, 213]. Зміни мікробіоти піхви відіграють вирішальну роль при бактеріальному вагінозі, захворюваннях, що передаються статевим шляхом, інфекціях сечовивідних шляхів і передчасних пологах [102, 131, 213].

На цей час у літературі досить активно обговорюється питання існування мікробіоти в матці. В узагальнюючому огляді Baker JM. et al (2018) [35] розглянуто мікробіоту матки в здорових жінок, виділено такі типи бактерій: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* та *Actinobacteria*. У роботі Chen C. et al (2017) [60] на підставі систематичного огляду зразків мікробіоти 95 жінок репродуктивного віку з використанням методів культивування виявлено, що в нижній третині піхви й задньому склепінні домінував рід *Lactobacillus* з низьким розмаїттям. Ці зразки містили *L. crispatus*, *L. iners* та інші *Lactobacillus* spp. Отримані результати аналогічні даних інших дослідників [79, 92, 213]. Зразки цервікального слизу містять більш низьку кількість *Lactobacillus*, порівняно із зразками піхви. В ендометрії *Lactobacillus* не домінували, а такі бактерії, як *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcusi* *Sphingobium*, склали помітну частку мікробіоти. Уміст цих бактерій збільшувався у фалопієвих трубах, а середня відносна чисельність

Lactobacillus складала 1,69%. У зразках перитонеальної рідини Lactobacillus були відсутні, але містили різноманітну мікробіоту, відмінну від ендометрію.

У тому ж огляді Baker JM. (2018) [35] представлені можливі шляхи передачі бактерій (гематогенний шлях, оральний, кишковий, каналікулярний, ятрогенний (під час ДРТ), введення внутрішньоматкових контрацептивів)). Крім того, бактеріальна колонізація матки пов'язана з несприятливими наслідками репродуктивного здоров'я, включаючи передчасні пологи, хоріоамніоніт, ендометрит [60, 87, 91, 119, 144, 185, 191, 235, 237, 249].

Проведені дослідження [35, 45, 78, 254] ,які показали вміст у легенях та сечовому міхурі унікальної мікробіоти, указують на те, що традиційний розподіл на стерильні та нестерильні порожнини організму людини свідчить про недооцінку ступеня бактеріальної метаспільноти.

Мікробіота репродуктивного тракту переважно досліджується двома методами: культуральним та молекулярно-генетичним. Початкова оцінка мікробіоти репродуктивного тракту була заснована на культуральних методах діагностики.

Культуральні методи мають обмеження: тривалість та трудомісткість дослідження, необхідність оснащення спеціальним обладнанням мікробіологічних лабораторій, жорсткі вимоги до зберігання та транспортування біоматеріалу [6]. В останні роки накопичені дані, що свідчать про здатність мікроорганізмів до утворення біоплівки, що ускладнює їх виявлення, і відповідно, унеможлиблює подальше ефективне лікування порушень [192]. Показово, що Swidsinski A. et al. (2013) продемонстрували, що половина жінок із баквагінозом мала полімікробну біоплівку, прикріплену до ендометрію [230].

У підходах, заснованих на культивуванні, домінують швидкозростаючі аеробні види, залишаючи непоміченими рідкісні види, що вимагають певних умов культивування [6, 35]. Більшість досліджень мікробіоти ендометрію виконано з використанням методу секвенування нового покоління (NGS-секвенування) – вартісного підходу, погано адаптованого для практичної

охорони здоров'я [35, 192, 203, 204]. Найбільш підходящим для рутинних досліджень є молекулярно-генетичний метод (ПЛР) у режимі реального часу. На цей час застосування молекулярно-генетичних методів дослідження дозволяє виявляти асоціації мікроорганізмів, що важко культивуються і некультивуються, на поверхні ендометрію в жінок репродуктивного віку [35, 192, 203, 204]. Однак, на сьогоднішній день відзначені лише поодинокі звіти щодо використання цієї методики при дослідженні мікробіоти ендометрію [187].

У дослідження Hilier S. et al. (2013) [120] залучено 136 жінок з хронічним тазовим болем, яким виконували пайпель-біопсію ендометрію з подальшим гістологічним дослідженням та мікробіологічною оцінкою ендометрію за допомогою ПЛР. У 55 (40%) жінок із клінічними ознаками хронічного тазового болю ендометрит було підтверджено гістологічно. З 53 зразків ендометрію отримали широкий спектр бактерій, представлений 63 різними видами, включаючи 8 видів умовно-патогенних мікроорганізмів. Присутність справжніх патогенів, таких як: *Neisseria gonorrhoeae* та/або *Chlamydia trachomatis*, у зразках ендометрію була асоційована з ендометритом (29% і 6%, $p < 0,001$). Серед умовно-патогенних мікроорганізмів при ендометриті, підтвердженому гістологічно, достовірно найчастіше виявляли *G.vaginalis* (35% проти 16%, $p = 0,01$,) і *A. vaginae* (22% проти 3%, $p < 0,001$) [120].

Проведено оцінку мікробіоти порожнини матки методом ПЛР у жінок репродуктивного віку з безпліддям та невиношуванням вагітності. У 86,1% випадків виявили *Lactobacillus spp.* Умовно-патогенні мікроорганізми ідентифікували в 36,1% зразків, у тому числі у 22,2% — у поєднанні з лактобацилами та в 13,9% — без лактобацил [28].

Swidsinski A. et al. (2013), використовуючи флуоресцентні зонди гібридизації FISH-метод для виявлення *G.vaginalis*, *A.vaginae*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Enterobacteriaceae* та *Eubacteria*, показали, що

мікробіологічне середовище ендометрію відрізняється від середовища піхви [230].

У дослідженні Mitchell M. et al. (2015) [187] вивчено зразки маток 58 жінок. Матеріал для дослідження отримували з верхньої частини ендocerвіксу та тіла матки після її розтину в стерильних умовах. Виділення з піхви відбирали до операції. Аналіз проводили за допомогою методу секвенування 16S рРНК. Мікробне обсіменіння порожнини матки виявлено в 55 (95 %) пацієнток, із них у 52 виявлено лише один вид мікроорганізмів. Найбільш поширеними видами були: *Lactobacillus iners* (*L. iners*) (у 45% жінок виявлялися з порожнини матки та в 61% жінок – з піхви), *Prevotella* spp. (у 33% – з порожнини матки, у 76% – з піхви), *Lactobacillus crispatus* (*L. crispatus*) (у 33% – з порожнини матки, у 56% – з піхви). *G.vaginalis*, *A. vaginae* и *Lactobacillus jensenii* (*L. jensenii*) виявлено з піхви більше, ніж у 40% жінок, але значно рідше в порожнині матки (*G.vaginalis* у 19% жінок, *A.vaginae* – у 10% жінок і *L. jensenii* – у 20%). Колонізація мікроорганізмами порожнини матки виявилася значно нижчою, ніж піхви. Маркери запалення в ендометрії суттєво не відрізнялися в жінок, у яких не виявлено мікроорганізмів у порожнині матки, порівняно з тими, у яких були виявлені тільки лактобацили, або були присутні мікроби, асоційовані з бактеріальним вагінозом [187].

Ураховуючи нестачу даних про колонізацію верхніх статевих шляхів, проведено дослідження, спрямовані на передбачуваний мікробіом ендометрію, за допомогою секвенування 16S рРНК, кожне з яких документально підтвердило наявність мікробіоти матки [63, 247].

У дослідженні, проведеному Verstraelen H. et al. (2016) [247], вивчали склад мікробіоти ендометрію за допомогою секвенування 16S рРНК у 19 пацієнток з повторними невдачами імплантації, звичним невиношуванням вагітності. Автори роботи для отримання матеріалу з метою виключення контамінації з мікрофлорою піхви використовували цитощітку Tao Brush, оточену прозорим кожухом, що захищає взятую пробу від контамінації

відокремлюваним ендocerвіксу та піхви. У результаті проведеного дослідження у всіх зразках було представлено 15 типів мікроорганізмів. У 90% пацієток виявлено схожий склад мікробіоти ендометрію, у якому переважали *Bacteriodes xylanisolvens*, *B.thetaiotaomicron* и *B.fragilis*. У 6 жінок зазначено переважання *L.crispatus* або *L.iners* при наявності *Bacteriodes*. Результати цього дослідження узгоджуються з попередніми, що свідчать про дисбіотичні зрушення в мікробіоті ендометрію за відсутності переважання лактобацил, і такі порушення є найчастішими в субфертильній популяції [247].

У дослідженні *Franasiak J.M. et al. (2016)* аналіз мікробіоти порожнини матки проводили з використанням методу секвенування 16S рРНК [91]. Сумарно в досліджуваних зразках зареєстровано наявність 278 різних генів мікроорганізмів.

У дослідженні *Moreno I. et al. (2016)* [191] проведено порівняльний аналіз мікробіоти парних зразків аспірату ендометрію та виділень з піхви в 26 фертильних жінок. У результаті ідентифіковано *Lactobacillus* у 71,1%, *Gardnerella* у 12,6%, *Bifidobacterium* у 3,7% и *Prevotella* у 0,9% жінок. Пацієнтки, залежно від мікробного складу ендометрію, були розподілені на категорії з перевагою *Lactobacillus* (більше 90%) і без домінування *Lactobacillus* (більше 10% бактерій, відмінних від *Lactobacillus*, таких як *A.vaginae*, *G.vaginalis*, види родів *Clostridium*, *Megasphaera*, *Parvimonas*, *Prevotella*, *Sphingomonas* або *Sneathella*). У 18 із 26 жінок спостерігалися стабільні профілі мікробіоти, з яких 12 жінок віднесено до групи з переважанням *Lactobacillus*, 6 жінок – до групи без *Lactobacillus*. Таким чином, склад бактеріальної спільноти більшості здорових фертильних жінок був відносно стабільним [191].

Мікробіом ендометрію в безплідних пацієток оцінений у дослідженні *Tao X. et al. (2017)* [235]. До дослідження включено зразки мікробіоти ендометрію, отримані в 70 пацієток, яким проводилася програма ЕКЗ. З 70 зразків було відібрано 33, у яких містилося більше 90% лактобацил і 50

зразків, у яких було виявлено 70% лактобацил. Крім лактобацил, виявлено умовно-патогенні мікроорганізми: *Corynebacterium* spp. – у 40 жінок, *Bifidobacterium* spp. – у 15, *Staphylococcus* spp. – у 38 и *Streptococcus* spp. – у 38 жінок [235].

Таким чином, вивчення мікробіоти матки є вкрай важливим у репродуктології, а молекулярно-генетичні методи дослідження дозволяють оцінити взаємозв'язок між мікробіотою ендометрію та частотою імплантації ембріона в програмі ЕКЗ.

Привертають увагу повідомлення про відмінності між профілями мікробіома в здорових жінок та жінок з поліпами ендометрію на тлі хронічного ендометриту. У роботі Fang R. et. al (2016) [87] при обстеженні жінок з поліпами ендометрію на тлі хронічного ендометриту, порівняно з групою здорових жінок, виявлено статистично значущий вміст Firmicutes, *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* та *Alteromonas*, що вказує на ріст вагінальних бактерій [87].

Що ж до лейоміоми матки, в обстежених жінок уміст *Lactobacillus* spp. був великим у вагінальному та цервікальному секретах у жінок без лейоміоми матки, у той час як *L.iners* численні в цервікальному слизу в пацієнток з лейоміомою матки [9, 213].

Таким чином, з'являються нові дані, що вказують на те, що мікробіота жіночих статевих шляхів має важливе значення для жіночого здоров'я, на сьогоднішній день можна стверджувати, що концепція стерильності матки застаріла, хоча визначення істинної мікробіоти матки потребує подальших детальних досліджень.

Аналізуючи результати проведених численних досліджень, закономірно виникає питання визначення функціонального впливу мікроорганізмів на епітелій організму господаря та можливу роль мікроорганізмів у виникненні патології.

Необхідно підкреслити, що на імунне середовище матки потенційно можуть впливати як сама мікробіота, так і фактори, що виділяються нею.

Генерація та активація імунних клітин важливі для підтримки гомеостазу між мікробом та місцевим імунітетом у матці. Одним із прикладів є полісахарид А, що виділяється капсулою *Bacteroides fragilis* [124, 206]. *Bacteroides*, виявлений при дослідженні ендометрію, викликає системне збільшення циркулюючих CD4⁺ та Th1- клітин [135].

Однією з важливих ролей мікробіоти є формування колонізаційної резистентності, що запобігає заселенню організму господаря патогенними мікроорганізмами, за рахунок конкуренції за поживні речовини [47, 69, 83]. Крім того, мікроорганізми різних видів (коменсали), що спільно живуть, стимулюють рецептори, що призводять до активації toll-подібних рецепторів (TLR), що необхідно для виявлення потенційно небезпечних бактерій [140]. У жіночих статевих шляхах придушення прилипання гонококів спостерігається в присутності лактобацил, що підтверджено експериментально *in vitro* [241]. На моделі ендоцервікальних епітеліальних клітин було показано, що TLR стимулюють антимікробні білки та муцини [210]. Відомо, що муцини в шийці матки змінюють стабільний склад бактеріальних агентів, залежно від змін рН під час менструального циклу [46]. Такі зміни теоретично допускають проникнення бактерій у матку за певних умов. У матці коменсальні бактерії можуть сприяти ремоделюванню, що необхідно для сприйнятливого стану ендометрію. Відомо, що рід *Bacteroides*, що становить 30% ендометріальної спільноти, впливає на дозрівання та підтримку епітеліальних клітин [174, 253]. Таким чином, підтримка коменсальної колонізації в ендометрії, імовірно, є засобом ефективного захисту матки від інфекції.

Іншим прикладом тканинної адаптації є зміна бар'єрної функції епітелію ендометрію. Характеристики щільності сполучної тканини матки знижуються з 13 по 22 день менструального циклу [195]. Зазначений фактор може бути корисним для імплантації, але як побічний ефект підвищеної проникності тканин відбувається порушення бар'єрної функції ендометрію.

Це, у свою чергу, може призвести до прозапального імунного середовища, стимуляції цитокінів.

Популяційні дослідження показують, що запальні захворювання органів малого таза збільшують ризик розвитку раку ендометрію у 1,89 разів [262]. Нещодавні дослідження Walther-Antonio M.R et al. (2016) [249] дозволили пов'язати високий рівень рН піхви, як показник дисбіозу, наявність *Atorobium vaginae* та *Porphyromonas* sp. з раком ендометрію.

Отримані результати дають важливу інформацію про етіологію захворювання та наявність маркерів ранньої діагностики раку ендометрію. Вважається, що колонізація матки бактеріями, асоційованими з бактеріальним вагінозом, сприяє канцерогенезу через опосередковані мікробіотою патофізіологічні зміни в мікросередовищі матки [188, 249]. Мікробіота може керувати канцерогенезом за допомогою безлічі механізмів, включаючи пригнічення апоптозу, стимуляцію проліферації та управління геномною нестабільністю [211]. Узаємозв'язок між наявністю мікробіоти та патологією не обмежується запаленням та секрецією цитокінів, також може залежати від гормонального статусу організму. Зокрема, статеві гормони, які є ключовими факторами розвитку деяких видів раку, імовірно, можуть впливати й на мікробіом жіночої статевої системи [144]. Використання агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону продемонструвало, що мікробіом матки регулюється гормонально. Раніше було показано, що кишкова мікробіота сприяє зворотному захопленню естрогенів, що призводить до прогресування естроген-залежного раку [34]. Заслуговує на увагу факт взаємозв'язку підвищення рН піхви та терапії агоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів у хворих з ендометріозом, що може свідчити про взаємозв'язок між вагінальним вмістом та проліферативними захворюваннями матки [143, 198]. Проте, дослідження спрямовані на вивчення взаємозв'язку між гормональним статусом та складом мікробіома жіночої репродуктивної системи відсутні.

Ураховуючи значний вплив менопаузи на мікробіом жіночих статевих шляхів, про який повідомлялося в багатьох дослідженнях [44, 59, 1194], необхідно визначати вплив гормональних коливань та гормональної терапії на мікробіоту матки протягом життя жінки.

У 2018 г. Khan K.N. et al. запропоновано концепцію про зростання ролі бактеріальної контамінації в пацієток з ендометріозом на фоні зниження експресії антимікробних пептидів (АМП) в епітелії під час менструації [142].

До складу секретів жіночого репродуктивного тракту входить низка ендогенних антимікробних пептидів (АМП), які секретуються нейтрофілами, епітеліальними клітинами, макрофагами та НК-клітинами. АМП – це короткі поліпептиди, що складаються з 12–50 амінокислотних залишків, що мають антимікробну (антибактеріальну) активність. АМП представлені α та β - дефензинами (їх експресія найбільш виражена в нижніх відділах статевих шляхів), інгібіторами протеаз (інгібіторами серинової протеази, секреторної протеази лейкоцитів (SLPI), лізоцимом, лактоферином, кателіцидином та ін.). Усі АМП мають пряму чи опосередковану руйнівну дію на бактерії, віруси. Крім того, АМП можуть руйнувати клітини-мішені за допомогою модулювання рН, а також мають хемотоксичну активність. АМП присутні на слизових постійно або синтезуються епітеліальними імунними клітинами після антигенної стимуляції. Концентрація АМП у жіночих репродуктивних шляхах безпосередньо пов'язана з коливаннями гормонів у період менструального циклу. Під час овуляції спостерігається зниження рівня SLPI, α та β -дефензинів і лактоферину в цервіко-вагінальній рідині, цей ефект триває протягом 7-10 днів. Зниження АМП може слугувати додатковою передумовою посилення контамінації мікроорганізмами, зокрема під час менструації [93, 94, 142, 149, 151, 224, 255, 256].

Унаслідок зниження концентрації АМП у тканинах жіночого статевого тракту в поєднанні зі збільшенням контамінації *E. coli* може запускатися весь каскад механізмів, кінцевим результатом якого є «хронічне запалення» зі зміною проникності гістіоцитарних бар'єрів, що полегшує інвазію ектопічних

клітин ендометрію [142]. Є вказівки на протизапальну дію SLPI, в основі якої лежить його здатність пригнічувати активність лейкоцитарної еластази та катепсину G, синтез простагландинів та металопротеїнази моноцитами, а також активність прозапального фактора транскрипції NF- κ B [142, 151, 178, 218, 265].

У теорії бактеріальної контамінації значна увага приділяється такому АМП, як β -дефензин. β -дефензини відкриті в 1960-х роках, присутні в лейкоцитах та епітеліоцитах шкіри, слизових оболонках дихальних шляхів, сечостатевого та шлунково-кишкового тракту та забезпечують неоксидативний імунний захист організму [95]. β -дефензини являють собою позитивно заряджені білкові молекули з трьома парами дисульфідних зв'язків. Зв'язуючись з фосфоліпідами негативно зарядженої мембрани патогенних організмів, вони з'єднуються в димери та мультимери, порушуючи структуру мембрани. При високій концентрації молекул дефензину вони також здатні викликати лізис клітинної мембрани та її міцелізацію. Крім того, молекули дефензинів можуть потрапляти всередину бактеріальної клітини шляхом макропіноцитозу та блокувати синтез білків, нуклеїнових кислот, ферментативну активність клітини та репарацію клітинної стінки. Із трьох видів дефензинів (α , β та γ) тільки α - та β -дефензини присутні в організмі людини: α -дефензини присутні в нейтрофілах, НК-клітинах, Т-лімфоцитах, макрофагах, β -дефензини – в епітеліальних тканинах організму [95]. Дефензини володіють широким спектром антимікробної активності; у дихальних шляхах, нирках, ротовій порожнині та сечостатевому тракті спостерігається постійний фоновий синтез дефензинів [93]. In vitro доведено антимікробну активність людських β -дефензинів до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* [222, 243] та *Pseudomonas aeruginosa* [110]. Таким чином, β -дефензини є природним антибактеріальним бар'єром епітеліальних тканин у всьому організмі. В ендометрії рівень дефензинів змінюється при появі антигенних детермінантів інфекційних агентів (ліпополісахариду) або у відповідь на пошкодження

епітеліального бар'єру та виділення медіаторів запалення ($\text{INF}\gamma$, IL-1 , $\text{TNF}\alpha$) [151]. Відбувається активація Toll-подібних рецепторів епітеліоцитів із подальшою активацією MAPK-каскаду (mitogen-activated protein kinase — мітоген-активована протеїнкіназа), а також зв'язування медіаторів запалення з рецепторами з активацією фактора транскрипції NF- κ B, що й веде до синтезу дефензинів. Дефензини здатні не тільки безпосередньо впливати на патогенні мікроорганізми, але й надавати імуномодулюючу дію на систему набутого імунітету, стимулюючи продукцію IgA та IgG. Вони є хемоатрактантами для моноцитів, Т-лімфоцитів та дендритних клітин [96]. Стимулюють викид гістаміну опасистими клітинами, беруть участь в опсонізації (абсорбції на поверхні чужорідних мікроорганізмів антитіл та факторів комплементу, що підсилюють фагоцитоз та синтез цитокінів лейкоцитами), активації системи комплементу та загоєнні ран [108]. Дефензини, так само як і інші АМП (кателіцидини та гістатини), виникли як система швидкого реагування на патоген, спрацьовує до того, як на місце інфікування прибудуть клітинні елементи імунітету. Висока швидкість реагування дозволяє протистояти бактеріям, що швидко діляться [93]. Секреція β -дефензинів відбувається у відповідь на активацію Toll- та Nod-подібних рецепторів компонентами мікроорганізмів [115]. Рівень β -дефензинів змінюється відповідно до фаз менструального циклу, знижуючись під час менструації. Виявлено, що в секреторну фазу в ендометрії виявляється підвищена експресія переважно людських бета-дефензину-3 та -1 (Human Beta Defensin, HBD), у той час як у проліферативну фазу циклу максимально виражена експресія HBD4, а під час менструації – HBD2 [150]. При цьому відомо, що в ендометрії жінок, які приймали оральні контрацептиви, експресія дефензинів змінена [150]. Більше того, додавання прогестерону пригнічує секрецію одного з β -дефензинів (HBD3) навіть *in vitro*. Ці дані свідчать про погіршення місцевого імунітету ендометрію при зміні гормонального балансу, зокрема в менструальну та ранню проліферативну фази циклу. Зміна рівня β -дефензинів була асоційована з

такими захворюваннями, як бактеріальний вагіноз, запальні захворювання органів малого таза, ендометрит [93]. Ураховуючи, що β -дефензини виділяються у відповідь на пошкодження епітеліального бар'єру, а також у присутності компонентів мікробної стінки чужорідних мікроорганізмів, можна припустити, що підвищення зміни рівня дефензинів у пацієток з ендометріозом є наслідком порушення місцевого імунітету [4, 150].

Таким чином, АМП є місцевою лінією захисту епітелію від інфекційного агента. Тому при появі патогену в епітеліальній тканині очікувана закономірна зміна рівня АМП. Рівень SLPI та β -дефензинів в ендометрії та інших тканинах жіночого статевого тракту знижується під час менструації під впливом циклічних гормональних коливань. Виходячи з цього, можна припустити, що цей процес підвищує ймовірність бактеріальної контамінації менструальної крові та тканин статевого тракту.

Знижена експресія АМП (таких як SLPI та β -дефензини) в ендометрії може сприяти бактеріальній контамінації менструальної рідини та надалі – інвазії ендометріюїдних гетеротопій.

У літературі останніх років з'явилися роботи, у яких обговорюються питання зв'язку клінічних проявів аденоміозу з ключовими патогенними медіаторами.

Тривалі рясні менструальні кровотечі, дисменорея, хронічний тазовий біль, безплідність відносяться до основних симптомів аденоміозу. Поєднання двох і більше симптомів спостерігається в 45% пацієток. Не пояснимо той факт, що пацієтки з початковим ступенем поширення аденоміозу висувають скарги на виражений синдром тазового болю, а при тяжкому ступені аденоміозу перебіг хвороби може бути безсимптомним [169].

Найбільш частим симптомом при аденоміозі є гіперполіменорея, яка виявляється більш ніж у половини хворих, причому тривалість менструації становить 10-12 днів, а перед- і постменструальні мажучі кров'яні виділення відзначаються в 40% пацієток [3].

Oh NJ. et al. (2013) [197] виявив експресію ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS) при аденоміозі в зразках ендометрію та міометрію, при цьому підвищення було значним у пацієток з дисменореєю та менорагією.

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між аномальними матковими кровотечами, дисменореєю та підвищеною експресією тромбоцитарного фактора росту тканини [169]. Отримані дані узгоджуються з недавнім відкриттям про агрегацію тромбоцитів при аденоміозі, що індукує епітеліально-мезенхімальний перехід, відповідальний за інвазивність та метастатичну здатність клітин ендометрію [170].

Також Yang L. et al. (2006) [260], отримуючи проби ендометрію в ранній та середній проліферативній фазі циклу, повідомили про підвищену проліферацію стромальних клітин ендометрію, зробивши висновок, що ці зміни можуть корелювати з поширеністю аденоміозу. Було показано, що терапія а-ГНРг редукує клітинну проліферацію за допомогою прямої антипроліферативної дії [258].

Виникнення аномальних маткових кровотеч можна пояснити підвищеною васкуляризацією ендометрію та порушенням скорочувальної функції матки [169].

Больовий синдром при аденоміозі найбільш виражений у перші дні менструації, із закінченням менструації больові відчуття значно слабшають. Відомо, що ступінь тяжкості дисменореї прямо пропорційний кількості простагландинів, що продукуюються [74].

Посилене виділення простагландинів, як вважають, викликає міометральні гіперскорочення, що призводять до ішемії та гіпоксії міометрія і, як наслідок до болю. Характерною особливістю жінок з дисменореєю є підвищена продукція лейкотрієнів, фактора активації тромбоцитів. Найбільші значення концентрації простагландинів у жінок із дисменореєю відзначаються протягом перших 48 годин менструації [66].

Необхідно відзначити, що ПГЕ2 може призвести як до міометріального скорочення, так і до розслаблення, тоді як ПГФ2а завжди викликає сильне

скорочення міометрію та звуження кровоносних судин міометрію. Також є докази того, що ПГФ2а знижує поріг сприйняття болю, сприяючи сенсibilізації нервових закінчень до болю [111]. У жінок з дисменореєю значно вищий активний внутрішньоматковий тиск (понад 120 мм рт. ст.), а також частота маткових скорочень, у тому числі й неузгоджених [74]. Дані доплерографії показали, що сильні та ненормальні скорочення міометрію в жінок з дисменореєю під час менструації пов'язані зі зниженим матковим кровотоком, ішемією, гіпоксією та, як наслідок, болем [111].

У жінок з дисменореєю відзначено високий рівень експресії прозапальних цитокінів (IL1, 6, 8, TNF α) і низький рівень експресії трансформуючого фактора росту, що в нормі характеризується антизапальною активністю [172].

Хронічний тазовий біль є однією з основних причин зниження якості життя. Дисменорея має значний негативний вплив на емоційну складову, біль підсилює психологічний стрес, а психологічний стрес, своєю чергою, може посилити біль [132].

Аденоміоз є причиною безпліддя у 20-48% випадків та негативних результатів допоміжних репродуктивних технологій. Невдалі спроби імплантації можуть бути пов'язані зі змінами структури міометрію, унаслідок зміненої перистальтичної активності матки [49, 228, 246].

Таким чином, незважаючи на досить велику кількість робіт, присвячених основним патогенетичним механізмам та їх взаємозв'язку з клінічними проявами захворювання, необхідні подальші дослідження молекулярно-біологічних особливостей ранніх проявів аденоміозу, що дозволить підійти до розуміння механізмів розвитку захворювання та розробити адекватні терапевтичні стратегії.

1.2 Сучасні методи діагностики та лікування аденоміозу

Діагностика аденоміозу, у більшості випадків, становить певні труднощі й діагноз «аденоміоз» встановлюється через досить тривалий проміжок часу. Це пов'язано з неспецифічністю клінічних проявів захворювання та недостатністю неінвазивних інструментальних, лабораторних методів діагностики, особливо початкових форм захворювання. За даними Taran F. A. et al. (2013) [236], доопераційна діагностика аденоміозу коливається від 3 до 26 %. Пріоритет у діагностиці аденоміозу належить морфологічному дослідженню операційного матеріалу. Через відсутність чітких стандартів при визначенні глибини проникнення ендометрію в шар, що підлягає, існує варіабельність частоти діагностики від 10 до 50% [19].

Крім того, існуючі клінічні та морфологічні класифікації не збігаються, що, імовірно, пов'язано з недостатньо вивченою етіологією та патогенезом цього захворювання.

У якості візуалізаційних методів діагностики аденоміозу застосовують ультразвукове дослідження, комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію, гістероскопію та гістеросальпінгографію.

Точність діагностики традиційної двовимірної трансвагінальної ехографії становить 67% [15]. Розроблено діагностичні ехографічні критерії аденоміозу, які використовуються й до цього часу: збільшення передньо-заднього розміру матки, округлість її форми («куляста» матка) та наявність у міометрії гіпо- або анехогенних включень, особливо напередодні менструації.

Під сумнівом можливості ультразвукової діагностики аденоміозу поширення, оскільки вираженість ультразвукових ознак аденоміозу може не відповідати тяжкості клінічних проявів [13]. Виявлення початкових форм аденоміозу, у деяких ситуаціях, є досить складним завданням навіть для

гістолога, оскільки вимагає від нього досвіду та знання особливостей розташування базальної мембрани.

Велику діагностичну цінність для візуалізації в останні роки набуває 3D УЗД, при якому, окрім описового характеру міометрія, як гетерогенність, гіпертрофія, наявність кіст і ін., отримання фронтального зрізу порожнини матки надає можливість оцінити «перехідну зону» матки, виявити початкові зміни міометрія. У літературі є численні публікації, присвячені застосуванню неінвазивного методу магнітно-резонансної томографії (МРТ) у гінекології, діагностична цінність якого перевищує 90% [162]. Однак, урахувавши дорожню вартість методу та відсутність принципово важливої інформації, порівняно із сучасною ехографією, цей метод не рекомендується для рутинного використання, тільки у важких діагностичних випадках [43].

Дискусійним на цей час є застосування гістероскопії для діагностики початкових форм аденоміозу [227]. Обговорюються питання про інтерпретацію гістероскопічних ознак аденоміозу. Так за ендометріюїдні гетеротипії в міометрії, відомий симптом «бджолиних стільників», приймаються судини, що кровоточать. Феномен "хвильовтворення" (нерівні контури, складчастий характер ендометрію) вважається має 82-88% надійності діагностики [270].

Неоднозначні питання доцільності біопсії міометрію шляхом гістерорезектоскопії. Вважається, що діагностична цінність дослідження не висока, оскільки глибина біопсії не дозволяє оцінити справжній ступінь поширення ендометріюїдних вогнищ.

На сьогоднішній день визнано низьку діагностичну цінність гістеросальпінгографії. Відсутні також надійні біохімічні маркери діагностики патології міометрія [107]. Найбільш відомі: пухлина асоційовані антигени — Ca-125, Ca-19-9, SICAM-1, глікоделін; генетичні маркери – EGR-1 gene (Early growth response), плацентарний протеїн 14 (PP14); тканинні маркери – ароматаза P450, цитокератини, гормони та рецептори до них. Діагностична цінність онкомаркерів при аденоміозі становить не більше 60-

87% [38, 54, 72, 175]. На сучасному етапі як маркери ендометріозу активно вивчаються мітохондріальні маркери, плазмові мікроРНК [80, 229]. Імунологічні маркери – цитокіни використовують для прогнозування тяжкості перебігу захворювання та ефективності його лікування [190]. Перспективними для діагностики аденоміозу є генетичні молекулярні маркери, які активно вивчаються [17].

Незважаючи на багатовікову історію вивчення ендометріоїдної хвороби, питання лікування хворих на аденоміоз продовжують дискутуватися. Сьогодні можна сказати точно, що розуміння патогенетичних механізмів, що лежать в основі аденоміозу, дозволить вибрати сучасну тактику лікування.

Головною метою лікування пацієток з аденоміозом є купірування характерних клінічних симптомів та рецидивування захворювання.

Основним напрямом лікування аденоміозу є гормонотерапія. З метою фармакотерапії аденоміозу рекомендовано такі препарати: прогестини, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ), левоноргестрел-видільна внутрішньоматкова система та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)) [136].

Першою групою препаратів для лікування аденоміозу є синтетичні аналоги гонадотропіну рилізінг гормону (ГнРг) – агоністи ГнРг. Механізм дії цих препаратів заснований на принципі зворотного зв'язку, коли після зв'язування рецепторів гіпофіза із синтетичними аналогами не відбувається ефектів гонадоліберинів [81,101].

На цей час з'явилися дані, що свідчать про кращу ефективність прогестагенів з метою довгострокової терапії ендометріозу [52]. Дослідники зробили висновок про переважне призначення прогестагену-дісногеста в пролонгованому режимі (більше 6 місяців), оскільки терапія агоністами ГнРГ пов'язана з гіпоестрогенними проявами, найбільш серйозним з яких є зниження показника мінеральної щільності кісткової тканини, і не може вважатися оптимальною альтернативою з метою довгострокового лікування

аденоміозу [232]. Дієногест відноситься до прогестагенів четвертого покоління, поєднує в собі властивості похідних 19-нортестостерону та прогестерону і, таким чином, характеризується гарною переносимістю, відсутністю негативних метаболічних ефектів, високою біодоступністю при пероральному прийомі, має антиандрогенний та антипроліферативний ефект, помірну інгібуючу дію на секрецію гонадотропінів [153]. Дія дієногесту в першу чергу пов'язана з індукцією стану псевдодецидуалізації з наступною блокадою проліферації та атрофією вогнищ ендометріозу. Крім того, дієногест впливає на значну кількість ланок патогенезу захворювання, а саме: інгібує експресію ферментів ароматази та циклооксигенази-2, знижує продукцію простагландинів, порушує неоангіогенез та активує апоптоз [189], знижує секрецію інтерлейкінів (IL) – IL-6, IL-8, а також TNF α [104].

У нещодавно проведених дослідженнях показано рівну клінічну ефективність гозереліну та дієногесту щодо вираженості больового синдрому та рецидивів захворювання. Однак, як впливає з отриманих даних, терапевтичний ефект гормонального впливу поширюється лише на період терапії, після закінчення якої клінічні симптоми захворювання, як правило, відновлюються.

