

SCIENCE IN THE MODERN WORLD: INNOVATIONS AND CHALLENGES

Proceedings of V International Scientific and Practical Conference

Toronto, Canada

23-25 January 2025

Toronto, Canada

2025

12.	<i>Шановал Ю. С.</i>	73
	ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ	
PHARMACEUTICAL SCIENCES		
13.	<i>Sakhanda I., Feshchenko-Kovalchuk R., Fomina Ya.</i>	81
	MARKET ANALYSIS OF MEDICINES FOR PHARMACOTHERAPY OF THROAT DISEASES	
14.	<i>Sakhanda I., Feshchenko-Kovalchuk R., Ushakova A.</i>	84
	RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF ECZEMA	
TECHNICAL SCIENCES		
15.	<i>Bespalova A., Dashkovskaya O.</i>	88
	ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF USING RESPIRATORS ON A CONSTRUCTION SITE	
16.	<i>Huseynov Kh.</i>	96
	THE COMPLEXITY OF CUTTING PARAMETERS AND OPTIMAL TOOL CHOICE	
17.	<i>Ibraimova S. E., Serikbaeva A. N., Lisotova D.</i>	102
	PLANT RAW MATERIALS AS SOURCES OF ANTIOXIDANTS FOR THE DEVELOPMENT OF FUNCTIONAL FOODS	
18.	<i>Karpyuk I. A., Sverdlenko A. L., Sharayev A. A., Karpyuk M. V.</i>	106
	DETERMINATION OF THE MAIN PARAMETERS OF THE PERFORMANCE OF PILE FOUNDATIONS	
19.	<i>Shvachych G. G., Moroz D. M., Ishchuk P. O.</i>	110
	PROBLEMS IDENTIFICATION OF PROCESSES OF TRANSFER OF HARMFUL IMPURITIES	
20.	<i>Sokolovska O., Valevskaya L.</i>	116
	CHARACTERISTICS OF DIFFERENT TYPES OF GRAIN STORAGE IN UKRAINE	
21.	<i>Voskoboinick V., Artemiev O., Gorbatenko E., Pasichnyk A., Vovk V.</i>	122
	EFFECTIVENESS OF PERMEABLE PILED COASTAL PROTECTION STRUCTURES	
22.	<i>Борин В. С., Мартинюк М. І.</i>	132
	МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ОТРИМАННЯ СТИСНУТОГО ПОВІТРЯ	
23.	<i>Ковальов М. О.</i>	139
	ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЧНІ РІШЕННЯ ПРИ ПРОЄКТУВАННІ БОРОШНОМЕЛЬНИХ ЗАВОДІВ	
24.	<i>Краснобокий Ю. М., Ткаченко І. А.</i>	142
	ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ ДЗЕРКАЛЬНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ЕЛЕКТРИЧНИХ ЗАРЯДІВ У ЕЛЕКТРОТЕХНІЧНИХ РОЗРАХУНКАХ	

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ У ЖІНОК З
ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ ТА
ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ**

Шаповал Юлія Сергіївна

Очна аспірантка кафедри акушерства та гінекології
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
м. Запоріжжя, Україна

Анотація: У системі прогресування патологічної трансформації ендометрію значну роль може відігравати порушення функцій імунного статусу в організмі жінки [1, 2, 3]. Імунна система відіграє важливу роль у забезпеченні нормального функціонування репродуктивної системи. Імунна система підтримує процеси під час менструації, при цьому вона може сприяти стимуляції ендометрію матки через збільшення кількості лейкоцитів. Зміни в імунній системі можуть призвести до локального фізіологічного запального процесу, в результаті чого можуть відбуватися зміни компонентів клітинного та гуморального імунітету не лише на локальному, але й системному рівні [4, 5].

Трансформація клітин ендометрію та молочних залоз під впливом порушеної продукції оваріальних стероїдів (естрогенів і прогестерону) характеризується не лише змінами морфологічної структури клітин у цих органах, але й перерозподілом компонентів клітинної та гуморальної ланок імунного захисту, напрямок змін яких залишається до кінця не вивченим. Деякими авторами встановлений тісний взаємозв'язок між репродуктивною та імунною системами, проте дослідження в цьому напрямку є малочисельними, а їх результати не є однозначними [6, 7, 8].

Стан клітинного і гуморального імунітету є одним з основних факторів, що визначають перебіг ГПЕ та доброякісних новоутворень у молочних залозах. Дослідження кількості лейкоцитів та їх різновидів, а також кількості різних видів лімфоцитів може слугувати діагностичним критерієм для виявлення

досліджуваної патології [9, 10, 11].

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, доброякісні новоутворювання молочних залоз, клітинний та гуморальний імунітет.

Метою дослідження було з'ясувати особливості імунного статусу у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

У дослідження включено 90 жінок віком від 18 до 47 років. Основну групу (30 пацієток – 33,3% від загальної кількості пацієток) склали хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз. Групу порівняння склали хворі, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології молочних залоз (30 пацієток – 33,3%). До контрольної групи увійшло 30 здорових жінок.

Результати проведених досліджень показали, що у хворих ГПЕ спостерігався виражений лейкоцитоз, оскільки загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові у 1,7 рази перевищувала показник контрольної групи ($p < 0,05$). Подібні зміни спостерігалися і у пацієток з ГПЕ та супутньою мастопатією, у яких рівень лейкоцитів у периферичній крові у 2,2 рази перевищував показник контролю ($p < 0,05$). Виявлений зсув лейкоцитарної формули вліво, який більшою мірою ($p < 0,05$) був виражений у пацієток з ГПЕ і мастопатією.

Дослідження показників системного клітинного імунітету обстежених жінок здійснювали за визначенням вмісту різних популяцій лімфоцитів у периферичній крові. Результати досліджень свідчили, що у пацієток з ГПЕ та з ГПЕ і поєднаною патологією молочних залоз показники імунологічного статусу відрізнялися від показників пацієнтів контрольної групи. Виявлено зменшення середніх значень кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$), Т-супресорів ($CD8^+$), Т-хелперів ($CD4^+$) і В-лімфоцитів ($CD19^+$) з одночасним підвищенням НК-клітин ($CD16^+$).

Слід зауважити, що напрямок цих змін був більш виражений у пацієток

з поєднаною патологією. Так, у пацієток з ГПЕ та мастопатією рівень $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD19^+$ знижувався у 1,6, 1,5, 1,5 та 1,8 рази порівняно з показниками контролю відповідно. Водночас, рівень $CD16^+$ у 1,5 рази перевищував показник норми. Ці результати свідчать про низьку функціональну активність Т-хелперів, а отже і зниження імунної відповіді в цілому, оскільки Т-хелпери активують як Т-кілерні клітини, так і В-лімфоцити.

У пацієток з різними видами ГПЕ статистично достовірних відмінностей за середніми показниками абсолютних значень Т- і В-лімфоцитів ($CD3^+$ і $CD19^+$), Т-супресорів ($CD8^+$), Т-хелперів ($CD4^+$), а також НК-клітин ($CD16^+$) у периферичній крові не виявлено. Поряд з цим не встановлено відмінностей і у пацієток різних вікових груп в межах однієї досліджуваної групи.

Отже, стан Т- і В-ланок імунної системи у жінок із ГПЕ і особливо з супутньою мастопатією характеризувався зменшенням кількості Т-клітин і, ймовірно, пригніченням їхньої функціональної активності. При цьому підвищувався рівень натуральних кілерів. Вміст Т-ефекторів ($CD8^+$ -клітин), які виконують функції як супресорів, так і кілерів знижувався, поряд із зниженням рівня Т-хелперів. Саме ці досліджувані клітини здатні пригнічувати активність клітинного і гуморального адаптивного імунітету, при цьому впливаючи на механізми міжсистемної взаємодії. Зниження у плазмі крові пацієток з ГПЕ цих клітин свідчить про інактивацію імунологічної реактивності організму. Для більш достовірного аналізу Т-клітинної ланки імунітету доречно було б визначити імуnoreгуляторний індекс – співвідношення $CD4^+/CD8^+$.

Результати досліджень показали, що співвідношення $CD4^+/CD8^+$ при ГПЕ підвищувалося як при супутній патології, так і без неї порівняно з показником контрольної групи. Зниження співвідношення $CD4^+$ до $CD8^+$ клітин свідчить про порушення балансу між Т-хелперами і цитотоксичними Т-лімфоцитами. Окрім того, зниження кількості Т-хелперів не буде сприяти активації та дозріванню В-лімфоцитів, які в організмі синтезують антитіла.

Зниження імуnoreгуляторного індексу вказує на II ступінь імунних порушень та свідчить про реципрокну функцію та розпізнавання у межах

автономної імунокорекції. Ці порушення в організмі можуть призвести до змін ендотоксин-антиендотоксинової системи. У наших дослідження показано зростання інтоксикації (за лейкоцитарним індексом інтоксикації та індексом алергізації) в організмі жінок з ГПЕ і з ГПЕ та мастопатією порівняно показниками контрольної групи жінок. З результатів випливає, що зниження реактивності клітинної ланки системного імунітету призводить до інтоксикації організму, імовірно, продуктами порушеного метаболізму трансформованих клітин ендометрію та молочних залоз. Встановлений факт потрібно враховувати під час вибору тактики лікування жінок із досліджуваними патологіями.