У терапії ендометріозу залишаються й комбіновані оральні контрацептиви (КОК), дія яких спрямована на блокаду синтезу гонадотропних гормонів гіпофізом з подальшою відсутністю овуляції, зниженням рівня естрогенів та регульованою проліферацією ендометрію. Ще одним напрямком гормональної терапії ендометріозу є використання антиестрогенних препаратів, інгібіторів ароматази [31].

У якості ефективних негормональних засобів розглядається імунні препарати, що мають імунопатогенетичну дію, здатні системно або таргетно інгібувати надлишкові імунні сигнали. Використання низки нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) сприяє зменшенню гетеротопій через їх прямі ефекти блокування ейкозаноїдів та інактивацію макрофагів [78], отже, НПЗП чинять опосередковану імунопатогенетичну дію.

На тлі інфекційної теорії розвитку ендометріїдної хвороби, що активно дискутується, особлива увага приділена ролі мукозального імунітету. У низці робіт показано роль лактобактерій в інактивації ліпосахарид-індукованих запальних процесів, вплив нормальної мікрофлори на цитокіновий профіль при захворюваннях жіночих репродуктивних органів [263].

Сучасним напрямом є вивчення терапевтичного потенціалу нового класу ефекторних молекул уродженого імунітету – протимікробних пептидів, здатних безпосередньо викликати загибель патогенних мікроорганізмів, брати участь у вроджених та адаптивних імунних реакціях, виконувати роль сигнальних молекул, що залучаються до запалення, згортання крові, тканинну репарацію та інші важливі процеси в організмі [11]. Крім прямих антимікробних функцій, протимікробні пептиди виконують роль медіаторів запалення, впливають на хемотаксис, мають імуномодулюючу та цитотоксичну активність. У наукових працях представлена терапія імунними клітинами, у яких використовуючи принцип поляризації макрофагів (M) у бік M1 або M2: сильна протимікробна здатність M1, порівняно з вираженими регенераторними властивостями M2 і як результат – зміна фенотипу макрофагів, відповідно отримуючи потрібний спектр цитокінів та змінюючи імунний характер патологічного процесу [50, 221].

Поданий огляд свідчить про те, що, незважаючи на багаторічну історію вивчення, проблема ендометріозу не втратила своєї актуальності. Висока частота поширення аденоміозу, наявність симптоматики свідчить про відсутність єдиної думки щодо механізмів розвитку захворювання в жінок різних вікових груп, особливо репродуктивного віку. На сьогодні не існує єдиної точки зору щодо провідного етіологічного фактора (тригера), який ініціює дію патогенетичних механізмів виникнення та росту аденоміозу. Не менш важливою залишається проблема ранньої діагностики та вибору оптимальної тактики лікування цього захворювання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнток

На базі інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України та лабораторій вірусних інфекцій, біохімії та біотехнології Державної установи “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України”, які атестовані на відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 обстежено 115 пацієнток, які були розподілені на дві клінічні групи. І клінічну групу (контрольну) становили 30 (26,1%) здорових фертильних жінок. До II клінічної групи (основної) увійшли 85 (73,9%) хворих на аденоміоз.

У Міжнародній Класифікації Хвороби X перегляду представлена рубрика №80.0 – ендометріоз матки (аденоміоз). В роботі використовували класифікації американських та європейських авторів Vercellini P. et al. (2006); Kishi Y. et al. (2012); Pistofidis G. et al. (2014); American Society for Reproductive Medicine, (2018) [103, 152, 205], які засновані на гістопатологічних, ехографічних та МРТ даних. Ці класифікації на сьогодні найбільш прийнятні та зручні в застосуванні для стандартизації вибірок хворих при наукових дослідженнях.

У всіх хворих основної групи на підставі клініко-інструментального та/або гістологічного методів дослідження було виставлено діагноз «дифузний аденоміоз». Верифікація діагнозу включала гістологічне дослідження тканин, отриманих під час гістерорезектоскопії.

Критеріями включення пацієнток до досліджуваних груп слугували: вік від 25 до 45 років; наявність дифузного аденоміозу, підтвердженого інструментальними методами та результатами гістологічного дослідження;

відсутність гострої, хронічної гінекологічної патології; відсутність гормонотерапії протягом року; які підписали проінформовану згоду.

Критеріями виключення з груп обстежених були: вік пацієнток менше 25 років і більше 50 років; зовнішні форми генітального ендометріозу; вогнищева форма аденоміозу; лейоміома матки; наявність гострої чи загострення хронічної екстрагенітальної патології; виявлення злоякісних патологічних процесів у органах репродуктивної системи чи інших локалізацій; відмова від участі в дослідженні; наявність гострого запального процесу геніталій.

З метою оцінки ефективності терапії, яка проводилась, пацієнтки основної групи були розподілені на 2 підгрупи (основна та підгрупа порівняння). В основній підгрупі 45 (52,9%) пацієнток отримували комплексне лікування (гормональне та імунокоригуюче). У підгрупі порівняння 40 (47,1%) пацієнткам проводилося традиційне лікування згідно з Наказом МОЗ України №319 від 06.04.2016 р. Порівнювані групи хворих були однаковими за віком та клінічними проявами захворювання.

Перед початком обстеження кожна досліджувана підписала інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики й обробки персональних даних. Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсинської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідно положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009. Протокол дослідження узгоджений Локальним етичним комітетом.

Розподіл обстежених пацієнток за віком представлено в таблиці 2.1

Розподіл обстежених пацієнток за віком

Вікова група	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)		Усього	
	n	%	n	%	n	%
25-29 років	10	33,3	28	32,9	38	33,0
30-35 років	9	30,0	27	31,8	36	31,3
36-40 років	7	23,3	19	22,4	26	22,7
41-45 років	4	13,4	11	12,9	15	13,0
Усього	30	100,0	85	100,0	115	100,0

Найбільша кількість пацієнток у досліджуваних групах перебувала у репродуктивній віковій категорії 25 – 35 років, середній вік пацієнток становив $33,3 \pm 2,9$ років. В основній групі переважали пацієнтки репродуктивного віку – 55 (64,7%) та пізнього репродуктивного віку – 30 (35,3%). У контрольній групі пацієнтки репродуктивного віку становили 63,3%, пізнього репродуктивного віку – 36,7%. Отримані дані дозволяють зробити висновок про співставлення вікових характеристик усіх пацієнток обстежуваних груп, що знаходяться під спостереженням.

Сімейний анамнез у 40 (47,1%) обстежених пацієнток з аденоміозом характеризувався наявністю доброякісних пухлинних та пухлиноподібних захворювань матки та придатків у родичів. Болючі та рясні менструації по материнській лінії спостерігалися в 13 (15,3%) пацієнток. У родичів 6 (7,1%) жінок в анамнезі був генітальний ендометріоз різної локалізації. При аналізі сімейного анамнезу в контрольній групі встановлено, що пухлини статевих органів зустрічалися в 3 (10,0%) жінок, у них же спостерігалися порушення оваріально-менструального циклу у вигляді аномальних маткових кровотеч. Аналіз випадків ендометріозу виявив, що схильність до захворювання була вищою в основній групі. Клініко-генеалогічний аналіз виявив обтяженість у

сім'ях пацієток основної групи: безпліддям, гінекологічними захворюваннями, аномаліями розвитку, ендокринною патологією, мимовільним перериванням вагітності, штучними абортами, порушеннями менструального циклу, обтяженість родоводів на геніальний ендометріоз у родичів 1, 2 ступеня спорідненості (рисунок 2.1, 2.2). Клініко-генеалогічний аналіз виявив обтяженість родовідної патології на геніальний ендометріоз у 32 (37,6%).

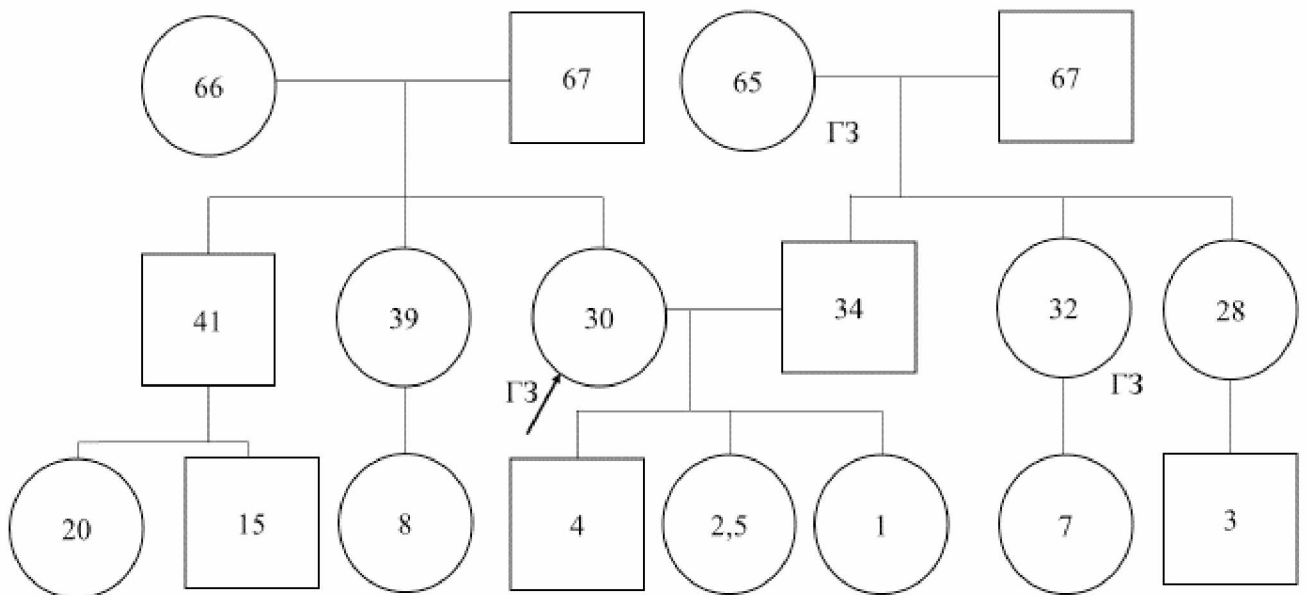


Рис. 2.1 Родовід хворої А (контрольна група)

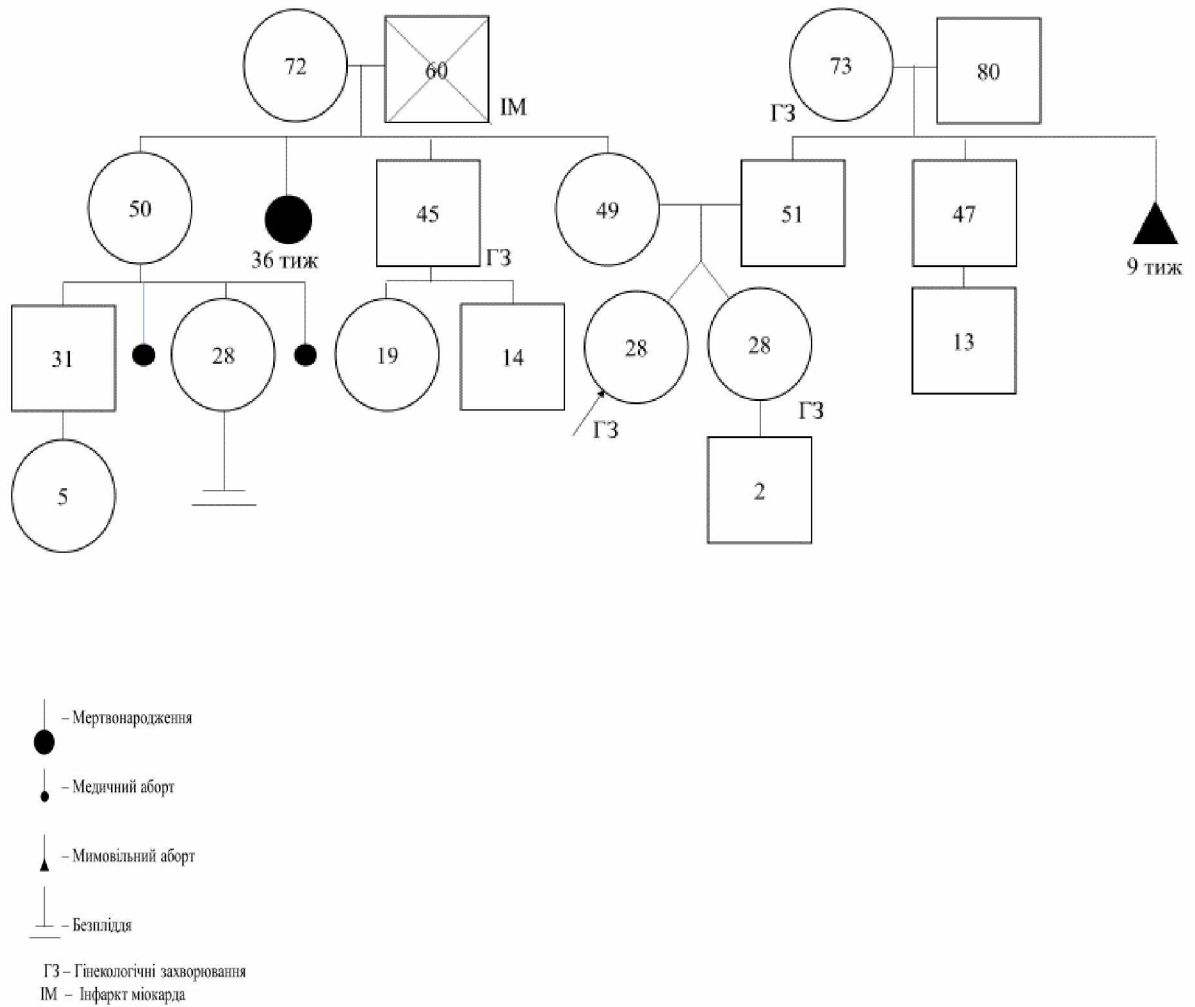


Рис. 2.2 Родовід хворої К (основна група)

Таким чином, нами виявлено вищий ступінь обтяженості родоводів репродуктивними втратами, гінекологічними захворюваннями, зокрема генітальним ендометріозом.

Дані про основні перенесені гінекологічні захворювання та операції в обстежених хворих представлені в таблиці 2.2.

Перенесені гінекологічні захворювання в обстежених пацієнток

Перенесені захворювання та операції	Усього (n=115)		Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	n	%	n	%	n	%
Інфекції, що передаються статевим шляхом	84	73,0	3	10,0	81	95,3
Ювенільні кровотечі	15	13,0	–	–	15	17,6
Патологія шийки матки	26	22,6	4	13,3	22	25,9
Запальні захворювання геніталій	79	68,7	–	–	79	92,9
Пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників	16	13,9	–	–	16	18,8
Тубектомія	11	9,6	–	–	11	12,6
Баквагінози, кольпіти	88	76,5	5	16,7	83	97,6
Консервативна міомектомія	11	9,6	–	–	11	12,9
Діагностичні вишкрібання порожнини матки	54	46,9	–	–	54	63,5

У гінекологічному анамнезі пацієнток з аденоміозом відзначено високу частоту хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів (хронічний метроендометрит, сальпінгофорит) у 79 (92,9%) пацієнток. Їм неодноразово проводилася антибактеріальна та протизапальна терапія з короткочасним ефектом. Діатермокоагуляція шийки матки з приводу ектопій проводилася 6 (27,3%) пацієнткам з аденоміозом, 7 (31,8%) – кріодеструкція, 9 (40,9%) – радіохвильова коагуляція. Ювенільні кровотечі, які вимагали лікувальних заходів (гормонотерапії, вітамінотерапії), відзначалися в анамнезі у 15 (17,6%) пацієнток. Бактеріальні вагінози, кольпіти в анамнезі відзначалися у 83 (97,6%) хворих. Лікування хламідіозу, уреа- та мікоплазмозу, герпетичної та папіломавірусної інфекції раніше отримували

81 (95,3%) хворих з обов'язковим контролем виліковності методами ПЛР та бактеріологічного дослідження.

З приводу трубної вагітності раніше було прооперовано (лапараскопічним доступом) 11 (12,9%) пацієток. Операції на придатках (ушивання або коагуляція яєчника щодо апоплексії яєчника або видалення фолікулярної кісти яєчника) було здійснено 16 (18,8%) пацієткам. Лапароскопічна міомектомія проведена 11 (12,9%) пацієткам.

У контрольній групі обстежені 3 (10,0%) жінки перенесли інфекції, що передаються статевим шляхом, 5 (16,7%) – баквагінози, 4 (13,3%) мали патологію шийки матки, не підлягали жодним оперативним втручанням.

Дані про репродуктивний анамнез представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Особливості репродуктивного анамнезу в обстежених групах

Характеристика репродуктивної функції	Усього (n=115)		Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	n	%	n	%	n	%
Безпліддя первинне	37	32,2	–	–	37	43,5
Безпліддя вторинне	2	1,7	–	–	2	2,4
Пологи	76	66,1	30	100	46	54,1
Штучні аборти	70	60,8	11	36,7	59	69,4
Мимовільні аборти	24	20,9	1	3,3	23	27,1
Ускладнення вагітності	19	16,5	4	13,3	15	17,6
Ускладнення пологів	28	24,3	–	–	28	32,9
Ускладнення абортів	27	23,5	–	–	27	31,8

Як зазначено в таблиці 2.3 у 46 (54,1%) пацієток з аденоміозом були пологи, з них у 33 (71,7%) – одні пологи, у 12 (26,1%) – двоє пологів, у 1 (2,2%) – троє. З 46 пацієток у 18 (39,1%) пологи перебігали без ускладнень, у 28 (60,9%) – під час пологів виявлялися різні оперативні втручання: ручна ревізія порожнини матки, ручне відділення та виділення посліду, з них 15 (53,6%) пацієткам накладено акушерські щипці, проведено кесарів розтин. Необхідно відзначити в 15 (17,6%) пацієток високу частоту ускладненого перебігу вагітності: з них у 6 (40,0%) спостерігалася прееклампсія, у 9 (60,0%) – плацентарна недостатність. Вагітностей не було у 37 (43,5%) пацієток з аденоміозом, у цих пацієток зазначено первинне безпліддя, вторинне безпліддя спостерігалася у 2 (2,4%) пацієток основної групи. Штучні аборти мали місце в 59 (69,4%) пацієток, причому в 37 (62,7%) в анамнезі були 2 і більше переривань вагітності. Мимовільні аборти відзначалися у 23 (27,1%) пацієток.

У контрольній групі в анамнезі у 12 (40,0%) були одні пологи, двоє пологів – у 11 (36,7%), у 7 (23,3%) троє пологів. 11 (36,7%) жінок відзначали від 1 до 3 штучних абортів, у 1 (3,3%) був мимовільний аборт. Серед ускладнень після штучних та мимовільних абортів у 27 (31,8%) пацієток основної групи відзначалися запальні захворювання матки та придатків, кровотечі, які вимагали повторного вишкрібання матки, нейроендокринні порушення (ановуляторні цикли, аномальні маткові кровотечі). За рік до надходження 37 (43,5%) пацієток основної групи отримували гормональну терапію (комбіновані естроген-гестагенні препарати), у контрольній групі таких пацієток було 4 (13,3%). Не можна не відзначити сучасну концепцію, постульовану Casper R.F. (2017) [52], Vercellini P. et al. (2018) [245], які вважають, що естроген-гестагенні препарати не можуть достатньо впливати на симптоми, а також ріст ендометріюїдних вогнищ.

Дані соматичного аналізу представлені в таблиці 2.4.

Частота екстрагенітальної патології в обстежених групах

Екстрагенітальні захворювання	Усього (n=115)		Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	n	%	n	%	n	%
Дитячі інфекції	78	67,8	10	33,3	68	80,0
Респіраторні захворювання	69	60,0	12	40,0	57	67,0
Захворювання дихальних шляхів	25	21,7	5	16,7	20	23,5
Захворювання ШКТ	47	40,8	4	13,3	43	50,6
Захворювання серцево-судинної системи	20	17,4	1	3,3	19	22,4
Нейроциркуляторна дистонія	46	40,0	1	3,3	45	52,9
Захворювання сечовидільної системи	28	24,3	2	6,7	26	30,6
Захворювання щитовидної залози	1	0,9	–	–	1	1,2
Ожиріння	42	36,5	3	10,0	39	45,9
Захворювання нервової системи	29	25,2	–	–	29	34,1
Алергічні захворювання	24	20,8	–	–	24	28,2
Мастопатія	16	13,9	–	–	16	18,8
Апендектомія	21	18,3	2	6,7	19	22,4

Аналіз соматичного анамнезу в обстежених пацієнток проведено з урахуванням дитячого та юнацького періодів, що формують репродуктивне здоров'я жінки. Виявлено високу частоту перенесених дитячих інфекцій (кір, краснуха, вітряна віспа та ін.) у 68 (80,0%) пацієнток, часті респіраторні захворювання – 57 (67,0%) пацієнток та захворювання дихальних шляхів (хронічний бронхіт, пневмонія) – у 20 (23,5%) пацієнток з аденоміозом, порівняно з контрольною групою. Відзначалася достовірно значуща частота зустрічальності нейроциркуляторної дистонії в пубертатному періоді в

пацієнок з аденоміозом, порівняно з контрольною групою (52,9%, порівняно з 3,3%). Підвищена маса тіла в дитинстві зустрічалася в 39 (45,9%) пацієнок з аденоміозом та в 3 (10,0%) жінок контрольної групи.

Звертає увагу висока частота патології органів шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарного комплексу, які мали місце в 43 (50,6%) пацієнок з аденоміозом, порівняно з жінками контрольної групи – 4 (13,3%). Захворювання нервової системи виявлено у 29 (34,1%) пацієнок із аденоміозом. Захворювання сечовидільної системи зустрічалися у 26 (30,6%) пацієнок з аденоміозом та у 2 (6,7%) у контрольній групі. Алергічні захворювання – у 24 (28,2%) пацієнок з аденоміозом, що є проявом дисфункції імунної системи в цього контингенту хворих. Захворювання серцево-судинної системи спостерігалися у 19 (22,4%) пацієнок з аденоміозом та в 1 (3,3%) у контрольній групі. Мастопатії виявлено в 16 (18,8%) пацієнок з аденоміозом, у контрольній групі в пацієнок мастопатій не виявлено. Апендектомія проведена 19 (22,4%) хворим на аденоміоз і 2 (6,7%) жінкам контрольної групи.

Таким чином, у більшості хворих на аденоміоз спостерігалася різна соматична патологія, що нерідко поєднується з вогнищами локальної інфекції, це сприяє порушенням імунного та гормонального гомеостазу та впливає на перебіг захворювання.

Важливим показником у пацієнок основної групи є клінічна картина захворювання. Хворі основної групи висували скарги на ниючий біль унизу живота на 2-5 день від початку менструацій та болючі менструації (дисменорея), тривалі, більше 7 днів менструації, що поєднуються з коротким менструальним циклом 23-25 днів (нестійкий, схильний до гіперполіменореї менструальний цикл), мізерні кров'яністі виділення до та після менструації, а також у середині циклу, безпліддя первинне/вторинне тривалістю від двох до п'яти років.

Частота та характер основних скарг у хворих на аденоміоз представлені в таблиці 2.5

Частота та характер основних скарг у хворих на аденоміоз

Скарги	Основна група (n= 85)	
	n	%
Альгодисменорея	41	48,2
Мізерні кров'янисті виділення до та після менструації	19	22,4
Мізерні кров'янисті виділення в середині циклу	4	4,7
Гіперполіменорея	5	5,9
Безпліддя	39	45,9

Найчастішим симптомом захворювання стала альгодисменорея, частота якої склала 48,2%. Причому вираженість дисменореї оцінювалася хворими за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ), як помірна у 28 (68,3%) хворих, у 13 (31,7%) болючість була незначною. Другим за поширеністю симптомом були мізерні кров'янисті виділення до і після менструації у 19 (22,4%) хворих. Мізерні кров'янисті виділення в середині менструального циклу як окремий симптом зустрічався в 4 (4,7%) пацієнок. Симптом гіперполіменореї виявлено в 5 (5,9%) хворих. Безпліддя в 39 (45,9%) пацієнок було причиною звернення за спеціалізованою медичною допомогою, у цих жінок згодом був запідозрений та підтверджений аденоміоз.

Таким чином, у хворих на аденоміоз в клінічній картині захворювання переважає дисменорея, перед- і постменструальні мізерні кров'янисті виділення, безпліддя.

Слід зазначити, що період від моменту появи перших скарг до моменту постановки діагнозу становив у середньому $2,6 \pm 0,4$ років. Це дозволяє констатувати про те, що на тлі неспецифічності клінічної симптоматики

аденоміозу необхідно ретельно збирати анамнез, деталізувати вираженість больового синдрому, що сприятиме правильності встановлення діагнозу.

2.2 Методи обстеження та лікування

Усім жінкам проводилося повне клініко-лабораторне обстеження, регламентоване Наказом МОЗ України № 319 від 06.04.2016. З'ясовувався анамнез, деталізувалися скарги, проводився загальний та гінекологічний огляд.

При гінекологічному обстеженні проводили огляд зовнішніх статевих органів, пальпацію пахових лімфатичних вузлів, за допомогою вагінальних дзеркал вивчали стан стінок піхви, піхвової частини шийки матки, характер виділень із статевих шляхів, при бімануальному дослідженні визначали положення, розміри, форму, консистенцію, рухливість, болючість матки, маткових труб, яєчників, наявність об'ємних утворень у ділянці придатків, інфільтратів у склепіннях піхви, злукового процесу в малому тазі.

З метою визначення тяжкості та інтенсивності больового синдрому до та після лікування була використана Візуальна Аналогова Шкала (ВАШ) (visual analogue scale – VAS), що являє собою пряму лінію завдовжки 10 см, початок якої відповідає відсутності болю («болі немає»); кінцева точка на шкалі відображає болісний нестерпний біль («нестерпний біль»). Пацієнтка визначає точку, яка найбільше відповідає інтенсивності болю, що відчувається. При цьому кожен сантиметр за ВАШ відповідає 1 балу.

Виконувалися клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначалися група крові та резус-фактор, досліджувався мікробіоциноз жіночих статевих органів, проводилося імунологічне дослідження периферичної крові на наявність генітальної інфекції.

Пацієнтки були оглянуті терапевтом, невропатологом. Обстеження включало ехографію, МРТ, аспіраційну біопсію ендометрію, кольпоскопію, гістерорезектоскопію.

Ультразвукове дослідження проведено на апараті Mindrey DC-60 Esp, оснащеного 4 типами датчиків (конвексний, лінійний, секторний, вагінальний, безперервно-хвильовий доплер), що дозволило оцінити: розміри матки (поздовжній, поперечний і передньо-задній розміри), товщину та структуру ендометрію. Здійснювали кольорове доплерівське картування (КДК) з оцінкою кривих кровотоку в маточних, аркуатних, радіальних артеріях. Визначення параметрів, що характеризують кровообіг, проводили одноразово на 5-7 дні менструального циклу. Для якісного аналізу спектральних кривих швидкостей кровотоку оцінювали індекс резистентності (IR).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) для визначення ознак аденоміозу проводилася на 5-7 день менструального циклу на томографі з надпровідним магнітом з полем 1 тесла (Т) та резонансною частотою для протонів 42 МГц («Magnetom Harmony», фірма «Siemens Medical Systems», ФРН). На сьогоднішній день МРТ є одним з основних та найбільш інформативним методом візуалізації матки, яєчників та маточних труб. Цей метод ми використовували для більш точного визначення товщини «перехідної зони» в матці.

Гістероскопію проводили за допомогою діагностичного відеогістерокольпоскопічного комплексу Olympus (Японія) за стандартною методикою в другу фазу менструального циклу.

Кольпоскопію проводили на апараті Leisegang 3ML з попереднім взяттям мазків на онкоцитологію та їх аналізом.

З метою уточнення діагнозу всім пацієнткам проводилася пайпель-біопсія ендометрію або гістерорезектоскопія з біопсією ендометрію, міометрію. Аспіраційний зонд у порожнину матки вводився в зібраному вигляді до ділянки дна, проводили аспірацію вмісту шляхом підтягування за поршень. У результаті ефекту «присмоктування» до стінок порожнини матки через перфораційний отвір матеріал потрапляє в зонд. Отриманий матеріал поміщали у флакон з 10% розчином формаліну. Також для гістологічного

дослідження використали біоптат міометрію, отриманий під час проведення гістерорезектоскопії на 7-10 день менструального циклу. Після введення в порожнину матки робочого елемента гістерорезектоскопу за допомогою кутової петлі брали ділянку тканини шириною 3-5 мм, 15-20 мм довжиною, у ділянці візуалізованих залозистих ходів (за їх відсутності – у кількох точках на різних стінках порожнини матки).

Для проведення *гістологічних та гістохімічних* методик матеріал розподілено на дві групи: контрольна група (15 жінок), до якої увійшли здорові жінки, та група пацієток з аденоміозом (20 випадків).

З видалених шматочків тканини стінки матки після макроскопічного описання відбирали фрагменти для мікроскопічного дослідження, які фіксували у 10 % розчині формаліну, після цього проводили через спирти зростаючої концентрації, рідину Никифорова (96 % спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ та заливали в парафін. Підготовлені таким чином блоки використовували для приготування серійних зрізів товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м для подальшого фарбування. Мікропрепарати забарвлювалися гематоксиліном та еозином (з метою оцінки загально-патологічних змін), вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41» з використанням програми «Olympus DP-soft version 3.1») та застосуванням об'єктивів $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Гістологічні, гістохімічні методики виконувалися за схемами, викладеними в інструкціях з гістологічної та гістохімічної техніки [1]. На парафінових зрізах товщиною $5-6 \times 10^{-6}$ м проводили імуногістохімічне (ІГХ) дослідження непрямим методом Кунса за методикою M. Brosman (1979) з використанням моноклональних антитіл (МКА) «Thermo Fisher Scientific Inc.», США та ДАКО (Данія), Ready-to-Use. У роботі визначалися такі ІГХ маркери: Vascular endothelial growth factor (VEGF) – фактор росту ендотелію судин, CD68 (маркер зрілих та активованих макрофагів, є глікозилітованим трансмембранним глікопротеїном, що в основному розташований у лізосомах, належить до родини лізосомальних гранул) [122], CD163 (маркер

альтернативно активованих або протизапальних макрофагів), Ki-67 (маркер проліферативної активності). На парні зрізи парафіну наносили мишачі МКАТ анти-CD68, готові до використання (клон PG-M1, REF PD M065-S, Diagnostic BioSystems, USA), анти-CD163 (клон 10D6, REF Mob460-01), у розведенні 1:100 у буфері для розведення антитіл (Antibody Diluent, Dako, USA), концентровані МКАТ до білка проліферації Ki-67 ((Dako Cytomation) у розведенні 1:350, та інкубували при температурі 4°C протягом ночі.

Важливою умовою якісного ІГХ дослідження є правильно підібраний титр антитіл, а також час і температура інкубації. Оптимальною є інкубація при температурі 24°C протягом 10–30 хв, залежно від типу та розведення антитіл. МКАТ розводили згідно зі стандартними рекомендаціями. Як розчинник антитіл використовували розчин ANTIBODY DILUENT (DakoCytomation) [73].

Подальшу обробку проводили з використанням систем візуалізації LSAB2 і EnVision (DakoCytomation). Після цього проводили реакцію з хромогеном (DAB (DakoCytomation)), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопа. Для диференціювання структур тканини зрізи додатково забарвлювали гематоксилином Майєра. Результат оцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену саме в клітинах, причому у вигляді специфічної реакції (цитоплазматична або мембранна реакція).

Для оцінки цих маркерів використовували кількісну шкалу оцінювання з підрахунком кількості клітин, що експресують маркер у полі зору, $\times 400$, під мікроскопом «Olympus BX-41» з використанням програми «Olympus DP-soft version 3.1») у 5-17 послідовних полях зору кожного зрізу (залежно від площі зразка).

Мікробіологічне дослідження. Для оцінки вмісту мікроорганізмів у жіночих статевих органах досліджуваний матеріал забирали із цервікального каналу та заднього склепіння піхви і піддавали бактеріологічному дослідженню. Для оцінки мікрофлори цервікального каналу матеріал отримували за допомогою урогенітального зонда після попереднього

видалення ватним тампоном слизу шийки. Урогенітальний зонд вводили в цервікальний канал на глибину 0,5-1,5 см. Отриманий матеріал переносили в пробірку з транспортною системою.

Мікрофлору оцінювали за методом Haenel H. (1979) згідно з яким враховували: 1) частоту виявлення мікроорганізмів у цьому біотопі; 2) загальне обсіменіння; 3) кількість і видовий склад: а) лактобактерій; б) стрептококів; в) стафілококів; г) ентеробактерій; д) грибів роду *Candida*; 4) мікробні асоціації.

Для вивчення мікробіоценозу застосовували такі поживні середовища: 5% кров'яний агар дефебрированої крові для підрахунку загального мікробного обсіменіння, жовточно-сольовий агар – для стафілококів, цукровий бульйон й сироватковий агар- для стрептококів, середовище для лактобактерій (MPC), середовище Вільсона – Блера та тіогліколеве середовище для анаеробів, середовище Сабуро з поліміксином – для грибів роду *Candida*, середовище Ендо – для ентеробактерій. Посіви інкубували в термостаті при температурі +37°C 24 години, у середовищі Сабуро майже 5 діб. Кількісний підрахунок щільності популяцій різних екологічних груп проводився шляхом підрахунку КУО в одному грамі секрету піхви, зішкребку із цервікального каналу.

Для мікробіологічного дослідження матеріал забирали згідно з вимогами взяття й доставки матеріалу для мікробіологічних лабораторій, середовища готували відповідно до вимог виробника (Індія), термін придатності до 12.2023 р.).

Вилучення ізолятів, зішкребку із цервікального каналу проводили за загальноприйнятими в мікробіології методами. Оптичну щільність вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера «MultiskanEX», тип 355 (Фінляндія), що являє собою фотометр зі змінними фільтрами й здатний проводити стандартні фотометричні вимірювання. Інтерпретацію, аналіз й оцінку результатів проводили за допомогою «ВАСТ – програми» АТ «Аналітика» та «Ідентифікаційної таблиці» для візуального контролю.

Культивування анаеробів проводили в мікроанаеростаті. Ідентифікація вилучених мікроорганізмів проводилася на основі морфологічних, культуральних, біохімічних й антигенних властивостей згідно з класифікацією Д.Х. Берджі (2009) [123]. Бактеріальний вагіноз діагностували за допомогою комплексу методів: бактеріоскопія, оцінка рН слизу та амінового тесту (10% КОН). Виявлення інфекційних агентів (у кількості $>10^2$ - 10^4), поодинокі колонії мікроорганізмів нами не враховувалися.

У виявленні інфекцій урогенітальної сфери (вірусів групи герпесу 1,2 типів, цитомегаловірус) використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і ІФА. Матеріалом дослідження слугували периферична кров, цервікальний слиз та ендометрій. *Визначення IgM та IgG* до вірусу простого герпесу першого та другого типу, цитомегаловірусу проводили імуноферментним методом згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартного набору реактивів тест-систем.

При визначенні IgM, IgG до HSV1,2 та CMV було враховано практичні рекомендації В. Л. Соколенко і С. В. Соколенко (2015) [22]. Результати аналізу у всіх досліджуваних групах протестовані відносно оцінки нормальності статистичного розподілу показників (R) і представлені в умовних одиницях (ум. од.).

Визначення специфічної ДНК HSV1,2 та CMV проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції [26] згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів «UBI» (США).

Мікробіологічне дослідження біоптатів ендометрію. Для оцінки мікрофлори ендометрію клінічний матеріал забирали з порожнини матки трансцервікально за допомогою атравматичної аспіраційної кюретки «Pipelle de Cornier» (Франція) з використанням прозорого полівінілхлоридного провідника діаметром 3 мм для виключення контамінації мікрофлори цервікального каналу та піхви. Отриманий матеріал розміщували в пробірку з

транспортним середовищем Кіт-Тароцці. При проведенні дослідження суворо дотримувалися правил асептики та антисептики.

Для бактеріологічного дослідження біоптатів ендометрію одночасно застосовували три варіанти газової атмосфери – аеробну, мікроаерофільну та анаеробну. Аероби культивувалися за допомогою Brain Heart agar (Bio Merieux, Франція) при додаванні 5,0% еритроцитів людини, жовтково-сольового агару, середовища Ендо. Анаеробні умови створювалися за допомогою систем Jos Pak фірми «Oxoid» з генератором водню та вуглекислого газу та хімічним поглиначем кисню. Використовували високоживильні середовища Columbia agar із застосуванням спеціальних добавок – вітамін В12, вітамін К1, фактори росту та ін. Для ідентифікації мікроорганізмів застосовувалася класифікація 1997 р. «Bergey's Manual of systemic bacteriology». Метод янтарних посівів на живильних середовищах застосовували для вивчення концентрації мікроорганізмів у матеріалах.

Усім хворим проводилися спеціальні імунологічні дослідження.

Фагоцитарну активність нейтрофілів та моноцитів крові визначали цитофлюориметричним методом на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur («Becton Dickinson», USA) [10, 18].

Результати дослідження виражали у вигляді відсотку клітин, які поглинули бактерії *Escherichia coli*. Клітини аналізували з використанням аргонного синьо-зеленого лазера (488 нм).

Концентрацію ЦіК визначали за допомогою методу селективної преципітації ЦіК у присутності поліетиленгліколю (ПЕГ) з подальшим визначенням концентрації білка в преципітаті, застосовуючи модифіковану методику С. Г. Осипова та ін. (1983) [10]. Концентрацію білка в розчині визначали за методом Лоурі [22], використовуючи тест-системи фірми Simko (Україна) з наступним перерахунком концентрації ЦіК у досліджуваній сироватці за формулою:

$$\text{ЦіК} = E \times 5/0,2, \quad (2.1)$$

де E – оптична густина досліджуваної сироватки.

Визначення основних популяцій, субпопуляцій лімфоцитів та регуляторних клітин у венозній крові. Метод визначення основних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюорисцентними мітками, з поверхневими антигенами лімфоцитів. Фенотипування лімфоцитів проводили із застосуванням методу проточної цитофлюориметрії. За допомогою стандартних наборів у периферичній крові визначали абсолютну та відносну кількість лімфоцитів з фенотипом CD3⁺ (Т-лімфоцитів), CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперів), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксичних Т-лімфоцитів), CD16⁺CD56⁺ (NK-клітин), CD19⁺ (В-лімфоцитів), CD25⁺-лімфоцитів, CD3⁺HLA⁺-лімфоцитів, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ (регуляторних Т-клітин). Забір крові у хворої проводився натщесерце з вени в пробірки BD Vacutainer КЗЕДТА («Becton Dickinson», USA). Аналіз зразків проводили на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», USA) за допомогою програмного забезпечення MultiSET.

Визначення рівнів загального сироваткового Ig M, G, A у сироватці крові проводили імуноферментним методом твердофазного аналізу з використанням імуноферментного аналізатора Stat Fax® 303 Plus та стандартного набору реактивів тест-систем. Дослідження проводили згідно методичних рекомендацій, що додаються до цих наборів.

Визначення концентрації IL-4, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , IFN- γ , VEGF (у сироватці крові, цервікальному слизу) проводили методом ІФА за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартних наборів реактивів тест-систем.

Визначення вмісту антимікробних пептидів (у сироватці крові, цервікальному слизу). Уміст кателіцидину LL-37 досліджували імуноферментним методом за допомогою набору Human LL-37 ELISA (Hycult Biotech, Нідерланди), уміст визначали в пг/мл. Уміст β - дефензину визначали за допомогою ІФА з використанням набору реагентів (НБТ, Нідерланди), уміст визначали в пг/мл. Контролем слугував HNP – 1(human

neutropil peptide – 1). Обробку результатів проводили на автоматичному аналізаторі «EL808» (США).

У плані обстеження визначали в сироватці крові *вміст ФСТ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, пролактину*.

Рівень гормонів визначали у фолікулінову (5-7 день циклу) та лютеїнову фази (22-24 день циклу). Забір крові обстежених пацієнток проводили натще з 7-00 до 9-00 у кількості 7-10 мл. Кров центрифугувалася при 1000 об/хв., отримані сироватки піддавалися дослідженню. Для визначення гормонів використовували імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ELISA) за допомогою наборів Roche Diagnostics GmbH (Швейцарія).

Статистичний аналіз проводили за допомогою STATISTICA6 і BIOSTAT. Отримані дані подавали у вигляді середнього вибіркового (M) та стандартного відхилення середнього (σ). При порівнянні між групами використано непараметричний метод Манна-Уїтні. Обробку проводили за допомогою дисперсійного аналізу та множинного порівняння за допомогою критерію Ст'юдента. Дисперсійний аналіз використовувався для перевірки гіпотези про рівність усіх середніх. У випадках, коли гіпотеза не підтверджувалася, для визначення груп відмінних одна від одної застосовувався критерій Ст'юдента з поправкою Бонферроні.

При порівнянні кількісних показників макрофагів використано парний метод Вілкоксона для залежних змінних. Для оцінки співвідношення $CD68^+/CD163^+$ використані Т-тести для залежних змінних та перевірені кореляції між кількісними показниками. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими [12].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК ОБСТЕЖЕНИХ ГРУП

3.1 Оцінка гормонального профілю в пацієнток з аденоміозом у динаміці менструального циклу

Уміст гормонів у периферичній крові визначали в динаміці менструального циклу – у середині фолікулярної фази (5-7 день), у середині лютеїнової фази менструального циклу (22-24 день). У якості контролю використовувалися результати гормональних досліджень, проведених у здорових фертильних жінок (контрольна група) (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Концентрація гонадотропних та стероїдних гормонів у периферичній крові обстежених пацієнток під час I фази менструального циклу

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
ЛГ, мМЕ/мл	3,9±0,7	7,6±0,8*
ФСГ, мМЕ/мл	3,5±0,6	4,8±0,3*
Пролактин, мМЕ/л	366,3±35,2	631,0±63,1*
Естрадіол, нмоль/л	0,29±0,05	0,38±0,03*
Прогестерон, нмоль/л	2,1±0,28	2,21±0,38

Примітка: *– $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Проведені дослідження показали, що гормональний статус жінок контрольної групи відповідав нормоестрогеновому овуляторному менструальному циклу з повноцінною II фазою.

У I фазі менструального циклу у хворих на аденоміоз виявлено достовірно підвищені рівні ФСГ та ЛГ ($p < 0,05$). Так, середній рівень ФСГ у групі хворих на аденоміоз перевищував рівень у контрольній групі в 1,4 раза, ЛГ – у 1,9 разів. Оцінюючи функціональні можливості яєчників, зазначено, що рівень співвідношення ЛГ/ФСГ мав тенденцію до підвищення та становив $1,6 \pm 0,2$, порівняно з контрольною групою ($1,1 \pm 0,1$), що свідчить про виснаження стероїдпродукуючої функції яєчників у хворих на аденоміоз. Також у пацієток з аденоміозом зазначено достовірне підвищення рівня пролактину в 1,7 раза ($631,0 \pm 63,1$ мМЕ/л) порівняно з контрольною групою ($366,3 \pm 35,2$ мМЕ/л). Отримані дані розцінено як прояв функціональної гіперпролактинемії, яка може порушувати гормонально-рецепторні взаємини в матці, будучи одним з факторів зниження фертильності в пацієток з аденоміозом. Рівень естрадіолу було підвищено в 1,3 раза, порівняно з контрольною групою. Базальні значення прогестерону не відрізнялися від контрольної групи ($p > 0,05$).

Дані про концентрацію гонадотропних та стероїдних гормонів у периферичній крові обстежених пацієток під час II фази менструального циклу наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Концентрація гонадотропних та стероїдних гормонів у периферичній крові обстежених пацієток під час II фази менструального циклу

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
ЛГ, мМЕ/мл	$5,9 \pm 0,9$	$11,7 \pm 1,3^*$
ФСГ, мМЕ/мл	$2,1 \pm 0,4$	$5,42 \pm 0,4^*$
Пролактин, мМЕ/л	$325,7 \pm 33,0$	$318,8 \pm 31,5$
Естрадіол, нмоль/л	$0,45 \pm 0,08$	$0,59 \pm 0,06^*$
Прогестерон, нмоль/л	$26,2 \pm 2,8$	$26,9 \pm 2,2$

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

У середині лютеїнової фази менструального циклу виявлено достовірно підвищену концентрацію ФСГ та ЛГ у 2,6 та 2,0 раза, порівняно із середніми показниками гормонів у контрольній групі. Рівень естрадіолу підвищений у 1,3 раза ($<0,05$) при збереженому рівні прогестерону та пролактину. Таким чином, аденоміоз перебігає на тлі функціонального дисбалансу в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі зі зміною нормального ритму секреції та вмісту в крові гонадотропних та стероїдних гормонів.

Необхідно відзначити, що, незважаючи на наявність відхилень у секреції гормонів, у більшості пацієток з аденоміозом зберігався двофазний менструальний цикл, ознаки овуляції (за даними тестів функціональної діагностики та ультразвукового моніторингу фолікулогенезу). Очевидно, гормональний дисбаланс не є єдиною причиною розвитку захворювання.

3.2 Дані ультразвукового дослідження обстежених пацієток

Ультразвукове дослідження у всіх обстежуваних пацієток з аденоміозом дозволило оцінити розміри (поздовжній, поперечний та передньо-задній), ехогенність міометрія, товщину та структуру ендоміометрія, наявність «перехідної зони» та її розміри, наявність включень у цій зоні. При аналізі кривих швидкостей кровотоку визначали індекс резистентності (IR) у правій та лівій маткових артеріях, аркуатних та радіальних артеріях. Дослідження проводилося на 5-7 день менструального циклу. Ультразвукові дані в пацієток з аденоміозом представлені в таблиці 3.3.

Як зазначено в таблиці, розміри матки у хворих на аденоміоз практично не відрізнялися від розмірів у контрольній групі. Однак, в основній групі відзначався більш виражений приріст товщини, ширини та об'єму матки під час другої фази, порівняно з першою фазою менструального циклу, а також порівняно з контрольною групою. Збільшення передньо-заднього розміру матки не відзначалося. При ехографії у всіх хворих візуалізувалася

«перехідна зона» більше 5 мм. Таким чином, для обстежених хворих на аденоміоз не характерне збільшення передньо-заднього розміру матки та формування її округлої форми.

Таблиця 3.3

**Розміри матки та її структурних елементів у динаміці
менструального циклу в групах обстежених**

Показник	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	5-7 день	22-24 день	5-7 день	22-24 день
Довжина тіла матки, мм	52±5,3	53±5,1	53±5,2	54±5,4
Передньо-задній розмір, мм	38±3,1	40,0±5,2	39±4,3	42±5,6
Ширина, мм	51±4,9	52,2±5,3	51±5,0	55,6±4,9*
Об'єм матки, см ³	42,3±4,3	52,1±5,4	43,7±5,4	66,1±6,4*
Товщина «перехідної зони», мм	4,1±0,41	4,4±0,44	5,2±0,5*	6,3±0,9*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Ультразвукові дані хворих на аденоміоз наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Ехографічні ознаки аденоміозу в основній клінічній групі

Показник	Основна група (n=85)	
	N	%
Збільшення передньо-заднього розміру матки	—	—
Округла (куляста) форма матки		
«Комірчастість» міометрія	22	25,9
Дрібнокістозні порожнини та анехогенні трубчасті структури	22	25,9
Неоднорідна структура кордону «ендометрій-міометрій»	70	82,4
"Перехідна зона"	85	100

При проведенні доплерографії проведено якісну оцінку кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях та судинах міометрію. Виявлено, що у всіх пацієток з аденоміозом спостерігався низькорезистентний кровотік у маточних артеріях та судинах міометрію, значення індексу резистентності (IR) були достовірно ($p < 0,05$) нижче відповідних значень у пацієток групи контролю (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Значення індексу резистентності (IR) у судинах матки
в обстежених групах**

Судини	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
Маткові артерії	0,89±0,01	0,75±0,01*
Аркуатні артерії	0,80±0,01	0,65±0,02*
Радіальні артерії	0,67±0,01	0,59±0,02*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Зниження судинної резистентності в маточних артеріях та судинах міометрію у хворих на аденоміоз пов'язане з ініціацією ангиогенезу в матці, у зв'язку із цим підвищення термінального обсягу судинного русла призводить до зниження периферичного судинного опору кровотоку, що спричиняє зниження індексу резистентності.

Таким чином, у хворих на аденоміоз є достовірні докази зв'язку особливостей кровообігу матки з процесами ангиогенезу.

3.3 Результати магнітно-резонансної томографії

У ході роботи проводилося МРТ органів малого таза, при якому, крім стандартних змін, оцінювали «перехідну зону» (табл.3.6.).

В основній групі у всіх пацієток було виявлено потовщення «перехідної зони» ендометрій-міометрій та окремі дрібні вогнища або зони

неоднорідної структури в міометрії, дрібні кісти без чітких контурів, розташовані безпосередньо біля перехідної зони. При цьому на T2-зважених зображеннях аденоміоз у всіх випадках характеризувався наявністю гетерогенного потовщення зони «з'єднання» між ендо- та міометрієм, тобто зони сигналу низької інтенсивності перемежовувалися із зонами високої інтенсивності. У 22 (25,9%) були трубчасті утворення та/або кістозні порожнини в «перехідній зоні» діаметром до 2 мм і більш спрямовані до міометрію.

Таблиця 3.6.

МРТ критерій товщини «перехідної зони» у хворих на аденоміоз

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
Товщина «перехідної зони», мм	3,9±0,4	5,7±0,5*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

У результаті порівняльного аналізу між результатами показників «перехідної зони», вимірюваної при УЗД та при МРТ, виявлено позитивний кореляційний зв'язок ($r=0,9$), що свідчить про те, що значних відмінностей між отриманими результатами не виявлено. Отриманий результат дозволив нам надалі не використовувати МРТ, а базуватися на результатах УЗД органів малого таза.

3.4 Гістероскопічні критерії діагностики аденоміозу

З метою уточнення діагнозу аденоміоз та визначення стану ендометрію всім пацієнткам проводилася гістероскопія з роздільним діагностичним вишкрібанням матки або цуг-біопсія ендометрію. Визначалися малі гістероскопічні критерії аденоміозу. Крім того, додатково всім пацієнткам було виконано пункційну біопсію міометрію з подальшим гістологічним

дослідженням матеріалу. У таблиці 3.7 подано гістероскопічні критерії аденоміозу.

Таблиця 3.7

**Гістероскопічні критерії аденоміозу, що визначаються
в пацієток основної групи**

Критерії	Основна група (n=85)	
	N	%
Нерівний рельєф стінок матки	–	–
Відкриті та закриті гирла ендометріюідних ходів, темно-синюшні «вічка»	32	37,6

У пацієток з аденоміозом спостерігалася мінімальна кількість гістероскопічних критеріїв: змін рельєфу матки не відмічалось, у 32 (37,6%) визначалися відкриті та закриті устя ендометріюідних ходів (темно-синюшні «вічка»).

При гістологічному дослідженні матеріалу, отриманого в результаті роздільного вишкрібання матки або біопсії ендометрію, переважав ендометрій у стадії проліферації у 83 (97,6%) пацієток, у 2 (2,3%) виявлено гіперпластичні процеси, у 1 (1,18%) – залозисто-фіброзний поліп ендометрію (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

**Результати гістологічного дослідження ендометрію
в пацієток з аденоміозом**

Дані гістологічного дослідження	Основна група (n=85)	
	n	%
Ендометрій у стадії проліферації	82	96,5
Проста (неатипова) гіперплазія ендометрію	2	2,4
Залозистий (залозисто-фіброзний) поліп	1	1,18

3.5 Цитоморфологічні дослідження екто- та ендocerвіксу хворих на аденоміоз

Усім пацієнткам було проведено цитологічне дослідження екто-ендоцервіксу (ПАП-тест). Результати цитологічного дослідження виявили нормальний тип цитограми у 12 (14,1%) пацієток. Запальний тип цитограми діагностовано в 73 (85,9%) пацієток і характеризувався наявністю підвищеної кількості активних нейтрофільних лейкоцитів та переважно змішаною флорою.

Клітини багат шарового плоского епітелію та цервікального епітелію характеризувалися реактивними та/або дистрофічними змінами, а також гіперпластичними змінами циліндричного епітелію. Результати цитоморфологічних досліджень при запальному типі цитограми представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Частота та спектр цитоморфологічних змін клітин екто- та ендocerвіксу у хворих на аденоміоз

Показники	Основна група (n=85)	
	n	%
Реактивні зміни багат шарового плоского епітелію	29	34,1
Дистрофічні зміни багат шарового плоского епітелію	29	34,1
Дистрофічні зміни цервікального епітелію	21	24,7
Гіперпластичні зміни цервікального епітелію	25	29,4
Непрямі ознаки вірусного ураження	24	28,2
Дискератоз багат шарового плоского епітелію	9	10,5

Слід зазначити, що більш ніж у 90,6% цитограм інтраепітеліальні зміни та пухлинні клітини не виявлено. Важливою ознакою при оцінці цитограм є непрямі ознаки вірусного ураження епітелію, які були виявлені у 24 (28,2%) хворих на аденоміоз. Виявлення койлоцитів, порушення ядерно-

цитоплазматичного співвідношення, багатоядерність клітин свідчать про цитопатичну дію вірусу на клітини. Цитологічне дослідження в пацієнок контрольної групи у 80,0% випадків виявило нормальний тип цитограми, непрямих ознак вірусного ураження епітелію виявлено не було.

Таким чином, виявлені запальні зміни епітелію шийки матки можуть бути головним фактором порушення цервікального бар'єру, наявність ознак вірус-асоційованого ураження шийки матки не виключає цитопатичного впливу вірусів на ендометрій та формування ендометріальної дисфункції.

3.6 Характеристика больового індексу

Суб'єктивна оцінка больового індексу у хворих на аденоміоз вимірювалася за допомогою шкали ВАШ. У контрольній групі оцінка показника болю за ВАШ склала в середньому $1,3 \pm 0,3$ бала. Середнє значення показника з ВАШ склало $5,0 \pm 1,0$ бала, що відповідало середньому ступеню тяжкості болю ($p < 0,05$) (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Показники больового індексу за шкалою ВАШ в обстежених групах

Групи обстежених	Больовий індекс, бали
Контрольна група (n=30)	$1,3 \pm 0,3$
Основна група (n=85)	$5,0 \pm 1,0^*$

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Больовий синдром у 58 (68,2%) пацієнок з аденоміозом відповідав помірному ступеню, у 27 (31,8%) болючість була незначною. У контрольній групі у 24 (80,0%) пацієнок був відсутній біль при менструації, у 6 (20,0%) пацієнок відзначалася незначна болючість.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ

У дослідженнях останніх років, присвячених вивченню етіології та патогенезу аденоміозу, розглядається можлива ініціююча роль внутрішньоматкової інфекції, що викликає активацію прозапальних медіаторів та вродженого імунітету, а також бере участь у формуванні в організмі жінок аутоімунних порушень. Інфекційні агенти, їх структурні компоненти та продукти метаболізму мають імуносупресивні властивості та можуть створювати умови для виникнення аденоміозу. Особлива увага приділяється групі герпесу – вірусів (вірус простого герпесу 1 та 2 типів, вірусу герпесу людини 6 типу та ін). Існують численні дані про широке поширення серед населення України персистуючих внутрішньоклітинних збудників, які можуть спричинити патологічні процеси.

За даними [176], показана ініціююча роль ВПЛ у змінах ендометрію. У тканині ендометріюїдних вогнищ виявлено експресію ендогенних ретровірусів, зокрема HSV1,2 [199]. За даними літератури, у вогнищах ендометріозу ідентифіковані бактерії *Shigalla*, *Mollicutes* [154]. У деяких роботах віруси герпесу в ендометріюїдних гетеротопіях не виявлені, проте в більшості пацієнок відзначається підвищення титру антитіл до персистуючих вірусів, до CMV та/або HSV1,2 типів [199]. За даними наукових досліджень [176], вірус простого герпесу є одним з пускових агентів виникнення ендометріозу, навіть при ендометріозі розвивається недостатність противірусного імунітету та порушення контролю над персистуючими вірусами. Хоча в цей час є мало інформації про зв'язок між змінами маткової флори та патологією «ендометрій-міометрій», попередні наукові дослідження показали, що віруси та різні бактерії можуть відігравати

роль у розвитку аденоміозу, стимулюючи проліферацію або інгібуючи клітинний кровотік [144].

Результати бактеріоскопічного дослідження виділень піхви представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Результати бактеріоскопічного дослідження виділень піхви в обстежених жінок

Ступінь чистоти піхви	Контрольна група (=30)		Основна група (n=85)	
	n	%	N	%
I	24	80,0	8	9,4
II-III	6	20,0	71	83,5
IV	–	–	6	7,1

За результатами бактеріоскопічного дослідження піхвового вмісту в обстежених жінок, I ступінь чистоти було виявлено у 24 (80,0%) жінок контрольної групи та у 8 (9,4%) пацієнок основної групи ($p < 0,05$). У 6 (20,0%) пацієнок контрольної групи та в 71 (83,5%) основної групи переважав II-III ступінь чистоти піхви. IV ступінь відповідно склав 7,1% випадків у пацієнок основної групи ($p < 0,05$). У піхвовому вмісті переважала лейкоцитарна реакція (більше 15 лейкоцитів у полі зору), різноманітна флора.

Вивчаючи мікроскопічну характеристику біоценозу піхви, «нормоценоз» діагностовано у 24 (80,0%) пацієнок контрольної групи, в основній групі – у 12 (14,1%). «Проміжний» тип виявлено в 4 (13,3%) пацієнок контрольної групи, у 37 (43,5%) пацієнок основної групи. Дисбіоз піхви діагностовано в 36 (42,3%) пацієнок основної групи, у контрольній групі дисбіоз був відсутній.

Таким чином, у жінок з аденоміозом переважає II-III ступінь чистоти піхви з «проміжним» типом біоценозу (43,5%), який характеризується зниженим умістом лактобактерій, наявністю різних видів морфотипів

грампозитивних і грам – негативних паличок і коків та дисбіозом (42,3%), коли переважає змішана бактеріальна мікрофлора.

Мікробний спектр піхви та цервікального каналу надано в таблиці 4.2.

Таблиця 4. 2

Мікробний спектр піхви та цервікального каналу в обстежених жінок

Спектр мікрофлори піхвового вмісту та цервікального каналу	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	n	%	n	%
Аеробна:				
<i>Lactobacillus spp</i>	21	70,0	6	7,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	10,0	7	8,2
<i>Streptococcus agalactica</i>	-	-	6	7,1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	3,3	2	2,3
<i>Enterococcus sp.</i>	2	6,7	3	3,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3,3	17	20,0
<i>Escherichia coli</i>	-	-	9	10,6
<i>Klebsiella spp.,.</i>	-	-	2	2,3
<i>Proteus spp.</i>	-	-	4	4,7
<i>Candida albicans</i>	4	13,3	13	15,3
Анаеробна:				
<i>Bacteroides spp.</i>	-	-	6	7,1
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	-	15	17,6
<i>Mobiluncus</i>	-	-	16	18,8
<i>Mycoplasma hominis</i>	-	-	1	1,2
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-	-	3	3,5
<i>Peptococcus sp.</i>	-	-	5	5,9
<i>Chlamydia trachomatis</i>			3	3,5

Мікробіологічні дослідження виділень цервікального каналу показали наявність у всіх обстежених жінок дисбіозу, який проявлявся значним зниженням кількості лактобактерій або їх відсутністю та підвищенням вмісту умовно-патогенних мікробів у кількості 10^2 – 10^4 КУО/мл. У 17 (20,0%) хворих було виділено *Staphylococcus aureus* у концентрації 10^2 – 10^3 КУО/мл, у 12 (14,1%) – ентерококи: *Enterococcus faecalis* у 7 (8,2%) у кількості 10^2 КУО/мл; *Enterococcus faecium* у 2 (2,3%) у кількості 10^3 КУО/мл;

Enterococcus sp. у 3 (3,5%) у кількості 10^3 КУО/мл; у 9 (10,6%) вилучено *Escherichia coli* 10^3 КУО/мл, у 2 (2,3%) пацієток – *Klebsiella spp.* 10^2 КУО/мл, у 4 (4,7%) *Proteus spp.* у кількості 10^2 КУО/мл; у 16 (18,8%) – *Mobiluncus* у кількості 10^3 – 10^4 КУО/мл; у 5 (5,9%) *Peptococcus sp.* в кількості 10^3 КУО/мл; У 13 (15,3%) хворих були виділені *Candida albicans*, 10^4 – 10^5 КУО/мл, у 15 (17,6%) – *Gardnerella vaginalis* (КУО не визначали, фіксували наявність «ключових клітин» і зміну рН виділень). У 9 (10,6%) хворих були виділені аспорогенні анаеробні бактерії: *Bacteroides spp.* – 6 (7,1%).

Аналіз виявленої мікрофлори показав, що лактобактерії виявлені у 21 (70,0%) пацієтки групи контролю в концентрації 10^4 – 10^6 КУО/мл проти 6 (7,1%) у 10^2 – 10^3 КУО/мл в основній групі.

У матеріалі контрольної групи виявлено серед аеробів: *Enterococcus faec.* (10,0 %) у кількості 10^3 – 10^4 КУО/мл, *Enterococcus sp.* (6,7%), у 10^2 – 10^3 КУО/мл; *Staphylococcus aureus* (3,3 %) у кількості 10^1 – 10^2 КУО/мл, *Candida albicans* (13,3 %) у кількості 10^2 – 10^3 КУО/мл.

На момент обстеження за допомогою мікробіологічних методів, ІФА і ПЛР в 7 (8,2%) пацієток з аденоміозом були виявлені інфекції, що передаються статевим шляхом. У 3 (3,5%) пацієток діагностовано *Chlamydia trachomatis*, у 3 (3,5%) *Ureaplasma urealyticum*, у 1 (1,2%) – *Mycoplasma hominis*.

Молекулярно-біологічні дослідження мікробіоти ендометрію було проведено 85 пацієткам основної групи. Було виявлено різноманітність складу мікроорганізмів в ендометрії. У складі мікробіоти ендометрію *Staphylococcus spp.* виявлено в 3(3,5%) пацієток, *Eubacterium spp.* була присутня у 2(2,4%) обстеженої. *Mycoplasma hominis* виявлена у 1(1,2%) випадку. При цьому *Streptococcus pp.* був виявлений у 5 (5,9%) пацієток. *Autorobium vaginae* був діагностований в 1 (1,2%) пацієтки. У всіх групах дослідження *Lachnobacterium spp.* /*Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*/*Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* і *Mycoplasma hominis* були виявлені менш ніж у 10% досліджень (таблиця 4.3).

Частота виявлення факультативних анаеробних мікроорганізмів у мікробіоті ендометрію ($KYO \leq 10^4$)

Спектр мікрофлори в ендометрії	Основна група (n= 85)	
	n	%
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	3,5
<i>Streptococcus</i> spp.	5	5,9
<i>Eubacterium</i> spp.	2	2,4
<i>Autopobium vaginae</i>	1	1,2
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	–	–
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	–	–
<i>Candida</i> spp.	1	1,2
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	–	–
<i>Mycoplasma hominis</i>	1	1,2

Проведені дослідження показали, що у 29,4% пацієток основної групи було виявлено мікст-інфекцію. Отримані дані свідчать про те, що аденоміоз перебігає на тлі порушеного мікробіоценозу геніталій. Виявлені мікробні асоціації здатні призводити до змін фізико-хімічних властивостей і рН виділень уrogenітальної сфери з подальшим можливим проникненням у порожнину матки.

Представляє інтерес дослідження цервікального слизу та ендометрію в жінок з аденоміозом для виявлення вірусних контамінацій (CMV, HSV1,2) як найпоширеніших збудників генітальних інфекцій та їх асоціацій з бактеріальними агентами.

Усім жінкам проведено ідентифікацію ДНК збудників HSV1,2 та CMV методом ПЛР одночасно у двох середовищах (виділень цервікального каналу та ендометрію). Результати дослідження з виявлення CMV, HSV1,2 у

цервікальному слизу та ендометрії в обстежених жінок представлені в таблиці 4.4

Таблиця 4.4

Частота виявлення CMV, HSV1,2 у цервікальному слизу та ендометрії в обстежених хворих

Інфекційні агенти	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
	n	%	n	%
	У цервікальному слизу			
HSV1,2	2	6,7	6	7,1
CMV	3	10,0	7	8,2
	В ендометрії			
HSV1,2	–	--	3	3,5
CMV	–	--	1	1,2

Серед 85 хворих на аденоміоз у 9 (10,6%) було ідентифіковано ДНК HSV1,2 у цервікальному слизу та ендометрії. У цервікальному слизу ДНК HSV1,2 виявлялося в 6 (7,1%) хворих, в ендометрії у 3 (3,5%) хворих. ДНК HSV1,2 ізольовано виявлялося в 4 (44,4%) хворих (з них у цервікальному слизу – у 3 (33,3%), в ендометрії – у 1 (11,1)). У 5 (55,6%) хворих ДНК HSV1,2 була ідентифікована в комбінації та в цервікальному слизу та в ендометрії.

Отже, активна фаза хронічної HSV1,2 інфекції була виявлена в 10,6% хворих з ідентифікацією ДНК HSV1,2 у цервікальному слизу у 7,1% випадків та в ендометрії – 3,5%. Частіше (55,6%) ДНК HSV1,2 виявлялася одночасно в цервікальному слизу та в ендометрії, рідше (44,4%) тільки в одному середовищі – у цервікальному слизу – 33,3%, або ендометрії – 11,1%.

У 8 (9,4%) з 85 хворих на аденоміоз ідентифіковано ДНК CMV у цервікальному слизу та ендометрії. У цервікальному слизу ДНК CMV виявлялася в 7 (8,2%) хворих, в ендометрії в 1 (1,2%). ДНК CMV ізольовано в цервікальному слизу виявлялася в 3 (37,5%) хворих, в ендометрії ізольовано ДНК CMV не виявлена. У 5 (62,5%) хворих ДНК CMV була ідентифікована й у цервікальному слизу та в ендометрії.

Серед жінок контрольної групи віруси у виділеннях цервікального каналу виявлено у 2(6,7%) – HSV1,2 у 3(10,0%) CMV; в ендометрії віруси не виявлено, як було показано раніше – переважала анаеробна флора.

У результаті лабораторного дослідження та виділення хворих на аденоміоз з активною фазою хронічної HSV1,2 (10,6 %) та CMV(9,4%) інфекцій ці хворі були виключені з подальших досліджень, їм було рекомендовано курс противірусної терапії.

Усім хворим проведено дослідження на наявність специфічних до HSV1,2, CMV антитіл – імуноглобулінів IgM, IgG, які сприяють обмеженню генералізації інфекції, нейтралізації вірусів, а також IgG підтримують інфекцію в латентному стані. Результати аналізу представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Частота виявлення специфічних імуноглобулінів класів IgM, IgG у сироватці крові обстежених хворих

Показники, ум. од.		Контрольна група (n=30)		Основна група (n=85)	
		n	%	n	%
HSV1,2	IgM	–	–	9	10,6
	IgG	2	6,7	36	42,4
CMV	IgM	1	3,3	8	9,4
	IgG	4	13,3	32	37,6

Як видно з таблиці 4.5 у 45 (52,9%), хворих на аденоміоз визначалися специфічні імуноглобуліни (IgG HSV1,2, IgM HSV1,2), у 40 (47,1%) – IgG CMV, IgM CMV. У 36 (42,4%) хворих визначалися специфічні імуноглобуліни IgG HSV1,2, у 32 (37,6%) – IgG CMV.

Рівні специфічних антитіл у сироватці крові хворих на аденоміоз представлені в таблиці 4.6.