Визначення гуморальної ланки системного імунітету дозволило виявити статистично значиме збільшення вмісту імуноглобулінів класу G (Ig G) в групах хворих з ГПЕ та при поєднанні ГПЕ і мастопатії у порівнянні з показниками здорових жінок. Встановлено, що при ГПЕ вміст Ig G у 1,3 рази, а при ГПЕ і мастопатії у 1,5 рази перевищував показник контролю ($P < 0,05$).

Менш виражені зміни спостерігалися у середніх значення рівнів IgM і IgA між досліджуваними групами та групою контролю, що, очевидно, вказує на нижчу роль цих маркерів імунного статусу в патогенетичних змінах, які відбуваються в організмі жінок при розвитку проліферативних процесів у репродуктивних органах.

Таким чином, дослідження імунних показників на системному рівні дозволило виявити тенденцію до зменшення відносного вмісту Т-лімфоцитів, зниження кількості Т-хелперів, Т-супресорів і В-лімфоцитів, а також підвищення вмісту НК-клітин та імуноглобулінів класу G у хворих з ГПЕ і, особливо, при наявності у них доброякісних новоутворень молочних залоз.

Отже, ступінь вираження проліферації клітин ендометрію та молочних залоз тісно пов'язаний з показниками імунітету: чим більше виражена дисфункція імунної системи, тим сильніше проявляються проліферативні процеси в цих органах.

Найсуттєвіші зміни в ендометрії хворих із ГПЕ спостерігалися у пацієнтів

з атиповою гіперплазією ендометрію, у яких кількість лейкоцитів становила $(1,86 \pm 0,149) \times 10^6$ /г, що у 1,5 рази перевищувало показник здорових жінок $(1,22 \pm 0,121) \times 10^6$ /г ($p < 0,05$). У групі жінок з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією цей показник становив $(2,5 \pm 0,219) \times 10^6$ /г, що у 2,1 рази перевищувало показник здорових жінок ($p < 0,05$). Водночас, у досліджуваних групах хворих спостерігалось порушення імунорегуляторних клітин. Так, середній рівень CD⁴-лімфоцитів (Т-хелперів) був достовірно нижчий контролю і склав $(31,5 \pm 3,19)$ % – при ГПЕ без атипії, $(24,3 \pm 1,942)$ % – при атиповій гіперплазії ендометрію проти $(41,8 \pm 3,194)$ % – у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$) (табл.4.6). При поліпах ендометрію статистично достовірної різниці не було. Суттєвіше зниження Т-хелперів у ендометрії було при супутніх проліферативних процесах у молочних залозах, у таких пацієнтів рівень Т-хелперів склав $(26,6 \pm 2,12)$ % – при ГПЕ без атипії, $(19,36 \pm 1,671)$ % – при атиповій гіперплазії ендометрію порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Водночас, у хворих жінок спостерігалось підвищення рівня CD⁸⁺-клітин з максимальним показником $(28,53 \pm 1,092)$ % при атиповій гіперплазії ендометрію в групі порівняння та $(45,09 \pm 3,998)$ % при атиповій гіперплазії ендометрію в основній групі, що статистично достовірно відрізнялося від показника контролю $(17,4 \pm 1,421)$ % ($p < 0,05$).

Тобто, зниження рівня Т-хелперів та підвищення рівня Т-кілерів у ендометрії посилюються у пацієток з поєднаними патологіями ГПЕ та мастоматією, що очевидно відбувається у відповідь на дисгормональні зміни, що вказує на порушення Т-клітинної ланки в ендометрії. Додатково про порушення Т-клітинної ланки імунітету в пацієток з ГПЕ свідчило статистично достовірне зниження співвідношення імунорегуляторного індексу CD⁴/CD⁸, який у пацієток з комбінованою патологією знижувався до рівня $(0,8 \pm 0,069)$ % – при ГПЕ без атипії, $(0,42 \pm 0,034)$ % – при атипових ГПЕ, що статистично достовірно відрізнялося як від показників контролю, так і від показників групи порівняння ($p < 0,05$). Водночас, імунорегуляторний індекс CD⁴/CD⁸ не відрізнявся від показників контролю при розвитку поліпів в

ендометрії.

Результати проведених досліджень показали, що як в групі порівняння, так і в основній групі підвищувалася кількість натуральних кілерів в ендометрії хворих жінок з максимальними значення при атиповій гіперплазії ендометрію, що статистично достовірно відрізнялося від показників контролю ($p < 0,05$). Більш виражене підвищення спостерігалось у пацієток з ГПЕ та мастопатією. Ефект НК-клітин у ендометрії може бути двофакторний, оскільки НК-клітини експресують як активуючі, так й інгібуючі рецептори, які беруть участь в регуляції ефекторних функцій НК-клітин. НК-клітини можуть здійснювати лізис клітин-мішеней за допомогою запуску апоптозу гранзимами і перфоринами. Окрім прямої цитотоксичної дії, НК-клітини секретують декілька цитокінів, які регулюють адаптивну імунну відповідь.