**Результати дослідження рівнів специфічних імуноглобулінів класів
IgM, IgG у сироватці крові обстежених хворих**

Показники, ум. од.		Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
HSV1,2	IgM	0,21±0,02	0,28±0,02*
	IgG	2,74±0,3	8,23±0,8*
CMV	IgM	0,03±0,002	0,09±0,009*
	IgG	0,05±0,005	0,16±0,03*

Примітка: *– $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Згідно з даними, представленими в таблиці 4.6, виявлено підвищення рівня специфічних імуноглобулінів. Так, рівень IgG HSV1,2 виявлявся в 3 рази вищим, а рівень IgM HSV1,2 в 1,3 рази вище, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Проведене дослідження на наявність специфічних до CMV імуноглобулінів показало, що рівень IgG CMV був у 3,2 рази вище, а IgM у 3 рази вищий, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ

Для розуміння патофізіології аденоміозу важливим є розкриття основних закономірностей розвитку порушень системного та місцевого імунного гомеостазу. Імунна теорія пояснює походження ендометріюїдних гетеротопій дефіцитом клітинної імунної відповіді, що допускає проліферацію ендометріальної тканини. Розглядаючи аденоміоз з позицій аутоімунного процесу, очевидним є уявлення про механізми розвитку аденоміозу, які пов'язані з активацією набутого імунітету, гіперпродукцією аутоантитіл, дисбалансом імунорегуляторних механізмів [159]. На сьогодні патогенез аденоміозу не вписується в рамки класичного розуміння механізмів розвитку ендометріюїдної хвороби, що вимагає глибшого осмислення функцій імунної системи з формуванням імунопатологічного синдрому. Імунопатологічний синдром може бути як однією з початкових/або центральних ланок патогенезу захворювань, так і домінуючим у патогенезі клінічних проявів, рецидивів та розвиватися внаслідок одночасного впливу вроджених та набутих дефектів імунної відповіді [138].

Питання участі опортуністичних інфекцій у формуванні аденоміозу є контрверсійним: чи інфекції виступають епігенетичними тригерами розвитку аденоміозу, або є факторами імунорегуляторних розладів та зниження наглядової функції імунної системи, що, у свою чергу, може сприяти виникненню та розвитку аденоміозу.

Вирішення поставлених питань є надзвичайно важливим для розуміння патогенезу захворювання, а значить, і для визначення адекватної тактики його профілактики та лікування.

При вивченні клітинного вродженого та набутого імунітету у хворих на аденоміоз на фоні інфекційної патології виявлено підвищення CD25⁺-, CD3⁺HLA⁺-лімфоцитів, та зниження CD4⁺CD25⁺Fоxp3⁺-лімфоцитів порівняно з контрольною групою (p<0,05) (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

Показники популяційного, субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові в обстежених групах

Показники, %	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
CD3 ⁺ -лімфоцити	66,7 ± 6,7	69,0 ± 7,1
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лімфоцити	41,4 ± 5,8	43,3 ± 3,8
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лімфоцити	22,8 ± 3,3	23,7 ± 3,5
CD19 ⁺ -лімфоцити	13,1 ± 1,9	13,7 ± 2,0
CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лімфоцити	10,5 ± 1,9	10,8 ± 1,9
CD25 ⁺ -лімфоцити	9,3 ± 1,0	15,3 ± 1,6*
CD3 ⁺ HLA ⁺ -лімфоцити	14,9 ± 1,5	19,8 ± 2,3*
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Fоxp3 ⁺ -лімфоцити	8,3 ± 1,1	6,0 ± 1,0*

Примітка: * – p<0,05 статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Результати досліджень указують на підвищену активацію імунних клітин та неефективність регуляції імунної системи, зокрема за допомогою регуляторних Т-клітин (Treg-Fоxp3⁺), які мають захисну дію. Імовірно, функціональний дисбаланс клітин імунної системи призводить до прогресії епітеліальних клітин у міометрій.

Зміна показників гуморальної ланки імунітету, порівняно з контрольною групою, характеризувалася підвищенням у сироватці крові імуноглобулінів IgM, IgG, IgA у пацієнток з аденоміозом ($p < 0,05$). Підвищені рівні імуноглобулінів виступають маркерами як гострої, так і загостренням хронічної форми інфекції, а також свідчать про залучення до патологічного процесу слизових оболонок (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA та циркулюючих імунних комплексів у обстежених групах

Показники, г/л		Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
Ig	M	1,02±0,09	1,85±0,26*
	G	12,3±1,6	16,6±2,5*
	A	1,10±0,08	2,33±0,34*
ЦІК		4,76±0,48	5,85±0,8*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Паралельно зі збільшенням рівня імуноглобулінів збільшувався й вміст ЦІК: у хворих на аденоміоз він був у 1,2 раза вищим за показник у контрольній групі.

За ступенем зміни фагоцитарних реакцій можна, з одного боку, оцінювати резерви імунної відповіді, з іншого – інтенсивність та динаміку патологічних процесів [18].

Вивчення фагоцитарної ланки імунної системи у хворих на аденоміоз показало, що нейтрофіли й моноцити периферичної крові мають знижену функціональну активність, про що свідчать показники поглинальної спонтанної та стимульованої здатності нейтрофілів та моноцитів (таблиця 5.3).

Як видно з даних таблиці 5.3, спонтанна киснева активність нейтрофілів у хворих на аденоміоз виявилася зниженою, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Стимульована киснева активність моноцитів була вищою в 1,3 раза, ніж у контрольній групі. Таким чином, фагоцитоз у хворих на аденоміоз супроводжувався пригніченням спонтанних та резервних поглинальних можливостей нейтрофілів та моноцитів.

Таблиця 5.3

Показники фагоцитарної та кисневої активності нейтрофілів та моноцитів периферичної крові в обстежених групах

Показник, %	Контрольна група (n=30)	Хворі на аденоміоз (n=85)
ФАН сп.	7,1 ± 1,1	5,8 ± 0,87*
ФАН ст. (E. coli)	91,7 ± 13,1	86,2 ± 12,8*
ФАМ сп.	8,7 ± 1,3	7,38 ± 0,9*
ФАМ ст. (E. coli)	82,0 ± 9,8	75,0 ± 7,5*
КАН сп.	13,8 ± 2,0	7,22 ± 1,0*
КАН ст. (E. coli)	94,3 ± 9,5	88,9 ± 9,3
КАМ сп.	4,72 ± 0,5	4,15 ± 0,4*
КАМ ст. (E. coli)	56,3 ± 7,7	73,1 ± 9,5*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Безпосередню участь в імунологічних реакціях організму беруть цитокіни. Відомо, що концентрація цитокінів у периферичній крові відображає імунний гомеостаз [164]. Цитокіни та ростові фактори є посередниками в міжклітинних взаємодіях. Одним із завдань роботи було: встановити, як цитокіновий профіль, фактори росту в сироватці крові та цервікального слизу матки змінюються при аденоміозі. А також з урахуванням отриманих даних дослідження антимікробних пептидів, що

впливають на синтез та секрецію цитокінів, вивчити значення клітинних регуляторів у реалізації процесів ангіогенезу. При цьому визначався вміст цитокінів, зв'язаних з активністю факторів вродженого імунного захисту (IL-4, IL-8, IL-10, IL-18, TNF α , IFN γ), ендотеліальний фактор росту (VEGF). Дані щодо вмісту клітинних регуляторів у сироватці крові обстежених хворих представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Цитокіновий профіль у периферичній крові обстежених хворих

Показник, пг/мл	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
IL-4	3,33 \pm 0,4	3,49 \pm 0,5
IL-8	2,8 \pm 0,4	18,4 \pm 4,8*
IL-10	3,92 \pm 0,6	4,01 \pm 0,5
IL-18	297,6 \pm 38,0	312,9 \pm 37,5
TNF α	0,28 \pm 0,04	3,6 \pm 0,5*
VEGF	74,8 \pm 8,9	473,4 \pm 52,0*
IFN γ	2,01 \pm 0,32	3,2 \pm 0,4*

Примітка: * – $p < 0,05$ – статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Важливим аспектом розвитку аденоміозу є каскад подій, що включає запальну реакцію. Ураховуючи факт наявності у хворих на аденоміоз локально макрофагів (CD68⁺) (таблиця 6.1), які є головним джерелом підвищення прозапальних цитокінів [139, 223] та ангіогенних медіаторів, нами встановлені високі рівні IL-8 з прозапальними та ангіогенними ефектами. Відомо, що IL-8 бере участь у всіх процесах розвитку захворювання: адгезії, інвазії та імплантації [139, 223].

У свою чергу підвищення експресії ІЛ-8 у хворих на аденоміоз в 6,6 разів, порівняно з показниками контрольної групи, сприяє збільшенню адгезії білків позаклітинного матриксу до стромы ендометрію з посиленням проліферації клітин та експресії металопротеїназ, що беруть участь у процесах ремоделювання. Незначне підвищення сироваткової концентрації ІЛ-18 свідчить про дефіцит Th1-типу, депресію Т-клітинної імунної відповіді.

Уміст VEGF у сироватці крові хворих на аденоміоз був підвищений у 6,3 раза, порівняно з контрольною групою. Крім того, встановлено достовірне локальне збільшення цього фактора в цервікальному слизу хворих на аденоміоз (таблиця 5.7). Сироватковий уміст TNF α також достовірно підвищувався в 12,8 раза в основній групі. TNF α бере участь у розвитку Th-1 типу імунної відповіді, стимулюючи продукцію прозапальних цитокінів – ІЛ-8, IFN γ . Крім того, TNF α посилює проліферацію клітин еутопічного ендометрію хворих на аденоміоз [146]. Концентрації ІЛ-4, як і ІЛ-10 у сироватці крові були в межах нормативних значень контрольної групи. ІЛ-4 є основним цитокіном Th-2 імунної відповіді. Оскільки спектром біологічної дії зазначених інтерлейкінів є активація гуморального імунітету [138, 214, 250], можна зробити висновок, що імунологічні реакції гуморального типу, спрямовані на ліквідацію ендометріюїдних вогнищ, мають неповноцінний характер.

Таким чином, встановлені зміни профілю прозапальних цитокінів свідчать про порушення імунного клітинного метаболізму, а також про зниження здатності організму до регулювання імунної відповіді.

Вивчення концентрації цитокінів у цервікальному слизу представлено в таблиці 5.5.

Цитокиновий профіль цервікального слизу в обстежених хворих

Показник, пг/мл	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
IL-4	15,3±1,5	20,0±1,8*
IL-8	3,8±0,4	4,94±0,6*
IL-10	7,1±0,9	8,37±1,2*
IL-18	10,9±1,3	14,0±1,5*
TNF α	33,4±3,6	43,2±6,5*
VEGF	173,5±16,9	228,5±25,1*
IFN γ	7,9±0,8	9,54±1,1*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

У цервікальному слизу, порівняно з контрольною групою, зростала в 1,3 раза концентрація IL-8, IL-10 – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Рівень IL-18 був достовірно підвищеним, порівняно з контрольною групою. Оскільки IL-18 стимулює утворення цитокинів Th1-типу (IFN γ , TNF α), його підвищення на локальному рівні може бути спрямоване на обмеження запальних процесів геніталій. Крім того, через стимуляцію секреції медіаторів Th1-типу, може сприяти розвитку Т-клітинної імунної відповіді. Підвищення концентрації TNF α у 1,3 раза було достовірним, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Достовірне підвищення IL-4 в 1,3 раза як фактора гуморального імунітету забезпечує протизапальний ефект, не стимулюючи клітинно-опосередкований.

Інтенсивна секреція IL-10, про що свідчить його підвищений рівень, забезпечує активацію місцевих гуморальних захисних реакцій.

У цервікальному слизу концентрація VEGF склала 228,5±25,1 пг/мл і була достовірно вищою за контрольні значення (173,5±16,9 пг/мл відповідно). Зміни локальних факторів ангиогенезу в цервікальному слизу можуть сприяти активації росту судин та ектопічного ендометрію.

Таким чином, доведено наявність паракринних змін ангіогенезу при аденоміозі, які полягають у дисбалансі системних та локальних факторів у бік підвищення проангіогенних компонентів.

У науковій літературі є суперечливі відомості про роль і рівень вмісту антимікробних пептидів як елементів місцевої лінії захисту епітеліальних тканин на вплив різного роду пошкоджуючих факторів при аденоміозі. Рівні антимікробних пептидів у тканинах жіночого статевого тракту знаходяться під впливом циклічних гормональних коливань, знижуючись під час менструацій, унаслідок цього збільшується ризик бактеріальної контамінації. [171]. Крім того, зміна експресії антимікробних пептидів може відігравати певну роль у процесі інвазії ендометрію в міометрій через вплив на синтез та активність різних факторів росту та матриксних металопротеїназ [68, 164, 166, 173]. У зв'язку із цим завданням дослідження було вивчення зміни концентрації імунорегуляторних білків – компонентів вродженого імунного захисту: β -дефензину, кателіцидину (LL-37) у пацієток з аденоміозом. Дефензини – ключові антимікробні пептиди вродженого імунітету. Кателіцидин є хемоатрактантом для імунних клітин, викликає міграцію нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин у вогнище запалення, має антибактеріальні, протигрибкові та противірусні властивості, а також бере участь в активації гуморальної аутоімунної відповіді, утворюючи комплекси з аутонуклеїновими кислотами [11].

Зміна вмісту антимікробних пептидів, порушення їх взаємозв'язку з іншими компонентами імунного захисту, що беруть участь у патогенезі захворювання, включаючи цитокіни, фактори росту, можуть сприяти розвитку аденоміозу. Дані про сироваткову концентрацію антимікробних пептидів представлені в таблиці 5.6.

Уміст антимікробних пептидів у сироватці крові в обстежених групах

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
β-дефензин, нг/мл	46,7±3,8	30,5±3,5*
LL-37, пг/мл	23,4±2,0	16,3±1,9*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

Рівень β-дефензину в сироватці крові у хворих на аденоміоз був у 1,5 раза нижчим, ніж у контрольній групі (30,5±3,5 нг/мл, проти 46,7±3,8 нг/мл). Уміст кателіцидину також достовірно нижчий за показники контрольної групи (16,3±1,9 пг/мл, проти 23,4±2,0 пг/мл) ($p < 0,05$).

Можна вважати, що зниження гуморальних компонентів вродженого імунітету на системному рівні свідчить про його недостатню активність. Це дозволяє віднести антимікробні пептиди до імунологічних діагностичних маркерів, що свідчать про порушення активації вродженого імунітету при аденоміозі.

Наступним етапом роботи став аналіз кількісних змін антимікробних пептидів у складі цервікального слизу. Результати представлені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Уміст антимікробних пептидів у цервікальному слизу в обстежених групах

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=85)
β-дефензин, нг/мл	447,1±45,3	382,6±42,1*
LL-37, пг/мл	62,2±7,5	43,9±5,3*

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що при аденоміозі спостерігається зміна білкового складу в цервікальному слизу. Рівень вмісту β -дефензину був знижений у 1,2 раза, порівняно з контрольною групою, кателіцидину в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що односпрямовані зміни зазначених білків у сироватці крові та цервікального слизу свідчать про загальні молекулярні механізми модифікації їх активності як на системному, так і локальному рівнях.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що аденоміоз перебігає на тлі імунних розладів, що сприяє розвитку захворювання. Так, у жінок з аденоміозом у слизу цервікального каналу спостерігається підвищення концентрації цитокінів, які стимулюють гуморальні імунні захисні реакції, а також пригнічення продукції пускових цитокінів, необхідних для розвитку клітинно-опосередкованої імунної відповіді. З одного боку, антимікробні пептиди, знижуючись у сироватці крові та більшою мірою локально (у цервікальному слизу), свідчать про погіршення місцевого імунітету, а накопичення прозапальних цитокінів сприяє проліферації. Цілком імовірно, що ці імунні зміни через механізм епітеліально-мезенхімального переходу стимулюють міграцію клітин ендометрію до міометрія, цьому також може сприяти ендокринний дисбаланс.

Оскільки аденоміоз супроводжується зміною антимікробного та цитокінового профілю системно (у сироватці крові) і локально (у цервікальному слизу), то величини цих маркерів активності мукозального імунітету можуть мати прогностичне значення для визначення ризику прогресивного перебігу аденоміозу.

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ

СТІНКИ МАТКИ

6.1. Морфологічні особливості тканини стінки матки контрольної групи

Мікроскопічна картина досліджуваних шматочків тканини при забарвленні гематоксиліном та еозином представлена базальним шаром ендометрію, де розташовані залози вузького діаметру, що утворені циліндричним однорядним епітелієм серед елементів стромы. Епітеліальні клітини характеризуються базофільним ядром овальної форми та слабо еозинофільною цитоплазмою. Ядра знаходяться на одному рівні. Базальна мембрана ендометріальних залоз чітка, рівна, еозинофільна. Строма поміж залозами представлена сполучно-тканинними клітинами, які тісно розташовані між собою, та сполучно-тканинними волокнами (ретиккулярними і колагеновими). Серед клітин стромы виявляються фібробласти, фіброцити, поодинокі макрофаги. Також наявні кровоносні судини в стромі тканини, що мають стінку, представлену тонкою еозинофільною базальною мембраною з розташованими на ній в один шар ендотеліоцитами, та просвіт з незначною кількістю еритроцитів. Судинні структури добре візуалізуються при реакції з МКАТ до VEGF ($6,06 \pm 1,35$) (рис.6.1). «Перехідна зона» чітка, представлена сполучною тканиною, без ендометріальних залозистих структур.

ІГХ дослідження з МКАТ до Ki-67 демонструє незначну кількість клітин ($26,05 \pm 1,56$) у залозистому епітелії та стромальному компоненті, що експресують маркер (Табл.6.1). При дослідженні з МКАТ до CD68⁺ (Рис.6.2) та CD163⁺ виявлено невисоку кількість клітин ($30,14 \pm 1,28$ та $29,05 \pm 1,72$ відповідно), що дають позитивну реакцію з досліджуваними маркерами (Табл.6.1).

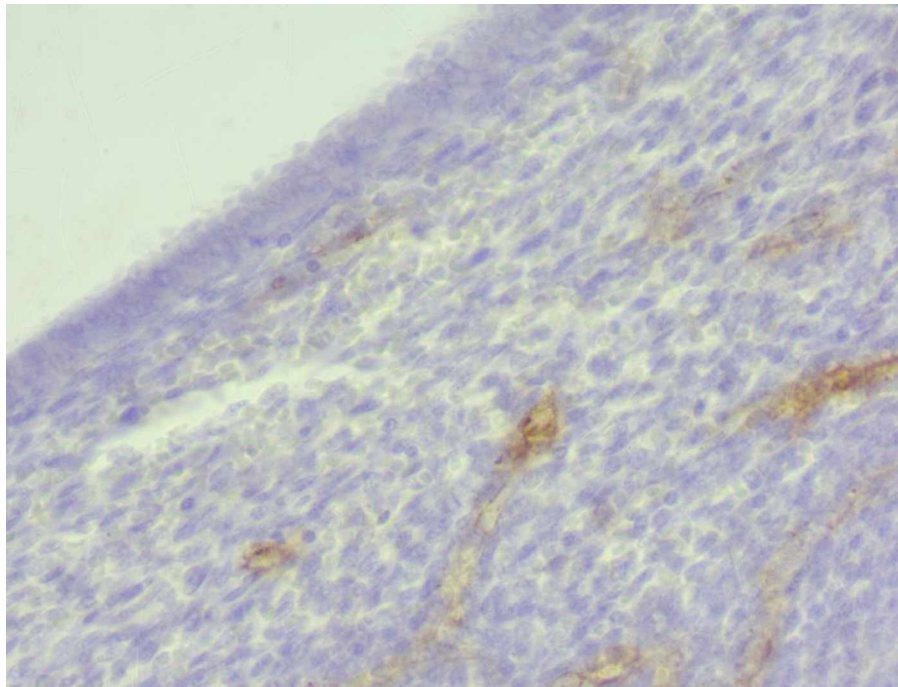


Рис.6.1. Експресія VEGF в стінці кровоносних судин базального шару ендометрію (контрольна група.) ІГХ дослідження з МКА до VEGF, $\times 400$.

Таблиця 6.1

Показники імуногістохімічних маркерів у тканині ендометрію досліджуваних груп, $\times 400$ (M \pm y)

Групи дослідження/ ІГХ маркер	VEGF	Ki-67	CD68 ⁺	CD163 ⁺
Контрольна група	6,06 \pm 1,35	26,05 \pm 1,56	30,14 \pm 1,28	29,05 \pm 1,72
Основна група – еутопічний ендометрій	9,06 \pm 1,16	33,48 \pm 1,21	52,53 \pm 1,25	43,19 \pm 1,54
Основна група – ектопічний ендометрій	13,06 \pm 0,99*	38,14 \pm 0,91*	59,33 \pm 1,53*	48,14 \pm 1,28* ^{***}

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей з контрольною групою;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей між показниками CD68⁺ та CD163⁺.

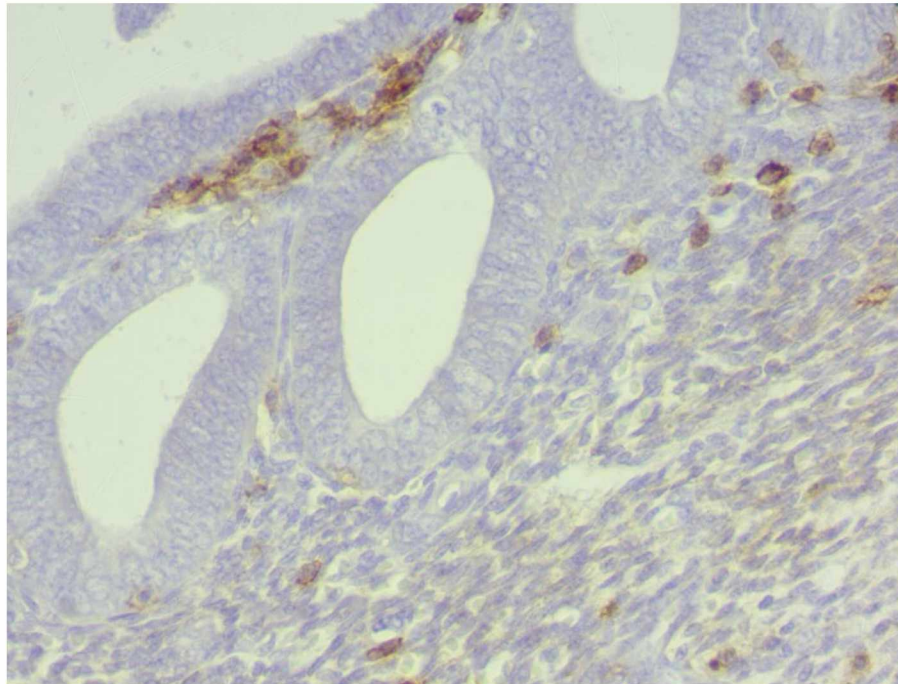


Рис.6.2. Експресія CD68⁺ в базальному шарі ендометрію (контрольна група). ІГХ дослідження з МКА до CD68⁺, ×400.

Таким чином, описана гістологічна картина тканини стінки матки відповідає будові базального шару ендометрію та «перехідної зони» без патологічних змін.

6.2. Морфологічні особливості тканини стінки матки в жінок з аденоміозом

При мікроскопічному дослідженні шматочків стінки матки при забарвленні гематоксиліном та еозином у цій групі виявлено, що вона представлена базальним шаром ендометрію, «перехідною зоною» та підлеглим міометрієм. Базальний шар слизової оболонки тіла матки характеризується наявністю залоз, що мають неширокий діаметр, їх покрив представлений циліндричним епітелієм з округло-овальними базофільними ядрами, локалізованими на одному рівні, та еозинофільною цитоплазмою. Базальна мембрана епітеліального покриву рівна, чітка, еозинофільна. Описані залози розташовуються в стромі, яка складається зі сполучно-

тканинних клітин, серед них присутні фіброцити, подекуди фібробласти, більша кількість макрофагів, порівняно з контролем, та ретикулярних, колагенових волокон, а також із кровоносних судин, кількість яких дещо вища за ендометрій жінок контрольної групи ($VEGF = 9,06 \pm 1,16$). Стінка їх має тонку еозинофільну базальну мембрану та один шар ендотеліоцитів, розташованих на ній, у просвіті спостерігається невелика кількість еритроцитів. Підлегла «перехідна зона» побудована зі сполучної тканини з наявністю ендометріальних залозистих структур, що проникають до підлеглого міометрію. Тканина м'язового шару гістологічно представлена пучками гладком'язових волокон серед сполучнотканинної стромы, поміж яких знаходяться осередки поодиноких та груп залоз ендометрію зі стромальним компонентом. Згадані залозисті структури вкриті циліндричним епітелієм з овально-округлими ядрами, інтенсивно забарвленими гематоксиліном та еозинофільною цитоплазмою, без суттєвих відмінностей від еутопічних залоз. Просвіт ектопічних залоз звивистий, округлий та кистозно розширеної форми. Місцями в препараті зустрічаються буроваті кров'янисті маси в просвіті даних структур. В ендометріальних осередках у товщі міометрію та в тканині самого м'язового шару матки відмічається наявність значної кількості кровоносних судин, навіть більшої, ніж у слизовій оболонці матки цієї групи (Таблиця 6.1.). Стінка їх побудована одним шаром ендотеліоцитів, розташованих на тонкій еозинофільній базальній мембрані, у просвіті наявна незначна кількість еритроцитів. Дані структури добре визначаються при ІГХ дослідженні з МКАТ до VEGF ($13,06 \pm 0,99$) (рис. 6.3 та 6.4).

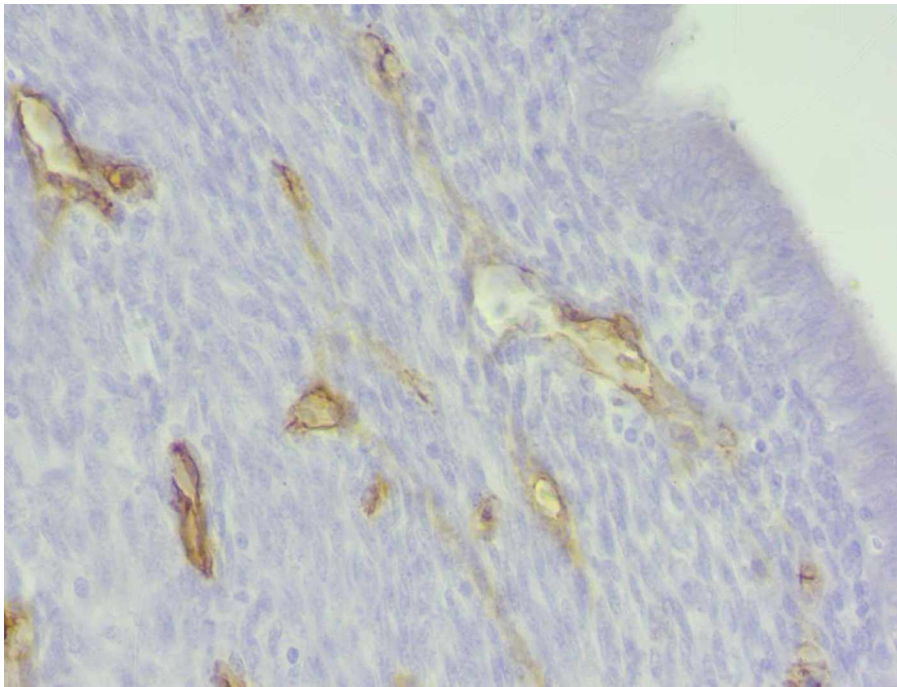


Рис.6.3. Експресія VEGF у стінці кровоносних судин базального шару ендометрію групи жінок з аденоміозом. ІГХ дослідження з МКА до VEGF, $\times 400$.

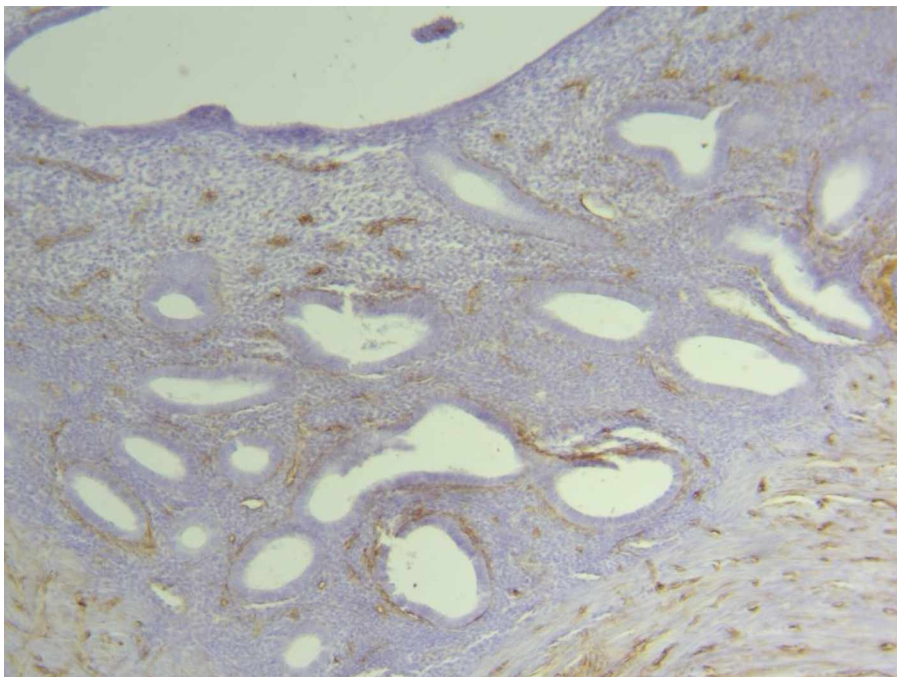


Рис.6.4. Експресія VEGF у стінці кровоносних судин осередків аденоміозу та міометрії (унизу справа) групи жінок з аденоміозом. ІГХ дослідження з МКА до VEGF, $\times 100$.

ІГХ дослідження з МКАТ до Ki-67 виявляє помірно високу кількість клітин серед залозистого епітелію та стромальної складової в базальному шарі ($33,48 \pm 1,21$) та в осередках аденоміозу ($38,14 \pm 0,91$), що експресують цей маркер (Рис. 6.5, Табл. 6.1).

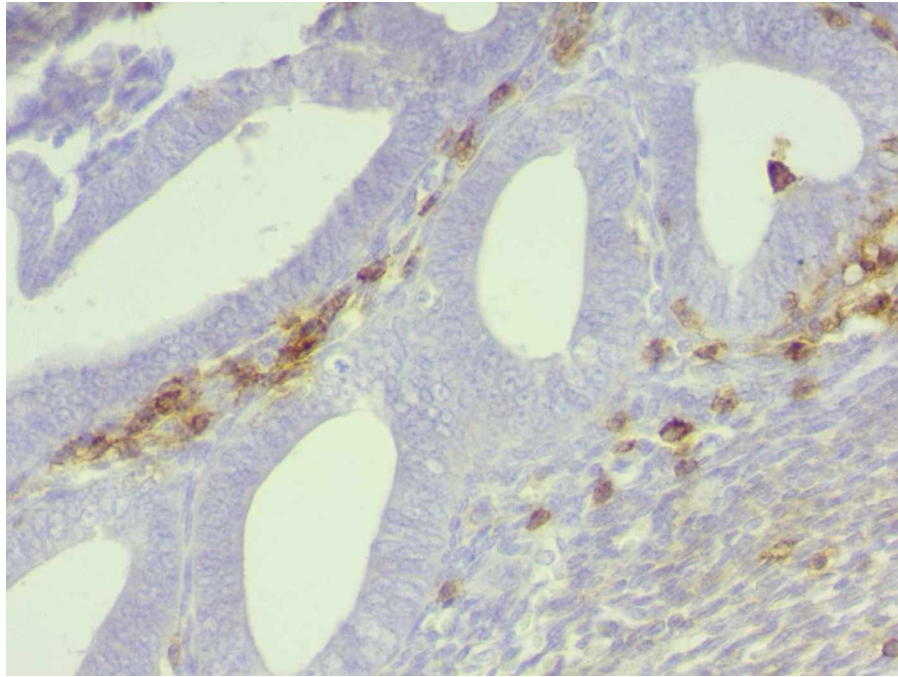


Рис.6.5. Експресія Ki-67 в осередках ектопічного ендометрію групи жінок з аденоміозом. ІГХ дослідження з МКА до Ki-67, $\times 400$.

При ІГХ дослідженні з МКАТ до CD68⁺ та CD163⁺ в ендометрії базального шару знайдено дещо вищі показники експресії цих маркерів, порівняно з контрольною групою, при цьому кількість клітин позитивних CD68⁺ ($52,53 \pm 1,25$) була вище за CD163⁺ ($43,19 \pm 1,54$). У ділянках аденоміозу знайдено значно більше клітин, що експресують CD68⁺ ($59,33 \pm 1,53$) (Рис. 6.6) та CD163⁺ ($48,14 \pm 1,28$) (Рис.6.7), з переважанням перших над другими, якщо порівнювати вказані показники з ендометрієм базального шару контрольної групи та основної групи (Табл. 6.1), що може вказувати на прозапальний характер змін.

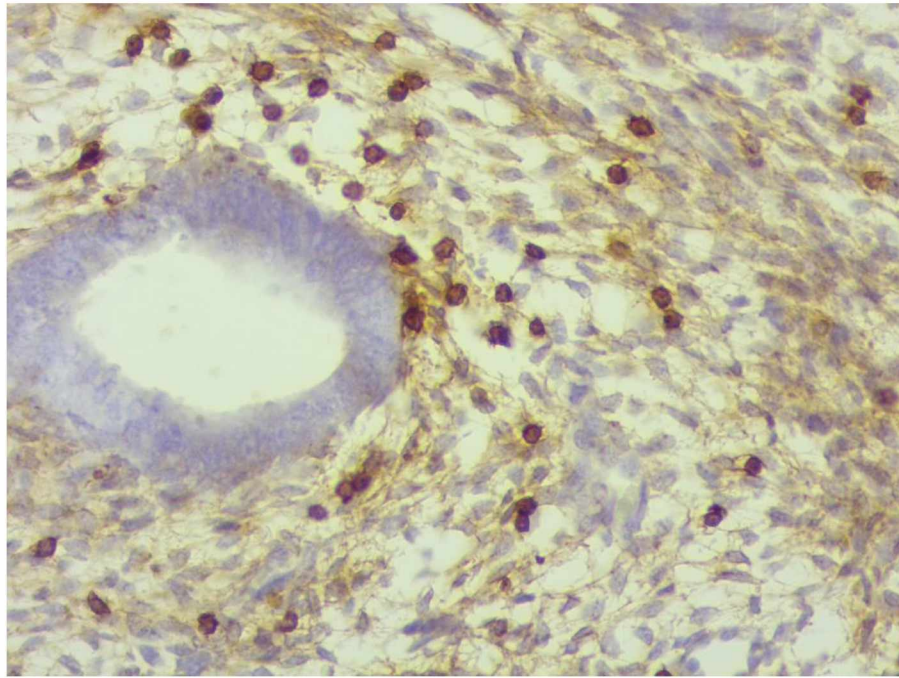


Рис.6.6. Експресія CD68⁺в ектопічному ендометрії групи жінок з аденоміозом. ІГХ дослідження з МКА до CD68⁺, ×400.

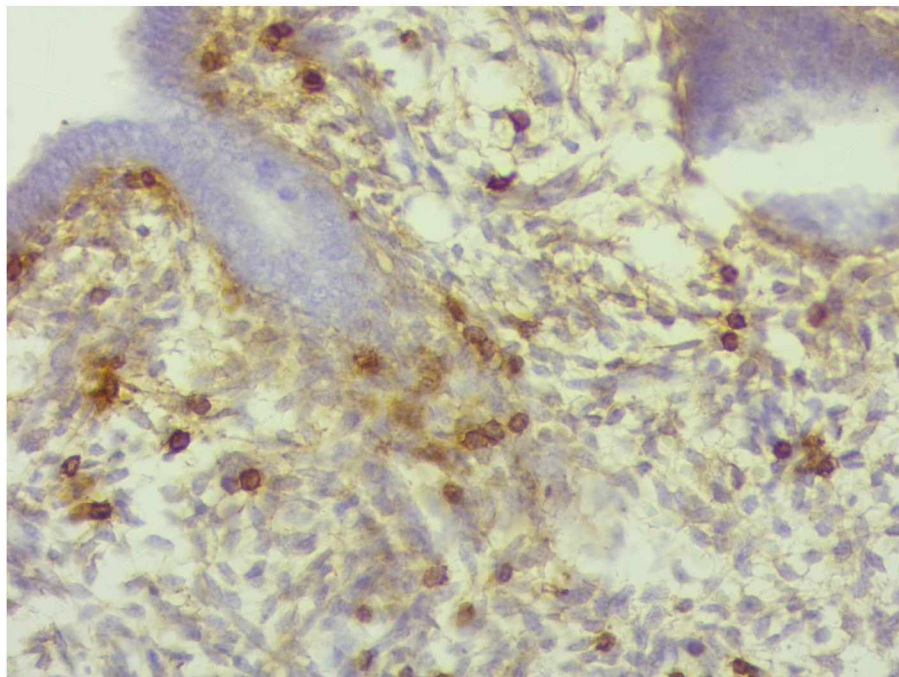


Рис.6.7 Експресія CD163⁺в ектопічному ендометрії групи жінок з аденоміозом. ІГХ дослідження з МКА до CD163⁺, ×400.

Таким чином, морфологічні зміни в базальному шарі ендометрію та осередках аденоміозу характеризуються наявністю виразної васкуляризації та проліферативної активності клітин стромы та епітелію залоз, а також підвищеним рівнем клітин, що експресують CD68⁺ та CD163⁺, з превалюванням перших. Окрім цього, зазначені особливості були виразнішими саме в зонах ектопії, порівняно з місцями типового розташування ендометрію.

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ

Лікування аденоміозу відноситься до одного з найскладніших питань у сучасній гінекології. У сучасних умовах спостереження хворих на аденоміоз недоцільно, терапію починають відразу після виявлення захворювання, оскільки верифікація діагнозу зазвичай запізнюється на кілька років. Відповідно до сучасних підходів лікування аденоміозу має переслідувати кілька цілей: усунення або зменшення клінічних симптомів захворювання, зниження рецидивів, відновлення менструальної та репродуктивної функції пацієнток [16].

Досить велика частота рецидивів, побічні ефекти тривалого гормонального лікування, а також, у деяких випадках, застосування неефективних коротких курсів гормональної терапії, потребує пошуку нових підходів, спрямованих на оптимізацію схем лікування.

За нашими даними, одним з перспективних підходів у підвищенні ефективності лікування хворих на аденоміоз є імунокоригуюча терапія. Беручи до уваги, що в патогенезі аденоміозу імунні розлади є факторами, що сприяють розвитку захворювання та його персистуванню, ми вважаємо, що застосування імуномодулюючих засобів у комплексній терапії хворих на аденоміоз є патогенетично обґрунтованим. Проведено оцінку ефективності комплексного (імунокоригуючого та гормонального лікування), порівняно з традиційним лікуванням. Для цього пацієнтки основної групи були розподілені на дві підгрупи: основна – яким проводилася розроблена нами комплексна терапія, а також група порівняння хворих, що отримували традиційне лікування згідно Наказу МОЗ України № 319 від 06.04.2016 р.

Розподіл хворих за групами представлений у таблиці 7.1.

**Розподіл хворих за групами залежно від характеру терапії,
що проводилася**

Групи хворих	Терапія, що проводилася			
	Хворі на аденоміоз, що отримували традиційне лікування		Хворі на аденоміоз, що отримували комплексне лікування	
	п	%	п	%
Хворі на аденоміоз	40	47,1	45	52,9

Під час медикаментозної терапії всі хворі перебували під динамічним лікарським наглядом. Після закінчення лікування хворі продовжували спостерігатися протягом 12 місяців.

Про ефективність проведеного лікування (традиційного та запропонованого нами комплексного) судили за клінічними, інструментальними, імунологічними та гормональними показниками. Систематично, не рідше 1 разу на три місяці, пацієнткам проводили біманульне, ректальне, ультразвукове дослідження. Оцінка ефективності терапії проводилася через 1, 3, 6 місяців після проведення лікування.

Клінічними критеріями ефективності лікування були: зменшення інтенсивності больових відчуттів, відновлення менструальної функції, настання вагітності, відсутність рецидиву протягом 1 року.

Імунологічними критеріями ефективності терапії, що проводилася у хворих на аденоміоз, були: зниження рівня продукції прозапальних цитокінів і VEGF, підвищення рівня протизапальних цитокінів, відновлення показників місцевого імунітету, балансу Treg. клітин, гуморального імунітету, нормалізація фагоцитарного імунітету, відновлення рівнів антимікробних пептидів. Імунологічні дослідження проводили через 1 місяць після лікування. Вивчення імунного статусу після закінчення лікування дозволило судити про ефективність проведеної імунокоригуючої терапії та стабільність результатів лікування.

Критеріями нормалізації гормонального статусу після проведеного лікування були: зниження рівнів умісту в крові ЛГ, ФСГ, естрадіолу. Оцінка ефективності терапії за даними гормональних показників проводилася через 3, 6 місяців після лікування. Результати клінічних, інструментальних, імунологічних та гормональних досліджень наведено нижче. Для оцінки тяжкості клінічних проявів нами об'єктивно оцінювався больовий індекс за допомогою візуально-аналогової шкали ВАШ, динаміка відновлення менструальної та репродуктивної функцій, зміни показників індексів резистентності судин матки, динаміка зміни товщини «перехідної зони».

У хворих після проведеного комплексного лікування зазначено більш суттєве зниження больового синдрому, порівняно з групою, яка отримувала традиційну терапію. Динаміка зменшення больового синдрому в результаті проведеного лікування представлена в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2.

**Динаміка больового індексу у хворих на аденоміоз після
традиційного та комплексного лікування**

Групи хворих	Больовий індекс, бали				
	До лікування	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		Через 3 міс.	Через 6 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Хворі на аденоміоз	5,0±1,0	3,8±0,8*	2,8±0,3*	2,9±0,4***	1,3±0,2***

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із показниками до лікування;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей між групами з традиційним та комплексним лікуванням.

Через 3 місяці від початку комплексного лікування незначні болі були відмічені в 40 (88,9%) пацієнток, помірні – у 5 (11,1%). Середня оцінка за ВАШ через 3 місяці лікування в цій групі склала $2,9 \pm 0,4$ бала ($p < 0,05$), через 6 місяців – $1,3 \pm 0,2$ бала, статистично значуще відрізняючись від показників

до лікування ($p < 0,05$). Через 6 місяців лікування в цих пацієнток болі були відсутні.

У групі хворих, що лікувалися традиційно, через 3 місяці незначні болі були відмічені в 30 (75%) пацієнток, помірні болі – у 10 (25%). Через 6 місяців болі були відсутні або були незначними. Середні значення показника за ВАШ у зазначені терміни склали $3,8 \pm 0,8$ бала та $2,8 \pm 0,3$ бала, порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$). Необхідно відзначити, що при проведенні комплексного лікування вже через 3 місяці відмічено достовірне зниження больового індексу, що вказує на більш ранній клінічний ефект у результаті комплексного лікування, порівняно з традиційним.

На тлі лікування всім пацієнткам проводили ультразвукове дослідження органів малого таза з метою динамічного спостереження за розмірами «перехідної зони». Показники представлені в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Показники вимірювання розмірів "перехідної зони" в обстежених групах на фоні лікування

Показник		Контроль-на група (n=30)	До лікування	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
				Через 3 міс.	Через 6 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Товщина «перехідної зони», мм	5–7 день	$4,1 \pm 0,41$	$5,2 \pm 0,5^*$	$4,6 \pm 0,5^{**}$	$4,4 \pm 0,4^{**}$	$4,5 \pm 0,6^{**}$	$4,1 \pm 0,6^{**}$
	22-24 день	$4,4 \pm 0,44$	$6,3 \pm 0,9^*$	$4,5 \pm 0,43^{**}$	$4,4 \pm 0,44^{**}$	$4,4 \pm 0,43^{**}$	$4,5 \pm 0,45^{**}$

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із показниками контрольної групи.

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування

У процесі терапії виявлено статистично значуще зменшення товщини «перехідної зони» в групі хворих, що лікувалися традиційно та комплексно через 3 місяці та 6 місяців, порівняно з результатами до лікування ($p < 0,05$).

Показники доплерометрії в обстежених пацієнток на фоні лікування представлені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

Результати доплерометрії в обстежених пацієнток на фоні лікування

Судини	Контрольна група (n=30)	До лікування	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
			Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 3 місяці	Через 6 місяців
Маткові артерії	0,89±0,01	0,75±0,01*	0,85±0,01	0,89±0,02**	0,88±0,02**	0,90±0,01**
Аркуатні артерії	0,80±0,01	0,65±0,02*	0,74±0,01	0,75±0,01**	0,79±0,01**	0,81±0,02**
Радіальні артерії	0,67±0,01	0,59±0,02*	0,59±0,01	0,65±0,02	0,65±0,01**	0,66±0,02**

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування.

Статистично значуще підвищення IR у маткових артеріях та судинах міометрію було виявлено в пацієнток обох груп через 6 місяців лікування, порівняно з даними до лікування. У групі хворих, що лікувалися комплексно, відзначалося достовірне підвищення IR через 3 місяці лікування.

У групі хворих на аденоміоз до лікування в 81,2% жінок були порушення менструальної функції за типом дисменореї (48,2%), перименструальних кров'янистих виділень (27,1%), гіперполіменореї (5,9%). Через 3 місяці після закінчення традиційного лікування відновлення менструальної функції спостерігалось у 26 (65,0%) хворих через 6 місяців – у 33 (82,5%). При проведенні комплексної терапії менструальна функція нормалізувалася практично у всіх хворих через 3 місяці лікування, через 6 місяців порушення менструального циклу відзначалися в 4 (8,9%) хворих.

При вивченні репродуктивної функції було встановлено, що в результаті традиційного лікування в 5 (12,5%) хворих на аденоміоз протягом року настала вагітність. При проведенні комплексної терапії вагітність

протягом 1 року після лікування настала в 11 (24,4%). Таким чином, комплексне лікування хворих на аденоміоз призводить до більш раннього відновлення репродуктивної функції.

У результаті проведеного лікування виявлено статистично значущі відмінності в тривалості безрецидивного періоду захворювання. У пацієнток, що лікувалися комплексно, у 43 (95,5%) відсутність рецидивів протягом 1-1,5 року спостереження та у 29 (72,5%) пацієнток, які отримували традиційне лікування.

Позитивна динаміка клінічного перебігу підтверджувалася поліпшенням імунологічного та гормонального статусу.

Терапевтична ефективність комплексного лікування відзначалася у відновленні гормонального гомеостазу.

З даних таблиці 7.5 видно, що після 3 місяців проведеного комплексного лікування у хворих на аденоміоз відмічено достовірне зниження ЛГ та ФСГ, а також естрадіолу в I та II фазі менструального циклу, порівняно з показниками до лікування. Уміст прогестерону достовірно підвищувався на фоні комплексного лікування. Через 6 місяців комплексного лікування зберігалось достовірне зниження гонадотропних гормонів та естрадіолу в обидві фази менструального циклу, показники достовірно не відрізнялися від контрольних. Уміст прогестерону достовірно не відрізнявся від показників через три місяці лікування. Через 3 місяці спостерігалось статистично значуще зменшення в 3 рази рівня пролактину в I фазу менструального циклу у хворих, що лікувалися комплексно та залишалось таким самим через 6 місяців лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 7.5

Концентрація гонадотропних та стероїдних гормонів у периферичній крові хворих у динаміці лікування

Показники		Контрольна група (n=30)	До лікування	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
				Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 3 місяці	Через 6 місяців
ЛГ мМЕ/мл	I фаза	3,9±0,7	7,6±0,8*	4,2±0,8**	3,8±0,42**	4,6±0,8***	4,0±0,6**
	II фаза	5,9±0,9	11,7±1,3*	6,7±0,63***	4,9±0,93***	6,9±0,52***	5,8±0,7**
ФСГ мМЕ/мл	I фаза	3,5±0,6	4,8±0,3*	4,1±0,31***	3,2±0,33***	4,0±0,2***	3,4±0,2**
	II фаза	2,1±0,4	5,42±0,4*	3,7±0,46***	2,3±0,38**	3,9±0,4***	2,2±0,3**
Естрадіол, нмоль/л	I фаза	0,29±0,05	0,38±0,03*	0,29±0,03**	0,25±0,02***	0,30±0,02**	0,29±0,03**
	II фаза	0,45±0,08	0,59±0,06*	0,46±0,04**	0,38±0,04***	0,46±0,06**	0,44±0,05**
Прогестерон нмоль/л	I фаза	2,1±0,28	2,21±0,38	2,3±0,42	2,1±0,39	2,4±0,38*	2,5±0,42***
	II фаза	26,2±2,8	26,9±2,2	25,7±3,0	26,4±2,7	27,2±2,6	27,0±2,2
Пролактин мМЕ/мл	I фаза	366,3±35,2	631,0±63,1*	330,5±30,1***	325,6±42,1***	206,5±34,0***	185,4±18,2***
	II фаза	325,7±33,0	318,8±31,5	345,7±31,9	306,3±31,1	314,1±28,9	320,3±29,8

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування.

Таким чином, у результаті проведеного комплексного лікування відбувається відновлення гормонального фону вже через 3 місяці після лікування. Заслуговує на увагу достовірне підвищення прогестерону при проведенні комплексного лікування, що, імовірно, пов'язано не тільки із застосуванням прогестагену, а й впливом імунокоригуючої терапії, у результаті зниження прозапальних цитокінів ($\text{TNF}\alpha$), який, як відомо, має зворотний кореляційний зв'язок із продукцією прогестерону [10].

При проведенні традиційного лікування через 3 місяці також відзначалося достовірне зниження рівня гонадотропних гормонів та естрадіолу в I та II фазах менструального циклу, яке зберігалось протягом 6 місяців від початку лікування. Уміст прогестерону не змінювався, рівень пролактину через 3 місяці знижувався в 1,9 разів під час I фази менструального циклу та залишався таким самим через 6 місяців традиційного лікування.

Імунологічні дослідження проводили до та після закінчення лікування.

У таблиці 7.6 представлена динаміка рівня специфічних HSV1,2, CMV антитіл у сироватці крові хворих на аденоміоз до і через 6 місяців після лікування.

До лікування виявлено підвищення рівня специфічних IgM, IgG до HSV1,2, CMV ($p < 0,05$). Рівень IgM HSV1,2 до лікування становив $0,28 \pm 0,02$, після комплексного лікування знизився в 1,4 раза і склав $0,20 \pm 0,02$. Після традиційного лікування рівень IgM HSV1,2 не досяг контрольних значень і склав $0,27 \pm 0,02$ ($p > 0,05$). Рівень IgG HSV1,2 у хворих до лікування був достовірно підвищений у 3,0 раза ($8,23 \pm 0,8$), порівняно з контролем. Після комплексного лікування його рівень знизився та досяг контрольних значень ($2,84 \pm 0,4$), після традиційного лікування показник не змінився, порівняно з показником до лікування ($8,11 \pm 0,7$).

Рівні специфічних IgM та IgG у сироватці крові хворих на аденоміоз до і через 6 місяців лікування.

Показник, ум. од.		Контрольна група (n=30)	До лікування	Традиційне лікування (n=40)	Комплексне лікування (n=45)
HSV1,2	IgM	0,21±0,02	0,28±0,02*	0,27±0,02*	0,20±0,02**
	IgG	2,74±0,3	8,23±0,8*	8,11±0,7*	2,84±0,4**
CMV	IgM	0,03±0,002	0,09±0,009*	0,09±0,006*	0,03±0,004**
	IgG	0,05±0,005	0,16±0,03*	0,15±0,02*	0,06±0,009**

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування.

Рівень IgM CMV до лікування становив $0,09 \pm 0,009$ ($p < 0,05$), після традиційного лікування показник не змінився щодо показника до лікування. У результаті комплексного лікування концентрація IgM CMV відповідала показнику контрольної групи та склала $(0,03 \pm 0,004)$, у 3 рази знизившись, порівняно з показниками до лікування. IgG CMV у хворих на аденоміоз до лікування також був достовірно підвищеним $(0,16 \pm 0,03)$, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Після комплексного лікування рівень його знизився та досяг контрольних значень $(0,06 \pm 0,009, p < 0,05)$. У результаті традиційного лікування рівень IgG CMV залишався підвищеним, порівняно з контрольною групою $(0,15 \pm 0,02, p > 0,05)$.

Таким чином, застосування комплексного лікування у хворих на аденоміоз призвело до значного зниження специфічних імуноглобулінів M та G.

Дані про динаміку популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів представлені в таблиці 7.7.

Показники популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові у хворих на аденоміоз до та після лікування

Показник, %	Контроль- на група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 ⁺ - лімфоцити	66,7±6,7	69,0±6,4	68,3±7,1	69,1±6,9	69,4±7,2
CD3 ⁺ CD4 ⁺ - лімфоцити	41,4±5,8	43,3±3,8	42,0±3,9	43,5±5,4	43,5±4,6
CD3 ⁺ CD8 ⁺ - лімфоцити	22,8±3,3	23,7±3,2	24,1±2,5	23,6±3,3	22,6±2,2
CD19 ⁺ - лімфоцити	13,1±1,9	13,6±1,4	13,0±1,9	13,7±1,7	13,4±1,5
CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лімфоцити	10,5±1,9	10,7±1,7	9,8±1,6	10,9±1,8	9,9±1,4
CD25 ⁺ - лімфоцити	9,3±1,0	15,3±1,4*	14,3±1,3*	15,4±1,6*	9,5±1,1***.****
CD3 ⁺ HLA ⁺ - лімфоцити	14,9±1,5	19,9±2,3*	17,1±2,0***	19,7±2,2*	15,2±2,3***.****
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ - лімфоцити	8,3±1,1	6,0±1,0*	6,3±1,3*	5,9±0,7*	7,9±0,9***.****

Примітка: * – p<0,05 статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

** – p<0,05 статистична значимість відмінностей із показниками до лікування;

*** – p<0,05 статистична значимість відмінностей між групами після лікування

Результати, які отримали, показали, що підвищена активація лімфоцитів (клітин, експресуючих CD25⁺ та HLA⁺) у результаті комплексного лікування зменшилась: в 1,6 раза частка лімфоцитів, експресуючих CD25⁺ (p<0,05), в 1,3 раза – HLA⁺ (p<0,05), а також збільшилося в 1,3 раза число CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів (p<0,05). Зниження рівнів специфічних імуноглобулінів М та G до HSV1,2 та CMV, за результатами імуноферментного аналізу, корелювало зі зменшенням активованих клітин CD3⁺HLA⁺ лімфоцитів, на що вказувало

достовірне підвищення регуляторних CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів. У групі хворих, що лікувалися традиційно, показники CD25⁺ та CD3⁺HLA⁺ залишалися підвищеними, відрізняючись від аналогічних показників контрольної групи. Підвищення регуляторних CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів було недостовірним, що вказує на недостатній вплив традиційної терапії на імунний гомеостаз хворих.

Результати вмісту імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA, загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у хворих на аденоміоз до та після лікування представлені в таблиці 7.8.

Таблиця 7.8

Рівні імуноглобулінів класів IgM, IgG, IgA, ЦІК у хворих на аденоміоз до і після лікування

Показник, г/л	Контроль- на група	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IgM	1,02±0,09	1,85±0,26*	1,77±0,19*	1,84±0,21*	1,02±0,1***
IgG	12,3±1,6	16,6±2,5*	15,7±1,6*	16,4±2,1*	12,2±1,3***
IgA	1,10±0,08	2,33±0,34*	2,27±0,28*	2,30±0,32*	1,11±0,12***
ЦІК	4,76±0,48	5,9±0,6*	5,3±0,5***	5,8±0,4*	4,9±0,4***

Примітка: * – p<0,05 статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

** – p<0,05 статистична значимість відмінностей із показниками до лікування;

*** – p<0,05 статистична значимість відмінностей між групами після лікування.

Рівні імуноглобулінів IgM, IgG, IgA в периферичній крові в результаті комплексного лікування знизилися та відповідали контрольним значенням. У результаті традиційного лікування рівні імуноглобулінів IgM, IgG, IgA також знижувалися, але недостовірно, порівняно з показниками до лікування. У

результаті традиційного та комплексного лікування рівень ЦКК знизився в 1,1-1,2 рази, порівняно з показниками до лікування, а також відзначалося достовірне зниження цього показника в групі хворих, що лікувалися комплексно, порівняно з традиційним лікуванням ($p < 0,05$).

Динаміка показників фагоцитарної ланки імунної системи у хворих на аденоміоз до і після лікування представлена в таблиці 7.9.

Таблиця 7.9

Динаміка показників функціональної активності нейтрофілів та моноцитів периферичної крові у хворих на аденоміоз до і після лікування

Показник, %	Контроль- на група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФАН сп.	7,1±1,1	5,80±0,87*	5,9±0,5*	5,79±0,64*	6,9±0,8***.***
ФАН ст. (E.coli)	91,7±13,1	86,3±12,8	85,8±8,7	86,2±9,4	92,6±9,9***.***
ФАМ сп.	8,7±1,3	7,38±0,9*	7,44±0,8*	7,39±0,8*	8,6±0,9***.***
ФАМ ст. (E.coli)	82,0±9,8	75,0±11,3*	75,0±7,4*	75,1±8,3*	81,8±8,8***.***
КАН сп.	13,8±2,0	7,23±0,7*	11,2±1,1***	7,22±1,0*	13,4±1,9***.***
КАН ст. (E.coli)	94,3±9,5	88,9±12,5*	89,1±9,2*	88,7±9,7*	94,7±9,2***.***
КАМ сп.	4,72±0,5	4,15±0,4*	4,14±0,5*	4,13±0,5*	4,75±0,5***.***
КАМ ст. (E.coli)	56,3±7,7	73,0±7,5*	64,7±6,8***	73,1±8,1*	56,5±6,2***.***

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування;

*** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей між групами після лікування.

При оцінці показників функціональної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на аденоміоз, що лікувалися комплексно, виявлено

нормалізацію показників фагоцитарної та кисневої активності нейтрофілів та моноцитів у периферичній крові. Відзначалися достовірні зміни показників у групі хворих, що лікувалися комплексно, порівняно із традиційним лікуванням ($p < 0,05$). У групі хворих, що лікувалися традиційно, змін у функціональній активності нейтрофілів та моноцитів, порівняно з показниками до лікування, не виявлено ($p > 0,05$), крім спонтанної кисневої активності нейтрофілів та стимульованої кисневої активності моноцитів, які змінювалися, порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

У пацієток з аденоміозом під впливом як комплексного, так і традиційного лікування рівні прозапальних цитокінів у сироватці крові (IL-8, IL-18, TNF α) статистично значимо знижувалися відносно параметрів до лікування, а також достовірно відрізнялися в групі хворих, що лікувалися комплексно, порівняно з традиційним лікуванням ($p < 0,05$) (таблиця 7.10).

Таблиця 7.10

Динаміка рівня про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові до та після лікування

Показник, пг/мл	Контроль-на група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IL-4	3,33±0,4	3,48±0,4	3,58±0,5	3,49±0,4	3,56±0,4
IL-8	2,8±0,4	18,5±2,3*	5,11±0,5***	18,4±2,1*	3,2±0,5****
IL-10	3,92±0,6	4,0±0,5	4,12±0,5	4,1±0,4	3,69±0,4
IL-18	297,6±38,0	312,8±46,7*	293,2±29,5**	312,9±47,1*	287,5±38,3*****
TNF α	0,28±0,04	3,6±0,5*	0,57±0,04***	3,5±0,6*	0,26±0,03*****
IFN γ	2,01±0,32	3,23±0,6*	2,25±0,5**	3,24±0,6*	2,3±0,3**
VEGF	74,8±8,9	474,5±51,9*	147,6±18,4***	474,3±55,0*	105,5±11,2*****

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою;
 ** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування;
 *** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей між групами після лікування.

Під впливом комплексного лікування рівень ІЛ-8 знизився в 5,8 раза, ІЛ-18 – у 1,1 раза, $TNF\alpha$ – у 13,5 раза. У групі хворих, які отримували традиційне лікування, ці показники знизилися відповідно в 3,6; 1,1 і 6,3 раза.

У сироватці крові рівень $IFN\gamma$ до лікування був достовірно підвищеним ($3,23\pm 0,6$ пг/мл), порівняно з контрольною групою ($2,01\pm 0,32$ пг/мл), після комплексного та традиційного лікування він достовірно знизився в 1,4 раза, склавши $2,3\pm 0,3$ пг/мл та $2,25\pm 0,5$ пг/мл ($p<0,05$) порівняно з даними до лікування.

На тлі проведеної традиційної та комплексної терапії в пацієток обох груп при дослідженні параметрів протизапального пулу в периферичній крові (ІЛ-4, ІЛ-10) не виявлено статистично значущих відмінностей, порівняно з вихідними показниками до лікування ($p>0,05$).

Аналіз динаміки рівня судинно-ендотеліального фактора в сироватці крові в результаті лікування показав статистично значуще зменшення рівня VEGF в обох групах. У хворих, які отримували комплексне лікування, цей показник достовірно знизився (в 4,5 рази), порівняно з показником до лікування та був у 1,4 раза нижчим за показник після традиційного лікування ($105,5\pm 11,2$ пг/мл – у групі хворих, які отримували комплексне лікування; $147,6\pm 18,4$ пг/мл – при традиційному лікуванні, $74,8\pm 8,9$ пг/мл – у контрольній групі; $p<0,05$).

При аналізі динаміки показників експресії прозапальних цитокінів у цервікальному слизу хворих на аденоміоз під впливом як комплексної, так і традиційної терапії виявлено, що, незважаючи на достовірно значуще зниження продукції основних прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18, $TNF\alpha$) в обох групах, найбільш значуще практично наближаючись до значень контрольної групи, їх рівні знижуються на тлі комплексної терапії (таблиця 7.11). Необхідно зазначити, що зниження ІЛ-18 після лікування має несприятливе значення, оскільки ІЛ-18 стимулює утворення цитокінів Th1-типу, та його зниження може сприяти розвитку депресії Т-клітинної імунної відповіді.

**Динаміка рівня цитокінів у цервікальному слизу у хворих на
аденоміоз до і після лікування**

Показник, пг/мл	Контроль- на група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IL-4	15,3±1,5	20,2±1,8*	17,6±1,9***	20,0±1,7*	15,1±1,9***
IL-8	3,8±0,4	4,95±0,5*	4,37±0,5***	4,94±0,6*	3,76±0,4***
IL-10	7,1±0,9	8,37±1,1*	7,81±0,9*	8,35±0,92*	7,0±0,8***
IL-18	10,9±1,3	13,9±1,5*	12,5±1,6***	14,0±1,9*	11,2±1,4***
TNF α	33,4±3,6	43,0±4,7*	40,4±4,0*	43,3±4,6*	32,8±3,5***
IFN γ	7,9±0,8	9,54±1,1*	7,4±1,2**	9,52±1,2*	7,3±0,8**
VEGF	173,5±16,9	228,6±26,9*	199,5±28,3***	228,5±27,1*	175,0±18,6***

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей із контрольною групою;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування;

*** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей між групами після лікування.

Рівень IFN γ у цервікальному слизу до лікування був достовірно підвищеним, порівняно з контрольною групою, після лікування він знизився в 1,3 раза, порівняно з даними до лікування в обох групах ($p < 0,05$). При аналізі динаміки показників рівня VEGF у цервікальному слизу виявлено статистично значуще зменшення рівня експресії VEGF у пацієток, що лікувалися комплексно, порівняно з показником до лікування та групою хворих, що лікувалися традиційно ($p < 0,05$).

При аналізі рівня протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) на тлі комплексної терапії спостерігається нормалізація їх рівнів, у групі хворих, які отримували традиційне лікування, показники IL-4 и IL-10 залишалися вищими за контрольні на 15%. Зміна IL-4 у цервікальному слизу, порівняно з периферичною кров'ю, була більш вираженою, що може свідчити про його інтенсивну секрецію на місцевому рівні. Спектр біологічної дії IL-10, як і IL-

4, є активація гуморального імунітету [51]. Отже, локальна секреція ІЛ-10 також забезпечує активацію місцевих гуморальних захисних реакцій.

Дані, що отримали, можна трактувати таким чином. При аденоміозі функціональна активність фагоцитуючих клітин у периферичній крові знижена, а рівень прозапальних цитокінів підвищений, що свідчить про розлад у системі макрофагального захисту. На тлі проведеного комплексного лікування відбувається нормалізація цитокінового дисбалансу – зниження рівня продукції прозапальних цитокінів та VEGF, відновлюються показники місцевого імунітету, у першу чергу визначаючи імунологічний нагляд за пенетрацією та подальшою проліферацією аутологічного ендометрію. Позитивний вплив прогестагенів пов'язаний з індукцією стану псевдодецидуалізації з наступною блокадою проліферації, а також нормалізацією активності макрофагів та опосередкованим зниженням рівня прозапальних цитокінів [153, 180, 189]. Однак, за наявності інфекційної складової локально імуотропного ефекту прогестагену недостатньо. Комплексний імуотропний вплив, імовірно, зумовлює паралельний вплив на Тreg-лімфоцити, запускаючи каскад адекватних цитокінових реакцій, запобігаючи розвитку аденоміозу.

Вивчення концентрації антимікробних пептидів у динаміці лікування в сироватці крові та цервікального слизу представлено в таблиці 7.12.

Подані в таблиці 7.12 дані свідчать про те, що застосування комплексної терапії суттєво підвищує досліджувані показники антимікробного захисту як у периферичній крові, так і локально – у цервікальному слизу у хворих на аденоміоз.

**Уміст антимікробних пептидів у сироватці крові, цервікальному слизу
в обстежених групах хворих до та після лікування**

Показники	Контрольна група (n=30)	Традиційне лікування (n=40)		Комплексне лікування (n=45)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
		у сироватці крові			
β-дефензин, пг/мл	46,7±3,8	30,4±3,2*	34,7±4,4***	30,5±3,1*	47,2±4,8***
LL -37, пг/мл	23,4±2,0	16,3±2,1*	19,9±2,3***	16,4±2,2*	23,3±2,4***
		у цервікальному слизу			
β-дефензин, пг/мл	447,1±45,3	382,5±34,1*	429,4±40,2***	382,6±39,2*	488,0±49,0***
LL -37, пг/мл	62,2±7,5	43,8±5,2*	52,6±5,8***	43,7±4,8*	61,3±6,2***

Примітка: * – $p < 0,05$ статистична значущість відмінностей з контрольною групою;

** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей із показниками до лікування;

*** – $p < 0,05$ статистична значимість відмінностей між групами після лікування.

Так, концентрація β -дефензину в результаті комплексного лікування достовірно підвищувалася в 1,5 разів у периферичній крові, а в цервікальному слизу в 1,3 раза, порівняно з показниками до лікування. LL-37 також достовірно підвищувався після лікування в периферичній крові та показник відповідав контрольним значенням, підвищення в цервікальному слизу було в 1,4 раза, порівняно з показником до лікування. Дані, що отримали, свідчать про стимулюючий вплив комплексного лікування на природну антимікробну систему захисту, а також активацію місцевого уродженого імунітету. Накопичення антимікробних пептидів може компенсувати обмеження розвитку імунних механізмів за Th1 – типом.

У групі хворих, що лікувалися традиційно, рівні вмісту зазначених білків у сироватці крові залишалися достовірно зниженими, порівняно з показниками контрольної групи та показниками в групі хворих, що лікувалися комплексно ($p < 0,05$). Односпрямовані зміни відзначені й у цервікальному слизу.

Дані, що отримали, свідчать про недостатню активацію вроджених імунних факторів у результаті традиційного лікування.

Таким чином, у пацієток з аденоміозом до лікування відзначено недостатність мукозального імунітету у вигляді зниження концентрації локально та системно антимікробних пептидів. У результаті проведеного комбінованого лікування відзначається відновлення факторів мукозального імунітету (β -дефензину, кателіцидину (LL-37)). Імовірно, комплексне лікування сприяє відновленню імунітету слизових оболонок.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Аденоміоз є одним із найпоширеніших захворювань, посідаючи в структурі гінекологічної патології 3 місце, оскільки вражає близько 53-70% жінок репродуктивного віку, зустрічається в 30% жінок при синдромі тазового болю та до 50% у пацієток при жіночому безплідді [109, 202, 208]. Високий рівень захворюваності в популяції, клінічні прояви (дисменорея, порушення менструального циклу, безплідність) зумовлюють медичну та соціальну значущість цього захворювання.