Результати дослідження фактора гуморальної ланки місцевого імунітету в ендометрії показали зниження у 1,4 рази рівня IgA у жінок групи порівняння з ГПЕ без атипії, у 1,7 рази – при атиповій гіперплазії ендометрію та у 1,2 рази при поліпах ендометрію порівняно з показниками контролю ($p < 0,05$). Більш виражене зниження рівня IgA спостерігалось у жінок основної групи, у яких ГПЕ розвивалося на тлі мастопатії. У пацієток цієї групи рівень IgA знижувався у 1,6 рази при ГПЕ без атипії, у 2 рази – при атиповій гіперплазії ендометрію та у 1,5 рази при поліпах ендометрію порівняно з показниками контролю ($p < 0,05$).

Отже, результати проведених дослідження вказують на те, що абсолютний та відносний вміст імунокомпетентних клітин периферичної крові та антитіл не завжди відображає змін, що є в локальній ланці імунітету в хворих на ГПЕ. Згідно з отриманими даними, однотипні зміни локального імунітету слизової оболонки матки (виражена лейкоцитарна інфільтрація ендометрію, збільшення Т-кілерів, зниження рівня Т-хелперів) наявні як при атиповій гіперплазії ендометрію, так і при ГПЕ без атипії, проте в першому випадку ці зміни виявлені більшою мірою. Поєднання проліферативних процесів в репродуктивних органах сприяє важчому перебігу захворювання.

У цілому отримані результати дають змогу стверджувати, що фактори гормональної регуляції менструального циклу та зміни у клітинній та гуморальній ланці імунітету, відіграють суттєву роль у патогенезі ГПЕ та доброякісних захворювань молочних залоз. Феномен метаболічної імунодепресії, ймовірно, виникає через несприятливий вплив на лімфоцити гіперестрогенемії, гіперпролактинемії та гіпопрогестеронемії. Відзначено зниження стимулюючої дії на імунну систему з боку гормонів ЩЗ. Це дає можливість по-новому оцінити принципи профілактики даного захворювання у жінок репродуктивного віку.

Отже, у порушенні репродуктивної функції у жінок з гормональним дисбалансом, який призводить до розвитку ГПЕ, задіяний імунологічний гомеостаз, який характеризується змінами специфічного та неспецифічного імунітету як на системному, так і місцевому рівні. Такі зміни посилюються в жінок з ГПЕ і доброякісними захворюваннями молочних залоз. Враховуючи отримані результати, необхідною умовою реалізації репродуктивної функції є, перш за все, корекція виявлених змін шляхом оптимізації лікувально-профілактичного комплексу. Встановлені нами результати необхідно враховувати в програмах допоміжних репродуктивних технологій та методів лікування, особливо, якщо за мету ставиться збереження фертильності у жінок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Beniuk V.O., Kurochka V.V., Abedi Astaneg Niki, Usevych I.A., Kravchenko Yu.V. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia on the background of thyroid dysfunction. *Reproductive health of woman*. №5 (60). 2022.C.63-67. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265475>.
2. Patel MV, Shen Z, Rodriguez-Garcia M, Usherwood EJ, Tafe LJ, Wira CR. Endometrial cancer suppresses CD8+ T cell-mediated cytotoxicity in postmenopausal women. *Front. Immunol.* 2021;12:657326. doi: 10.3389/fimmu.
3. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and

metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):266.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.

4. Salas A, Vázquez P, Bello AR, Báez D, Almeida TA. Dual agonist-antagonist effect of ulipristal acetate in human endometrium and myometrium. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(8):851-857. DOI: 10.1080/14737159.2021.1941878.

5. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. DOI: 10.3390/ijms20153822.

6. Patel MV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Wira CR. Medroxyprogesterone acetate inhibits wound closure of human endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts in vitro. *Sci Rep.* 2021;11(1):23246. DOI: 10.1038/s41598-021-02681-6.

7. Li M, Song JL, Zhao Y, Wu SL, Liu HB, Tang R, Yan L. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(11):1022-1025. DOI: 10.1631/jzus.B1600523.

8. Wilczyński M, Domańska-Senderowska D, Kassassir-Ćwiklak SA, Janas Ł, Malinowski A, Wilczyński JR. A body shape index (ABSI) and endometrial pathology. *Women Health.* 2021;61(3):313-321. <https://doi.org/10.1080/03630242.2021.1881697>.

9. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen receptor function: impact on the human endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724.

10. Patel MV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Wira CR. Medroxyprogesterone acetate inhibits wound closure of human endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts in vitro. *Sci Rep.* 2021;11(1):23246. DOI: 10.1038/s41598-021-02681-6.

11. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Mar;152(3):345-350. DOI: 10.1002/ijgo.13468.