До факторів, що забезпечують виживання та проліферацію клітин ендометрію, відносять гормони, клітини імунної системи, цитокіни, фактори росту, ендотеліальні клітини судин [13]. Значне місце в дослідженнях аденоміозу посідає вивчення ролі імунних факторів. Особлива увага приділяється формуванню аденоміозу та ролі локальних імунних порушень, функціонування імунних факторів, а також зміні мікрооточення проліферуючих клітин, що продукують цитокіни, хемокіни та фактори росту, що чинять різноманітний вплив на патофізіологію захворювання [173]. Перелічені фактори сприяють розвитку хронічного субклінічного запалення, неоангіогенезу, інфільтруючого росту ендометрію в підлеглій міометрій, проростання нервових волокон в ендометріюідні вогнища та інших гіперпроліферативних процесів.

Важливим клітинним компонентом цього мікросередовища є макрофаги, внесок яких описаний у багатьох дослідженнях [50, 97, 121, 217, 257].

На цей час вважається, що макрофаги сприяють проліферації як епітеліальних, так і стромальних клітин, сприяючи прогресуванню захворювання, ухиленню їх від імунного нагляду. А також одночасно підтримують неконтрольоване зростання клітин та інвазивність, сприяючи

місцевому ангиогенезу, продукують фактори росту, нейроактивні пептиди, матриксні металопротеїнази.

У формуванні імунного середовища матки можуть брати участь генітальні патогени [144, 154, 176, 199]. Питання участі генітальної інфекції у формуванні аденоміозу є контрверсійним: чи виступають інфекції епігенетичним тригером розвитку аденоміозу, чи є факторами імунорегуляторних розладів та зниження наглядової функції імунної системи, що у свою чергу може сприяти розвитку аденоміозу.

Заслуговують на увагу фактори вродженої системи імунітету – протимікробні пептиди, до яких належать катіонні білки. Вони при розвитку запальних захворювань жіночих статевих органів забезпечують протимікробну резистентність, визначають швидкість перебігу репаративних процесів. Катіонні білки (дефензини та кателіцидини) мають широкий спектр протимікробної активності, включаючи грампозитивні та грамнегативні бактерії, віруси, гриби, а також посилюють продукцію низки прозапальних цитокінів лейкоцитами, еміграційну здатність нейтрофілів, моноцитів, опасистих клітин, залучаючи їх до патологічного вогнища запалення [11].

У роботі нами поставлені такі питання: як змінюється активність антимікробних пептидів у біологічних середовищах відокремлюваного геніталій на тлі аденоміозу? Чи відводиться антимікробним пептидам у жіночому репродуктивному тракті замісна роль, яка компенсує функціональну клітинну недостатність імунної відповіді проти інфекційних агентів? Відповіді на ці питання можна отримати при проведенні порівняльного аналізу антимікробного та цитокінового профілю цервікального слизу у хворих на аденоміоз, порівняно з групою здорових жінок. Вирішення поставлених питань видається надзвичайно важливим для розуміння патогенезу аденоміозу, а отже, і для визначення адекватної тактики його профілактики та лікування. Таким чином, необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти патофізіологію захворювання, а в перспективі

діагностувати патологію на ранніх стадіях з розробкою адекватних терапевтичних стратегій.

Ураховуючи актуальність цієї проблеми, метою цього дослідження стало підвищення якості діагностики та ефективності лікування аденоміозу шляхом патогенетичного обґрунтування оптимізації тактики ведення хворих.

Для досягнення поставленої в роботі мети та вирішення завдань ми провели пошук найбільш значущих клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів при аденоміозі. Проведено вивчення клінічної ефективності комплексної медикаментозної терапії хворих на аденоміоз.

До дослідження було залучено 115 пацієток репродуктивного віку, які розподілені на 2 клінічні групи. I клінічну групу (контрольну) становили 30 (26,1%) здорових фертильних жінок. До II клінічної групи(основної) увійшли 85 (73,9%) хворих на аденоміоз. Серед обстежених хворих на аденоміоз з метою оцінки ефективності лікування було виділено дві підгрупи (основна та підгрупа порівняння). У підгрупі порівняння – 40 (47,1%) пацієток, яким проводилося традиційне гормональне лікування (прогестагени) згідно Наказу МОЗ України № 319 від 06.04.2016 р. В основній підгрупі – 45 (52,9%) пацієток отримували комплексне лікування (імунокоригуюче та гормональне). Порівнювані групи хворих були однаковими за віком та клінічними проявами захворювання.

У плані обстежень усім хворим проводилися загальноклінічні, інструментальні та спеціальні методи дослідження, що включають імунологічні, біохімічні, мікробіологічні, патоморфологічні.

Для реалізації першого завдання (вивчити клініко-анамнестичні особливості хворих на аденоміоз) були проаналізовані дані анамнезу (особливості сімейного анамнезу, менструальної, репродуктивної функцій, гінекологічних, соматичних захворювань та оперативних утручань на органах репродуктивної системи в анамнезі, тривалість захворювання, особливості консервативної терапії, що проводилася раніше, характер клінічної картини захворювання).

У дослідженні Chen SQ et al. (2013) [61] показано, що середній вік пацієнок з аденоміозом склав 34 роки, основною скаргою була дисменорея, проте автор не виключає, що частота виникнення аденоміозу збільшується з віком пацієнок.

У результаті цього дослідження було виявлено, що вік пацієнок з аденоміозом склав у середньому $33,3 \pm 2,9$ років, пацієнтки частіше скаржилися на дисменорею та аномальні маткові кровотечі.

Клініко-генеалогічний аналіз виявив обтяженість родовідної патології з генітального ендометріозу в 32 (37,6%) хворих на аденоміоз. Нами виявлено більш високий рівень обтяженості родовідних репродуктивними втратами, гінекологічними захворюваннями, зокрема генітальним ендометріозом, порівняно з групою контролю. Дані, які тримали, можуть бути підтвердженням суттєвої ролі генетичних факторів у розвитку ендометріїдної патології.

Аналіз перенесених гінекологічних захворювань показав, що найбільш поширеною гінекологічною патологією у хворих на аденоміоз були запальні захворювання верхнього відділу геніталій (хронічний ендометрит, сальпінгоофорит – у 92,9%), кольпіти та баквагінози – у 97,6%. В анамнезі перенесені генітальні інфекції (*Ureaplasma spp.*, HSV1,2, CMV, HPV) мали 95,3% пацієнок. Найчастіше була присутня хронічна генітальна герпетична та цитомегаловірусна інфекція. У 63,5% хворих на аденоміоз мали місце діагностичні вишкрібання порожнини матки, що може збільшувати ймовірність розвитку та прогресування аденоміозу.

Дані численних досліджень свідчать про зниження репродуктивної функції в жінок з аденоміозом. У результаті проведеного дослідження виявлено, що на первинне безпліддя страждало 37 (43,5%) пацієнок, вторинне (2,4%); вагітність закінчилася пологами в 46 (54,1%), причому у 28 (60,9%) під час пологів виявлялися різні оперативні втручання; штучні аборти зроблено 59 (69,4%) жінкам. Дані, що отримали, можуть свідчити про

те, що пацієнтки з аденоміозом реалізують репродуктивну функцію до прогресування захворювання.

Встановлено високу частоту соматичних захворювань у жінок з аденоміозом. Частота перенесених раніше дитячих інфекцій склала 80%, більшість пацієнток відзначали часті респіраторні захворювання (67,0%), захворювання ШКТ (50,6%), сечових шляхів (30,6%), ендокринна патологія (ожиріння) – 45,9%. Ці особливості загальної захворюваності можуть свідчити про те, що аденоміоз, імовірно, розвивається в жінок із вродженим чи набутим ослабленням імунітету.

У хворих на аденоміоз в клінічній картині переважали дисменорея (48,2%), перименопаузальні кров'янисті виділення (27,1%). Оцінка больового індексу за шкалою ВАШ відповідала середньому ступеню тяжкості болю ($5,0 \pm 1,0$ балів).

При вивченні тривалості захворювання на аденоміоз (з моменту появи перших клінічних симптомів до постановки діагнозу) виявлено, що цей період склав у середньому $2,6 \pm 0,4$ років.

Таким чином, у результаті проведеного аналізу клініко-анамнестичних даних були виявлені характерні особливості анамнезу, клінічних симптомів, менструальної та репродуктивної функцій, соматичних захворювань у хворих на аденоміоз.

При дослідженні гормонального профілю пацієнток з аденоміозом можна зробити висновок, що аденоміоз перебігає на тлі функціонального дисбалансу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи зі зміною фізіологічного ритму секреції та вмісту в крові гонадотропних та стероїдних гормонів. Однак, незважаючи на наявність відхилень у секреції гормонів, у більшості пацієнток з аденоміозом зберігався двофазний менструальний цикл, ознаки овуляції (за даними тестів функціональної діагностики та ультразвукового моніторингу фолікулогенезу). Дані, що отримали, підтверджують відомий постулат, що гормональний дисбаланс не є єдиною причиною розвитку захворювання.

Верифікацію діагнозу «аденоміоз» проведено інструментальними дослідженнями, у ході яких виявлено наявність ультразвукових ознак аденоміозу. Так, у 82,4% пацієток відзначалася неоднорідність структури межі «ендометрії – міометрії», у всіх пацієток візуалізувалася «перехідна зона» більше 5 мм, у 25,9% визначалися дрібнокістозні та трубчасті анехогенні структури в міометрії та «перехідній зоні». Доплерометрично у всіх пацієток основної групи виявлено низькорезистентний кровотік у маткових артеріях і судинах міометрію, що статистично значимо відрізняється від значень у контрольній групі ($p < 0,05$), це свідчить про зменшення інтенсивності артеріального кровообігу в матці пацієток з аденоміозом. Дані УЗД підтверджувалися результатами МРТ – діагностики.

Результати гістероскопії були відносно малоінформативними, оскільки гістероскопічним критерієм, виявленим у пацієток з аденоміозом, був у 37,6% – відкриті кровоточиві «вічка», що неспецифічно та недостатньо для верифікації діагнозу. Гістологічно переважав ендометрій у стадії проліферації (97,6%).

Проведене цитологічне дослідження екто-ендоцервіксу виявило у 85,9% пацієток запальний тип цитограми, який характеризувався наявністю підвищеної кількості активних нейтрофільних лейкоцитів та переважно змішаною флорою. У 28,2% хворих на аденоміоз виявлено непрямі ознаки вірусного ураження епітелію. Виявлені зміни, імовірно, підтверджують цитопатичний вплив вірусів на ендометрій та формування ендометріальної дисфункції.

За даними літератури щодо патогенезу аденоміозу, розглядається можлива ініціююча роль внутрішньоматкової інфекції, що викликає активацію прозапальних шляхів та вродженого імунітету, а також бере участь в організмі жінки у формуванні аутоімунних порушень. На цей час відомо, що віруси та різні бактерії можуть відігравати роль у розвитку ендометріозу, стимулюючи проліферацію або інгібуючи клітинний кровотік [144, 154, 176, 199]. У 83,5% хворих на аденоміоз переважав II – III ступінь

чистоти піхви з «проміжним» типом біоценозу (43,5%), який характеризувався зниженим умістом лактобактерій, наявністю різних видів морфотипів грампозитивних і грамнегативних паличок і коків, та «дисбіозом» (42,3%), коли переважає змішана бактеріальна мікрофлора.

Мікробіологічні дослідження цервікального слизу показали наявність у всіх обстежених жінок дисбіозу, який проявлявся значним зниженням лактобактерій або їх відсутністю та підвищенням вмісту умовно патогенних мікробів у кількості 10^2 - 10^4 КУО/мл.

Проведені дослідження показали, що у 29,4% пацієток основної групи було виявлено мікст-інфекцію, це свідчить про те, що аденоміоз перебігає на тлі порушеного мікробіоценозу геніталій. Виявлені мікробні асоціації здатні призводити до змін фізико – хімічних властивостей та рН секретів уrogenітальної сфери з подальшим можливим проникненням у матку.

Особливу увагу приділено виявленню вірусних контамінацій (HSV1,2 та CMV) цервікального слизу й ендометрію у хворих на аденоміоз як найбільш поширених збудників генітальних інфекцій та їх асоціацій з бактеріальними агентами.

Результати досліджень показали наявність у 9 (10,6%) з 85 пацієток основної групи ДНК HSV1,2 у цервікальному слизу та ендометрії. У цервікальному слизу ДНК HSV1,2 виявлялося у 6 (7,1%) хворих, в ендометрії у 3 (3,5%) хворих. ДНК HSV1,2 ізольовано виявлялося в 4 (44,4%) хворих (з них у цервікальному слизу – у 3 (33,3%), в ендометрії – у 1 (11,1%). У 5 (55,6%) хворих ДНК HSV1,2 була ідентифікована в комбінації та в цервікальному слизу та в ендометрії. У 8 (9,4%) з 85 хворих на аденоміоз ідентифіковано ДНК CMV у цервікальному слизу та ендометрії. У цервікальному слизу ДНК CMV виявлялася в 7 (8,2%) хворих, в ендометрії – у 1 (1,2%). ДНК CMV ізольовано в цервікальному слизу виявлялася у 3 (37,5%) хворих, в ендометрії ізольовано ДНК CMV не виявлено. У 5 (62,5%) хворих ДНК CMV була ідентифікована й у цервікальному слизу та в ендометрії.

Серед жінок контрольної групи віруси у виділеннях цервікального каналу виявлено у 2(6,7%) – HSV1,2 у 3(10,0%) CMV; в ендометрії віруси не виявлено, як було показано раніше – переважала анаеробна флора. Хворі на аденоміоз з активною фазою хронічної HSV1,2 та CMV інфекції були виключені з дослідження, їм проводився курс протівірусної терапії.

Усім хворим проведено дослідження на наявність специфічних до CMV, HSV1,2 антитіл – імуноглобулінів IgM, IgG, які сприяють обмеженню генералізації інфекції, нейтралізації вірусів, а також IgG підтримує інфекцію в латентному стані.

В основній групі хворих у 45 (52,9%) визначалися високі концентрації специфічних імуноглобулінів (IgM HSV1,2 та IgG HSV1,2). Рівень IgG HSV1,2 визначався втричі вище, а рівень IgM HSV1,2 – у 1,3 раза вище, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). У 40 (47,1%) хворих визначалися IgM CMV, IgG CMV, рівень IgG CMV був у 3.2 рази вищий, а IgM у 3 рази вищий, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Відомо, що на хронічну інфекційну патологію активно реагує клітинна ланка вродженого та набутого імунітету, зміни якої забезпечують основний імунологічний протиінфекційний контроль [118].

У хворих на аденоміоз, порівняно зі здоровими жінками, виявлено підвищення активації лімфоцитів (клітин, експресуючих CD25⁺ та HLA⁺) та зниження числа CD4⁺CD25⁺-Foxp3⁺-лімфоцитів, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на аденоміоз спостерігалось посилення запальних реакцій, про що свідчить збільшення активованих лейкоцитів (CD25⁺, CD3⁺HLA – лімфоцитів). Зниження кількості CD4⁺CD25⁺-Foxp3⁺ – клітин у хворих на аденоміоз можна трактувати як виснаження та розбалансування системи регуляторних клітин. Результати досліджень указують на підвищену активацію імунних клітин та неефективність регуляції імунної системи за рахунок регуляторних захисних Т – клітин (Treg-Foxp3⁺).

Проведені дослідження гуморальної ланки імунної системи у хворих на аденоміоз, порівняно з контрольною групою, показали достовірне підвищення IgM, IgG, IgA у сироватці крові ($p < 0,05$). У хворих визначалася підвищена концентрація в сироватці крові ЦК у 1,2 раза, порівняно з показником контрольної групи.

Вивчення фагоцитарної ланки імунної системи у хворих на аденоміоз показало, що нейтрофіли та моноцити периферичної крові мають знижену функціональну активність, про що свідчать показники поглинальної спонтанної та стимульованої здатності нейтрофілів і моноцитів. Спонтанна киснева активність нейтрофілів у хворих на аденоміоз виявилася зниженою, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Стимульована киснева активність моноцитів була вищою в 1,3 раза, ніж у контрольній групі. Таким чином, фагоцитоз у хворих на аденоміоз супроводжувався пригніченням спонтанних та резервних поглинальних можливостей нейтрофілів та моноцитів на тлі інфекційної патології.

У спрямованості імунологічних реакцій організму бере безпосередню участь велика кількість гуморальних медіаторів, серед яких особливе місце посідають цитокіни. Цитокіни та ростові фактори є посередниками в міжклітинних взаємодіях. Ураховуючи факт наявності у хворих на аденоміоз локально макрофагів ($CD68^+$), які є головним джерелом підвищення прозапальних цитокінів, виявлено підвищення експресії хемокіну IL – 8 в 6,6 раза, порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Зазначений факт, можливо, сприяє збільшенню адгезії білків позаклітинного матриксу до строми ендометрію з посиленням проліферації клітин. Незначне підвищення сироваткової концентрації IL-18 свідчить про дефіцит клітин Th1-типу, депресію Т-клітинної імунної відповіді. Уміст VEGF у сироватці крові був підвищений у 6,3 разів, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Сироватковий уміст TNF α також достовірно підвищувався в 12,8 раза в основній групі ($p < 0,05$). TNF α бере участь у розвитку Th-1 типу імунної відповіді, стимулюючи продукцію прозапальних цитокінів – IL-8, IFN γ . Крім

того, TNF α посилює проліферацію клітин еутопічного ендометрію хворих на аденоміоз [146].

Концентрації IL-4, як і IL-10 у сироватці крові, були в межах нормативних значень контрольної групи. IL-4 є основним цитокином Th-2 імунної відповіді. Оскільки спектром біологічної дії зазначених інтерлейкінів є активація гуморального імунітету [138, 214, 250], можна зробити висновок, що імунологічні реакції гуморального типу, спрямовані на ліквідацію ендометріодних вогнищ, мають неповноцінний характер.

У цервікальному слизу, порівняно з контрольною групою, зростала в 1,3 раза концентрація IL-8, IL-10 – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Рівень IL-18 був достовірно підвищеним, порівняно з контрольною групою. Оскільки IL-18 стимулює утворення цитокинів Th1-типу (IFN γ , TNF α), його підвищення на локальному рівні може бути спрямоване на обмеження запального процесу. Крім того, зважаючи на стимуляцію секреції медіаторів Th1-типу, може сприяти розвитку Т-клітинної імунної відповіді. Підвищення концентрації TNF α в 1,3 раза було достовірним, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Достовірне підвищення IL-4 в 1,3 раза як фактора гуморального імунітету забезпечує протизапальний ефект, не стимулюючи клітинно-опосередкований.

Інтенсивна секреція IL-10, про що свідчить його підвищений рівень, забезпечує активацію гуморальних місцевих захисних реакцій.

У цервікальному слизу концентрація VEGF склала $228,5 \pm 25,1$ пг/мл і була достовірно вищою за контрольні значення ($173,5 \pm 16,9$ пг/мл відповідно). Зміни локальних факторів ангіогенезу в цервікальному слизу можуть сприяти активації росту судин та ектопічного ендометрію.

Таким чином, аденоміоз перебігає на тлі імунних розладів, що сприяє розвитку захворювання. Доведено наявність паракринних змін ангіогенезу при аденоміозі, які полягають у дисбалансі системних та локальних факторів у бік підвищення проангіогенних компонентів.

До завдань дослідження входило вивчення концентрації імунорегуляторних білків – компонентів вродженого імунного захисту: β -дефензину, кателіцидину (LL-37) у пацієток з аденоміозом як елементів місцевої лінії захисту епітеліальних тканин на вплив різного роду пошкоджуючих факторів.

При аналізі вмісту антимікробних пептидів у сироватці крові у хворих на аденоміоз виявлено, що рівень β -дефензину був у 1,5 разів нижчим, ніж у контрольній групі ($30,5 \pm 3,5$ нг/мл, проти $46,7 \pm 3,8$ нг/мл) ($p < 0,05$). Уміст кателіцидину також достовірно нижчий за показники контрольної групи ($16,3 \pm 1,9$ пг/мл, проти $23,4 \pm 2,0$ пг/мл відповідно) ($p < 0,05$).

Можна вважати, що зниження гуморальних компонентів вродженого імунітету на системному рівні свідчить про його недостатню активність. Це дозволяє віднести антимікробні пептиди до імунологічних діагностичних маркерів, які свідчать про порушення активації вродженого імунітету при аденоміозі.

Односпрямовані кількісні зміни зазначених білків були і в цервікальному слизу. Так, рівень вмісту β -дефензину був знижений в 1,2 раза, кателіцидину в 1,4 раза, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про загальні молекулярні механізми модифікації їх активності як на системному, так і локальному рівні.

Аналізуючи отримані дані, необхідно зазначити, що в жінок з аденоміозом у слизу цервікального каналу спостерігається підвищення концентрації цитокінів, стимулюючих гуморальні імунні захисні реакції, а також пригнічення продукції пускових цитокінів, необхідних для розвитку клітинно-опосередкованої імунної відповіді. З одного боку антимікробні пептиди, знижуючись у сироватці крові та більшою мірою локально (у цервікальному слизу), свідчать про погіршення місцевого імунітету, а накопичення прозапальних цитокінів сприяє проліферації. Цілком імовірно, що ці імунні зміни через механізм епітеліально-мезенхімального переходу

стимулюють міграцію клітин ендометрію до міометрія, цьому також може сприяти ендокринний дисбаланс.

Оскільки аденоміоз супроводжується зміною антимікробного та цитокинового профілю системно (у сироватці крові) та локально (у цервікальному слизу) то величини цих маркерів активності мукозального імунітету можуть мати прогностичне значення для визначення ризику прогресивного перебігу аденоміозу.

Морфологічні зміни в групі хворих на аденоміоз характеризуються статистично значуще збільшеним рівнем васкуляризації ектопічного ендометрію та базального шару слизової оболонки матки, порівняно з відповідними показниками групи контролю. Цей факт можна розцінити, як важливе значення ролі підвищеного ангиогенезу в патогенезі аденоміозу [112, 113]. У сучасній літературі є відомості, що VEGF сприяє прогресуванню аденоміозу матки та може сильніше активуватися в стромальному компоненті міометрія, ніж в ендометрії (еутопічному або ектопічному), що сприяє прогресуванню цієї патології [159].

Зростання кількості клітин, які експресують Ki-67, в ектопічному та еутопічному ендометрії групи хворих на аденоміоз, на нашу думку, може бути пов'язано з наявністю й активністю імунних клітин.

Виявлені особливості кількісної характеристики клітин, експресуючих маркер CD68,⁺ указують на їх достовірно високий рівень в осередках аденоміозу, порівняно з контрольною групою. За даними низки авторів, вплив CD 68⁺ може сприяти виникненню та підтримці захворювання [212, 233]. Окрім цього, макрофаги відіграють ключову роль у зростанні, васкуляризації та нейрогенезі уражень, а також спричиняють біль [21, 121].

Значний рівень CD68⁺ (панмакрофаги, M1) в еутопічному ендометрії у групі хворих на аденоміоз можна пояснити тим, що вони беруть участь в усуненні бактерій, деяких органел і зароджуваних неопластичних клітин. Показники кількості CD 163⁺ (M2) у групі хворих на аденоміоз у ділянках еу- та ектопічного ендометрію також значно вище контрольних значень. Окрім

цього, рівень M1 є вищим за рівень M2 в групі з аденоміозом. Цей факт є проявом прозапальних змін.

Беручи до уваги, що в патогенезі аденоміозу імунні розлади є факторами, що сприяють розвитку захворювання та його персистуванню, ми вважаємо, що застосування імунокоригуючих засобів у комплексній терапії хворих на аденоміоз є патогенетично обґрунтованим. Проведено оцінку ефективності комплексного (імунокоригуючого та гормонального лікування), порівняно з традиційним лікуванням.

Загальним для всіх пацієнток було лікування аденоміозу згідно Наказу МОЗ України № 319 від 06.04 2016 р.

Комплексний патогенетичний підхід полягав у тому, що на тлі традиційного лікування прогестагенами, хворим призначали імуностимулюючий препарат (регуляторні пептиди, одержані з плацентарної тканини великої рогатої худоби) внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула через день). Курс лікування 10 ін'єкцій. Препарат має імуотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок та крові, посилює протизапальну дію цитокінів, впливає на регуляторну активність лімфоцитів, зменшує прояв імунозалежного запалення, а також інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів. Одночасно з метою пригнічення реактивації вірусної інфекції призначали індуктор синтезу ендогенних інтерферонів підшкірно 1 мг через добу, 3 ін'єкції на курс лікування. Препарат високо ефективний щодо вірусів герпесу I та II типів, стимулює розпізнавання та лізис дефектних клітин цитотоксичними лімфоцитами.

Для порівняння ефективності традиційного та комплексного лікування в динаміці проводилася оцінка клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних та імунологічних показників.

Проведене дослідження показало, що після комплексного лікування відбувається більш швидке та суттєве зниження больового синдрому в дні менструації, порівняно з традиційним лікуванням. Так, через 3 місяці від

початку комплексного лікування в пацієнок незначні болі за шкалою ВАШ були відзначені у 88,9%, больовий індекс склав $2,9 \pm 0,4$ бали, через 6 місяців лікування в цих пацієнок болі були відсутні (за ВАШ – $1,3 \pm 0,2$ бали). Таким чином, при проведенні комплексного лікування відзначався більш ранній клінічний ефект та стабільний протягом усього терміну спостереження. У групі хворих, що лікувалися традиційно, через 3 місяці, больовий індекс склав $3,8 \pm 0,8$ балів, через 6 місяців – $2,8 \pm 0,3$ бала.

У процесі терапії виявлено статистично значуще зменшення товщини «перехідної зони» через 3 та 6 місяців у групах хворих, що лікувалися традиційно та комплексно, порівняно з результатами до лікування. Статистично значуще підвищення IR у маткових артеріях та судинах міометрію було виявлено в пацієнок обох груп через 6 місяців лікування, порівняно з даними до лікування. У групі хворих, що лікувалися комплексно, відзначалося достовірне підвищення IR через 3 місяці лікування.

Нормалізація менструальної функції відбувалася через 3 місяці від початку комплексного лікування, через 6 місяців порушення менструального циклу відзначалися в 4 (8,9%) хворих. У хворих, що лікувалися традиційно, через 3 місяці відновлення менструальної функції спостерігалось в 65%, через 6 місяців у 82,5% хворих.

Комплексне лікування призводить до більш раннього відновлення репродуктивної функції. У 24,4% хворих, які отримували комплексну терапію, вагітність настала протягом року після лікування, при проведенні традиційного лікування – у 12,5% хворих.

У пацієнок, що лікувалися комплексно, у 43 (95,5%) рецидиви були відсутні протягом 1-1,5 року спостереження, у 29 (72,5%) пацієнок, які отримували традиційне лікування.

Позитивна динаміка клінічного перебігу підтверджувалася поліпшенням гормонального та імунологічного гомеостазу.

У результаті проведеного традиційного та комплексного лікування відбувається нормалізація гормонального фону вже через 3 місяці після

лікування. Тенденція до підвищення прогестерону при проведенні комплексного лікування, імовірно, пов'язана не тільки із застосуванням прогестагену, а й із впливом імунокоригуючої терапії на прозапальні цитокіни.

Динаміка рівня специфічних до HSV1,2, CMV антитіл у сироватці крові хворих на аденоміоз до і після лікування виглядала таким чином. До лікування виявлено підвищення рівня специфічних IgM, IgG к HSV1,2, CMV ($p < 0,05$). Рівень IgM HSV1,2 до лікування становив $0,28 \pm 0,02$, після комплексного лікування знизився в 1,4 раза і склав $0,20 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Після традиційного лікування рівень IgM HSV1,2 не досяг контрольних значень і склав $0,27 \pm 0,02$ ($p > 0,05$). Рівень IgG HSV1,2 у хворих до лікування був достовірно підвищений у 3,0 разів ($8,23 \pm 0,8$), порівняно з контролем. Після комплексного лікування його рівень знизився і досяг контрольних значень ($2,84 \pm 0,4$), після традиційного лікування показник не змінився, порівняно з показником до лікування ($8,11 \pm 0,7$).

Рівень IgM CMV до лікування становив $0,09 \pm 0,009$ ($p < 0,05$), після традиційного лікування показник не змінився щодо показника до лікування. У результаті комплексного лікування концентрація IgM CMV відповідала показнику контрольної групи та склала ($0,03 \pm 0,004$), у 3 рази знизившись порівняно з показниками до лікування. IgG CMV у хворих на аденоміоз до лікування також був достовірно підвищеним ($0,16 \pm 0,03$), порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Після комплексного лікування рівень його знизився і досяг контрольних значень ($0,06 \pm 0,009$ $p < 0,05$). У результаті традиційного лікування рівень IgG CMV залишався підвищеним, порівняно з контрольною групою ($0,15 \pm 0,02$, $p > 0,05$).

Таким чином, застосування комплексного лікування у хворих на аденоміоз призвело до значного зниження специфічних імуноглобулінів M та G до HSV1,2 та CMV.

Результати, які отримали, показали, що підвищена активація клітин експресуючих CD25⁺ и HLA⁺ лімфоцитів унаслідок комплексного лікування

знизилися: у 1,6 раза знизилися частка лімфоцитів, експресуючих CD25⁺ ($p < 0,05$), в 1,3 раза HLA⁺ ($p < 0,05$), а також збільшилося в 1,3 раза число CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів ($p < 0,05$). Зниження рівнів специфічних імуноглобулінів M та G до HSV1,2 та CMV за результатами імуноферментного аналізу корелювало зі зменшенням активованих клітин CD3⁺HLA⁺ лімфоцитів та зниженням активності аутоімунних реакцій, на що вказувало достовірне підвищення регуляторних CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів. У групі хворих, що лікувалися традиційно, показники CD25⁺ та CD3⁺HLA⁺ залишалися підвищеними, відрізняючись від аналогічних показників контрольної групи. Підвищення регуляторних CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лімфоцитів було недостовірним, що вказує на недостатній вплив традиційної терапії на імунний гомеостаз хворих.

Рівні імуноглобулінів IgM, IgG, IgA у периферичній крові внаслідок комплексного лікування знизилися та відповідали контрольним значенням. Унаслідок традиційного лікування рівні імуноглобулінів IgM, IgG, IgA також знижувалися, але недостовірно, порівняно з показниками до лікування. У результаті традиційного та комплексного лікування рівень ЦІК знизився в 1,1-1,2 раза ($p < 0,05$).

При оцінці показників функціональної активності нейтрофілів та моноцитів у хворих на аденоміоз, що лікувалися комплексно, виявлено нормалізацію показників фагоцитарної та кисневої активності нейтрофілів та моноцитів у периферичній крові. У групі хворих, що лікувалися традиційно, змін у порівнянні з показниками до лікування не виявлено ($p > 0,05$), крім спонтанної кисневої активності нейтрофілів та стимульованої кисневої активності моноцитів, які змінювалися порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

У пацієток з аденоміозом під впливом як комплексного, так і традиційного лікування рівні прозапальних цитокінів у сироватці крові (IL-8, IL-18, TNF α) статистично значуще знижувалися відносно параметрів до лікування ($p < 0,05$).

Під впливом комплексного лікування рівень IL-8 знизився у 5,8 раза, IL-18 – у 1,1 раза, TNF α – у 13,5 раза. У групі хворих, які отримували традиційне лікування, ці показники знизилися відповідно у 3,6; 1,1 і 6,3 раза.

У сироватці крові рівень IFN γ до лікування був достовірно підвищеним ($3,23 \pm 0,6$ пг/мл), порівняно з контрольною групою ($2,01 \pm 0,32$ пг/мл), після комплексного лікування він знизився в 1,4 раза, склавши $2,25 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,05$), порівняно з даними до лікування.

Аналіз динаміки рівня судинно-ендотеліального фактора в сироватці крові в результаті лікування показав статистично значуще зменшення рівня VEGF в обох групах. У хворих, які отримували комплексне лікування, цей показник достовірно знизився в 4,5 рази, порівняно з показником до лікування і був у 1,4 раза нижчим за показник після традиційного лікування ($105,5 \pm 11,2$ пг/мл – у групі хворих, які отримували комплексне лікування; $147,6 \pm 18,4$ пг/мл – при традиційному лікуванні, $74,8 \pm 8,9$ – у контрольній групі; $p < 0,05$).

Аналогічне зниження спостерігалось в цервікальному слизу. При аналізі динаміки показників експресії прозапальних цитокінів у цервікальному слизу хворих на аденоміоз під впливом як комплексної, так і традиційної терапії виявлено, що, незважаючи на достовірно значуще зниження продукції основних прозапальних цитокінів (IL-8, IL-18, TNF α), в обох групах найбільш значуще, практично наближаючись до значень контрольної групи, їх рівні знижуються на тлі комплексної терапії. Варто зазначити, що зниження IL-18 після лікування має несприятливе значення, оскільки IL-18 стимулює утворення цитокінів Th1-типу і його зниження може сприяти розвитку депресії T-клітинної імунної відповіді.

Рівень IFN γ у цервікальному слизу до лікування був достовірно підвищеним, порівняно з контрольною групою, після лікування він знизився в 1,3 раза, порівняно з даними до лікування в обох групах ($p < 0,05$). При аналізі динаміки показників рівня VEGF у цервікальному слизу виявлено статистично значуще зменшення рівня експресії VEGF у пацієнток, що

лікувалися комплексно, порівняно з показником до лікування та групою хворих, що лікувалися традиційно ($p < 0,05$).

При аналізі рівня протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) на тлі комплексної терапії спостерігається нормалізація їх рівнів, у групі хворих, які отримували традиційне лікування, показники IL-4 та IL-10 залишалися вищими за контрольні на 15%. Зміна IL-4 у цервікальному слизу, порівняно з периферичною кров'ю, була більш вираженою, що може свідчити про його інтенсивну секрецію на місцевому рівні. Спектр біологічної дії IL-10, як і IL-4, є активація гуморального імунітету [51]. Отже, локальна секреція IL-10 також забезпечує активацію місцевих гуморальних захисних реакцій.

Дані, що отримали, можна трактувати в такий спосіб. У хворих на аденоміоз функціональна активність фагоцитуючих клітин у периферичній крові знижена, а рівень прозапальних цитокінів підвищений, що свідчить про розлад у системі макрофагального захисту. На тлі проведеного комплексного лікування відбувається нормалізація цитокінового дисбалансу – зниження рівня продукції прозапальних цитокінів та VEGF, відновлюються показники місцевого імунітету, що в першу чергу визначають імунологічний нагляд за penetрацією та подальшою проліферацією аутологічного ендометрію. Позитивний вплив традиційної терапії прогестагенами пов'язаний з індукцією стану псевдодецидуалізації з наступною блокадою проліферації, а також нормалізацією активності макрофагів та опосередковано зниженням рівня прозапальних цитокінів [153,180,189]. Однак, за наявності інфекційної складової локально імуотропного ефекту прогестагену недостатньо. Комплексний імуотропний вплив, імовірно, зумовлює паралельний вплив на Treg-лімфоцити, запускаючи каскад адекватних цитокінових реакцій, запобігаючи розвитку аденоміозу.

Застосування комплексної терапії суттєво підвищує показники антимікробного захисту як у периферичній крові, так і локально – у цервікальному слизу у хворих на аденоміоз.

Так, концентрація β -дефензину в результаті комплексного лікування достовірно підвищувалася в 1,5 разів у периферичній крові, у цервікальному слизу в 1,3 раза, порівняно з показниками до лікування. LL-37 також достовірно підвищувався в 1,4 раза після лікування в периферичній крові та цервікальному слизу, порівняно з показниками до лікування. Дані, що отримали, свідчать про стимулюючий вплив комплексного лікування на природну антимікробну систему захисту, а також активацію місцевого вродженого імунітету. Накопичення антимікробних пептидів може компенсувати обмеження розвитку імунних механізмів за Th1 – типом.

У групі хворих, що лікувалися традиційно, рівні вмісту зазначених білків у сироватці крові залишалися зниженими, порівняно з показниками контрольної групи та показниками в групі хворих, що лікувалися комплексно ($p < 0,05$). Односпрямовані зміни відзначені й у цервікальному слизу.

Дані, що отримали, свідчать про недостатню активацію вроджених імунних факторів у результаті традиційного лікування.

Таким чином, у пацієток з аденоміозом до лікування відзначено недостатність мукозального імунітету у вигляді системного та локального зниження концентрації антимікробних пептидів. У результаті проведеного комбінованого лікування відзначається відновлення факторів мукозального імунітету (β -дефензину, кателіцидину (LL-37)). Імовірно, комплексне лікування сприяє придушенню місцевих патогенів (мікрофлора, герпес-віруси) та відновленню імунітету слизових оболонок.

Результати роботи підтверджують та доповнюють новими даними імунологічну концепцію розвитку аденоміозу. На підставі отриманих результатів роботи можна вважати, що оптимізованим підходом до лікування хворих на аденоміоз є застосування імунокоригуючих препаратів у комплексній терапії.

ВИСНОВКИ

1. Клініко-анамнестичними особливостями пацієнок з аденоміозом є: репродуктивний вік хворих, що склав $33,3 \pm 2,9$ років, обтяженість родовідної патології з генітального ендометріозу (37,6%). Альгодисменорея мала місце в 48,2%, порушення менструальної функції (32,9%), гінекологічною патологією, що найчастіше зустрічалася, були запальні захворювання (хронічний ендометрит, сальпінгофорит – у 92,9%), інфекції, що передаються статевим шляхом мали 95,3% пацієнок, висока частота внутрішньоматкових втручань (діагностичні вишкрібання (63,5%), наявність первинного безпліддя (43,5%), операції з приводу переривання вагітності перенесли (69,4%) пацієнок. Зазначені фактори можуть відігравати важливу роль у підтримці патологічних процесів в ендометрії. Наявність екстрагенітальної патології – часті респіраторні захворювання (67,0%), захворювання ШКТ (50,6%), ендокринопатії (ожиріння) – 45,9%. Особливості загальної захворюваності, що поєднується з вогнищами локальної інфекції, можуть сприяти порушенням імунного гомеостазу.
2. Мікробний пейзаж піхви, цервікального каналу та ендометрію у хворих на аденоміоз характеризується асоціативністю умовно-патогенних мікроорганізмів (*Streptococcus – agalactica*, *staphylococcus, aureus*, *E.colli*, *candida albicans*) з вірусами простого герпесу (HSV1,2) та цитомегаловірусу (CMV).
3. Аденоміоз протікає на фоні імунних розладів, що сприяє розвитку захворювання. Особливістю імунних реакцій у хворих на аденоміоз є підвищена активація імунних клітин ($CD25^+$, $CD3^+HLA^+$ – лімфоцитів) та неефективність регуляції імунної системи, що відображається в зниженні експресії $CD4^+CD25^-Foxp3^-$ лімфоцитів, пригніченням спонтанних та резервних поглинальних можливостей нейтрофілів та моноцитів,

гуморальна ланка імунітету перебуває в стані напруги, про що свідчить підвищення концентрації в сироватці крові IgM, IgG, IgA.

4. Для розвитку аденоміозу характерні зміни системного та локального цитокінового профілю та порушення активації вродженого імунітету. У периферичній крові збільшений рівень прозапальних цитокінів (IL-8 в 6,6 раз, TNF α в 12,8 раза), уміст VEGF підвищувався в 6,3 разів. У цервікальному слизу виявлено підвищення рівнів IL-8 в 1,3 раза, TNF α в 1,3 раза, IL-10 в 1,2 раза, IL-4 в 1,3 раза, VEGF в 1,3 раза. Відмічено зниження антимікробного захисту (β -дефензину і кателіцидину) у периферичній крові та в цервікальному слизу.
5. Комплексне патоморфологічне дослідження тканини стінки матки жінок з аденоміозом виявило підвищений рівень васкуляризації базального шару ендометрію, осередків аденоміозу та оточуючого міометрію, високий рівень проліферативної активності залозистих та стромальних клітин в осередках ектопічного ендометрію та виразну імунну інфільтрацію в осередках аденоміозу з характерними прозапальними змінами (превалювання CD68⁺ над CD163⁺).
6. Розроблено комплексне (імунокоригуюче та гормональне лікування) з урахуванням нових даних імунологічної концепції в розвитку захворювання. Оптимізований комплексний підхід до лікування хворих на аденоміоз із застосуванням імунокорегуючих препаратів приводить до більш раннього та стабільного клінічного ефекту, порівняно з традиційною гормональною терапією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на аденоміоз рекомендовано уточнювати клініко-анамнестичні фактори, особливості родовідної патології, які визначають виникнення ендометріальної дисфункції.
2. У хворих на аденоміоз необхідно проводити мікробіологічні та молекулярно-біологічні дослідження з визначенням мікробного пейзажу піхви, цервікального каналу та ендометрію, ДНК-збудників HSV1,2; CMV та дослідження специфічних IgM, IgG.
3. До імунологічного обстеження хворих на аденоміоз необхідно включати визначення показників клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету, цитокінів, концентрацію антимікробних пептидів у сироватці крові та цервікальному слизу.
4. З метою корекції порушень в імунореактивності організму додатково до базисної гормональної терапії рекомендується застосовувати імуностимулюючий препарат (що складається з регуляторних пептидів, отриманих з плацентарної тканини великої рогатої худоби) внутрішньом'язово по 2 мл через день, 10 ін'єкцій на курс лікування; з метою пригнічення реактивації вірусної інфекції – індуктор синтезу ендогенних інтерферонів підшкірно 1 мг через день, 3 ін'єкції на курс лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Багрій ММ, Діброва ВА, Пападинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Вінниця: Нова Книга; 2016. 328 с.
2. Бакун ОВ, Юзько ОМ. Генітальний ендометріоз, асоційований із безпліддя. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):33-7.
3. Барбе АМ, Бербець АМ, Барбе КМ, Юзько ОМ. Сучасні погляди на патогенез екстрагенітального ендометріозу (огляд літератури) = Modern views on the pathogenesis of extragenital endometriosis (literature review). Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;(3):13-20.
4. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Сусак КІ, Друпп ЮГ, Бала ОО. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(7):10-3.
5. Бігун РВ, Геник НІ, Крижанівська АЄ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ. Фармакологічна корекція імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів репродуктивної сфери. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(2):21-8.
6. Волошинович НС, Приймак СГ. Особливості стану мікробіоценозу органів репродуктивної системи при гіперпластичних процесах ендометрія. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):27-32.
7. Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. Пирогова МІ. 2019;23(1):148-52.
8. Гопчук ОМ, Саманів ВП. Проблема тонкого ендометрія. Нові можливості інгібіторів ФДЕ-5. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(2):47-52.
9. Запорожченко МБ, Сидоренко АВ, Волянська АГ. Клініко-морфологічні особливості аденоміозу, поєданного з лейоміомою матки, у жінок репродуктивного віку. Одеський медичний журнал. 2019;(1):38-41.

10. Колісник НВ, Омелянчик ЛО. Методи лабораторної імунології. Запоріжжя: ЗНУ; 2010. 116 с.
11. Мамчур ВИ, Левых АЭ. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(2):315-321.
12. Москаленко ВФ. Біостатистика. Київ: Книга плюс; 2009. 184 с.
13. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Дядюшка ЮВ. Аналіз факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку. Буковинський медичний вісник = Bukovinian Medical Herald. 2022;26(2):27-31.
14. Орішак ІК, Куса ОМ, Геник НІ, Макарчук ОМ, Годлевська НА. Оцінка стану мікробіоти репродуктивного тракту в пацієнок з гіперпластичними процесами ендометрію. Art of Medicine. 2022;(4):114-20.
15. Орішак ІК, Макарчук ОМ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ, Остафійчук СО. Молекулярно-біологічні маркери та сонографічні ознаки хронічної запальної реакції у пацієнок з гіперплазією ендометрію, асоційованою із генітальним ендометріозом. Вісник морської медицини. 2022;(1):71-82.
16. Орлова ЮА. До питання патогенезу деяких прозапальних та імунологічних ланок ендометріюїдної хвороби (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(4):38-43.
17. Покровенко ДА, Медведєв МВ. Алгоритм лікування зовнішнього генітального ендометріозу із застосуванням нових молекулярних маркерів = Algorithm for treatment of external genital endometriosis using new molecular markers. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;(2):106-13.
18. Попов ММ, Скляр ФІ. Фагоцитарна активність моноцитів периферичної крові у хворих на HBV-інфекцію. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(3):42-7.

19. Прудніков ПМ. Роль клініко-анамнестичних даних у розвитку аденоміозу на сучасному етапі. Здоров'є жінчини. 2017;(4):54-6.
20. Сидоренко АВ, Запорожченко МБ, Булгар АВ. Ретроспективний аналіз поширеності лейоміоми та аденоміозу у жінок репродуктивного віку з поєднаною патологією матки. Вісник морської медицини. 2021;(2):131-2.
21. Славчева ОС, Бондаренко СА, Сулаєва ОН. Роль макрофагов в розвитку болевого синдрому при аденоміозе. Український журнал медицини, біології та спорту. 2016;(2):192-5.
22. Соколенко ВЛ, Соколенко СВ. Прикладна імунологія. 2-е вид. Черкаси: ЛЕМАР-ПРОМ; 2015. 66 с.
23. Татарчук ТФ, Калугіна ЛВ, Данилова АО, Павлова КС. Комплексний підхід до лікування болевого синдрому при аденоміозі. Репродуктивна ендокринологія = Reproductive endocrinology. 2021;(3):53-60.
24. Толстанова ГО. Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(2):66-72.
25. Хасхачих ДА, Потапов ВО, Молекулярні механізми резистентності гіперплазії ендометрія до терапії гестагенами на основі дослідження експресії рецепторів до естрогенів, прогестерону та паракринних маркерів клітинної взаємодії. Медичні перспективи. 2022;27(4):123-35.
26. Чумак АА. Молекулярно-генетичні дослідження в лабораторній діагностиці на сучасному етапі. Лабораторна діагностика. 2009;(1):3-11.
27. Юзько ОМ, Тофан БЮ. Прогнозування настання вагітності при лікуванні ендометріоз-асоційованого безпліддя. Клінічна та експериментальна патологія = Clinical & experimental pathology. 2022;21(2):65-9.
28. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія (огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(4):57-64.

29. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1609-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035. PMID: 19931076.
30. Ahn SH, Edwards AK, Singh SS, Young SL, Lessey BA, Tayade C. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. *J Immunol*. 2015 Sep 15;195(6):2591-600. doi: 10.4049/jimmunol.1501138. PMID: 26259585; PMCID: PMC4561197.
31. Antsiferova Y, Sotnikova N, Parfenyuk E. Different effects of the immunomodulatory drug GMDP immobilized onto aminopropyl modified and unmodified mesoporous silica nanoparticles upon peritoneal macrophages of women with endometriosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:924362. doi: 10.1155/2013/924362. PMID: 24455738; PMCID: PMC3884600.
32. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 19;19(6):1801. doi: 10.3390/ijms19061801. PMID: 29921749; PMCID: PMC6032107.
33. Bacci M, Capobianco A, Monno A, Cottone L, Di Puppo F, Camisa B, Mariani M, Brignole C, Ponzoni M, Ferrari S, Panina-Bordignon P, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol*. 2009 Aug;175(2):547-56. doi: 10.2353/ajpath.2009.081011. PMID: 19574425; PMCID: PMC2716955.
34. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017 Sep;103:45-53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025. PMID: 28778332.
35. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018 Mar 2;9:208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208. PMID: 29552006; PMCID: PMC5840171.

36. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82 Suppl 3:1091-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.065. PMID: 15474079.
37. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):572-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.044. PMID: 22819188.
38. Bersinger NA, Dechaud H, McKinnon B, Mueller MD. Analysis of cytokines in the peritoneal fluid of endometriosis patients as a function of the menstrual cycle stage using the Bio-Plex® platform. *Arch Physiol Biochem*. 2012 Oct;118(4):210-8. doi: 10.3109/13813455.2012.687003. PMID: 22632541.
39. Beste MT, Pfäffle-Doyle N, Prentice EA, Morris SN, Lauffenburger DA, Isaacson KB, Griffith LG. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Sci Transl Med*. 2014 Feb 5;6(222):222ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3007988. PMID: 24500404; PMCID: PMC4118592.
40. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 Mar;112(5):583-93. doi: 10.1016/0002-9378(72)90781-8. PMID: 5059589.
41. Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res*. 2011 Jun;133(6):581-93. PMID: 21727656; PMCID: PMC3135985.
42. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*. 2010 Mar;25(3):569-74. doi: 10.1093/humrep/dep474. PMID: 20085913.
43. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Brosens J. Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Dec;15(6):519-22. doi: 10.1097/00001703-200312000-00011. PMID: 14624220.
44. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, Viscidi RP, Burke AE, Ravel J, Gravitt PE. Association between the vaginal

microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014 May;21(5):450-8. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a4690b. PMID: 24080849; PMCID: PMC3994184.

45. Brubaker L, Wolfe AJ. The new world of the urinary microbiota in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Nov;213(5):644-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.032. PMID: 26003055; PMCID: PMC4876712

46. Brunelli R, Papi M, Arcovito G, Bompiani A, Castagnola M, Parasassi T, Sampaolese B, Vincenzoni F, De Spirito M. Globular structure of human ovulatory cervical mucus. *FASEB J*. 2007 Dec;21(14):3872-6. doi: 10.1096/fj.07-8189com. PMID: 17606809

47. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2013 Nov;13(11):790-801. doi: 10.1038/nri3535. PMID: 24096337; PMCID: PMC4194195

48. Calippe B, Douin-Echinard V, Delpy L, Laffargue M, Lélou K, Krust A, Pipy B, Bayard F, Arnal JF, Guéry JC, Gourdy P. 17Beta-estradiol promotes TLR4-triggered proinflammatory mediator production through direct estrogen receptor alpha signaling in macrophages in vivo. *J Immunol*. 2010 Jul 15;185(2):1169-76. doi: 10.4049/jimmunol.0902383. PMID: 20554954.

49. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):35-46. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.10.003. PMID: 22116070. (187*ИИ)

50. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol*. 2013 Jan 28;4:9. doi: 10.3389/fimmu.2013.00009. PMID: 23372570; PMCID: PMC3556586.

51. Carrarelli P, Yen CF, Arcuri F, Funghi L, Tosti C, Wang TH, Huang JS, Petraglia F. Myostatin, follistatin and activin type II receptors are highly expressed in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):744-52.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.032. PMID: 26086422.

52. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*.

2017 Mar;107(3):533-536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003. PMID: 28162779.

53. Cassado Ados A, D'Império Lima MR, Bortoluci KR. Revisiting mouse peritoneal macrophages: heterogeneity, development, and function. *Front Immunol.* 2015 May 19;6:225. doi: 10.3389/fimmu.2015.00225. PMID: 26042120; PMCID: PMC4437037.

54. Cetin C, Serdaroglu H, Tuzlali S. The importance of endometrial nerve fibers and macrophage cell count in the diagnosis of endometriosis. *Iran J Reprod Med.* 2013 May;11(5):405-14. PMID: 24639773; PMCID: PMC3941416.

55. Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2014 Aug 13;6(3):1670-90. doi: 10.3390/cancers6031670. PMID: 25125485; PMCID: PMC4190561.

56. Chantler I, Mitchell D, Fuller A. Actigraphy quantifies reduced voluntary physical activity in women with primary dysmenorrhea. *J Pain.* 2009 Jan;10(1):38-46. doi: 10.1016/j.jpain.2008.07.002. PMID: 18722817.

57. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Nov;15(11):666-682. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z. PMID: 31488888.

58. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, Goffinet F, de Ziegler D. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2011 Aug;26(8):2028-35. doi: 10.1093/humrep/der156. PMID: 21642638.

59. Chase D, Goulder A, Zenhausern F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol.* 2015 Jul;138(1):190-200. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.036. PMID: 25957158.

60. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y,

Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0. PMID: 29042534; PMCID: PMC5645390.

61. Chen SQ, Li JB, Jiang HY, Yuan L, Niu G, Yao SZ. Expression of human β -defensin-2 in the eutopic and ectopic endometrial tissues in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Jun;287(6):1151-7. doi: 10.1007/s00404-012-2686-7. PMID: 23269356.

62. Chen YZ, Wang JH, Yan J, Liang Y, Zhang XF, Zhou F. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in the ectopic endometrium of adenomyosis does not correlate with serum estradiol and progesterone levels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Feb;173:88-93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.11.025. PMID: 24365097.

63. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012 Mar 13;13(4):260-70. doi: 10.1038/nrg3182. PMID: 22411464; PMCID: PMC3418802.

64. Cho S, Choi YS, Jeon YE, Im KJ, Choi YM, Yim SY, Kim H, Seo SK, Lee BS. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. *Microvasc Res*. 2012 Mar;83(2):237-42. doi: 10.1016/j.mvr.2011.12.004. PMID: 22230112.

65. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014 May;21(5):640-7. doi: 10.1177/1933719113508817. PMID: 24177713; PMCID: PMC3984485.

66. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 1999 Aug;60(2):489-96. PMID: 10465224.

67. Cohen I, Beyth Y, Shapira J, Tepper R, Fishman A, Cordoba M, Bernheim J, Yigael D, Altaras MM. High frequency of adenomyosis in

postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(3):200-5. doi: 10.1159/000291520. PMID: 9359649.

68. Cominelli A, Gaide Chevronnay HP, Lemoine P, Courtoy PJ, Marbaix E, Henriët P. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod.* 2014 Aug;20(8):767-75. doi: 10.1093/molehr/gau034. PMID: 24810263.

69. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1255-62. doi: 10.1126/science.1224203. PMID: 22674335; PMCID: PMC4208626.

70. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008 Oct;90(4):911-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.067. PMID: 18929049; PMCID: PMC4086418.

71. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Dec;55(6):701-10. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01432.x. PMID: 11895208.

72. da Silva CM, Vilaça Belo A, Passos Andrade S, Peixoto Campos P, Cristina França Ferreira M, Lopes da Silva-Filho A, Mendonça Carneiro M. Identification of local angiogenic and inflammatory markers in the menstrual blood of women with endometriosis. *Biomed Pharmacother.* 2014 Sep;68(7):899-904. doi: 10.1016/j.biopha.2014.08.005. PMID: 25218120.

73. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry.* – Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.

74. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006 Aug;108(2):428-41. doi: 10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c. PMID: 16880317.

75. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014 Oct;276(4):311-35. doi: 10.1111/joim.12239. PMID: 24661570.
76. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jan;63(1):17-21. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00792.x. PMID: 20059465; PMCID: PMC3025807.
77. Dickinson RE, Duncan WC. The SLIT-ROBO pathway: a regulator of cell function with implications for the reproductive system. *Reproduction*. 2010 Apr;139(4):697-704. doi: 10.1530/REP-10-0017. PMID: 20100881; PMCID: PMC2971463.
78. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481-504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238. PMID: 26527186; PMCID: PMC4751994.
79. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014 May 15;509(7500):357-60. doi: 10.1038/nature13178. PMID: 24739969; PMCID: PMC4139711.
80. Ding X, Wang L, Ren Y, Zheng W. Detection of mitochondrial biomarkers in eutopic endometria of endometriosis using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2528-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.054. PMID: 20627238.
81. DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015 Sep;126(3):617-627. doi: 10.1097/AOG.0000000000000964. PMID: 26181088; PMCID: PMC4545413.
82. Duan J, Liu X, Wang H, Guo SW. The M2a macrophage subset may be critically involved in the fibrogenesis of endometriosis in mice. *Reprod Biomed Online*. 2018 Sep;37(3):254-268. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.05.017. PMID: 30314882.

83. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.* 2010 Sep;3(5):450-60. doi: 10.1038/mi.2010.20. PMID: 20445502.
84. Elchaninov AV, Fatkhudinov TK, Vishnyakova PA, Lokhonina AV, Sukhikh GT. Phenotypical and Functional Polymorphism of Liver Resident Macrophages. *Cells.* 2019 Sep 5;8(9):1032. doi: 10.3390/cells8091032. PMID: 31491903; PMCID: PMC6769646.
85. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2010; Fauser BC, Diedrich K, Bouchard P, Domínguez F, Matzuk M, Franks S, Hamamah S, Simón C, Devroey P, Ezcurra D, Howles CM. Contemporary genetic technologies and female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):829-47. doi: 10.1093/humupd/dmr033. PMID: 21896560; PMCID: PMC3191938.
86. Fan YY, Chen HY, Chen W, Liu YN, Fu Y, Wang LN. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):507-512. doi: 10.1080/09513590.2017.1409717. PMID: 29308924.
87. Fang RL, Chen LX, Shu WS, Yao SZ, Wang SW, Chen YQ. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res.* 2016 Mar 15;8(3):1581-92. PMID: 27186283; PMCID: PMC4859642.
88. Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *J Clin Periodontol.* 2010 Mar;37(3):220-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01516.x. PMID: 20070862.
89. Forster R, Sarginson A, Velichkova A, Hogg C, Dorning A, Horne AW, Saunders PTK, Greaves E. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J.* 2019 Oct;33(10):11210-11222. doi: 10.1096/fj.201900797R. PMID: 31291762; PMCID: PMC6766660.

90. Franasiak JM, Scott RT. Endometrial microbiome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Jun;29(3):146-152. doi: 10.1097/GCO.0000000000000357. PMID: 28266933.
91. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jan;33(1):129-36. doi: 10.1007/s10815-015-0614-z. PMID: 26547201; PMCID: PMC4717132.
92. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, Koenig SS, Fu L, Ma ZS, Zhou X, Abdo Z, Forney LJ, Ravel J. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012 May 2;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605. PMID: 22553250; PMCID: PMC3722878.
93. Gallo RL, Nizet V. Endogenous production of antimicrobial peptides in innate immunity and human disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003 Sep;3(5):402-9. doi: 10.1007/s11882-003-0074-x. PMID: 12906776.
94. Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers*. 2013 Oct 1;1(4):e24997. doi: 10.4161/tisb.24997. PMID: 24665407; PMCID: PMC3783221.
95. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003 Sep;3(9):710-20. doi: 10.1038/nri1180. PMID: 12949495.
96. García JR, Jaumann F, Schulz S, Krause A, Rodríguez-Jiménez J, Forssmann U, Adermann K, Klüver E, Vogelmeier C, Becker D, Hedrich R, Forssmann WG, Bals R. Identification of a novel, multifunctional beta-defensin (human beta-defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of *Xenopus* oocytes and the induction of macrophage chemoattraction. *Cell Tissue Res*. 2001 Nov;306(2):257-64. doi: 10.1007/s004410100433. PMID: 11702237.
97. García-Gómez E, Vázquez-Martínez ER, Reyes-Mayoral C, Cruz-Orozco OP, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Regulation of Inflammation Pathways

and Inflammation by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 29;10:935. doi: 10.3389/fendo.2019.00935. PMID: 32063886; PMCID: PMC7000463.

98. Gargett CE, Healy DL. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2011 Jan;4(1):49-52. PMID: 21772741; PMCID: PMC3136070.

99. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016 Mar-Apr;22(2):137-63. doi: 10.1093/humupd/dmv051. PMID: 26552890; PMCID: PMC4755439.

100. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod*. 2009 Jun;80(6):1136-45. doi: 10.1095/biolreprod.108.075226. PMID: 19228591; PMCID: PMC2849811.

101. Gibran L, Maranhão RC, Abrão MS, Baracat EC, Podgaec S. Could statins constitute a novel treatment for endometriosis? Systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Aug;179:153-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.028. PMID: 24965997.

102. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1500-7. doi: 10.1056/NEJM200005183422007. PMID: 10816189.

103. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006. PMID: 29566850.

104. Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, Facchinetti F, McKinnon BD. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Sep;33(9):712-715. doi: 10.1080/09513590.2017.1314458. PMID: 28412861.

105. Greaves E, Temp J, Esnal-Zufiurre A, Mechsner S, Horne AW, Saunders PT. Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis. *Am J Pathol.* 2015 Aug;185(8):2286-97. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.012. PMID: 26073038; PMCID: PMC4530129.
106. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril.* 2014 Feb;101(2):472-87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025. PMID: 24289992.
107. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, Nisenblat V. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 20;4(4):CD012165. doi: 10.1002/14651858.CD012165. PMID: 27094925; PMCID: PMC6953323.
108. Gupta S, Bhatia G, Sharma A, Saxena S. Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018 May-Aug;22(2):239-244. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_113_16. PMID: 30158778; PMCID: PMC6097362.
109. Han AR, Lee TH, Kim S, Lee HY. Risk factors and biomarkers for the recurrence of ovarian endometrioma: about the immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa B. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Jan;33(1):70-74. doi: 10.1080/09513590.2016.1205580. PMID: 27452080. (256*Жигал)
110. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem.* 2001 Feb 23;276(8):5707-13. doi: 10.1074/jbc.M008557200. PMID: 11085990.
111. Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004 Apr;17(2):75-9. doi: 10.1016/j.jpag.2004.01.002. PMID: 15050982.
112. Harmsen MJ, Arduç A, Bleeker MCG, Juffermans LJM, Griffioen AW, Jordanova ES, Huirne JAF. Increased Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Adenomyosis Visualized by Multiplex Immunohistochemistry. *Int J Mol Sci.*

2022 Jul 29;23(15):8434. doi: 10.3390/ijms23158434. PMID: 35955568; PMCID: PMC9369277.

113. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11;25(5):647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024. PMID: 31504506; PMCID: PMC6737562

114. Hatok J, Zubor P, Galo S, Kirschnerova R, Dobrota D, Danko J, Racay P. Endometrial aromatase mRNA as a possible screening tool for advanced endometriosis and adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2011 May;27(5):331-6. doi: 10.3109/09513590.2010.491925. PMID: 20553220.

115. Hazlett L, Wu M. Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res*. 2011 Jan;343(1):175-88. doi: 10.1007/s00441-010-1022-4. PMID: 20730446.

116. Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):1033-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.059. PMID: 16213868.

117. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jan;93(1):20-31. doi: 10.1111/aogs.12255. PMID: 24011403.

118. Heldwein EE. Up close with herpesviruses. *Science*. 2018 Apr 6;360(6384):34-35. doi: 10.1126/science.aat3990. PMID: 29622644.

119. Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, Hasselquist MB, Hanssen PW, Eschenbach DA, Holmes KK. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Aug;175(2):435-41. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70158-8. PMID: 8765265.

120. Hillier SL, Rabe LK, Meyn L, Macio I, Trucco G, Amortegui A, et al. O05.6 Endometrial *Gardnerella Vaginalis* and *Atopobium Vaginae* Are Associated with Histologic Endometritis Among Women with Clinically Diagnosed Pelvic

Inflammatory Disease (PID). *Sex Transm Infect* [Internet]. 2013;89(Suppl 1):A36-A36. Available from: https://sti.bmj.com/content/89/Suppl_1/A36. doi: 10.1136/sextrans-2013-051184.0112.

121. Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 23;11:7. doi: 10.3389/fendo.2020.00007. PMID: 32038499; PMCID: PMC6989423.

122. Holness CL, Simmons DL. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood*. 1993 Mar 15;81(6):1607-13. PMID: 7680921.

123. Holt J, editor. *Bergey's manual of Determinative Bacteriology*. Mir; 1997. 2 vol.

124. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1268-73. doi: 10.1126/science.1223490. PMID: 22674334; PMCID: PMC4420145.

125. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014 Dec;34(4):747-61. doi: 10.1016/j.cll.2014.08.006. PMID: 25439274; PMCID: PMC4254509.

126. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*. 2018 Sep 27;18(10):3249. doi: 10.3390/s18103249. PMID: 30262739; PMCID: PMC6211011.

127. Huang M, Li X, Guo P, Yu Z, Xu Y, Wei Z. The abnormal expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Jan 3;15(1):1. doi: 10.1186/s12958-016-0220-7. PMID: 28049501; PMCID: PMC5209923.

128. Huang Y, Zheng W, Mu L, Ren Y, Chen X, Liu F. Expression of tyrosine kinase receptor B in eutopic endometrium of women with adenomyosis.

Arch Gynecol Obstet. 2011 Apr;283(4):775-80. doi: 10.1007/s00404-010-1718-4. PMID: 21079983.

129. Hudson QJ, Ashjaei K, Perricos A, Kuessel L, Husslein H, Wenzl R, Yotova I. Endometriosis Patients Show an Increased M2 Response in the Peritoneal CD14^{low}/CD68^{low} Macrophage Subpopulation Coupled with an Increase in the T-helper 2 and T-regulatory Cells. *Reprod Sci.* 2020 Oct;27(10):1920-1931. doi: 10.1007/s43032-020-00211-9. PMID: 32572831; PMCID: PMC7452931.

130. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2015 Sep;33(5):333-40. doi: 10.1055/s-0035-1564609. PMID: 26375413; PMCID: PMC4986990.

131. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, Vo KC, Caughey AB, Hilton JF, Davis RW, Giudice LC. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci.* 2014 Jan;21(1):32-40. doi: 10.1177/1933719113488838. PMID: 23715799; PMCID: PMC3857766.

132. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Feb;93(2):213-7. doi: 10.1111/aogs.12287. PMID: 24266425.

133. Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, Honda R, Tashiro H, Kyo S, Katabuchi H, Takeya M. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1705-13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.133. PMID: 23461823.

134. Johan MZ, Ingman WV, Robertson SA, Hull ML. Macrophages infiltrating endometriosis-like lesions exhibit progressive phenotype changes in a heterologous mouse model. *J Reprod Immunol.* 2019 Apr;132:1-8. doi: 10.1016/j.jri.2019.01.002. PMID: 30772629.

135. Johnson JL, Jones MB, Cobb BA. Polysaccharide A from the capsule of *Bacteroides fragilis* induces clonal CD4⁺ T cell expansion. *J Biol Chem*. 2015 Feb 20;290(8):5007-5014. doi: 10.1074/jbc.M114.621771. PMID: 25540199; PMCID: PMC4335237.
136. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Jun;28(6):1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050. PMID: 23528916.
137. Jørgensen H, Hill AS, Beste MT, Kumar MP, Chiswick E, Fedorcsak P, Isaacson KB, Lauffenburger DA, Griffith LG, Qvigstad E. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017 May;107(5):1191-1199.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.013. PMID: 28433374.
138. Kalampokis I, Yoshizaki A, Tedder TF. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune disease. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 1(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/ar3907. PMID: 23566714; PMCID: PMC3624502. (283*Гайд)
139. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, Patel P, Croucher C, Sherriff E, Bansal A. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007 Aug;33(4):490-5. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x. PMID: 17688616.
140. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013 Jul;14(7):685-90. doi: 10.1038/ni.2608. PMID: 23778796; PMCID: PMC4083503.
141. Kang H, Kim H, Lee S, Youn H, Youn B. Role of Metabolic Reprogramming in Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT). *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 25;20(8):2042. doi: 10.3390/ijms20082042. PMID: 31027222; PMCID: PMC6514888.
142. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis.

Reprod Med Biol. 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.

143. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis†. *Hum Reprod*. 2014 Nov;29(11):2446-56. doi: 10.1093/humrep/deu222. PMID: 25205755.

144. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Apr;199:69-75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.040. PMID: 26901400.

145. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, Masuzaki H. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod*. 2010 Nov;25(11):2878-90. doi: 10.1093/humrep/deq240. PMID: 20829343.

146. Khoufache K, Michaud N, Harir N, Kibangou Bondza P, Akoum A. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. *Minerva Endocrinol*. 2012 Mar;37(1):75-92. PMID: 22382616.

147. Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, Jafarzadeh M, Hajjarian M, Pezeshki Z, Safari T, Eshraghi-Jazi F. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2013 Jul;7(2):96-9. PMID: 24520470; PMCID: PMC3850339.

148. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 2;110(7):1878-90. doi: 10.1038/bjc.2014.29. PMID: 24518590; PMCID: PMC3974076.

149. King AE, Critchley HO, Kelly RW. Presence of secretory leukocyte protease inhibitor in human endometrium and first trimester decidua suggests an antibacterial protective role. *Mol Hum Reprod*. 2000 Feb;6(2):191-6. doi: 10.1093/molehr/6.2.191. PMID: 10655462.

150. King AE, Fleming DC, Critchley HO, Kelly RW. Differential expression of the natural antimicrobials, beta-defensins 3 and 4, in human endometrium. *J Reprod Immunol*. 2003 Jun;59(1):1-16. doi: 10.1016/s0165-0378(02)00083-9. PMID: 12892899.
151. King AE, Fleming DC, Critchley HO, Kelly RW. Regulation of natural antibiotic expression by inflammatory mediators and mimics of infection in human endometrial epithelial cells. *Mol Hum Reprod*. 2002 Apr;8(4):341-9. doi: 10.1093/molehr/8.4.341. PMID: 11912282.
152. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):114.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.027. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22840719.
153. Klipping C, Duijkers I, TA F, SF K, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertility and Sterility*. 2010, 94(suppl 1, 4): S181, Abstract P-304. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.708.
154. Kodati VL, Govindan S, Movva S, Ponnala S, Hasan Q. Role of *Shigella* infection in endometriosis: a novel hypothesis. *Med Hypotheses*. 2008;70(2):239-43. doi: 10.1016/j.mehy.2007.06.012. PMID: 17888583.
155. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019 Feb;111(2):327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. PMID: 30527836.
156. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Horné F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction*. 2019 Aug;158(2):R41-R47. doi: 10.1530/REP-19-0106. PMID: 30978694.
157. Kunz G, Beil D, Deiniger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G. The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol*. 1997;424:267-77. PMID: 9361805.
158. Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period.

Reprod Biomed Online. 2007 Dec;15(6):681-5. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60535-4. PMID: 18062865.

159. Kwack JY, Jeong IH, Kwon YS, Lee H, Seo M, Lee PCW. Role of Vascular Endothelial Cell Growth Factor on Pathophysiology of Uterine Adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022 Jun 1;49(6):133. doi: 10.31083/j.ceog4906133.

160. Lanfrancone L, Boraschi D, Ghiara P, Falini B, Grignani F, Peri G, Mantovani A, Pelicci PG. Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor [CSF], granulocyte-monocyte-CSF, macrophage-CSF, interleukin-1 [IL-1], and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood*. 1992 Dec 1;80(11):2835-42. PMID: 1280480.

161. Lertvikool S, Sukprasert M, Pansrikaew P, Rattanasiri S, Weerakiet S. Comparative study of nerve fiber density between adenomyosis patients with moderate to severe pain and mild pain. *J Med Assoc Thai*. 2014 Aug;97(8):791-7. PMID: 25345253.

162. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, Böttcher B, Wildt L. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Apr;291(4):917-32. doi: 10.1007/s00404-014-3437-8. PMID: 25241270; PMCID: PMC4355446.

163. Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Mall G, Kissler S, Noe M, Wildt L. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1034:338-55. doi: 10.1196/annals.1335.036. PMID: 15731324.

164. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol*. 2003 Mar 15;170(6):3369-76. doi: 10.4049/jimmunol.170.6.3369. PMID: 12626597.

165. Li B, Chen M, Liu X, Guo SW. Constitutive and tumor necrosis factor- α -induced activation of nuclear factor- κ B in adenomyosis and its inhibition

by andrographolide. *Fertil Steril.* 2013 Aug;100(2):568-77. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.028. PMID: 23706331.

166. Li T, Li Y-G, Pu D-M. Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Expression Correlated with Angiogenesis in Human Adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2006 Nov 15;62(4):229–35. Available from: <https://doi.org/10.1159/000094426>.

167. Liao TL, Lee YC, Tzeng CR, Wang YP, Chang HY, Lin YF, Kao SH. Mitochondrial translocation of estrogen receptor β affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic Biol Med.* 2019 Apr;134:359-373. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.022. PMID: 30684560.

168. Lin, W.C. Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection / W.C. Lin, C.Y. Chang, Y.A. Hsu [et al.]. – Text: electronic // *Medicine Baltimore.* 2016;95(10):URL:<https://insights.ovid.com/article/00005792-201603080-00012>

169. Liu X, Guo SW. Valproic acid alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Jul;37(7):696-708. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01655.x. PMID: 21651672.

170. Liu X, Shen M, Qi Q, Zhang H, Guo SW. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis. *Hum Reprod.* 2016 Apr;31(4):734-49. doi: 10.1093/humrep/dew018. PMID: 26908845.

171. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157. PMID: 22746335; PMCID: PMC3780402.

172. Ma H, Hong M, Duan J, Liu P, Fan X, Shang E, Su S, Guo J, Qian D, Tang Y. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One.* 2013;8(2):e55200. doi: 10.1371/journal.pone.0055200. PMID: 23390521; PMCID: PMC3563666.

173. Machado DE, Berardo PT, Palmero CY, Nasciutti LE. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010 Jan 19;29(1):4. doi: 10.1186/1756-9966-29-4. PMID: 20085636; PMCID: PMC2826344.

174. Maier E, Anderson RC, Roy NC. Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine. *Nutrients*. 2014 Dec 24;7(1):45-73. doi: 10.3390/nu7010045. PMID: 25545102; PMCID: PMC4303826.

175. Mardanian F, Sheikh-Soleimani Z. The diagnostic role of cervico-vaginal fluid interleukins-1 α in endometriosis: A case-control study. *J Res Med Sci*. 2014 Dec;19(12):1145-9. PMID: 25709655; PMCID: PMC4333522.

176. Martensen PM, Vestergaard AL, Knudsen UB. Virus Infection and Tipe I Interferon in Endometriosis. Chaudhury K, Chakravarty B, editors. In: *Endometriosis. Basic Concepts and Current Reserch Trends*. Rijeka; In-Tech, 2012. p. 245-262.

177. Martensen, P.M. Virus Infection and Tipe I Interferon in Endometriosis / P. M. Martensen, A.L. Vestergaard, U.B. Knudsen // *Endometriosis – Basic Concepts and Current Reserch Trends* / Edited by Prof. Koel Chaudhury / In-Tech., 2012. – 490 p. – <http://www.intechopen.com>.

178. Matsuba S, Yabe-Wada T, Takeda K, Sato T, Suyama M, Takai T, Kikuchi T, Nukiwa T, Nakamura A. Identification of Secretory Leukoprotease Inhibitor As an Endogenous Negative Regulator in Allergic Effector Cells. *Front Immunol*. 2017 Nov 13;8:1538. doi: 10.3389/fimmu.2017.01538. PMID: 29181004; PMCID: PMC5693852.

179. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update*. 2015 Nov-Dec;21(6):748-61. doi: 10.1093/humupd/dmv038. PMID: 26253932; PMCID: PMC4594618.

180. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*. 2010 Nov 12;70(16):2073-88. doi: 10.2165/11206320-000000000-00000. PMID: 20964453.

181. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1996 Jan;11(1):220-3. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019023. PMID: 8671190.

182. Mehaseb MK, Bell SC, Habiba MA. Neonatal administration of tamoxifen causes disruption of myometrial development but not adenomyosis in the C57/BL6J mouse. *Reproduction*. 2010 Jun;139(6):1067-75. doi: 10.1530/REP-09-0443. PMID: 20368191.

183. Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2130-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.097. PMID: 19268938.

184. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2228-35, 2235.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051. PMID: 21444077.

185. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):813-820.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.028. PMID: 28069180.

186. Miller JE, Ahn SH, Marks RM, Monsanto SP, Fazleabas AT, Koti M, Tayade C. IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis. *Front Immunol*. 2020 Feb 14;11:108. doi: 10.3389/fimmu.2020.00108. PMID: 32117261; PMCID: PMC7034338.

187. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015

May;212(5):611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043. PMID: 25524398; PMCID: PMC4754962.

188. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0. PMID: 27802830; PMCID: PMC5088670.

189. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Sep;30(9):644-8. doi: 10.3109/09513590.2014.911279. PMID: 24805834.

190. Moldenhauer LM, Diener KR, Thring DM, Brown MP, Hayball JD, Robertson SA. Cross-presentation of male seminal fluid antigens elicits T cell activation to initiate the female immune response to pregnancy. *J Immunol*. 2009 Jun 15;182(12):8080-93. doi: 10.4049/jimmunol.0804018. PMID: 19494334.

191. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075. PMID: 27717732.

192. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):32-39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.034. PMID: 28602480.

193. Mu L, Ma YY. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Feb 1;8(2):1810-5. PMID: 25973072; PMCID: PMC4396327.

194. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016 Sep;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015. PMID: 27451320.
195. Murphy CR, Rogers PA, Hosie MJ, Leeton J, Beaton L. Tight junctions of human uterine epithelial cells change during the menstrual cycle: a morphometric study. *Acta Anat (Basel)*. 1992;144(1):36-8. doi: 10.1159/000147282. PMID: 1514357.
196. Nie J, Liu X, Zheng Y, Geng JG, Guo SW. Increased immunoreactivity to SLIT/ROBO1 and its correlation with severity of dysmenorrhea in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1164-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.027. PMID: 20970134.
197. Oh NJ, Ryu KY, Jung CN, Yi SY, Kim SR. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the uterus of patients with leiomyoma or adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Feb;39(2):536-42. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01980.x. PMID: 22925111.
198. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One*. 2013 Nov 6;8(11):e80074. doi: 10.1371/journal.pone.0080074. PMID: 24223212; PMCID: PMC3819307.
199. Oppelt P, Renner SP, Strick R, Valletta D, Mehlhorn G, Fasching PA, Beckmann MW, Strissel PL. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions. *Fertil Steril*. 2010 Apr;93(6):1778-86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.061. PMID: 19200955.
200. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. 2010 Feb 26;327(5969):1098-102. doi: 10.1126/science.1178334. PMID: 20185720; PMCID: PMC2997673.
201. Palmieri EM, Gonzalez-Cotto M, Baseler WA, Davies LC, Ghesquière B, Maio N, Rice CM, Rouault TA, Cassel T, Higashi RM, Lane AN, Fan TW, Wink DA, McVicar DW. Nitric oxide orchestrates metabolic rewiring in

M1 macrophages by targeting aconitase 2 and pyruvate dehydrogenase. *Nat Commun.* 2020 Feb 4;11(1):698. doi: 10.1038/s41467-020-14433-7. PMID: 32019928; PMCID: PMC7000728.

202. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.

203. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017 Apr 28;5: Article number 48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.

204. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 11;20(14):3405. doi: 10.3390/ijms20143405. PMID: 31373310; PMCID: PMC6678922.

205. Pistofidis G, Makrakis E, Koukoura O, Bardis N, Balinacos P, Anaf V. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(2):113-8. PMID: 24779231.

206. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab.* 2017 Jul 5;26(1):110-130. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.008. PMID: 28625867; PMCID: PMC5535818.

207. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Barbieri RL, Missmer SA. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016 Jul;31(7):1475-82. doi: 10.1093/humrep/dew085. PMID: 27141041; PMCID: PMC4901880.

208. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016

Sep 20;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6. PMID: 27645154; PMCID: PMC5029059.

209. Quayle AJ. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):61-79. doi: 10.1016/s0165-0378(02)00019-0. PMID: 12385834.

210. Radtke AL, Quayle AJ, Herbst-Kralovetz MM. Microbial products alter the expression of membrane-associated mucin and antimicrobial peptides in a three-dimensional human endocervical epithelial cell model. *Biol Reprod*. 2012 Dec 6;87(6):132. doi: 10.1095/biolreprod.112.103366. PMID: 23053434; PMCID: PMC4435425.

211. Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM, Suzuki Y, Venter JC, Telenti A, Nelson KE. The Human Microbiome and Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017 Apr;10(4):226-234. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249. PMID: 28096237.

212. Ramírez-Pavez TN, Martínez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, Marín-Sánchez P, Machado-Linde F, García-Peñarrubia P. The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 6;22(19):10792. doi: 10.3390/ijms221910792. PMID: 34639133; PMCID: PMC8509388.

213. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107. PMID: 20534435; PMCID: PMC3063603.

214. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jul;50:39-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010. PMID: 29506962.

215. Rocha AL, Carrarelli P, Novembri R, de Pascalis F, Luisi S, Reis FM, Petraglia F. Activin A stimulates interleukin 8 and vascular endothelial growth factor release from cultured human endometrial stromal cells: possible

implications for the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci.* 2012 Aug;19(8):832-8. doi: 10.1177/1933719111434542. PMID: 22477338.

216. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:859619. doi: 10.1155/2013/859619. PMID: 23766765; PMCID: PMC3677669.

217. Röszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:816460. doi: 10.1155/2015/816460. PMID: 26089604; PMCID: PMC4452191.

218. Sallenave JM, Shulmann J, Crossley J, Jordana M, Gauldie J. Regulation of secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) and elastase-specific inhibitor (ESI/elafin) in human airway epithelial cells by cytokines and neutrophilic enzymes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994 Dec;11(6):733-41. doi: 10.1165/ajrcmb.11.6.7946401. PMID: 7946401.

219. Sampson J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3(2): 93–110.43. PMCID: PMC1931779.

220. Schenken RS, Barbieri RL, Eckler K. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate [Internet]. This topic last updated: Jun 20, 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesis-epidemiology-and-clinical-impact>.

221. Sekiguchi K, Ito Y, Hattori K, Inoue T, Hosono K, Honda M, Numao A, Amano H, Shibuya M, Unno N, Majima M. VEGF Receptor 1-Expressing Macrophages Recruited from Bone Marrow Enhances Angiogenesis in Endometrial Tissues. *Sci Rep.* 2019 May 7;9(1):7037. doi: 10.1038/s41598-019-43185-8. PMID: 31065021; PMCID: PMC6504918.8.

222. Selsted ME, Tang YQ, Morris WL, McGuire PA, Novotny MJ, Smith W, Henschen AH, Cullor JS. Purification, primary structures, and antibacterial activities of beta-defensins, a new family of antimicrobial peptides from bovine

neutrophils. *J Biol Chem.* 1996 Jul 5;271(27):16430. doi: 10.1074/jbc.271.27.16430.

223. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2017 Apr;77(4). doi: 10.1111/aji.12622. PMID: 28120482.

224. Si-Tahar M, Merlin D, Sitaraman S, Madara JL. Constitutive and regulated secretion of secretory leukocyte proteinase inhibitor by human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology.* 2000 Jun;118(6):1061-71. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70359-3. PMID: 10833481.

225. Soni S, Padwad YS. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. *Acta Oncol.* 2017 Apr;56(4):503-515. doi: 10.1080/0284186X.2017.1301680. PMID: 28358664.

226. Stanojević S, Ćuruvija I, Blagojević V, Petrović R, Prijić I, Vujić V. The involvement of estrogen receptors α and β in the in vitro effects of 17 β -estradiol on secretory profile of peritoneal macrophages from naturally menopausal female and middle-aged male rats. *Exp Gerontol.* 2018 Nov;113:86-94. doi: 10.1016/j.exger.2018.09.024. PMID: 30287187.

227. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Feb 1;23(2):164-85. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.018. PMID: 26427702. (137* Джам)

228. Sunkara SK, Khan KS. Adenomyosis and female fertility: a critical review of the evidence. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;32(2):113-6. doi: 10.3109/01443615.2011.624208. PMID: 22296416.

229. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin HM, Mantia-Smaldone G, Laskey R, Lee M, Lin Y, Donnellan N, Klein-Patel M, Lee T, Mansuria S, Elishaev E, Budi R, Edwards RP, Huang X. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Mar 1;19(5):1213-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2726. PMID: 23362326; PMCID: PMC3596045.

230. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53997. doi: 10.1371/journal.pone.0053997. PMID: 23320114; PMCID: PMC3540019.
231. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018 Sep;24(9):748-762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004. PMID: 30054239.
232. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Sep;42(9):1152-8. doi: 10.1111/jog.13023. PMID: 27225336.
233. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, Wu D, Zheng L, Takahashi K, Suginami H, Murakami T. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Mar;73(3):221-31. doi: 10.1111/aji.12331. PMID: 25345348.
234. Tanase Y, Furukawa N, Kobayashi H, Matsumoto T. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. *Case Rep Oncol*. 2013 Sep 21;6(3):480-4. doi: 10.1159/000355282. PMID: 24163664; PMCID: PMC3806695.
235. Tao X, Franasiak JM, Zhan Y, Scott RT III, Rajchel J, Bedard J, et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene. *Hum Microb J [Inretnet]*. 2017) 3:15-21. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.humic.2017.01.004>
236. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Sep;73(9):924-931. doi: 10.1055/s-0033-1350840. PMID: 24771944; PMCID: PMC3859152.

237. Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis*. 2013 Feb;40(2):117-22. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b. PMID: 23324974.
238. Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PT, Critchley HO. The importance of the macrophage within the human endometrium. 2012 Oct 29. PMID: 23108100.
239. T'Jonck W, Guilliams M, Bonnardel J. Niche signals and transcription factors involved in tissue-resident macrophage development. *Cell Immunol*. 2018 Aug;330:43-53. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.02.005. PMID: 29463401; PMCID: PMC6108424.
240. Ueki K, Kumagai K, Yamashita H, Li ZL, Ueki M, Otsuki Y. Expression of apoptosis-related proteins in adenomyotic uteri treated with danazol and GnRH agonists. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Jul;23(3):248-58. doi: 10.1097/01.pgp.0000130109.80359.57. PMID: 15213601.
241. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 30;105(52):20858-63. doi: 10.1073/pnas.0808723105. PMID: 19075245; PMCID: PMC2603261.
242. Vallvé-Juanico J, Santamaria X, Vo KC, Houshdaran S, Giudice LC. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):1118-1128. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.060. PMID: 31843088; PMCID: PMC6944306.
243. Valore EV, Park CH, Quayle AJ, Wiles KR, McCray PB Jr, Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest*. 1998 Apr 15;101(8):1633-42. doi: 10.1172/JCI1861. PMID: 9541493; PMCID: PMC508744.
244. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms.

Reprod Biomed Online. 2017 Nov;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016. PMID: 28693952.

245. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015. PMID: 29530425.

246. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014 May;29(5):964-77. doi: 10.1093/humrep/deu041. PMID: 24622619.

247. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, Verhelst R, De Sutter P, Pieper DH, Van De Wiele T. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016 Jan 19;4:e1602. doi: 10.7717/peerj.1602. PMID: 26823997; PMCID: PMC4730988.

248. Walczak H, Krammer PH. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis systems. *Exp Cell Res.* 2000 Apr 10;256(1):58-66. doi: 10.1006/excr.2000.4840. PMID: 10739652.

249. Walther-António MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, Keeney GL, Creedon DJ, Nelson H, Mariani A, Chia N. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016 Nov 25;8(1):122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y. PMID: 27884207; PMCID: PMC5123330.

250. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2009 May;91(5):1681-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.164. PMID: 18439592.

251. Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(8):508-22. doi: 10.1038/nrmicro.2016.83. PMID: 27396567.

252. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020 Mar 7;17(1):80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1. PMID: 32145751; PMCID: PMC7060607.

253. Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):593-621. doi: 10.1128/CMR.00008-07. PMID: 17934076; PMCID: PMC2176045.

254. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015 Feb;12(2):81-90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361. PMID: 25600098.

255. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel MV. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Aug;72(2):236-58. doi: 10.1111/aji.12252. PMID: 24734774; PMCID: PMC4351777.

256. Wira CR, Ghosh M, Smith JM, Shen L, Connor RI, Sundstrom P, Frechette GM, Hill ET, Fahey JV. Epithelial cell secretions from the human female reproductive tract inhibit sexually transmitted pathogens and *Candida albicans* but not *Lactobacillus*. *Mucosal Immunol*. 2011 May;4(3):335-42. doi: 10.1038/mi.2010.72. PMID: 21048705; PMCID: PMC3094926.

257. Wu J, Xie H, Yao S. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J Neuroinflammation*. 2017 Mar 14;14(1):53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-3.

258. Xiao-xia W, Jia-li K, Xue-fei S, Jia Y, Ling-hong D. Effect of GnRH α on apoptosis and release of VEGF in endometrial cell cultures from patients with adenomyosis. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2012 Jan;28(1):72-3. PMID: 22512052.

259. Xie Q, He H, Wu YH, Zou LJ, She XL, Xia XM, Wu XQ. Eutopic endometrium from patients with endometriosis modulates the expression of CD36 and SIRP- α in peritoneal macrophages. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019

May;45(5):1045-1057. doi: 10.1111/jog.13938. PMID: 30843336; PMCID: PMC6593754.

260. Yang L, Hu Y, Hou Y. Effects of 17beta-estradiol on the maturation, nuclear factor kappa B p65 and functions of murine spleen CD11c-positive dendritic cells. *Mol Immunol.* 2006 Feb;43(4):357-66. doi: 10.1016/j.molimm.2005.02.012. PMID: 16310049.

261. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol.* 2017 Feb 28;10(1):58. doi: 10.1186/s13045-017-0430-2. PMID: 28241846; PMCID: PMC5329931.

262. Yang TK, Chung CJ, Chung SD, Muo CH, Chang CH, Huang CY. Risk of Endometrial Cancer in Women With Pelvic Inflammatory Disease: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug;94(34):e1278. doi: 10.1097/MD.0000000000001278. PMID: 26313769; PMCID: PMC4602931.

263. Yeo SG, Won YS, Lee HY, Kim YI, Lee JW, Park DC. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis. *Int J Med Sci.* 2013 Jul 30;10(9):1199-208. doi: 10.7150/ijms.5169. PMID: 23935397; PMCID: PMC3739019.

264. Yeung P, Gupta S, Gieg S. Endometriosis in adolescents: a systematic review. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 2017;9(1):17–29. doi: 10.5301/je.5000264.

265. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, Duncan WC, Horne AW. The peritoneum is both a source and target of TGF- β in women with endometriosis. *PLoS One.* 2014 Sep 10;9(9):e106773. doi: 10.1371/journal.pone.0106773. PMID: 25207642; PMCID: PMC4160207.

266. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, Horne AW. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2013 Sep-Oct;19(5):558-69. doi: 10.1093/humupd/dmt024. PMID: 23720497.

267. Zeitvogel A, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Identification of an invasive, N-cadherin-expressing epithelial cell type in endometriosis using a new

cell culture model. *Am J Pathol.* 2001 Nov;159(5):1839-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63030-1. PMID: 11696444; PMCID: PMC1867070.

268. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, Mattle V, Seeber BE, Virgolini I, Heute D, Kissler S, Leyendecker G, Wildt L. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1101:1-20. doi: 10.1196/annals.1389.032. PMID: 17416925.

269. Zhang L, Rao F, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun;96(6):707-714. doi: 10.1111/aogs.13159. PMID: 28437003.

270. Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Mar;124(3):207-11. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.08.022. PMID: 24380611.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shcherbina, N. A., Potapova, L. V., Shcherbina, I. N., Lipko, O. P., Mertsalova, O. V., & Chekhunova, A. A. (2020). MODERN METHODS OF COMPLEX CORRECTION OF PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(12 cz 1), 2623–2626. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2020/WLek202012112.pdf> *(Дисертантом виявлено психосоматичні фактори у пацієнток з ендометріозом, особисто проведено порівняльний аналіз та систематизовано отримані результати, написано основні розділи статті).*
2. Щербина, М., & Чехунова, А. (2020). ІМУНОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ В ДІАГНОСТИЦІ ТЯЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АДЕНОМІОЗУ. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, 2(46), 82–87. doi: [/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020) *(Дисертантом визначено особливості імунних факторів при клінічному перебігу аденоміозу, зібрано клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті).*
3. Scherbyna, M. O., & Chekhunova, A. O. (2020). АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ І ПРЕМОРБІДНОГО ФОНУ ПРИ АДЕНОМІОЗІ. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 102–107. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.1149> *(Дисертантом виявлено клініко-анамнестичні фактори у хворих на аденоміоз, самостійно систематизовано отримані результати, написано основні розділи статті).*

4. Щербина, М., & Чехунова, А. (2021). СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛОКАЛЬНИХ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ / Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2(48), 73–79. / doi: 10.35278/2664-0767.2(48).2021.250983 (*Дисертант висвітлив сучасний стан локальних імунних порушень у хворих на аденоміоз, особисто систематизував отримані результати, написані основні розділи статті*).
5. Scherbina, N., & Chekhunova, A. (2021). Features of microbiocenosis of female genital organs and immune factors in patients with adenomiosis. Annals of Mechnikov's Institute, (1), 50–55. Retrieved from <https://journals.urau.am/article/view/228390> (*Дисертантом визначено особливості мікробіоценозу геніального тракту та імунних показників у хворих на аденоміоз, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті*).
6. Щербина, М., & Чехунова, А. (2022). СТАН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА АДЕНОМІОЗ. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 12(1(43)), 43–49. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8> (*Дисертантом визначено особливості імунних показників у хворих на аденоміоз, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті*).
7. Shcherbyna, M., & Chekhunova, A. (2022). THE ROLE OF “MICROBIAL FACTOR” IN THE DEVELOPMENT OF ADENOMYOSIS (review). Inter Collegas, 9(1), 59-65. <https://doi.org/10.35339/ic.9.1.59-65> (*Дисертантом визначена роль мікробного фактору в розвитку аденоміозу, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті*).
8. ЩЕРБИНА М.О., ПОТАПОВА Л.В., ЩЕРБИНА І.М., МЕРЦАЛОВА О.В., ЛПКО О.П., & Чехунова, А.О. (2023). ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЖІНКИ В РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗУ / Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2(52), 49-54. /

DOI: 10.35278/2664-0767.2(52).2023.298050 *(Дисертантом визначено вплив характеру урогенітальної інфекції жінки на розвиток аденоміозу, особисто систематизував отримані результати, написані основні розділи статті).*

9. ЩЕРБИНА М.О., ПОТАПОВА Л.В., ЩЕРБИНА І.М., МЕРЦАЛОВА О.В. & Чехунова, А.О. (2023). НОВІ ПІДХОДИ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АДЕНОМІОЗІ. Актуальні проблеми сучасної медицини, (12), 38–44
DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-05> *(Дисертантом визначені нові підходи корекції порушень в імунореактивності організму хворих на аденоміоз, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Чехунова А. О. Роль мікробних асоціацій в патогенезі зовнішнього генітального ендометріозу / А.О. Чехунова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 20–22 січня 2020 р.). – Харків: ХНМУ, 2020. – С. 271–272. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
11. Chekhunova A. Patient-management strategies for combined gynecological pathology / A. Chekhunova // ISIC-2020: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 8–9 October, 2020]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2020. – P. 174–175. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
12. Чехунова А. О. Варіанти клінічного перебігу та морфологічні форми аденоміозу / М. О. Щербина, А. О. Чехунова // Сучасні концепції викладання природничих дисциплін у медичних освітніх закладах: матеріали XIII Міжнародної науково-методичної інтернет-конференції, м. Харків, 25 листопада 2020 року. – Харків: ХНМУ, 2020. – С. 158–160.

(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).

13. Чехунова А. О. Оцінка больового синдрому у жінок хворих на аденоміоз / А. О. Чехунова // Актуальні питання сучасної медицини : тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (22–23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна). – Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. – С. 174–175. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
14. Чехунова А. О. Особливості показників кровообігу в матці у пацієнок з початковими стадіями аденоміозу / М. О. Щербина, А. О. Чехунова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції (Тернопіль, 11 червня 2021 р.) / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль: ТНМУ, 2021. – С. 126–128. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
15. Chekhunova A. Bacterial contamination as a factor in the development of adenomyosis / A. Chekhunova, N. Shcherbina // ISIC-2021: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 20–21 October, 2021]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2021. – P. 144–145. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
16. Щербина, І., & Чехунова, А. (2021). Роль імунних та метаболічних порушень у патогенезі геніального ендометріозу. Доповідь. XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науко-практична конференція з міжнародною участю – Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. Україна. Київ 21-22 жовтня 2021. *(Дисертант*

самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку, доповідь).

17. Чехунова А. О. Інформативність методів ранньої діагностики аденоміозу / А.О. Чехунова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 18–20 січня 2021 р.). – Харків: ХНМУ, 2021. – С. 237–238. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
18. A. Chekhunova, N. Shcherbina / Character of Cell Metabolism Ca²⁺ in the Development of Endometriosis // 27th EBCOG Congress and the 15th National Congress of Obstetrics and Gynaecology (HSOG)/ Athens, Greece. 2-5th September 2021. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, доповідь).*
19. Chekhunova A. The role of viruses in the development of adenomyosis / A. Chekhunova // Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (онлайн), м. Харків, 24–26 січня 2022 року. – Харків: ХНМУ, 2022. – С. 192–193. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку).*
20. Щербина, М., & Чехунова, А. (2023). Генітальна інфекція жінки, як патогенетичний фактор розвитку ендометріодних гетеротопій. Стендова доповідь. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України – Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні і перспективи. Україна. Ужгород 5-6 жовтня 2023. *(Дисертант самостійно провів відбір пацієнтів, статистичну обробку даних, брав участь у підготовці тез до друку, стендова доповідь).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

21. Shcherbina, N., & Chekhunova, A. (2021). Treatment optimization of patients with genital endometriosis. EUREKA: Health Sciences, (3), 3-8. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001682> *(Дисертант виконав огляд літератури, порівняльний аналіз та систематизував отримані результати).*
22. Shcherbina, N., & Chekhunova, A. (2022). Role of macrophages in the immunopathogenesis of adenomyosis. EUREKA: Health Sciences, (4), 50-56. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002644> *(Дисертант виконав огляд літератури, особисто провів порівняльний аналіз та систематизував отримані результати, написані основні розділи статті).*

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

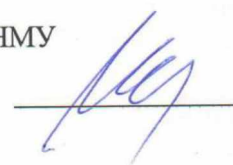
Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ
«02» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Оптимізація діагностики та лікування хворих на аденоміоз».
- 2. Ким і коли запропоновано** аспірантом кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету
- 3. Джерело інформації** (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
1) Щербина М.О., Потапова Л.В., Щербина І.М., Мерцалова О.В. & Чехунова, А.О. (2023). Нові підходи у корекції імунних порушень при аденоміозі. Актуальні проблеми сучасної медицини, (12), 38–44
- 4. Де і коли впроваджено** Кафедра акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету.
- 5. Результати застосування методу за період з 01.10.2023 по 01.03.2024 рр.** Впроваджено в матеріали лекцій та практичних занять з акушерства, гінекології, в наукову роботу кафедри.
- 6. Ефективність впровадження** в тому, що з урахування імунологічної концепції формування аденоміозу впроваджені нові підходи у корекції імунних порушень у хворих.
- 7. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає. Пропозиції: видання методичних рекомендацій щодо діагностики та лікування хворих на аденоміоз. Пропозиції та впровадження обговорені на засіданні кафедри акушерства та гінекології №1 ХНМУ.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 ХНМУ
д.мед.н., проф. Щербина М. О.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора Державного закладу
«Український медичний центр акушерства,
гінекології та репродуктології
Міністерства охорони здоров'я України»
д.мед.наук, професор В.А. Пітько
керівник закладу, в якому проведено впровадження



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Оптимізація лікування хворих на аденоміоз I ступеня.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): гінекологічне відділення Державного закладу «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології Міністерства охорони здоров'я України», клінічна база кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, асп. Чехунова А.О., м. Харків, вул. Тімірязєва, 10.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

- Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 222 «Медицина», спеціальність – акушерство і гінекологія: «Патогенетичне обґрунтування оптимізації діагностики та лікування аденоміозу».

- Shcherbina, N., Chekhunova, A. (2021). Treatment optimization of patients with genital endometriosis. EUREKA: Health Sciences, (3), 3-8. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001682>

4. Місце впровадження: Державний заклад «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології Міністерства охорони здоров'я України», 2023 р.

5. Термін впровадження: січень 2022 року – грудень 2023 року.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції : немає.

Відповідальний за впровадження
зав. гінекологічним відділенням

І.Ю. Скринник

« ____ » _____ 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
ДИРЕКТОР РЕГІОНАЛЬНОГО
ЦЕНТРУ КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ
ПП «КОНСУЛЬТАТИВНА
ПОЛІКЛІНІКА»

В.А.ГОЛОВІН

керівник закладу, в якому проведено впровадження

«__» _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Оптимізація лікування хворих на аденоміоз.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): гінекологічне відділення клінічної бази кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, аспірант Чехунова А.О., м. Харків, м. Конституції, 21/2

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

- Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 222 «Медицина», спеціальність – акушерство і гінекологія: «Патогенетичне обґрунтування оптимізації діагностики та лікування аденоміозу».

- Shcherbina, N., & Chekhunova, A. (2021). Treatment optimization of patients with genital endometriosis. EUREKA: Health Sciences, (3), 3-8. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001682>

4. Місце впровадження: Регіональний центр клінічної медицини ПП «Консульта́тивна поліклініка» 2021 р.

5. Термін впровадження: вересень 2021 року – січень 2022 року.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції : немає.

«__» _____ 2022 р.

Завідувач відділення

посада, підпис, ПІБ гінекології

Ткачова О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ДИРЕКТОР КОМУНАЛЬНОГО
 НЕКОМЕРЦІЙНОГО ПІДПРИЄМСТВА
 «МІСЬКИЙ ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №3»
 ХАРКІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
 д.мед.наук, професор О.П. ЛПКО
 керівник закладу, в якому проведено впровадження

« » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Діагностика мікробіоцинозу жіночих статевих органів у хворих на аденоміоз.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): відділення патології вагітних КНП «Міський пологовий будинок №3 ХМР (КНП “МПБ№3” ХМР), клінічна база кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, аспірант Чехунова А.О., м. Харків, вул. Куликівська, 46-А.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

- Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії 222 «Медицина», спеціальність – акушерство і гінекологія: «Патогенетичне обґрунтування оптимізації діагностики та лікування аденоміозу».

Scherbina, N., & Chekhunova, A. (2021). Features of microbiocenosis of female genital organs and immune factors in patients with adenomiosis. Annals of Mechnikov's Institute, (1), 50–55. Retrieved from <https://journals.uran.ua/ami/article/view/228390>

4. Місце впровадження: КНП «Міський пологовий будинок №3 ХМР (КНП “МПБ№3” ХМР), 2024 р.

5. Термін впровадження: вересень 2022 року – травень 2024 року.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції : немає.

« » 2024 р. *Завідувач відділення*
 посада, підпис, ПІБ *Сербина О.П.*

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:13:05 25.04.2024

Назва файлу з підписом: Дисерт. АСЯ ЧЕХУНОВА Фінальний (2) (1).pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 3.0 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисерт. АСЯ ЧЕХУНОВА Фінальний (2) (1).pdf

Розмір файлу без підпису: 3.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЧЕХУНОВА АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

П.І.Б.: ЧЕХУНОВА АНАСТАСІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3450005800

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:13:03 25.04.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000016953C0148720305

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00