

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Соколов Богдан Вадимович

УДК 618.14-006.363.03-07-08:615.357

Дисертація

**МІОМА МАТКИ ТА МЕЛАТОНІНОВА СИСТЕМА ОРГАНІЗМУ:
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗВ'ЯЗКИ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Б.В. Соколов

Науковий керівник: Юзько Олександр Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2024

АНОТАЦІЯ

Соколов Б.В. Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Чернівці, 2024.

У дисертаційній науковій праці викладено сучасне рішення актуальної науково-практичної проблеми – покращення результатів лікування при лейоміомі матки. Задля цього проведено обґрунтування етіопатогенезу і розробка комплексу діагностично-лікувальних та прогностичних заходів у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки.

За даними вітчизняних та закордонних публікацій однією із найпоширеніших доброякісних пухлин матки є лейоміома, яка за останніми даними зустрічається в 20-40% жінок репродуктивного віку. Клінічна картина обтяжує життя жінок, знижуючи їх працездатність, якість життя, сексуальну активність, є однією із причин безпліддя, репродуктивних втрат, створює труднощі в процесі виношування вагітностей, пологів та є причиною післяпологових ускладнень. Тому, проблематика лейоміоми матки є актуальною та потребує подальшого вивчення.

Для нашого клінічного дослідження, яке проводилося на базі гінекологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна клінічна лікарня», було включено 60 жінок репродуктивного віку (дослідна група) з діагностованою симптомною лейоміомою матки. Пацієнток обирали керуючись чіткими критеріями включення та виключення. Вони були проанкетовані щодо скарг та якості життя в контексті їхнього захворювання.

В подальшому з цих пацієнток були випадковим методом обрані 30 жінок, які у складі лікувального комплексу отримували мелатонін перорально в дозі 3 мг о 20-й годині одноразово (підгрупа лікування), інші 30 жінок у складі того ж лікувального комплексу мелатонін не отримували (підгрупа без лікування). Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок репрезентативні за віком. У обстежених пацієнток вивчалися рівні мелатоніну та гормонів репродуктивної панелі, в порівнянні з практично здоровими жінками тієї ж вікової групи. Крім того, вивчалися показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ангіогенезу в крові жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували лікування мелатоніном у складі лікувального комплексу. Вивчалися і систематизувалися скарги пацієнток з лейоміомою матки, проводилося їх анкетування за допомогою спеціальних опитувальників, результатом чого була оцінка якості життя жінок з патологією, що вивчалася. Оцінювалися патогенетичні механізми розвитку та прогресування лейоміоми матки, що спостерігається у пацієнток репродуктивного віку.

В результаті проведених нами досліджень було виявлено, що у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки спостерігається вірогідне зниження загальної самооцінки якості життя ($28,71 \pm 14,65$ бали згідно опитувальника UFS-QOL, в контрольній групі $98,15 \pm 3,45$ бали, $p < 0,01$), сексуальної функції ($32,50 \pm 16,63$ бали, в контрольній групі $99,38 \pm 2,80$ бали, $p < 0,01$) та внутрішнього самопочуття ($29,83 \pm 17,76$ бали, в контрольній групі $99,90 \pm 0,45$ бали, $p < 0,001$). При вивченні біохімічних показників було встановлено, що рівень мелатоніну в дослідній групі був вірогідно нижчим, порівняно з контрольною групою, що складалася з практично здорових жінок: $111,08 \pm 18,54$ ng/ml проти $153,50 \pm 8,47$ ng/ml ($p < 0,01$). Дослідження антиоксидантної системи показало наступне: рівень відновленого глутатіону в плазмі крові пацієнток з лейоміомою був достовірно нижчим, порівняно зі здоровими жінками ($0,77 \pm 0,13$ micromol/L, в контрольній групі $1,02 \pm 0,14$ micromol/L,

$p < 0,01$), а концентрації таких ферментів як глутатіон-S-трансферази та глутатіон-пероксидази – підвищеними (до $161,3 \pm 22,3$ ng/ml та $235,7 \pm 35,9$ ng/ml відповідно, в контрольній групі показники склали $118,9 \pm 18,0$ ng/ml та $105,3 \pm 41,2$ ng/ml відповідно при $p < 0,01$). При вивченні показників перекисного окиснення ліпідів було виявлено, що вміст малонового альдегіду в плазмі та еритроцитах жінок дослідної групи був вищим, порівняно з контролем, і складав $5,2 \pm 0,8$ nmol/l та $10,8 \pm 1,1$ nmol/L відповідно (в контрольній групі $2,3 \pm 0,8$ та $5,3 \pm 0,8$ nmol/L відповідно, $p < 0,01$). Також нами було відстежено зміни деяких біохімічних індикаторів ангіогенезу, а саме: рівень ендотеліального фактору росту судин (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) в плазмі крові при лейоміомі матки був вищим, порівняно з контролем: $90,4 \pm 23,6$ pg/ml (в контрольній групі – $35,1 \pm 8,3$ pg/ml, $p < 0,01$), як і концентрація кінцевих метаболітів оксиду азоту: $25,3 \pm 5,9$ pg/ml (в контрольній групі – $9,9 \pm 3,9$ pg/ml, $p < 0,05$). Щодо гормонів репродуктивної панелі, нами виявлено наступні зміни: концентрація естрадіолу у пацієток з лейоміомою матки, за нашими даними, достовірно підвищувалась майже в три рази, порівняно з практично здоровими жінками ($107,38 \pm 25,25$ pg/ml, в контрольній групі $36,15 \pm 3,17$ pg/ml, $p < 0,01$), а вміст прогестерону в плазмі крові в групі з лейоміомою був вищим майже вдвічі, порівняно з контролем ($2,06 \pm 0,43$ ng/ml, в контрольній групі – $1,13 \pm 0,50$ ng/ml, $p < 0,01$).

Після проведеного лікування, що включало призначення мелатоніну у вказаній дозі, деякі з вивчених показників були відстежені нами повторно. Так, рівень відновленого глутатіону в підгрупі жінок, що отримувала лікування мелатоніном, склав $0,91 \pm 0,20$ micromol/L, що достовірно вище, ніж в підгрупі без лікування ($0,71 \pm 0,11$ micromol/L, $p < 0,01$), а концентрації глутатіон-S-трансферази та глутатіон-пероксидази були нижчими, ніж в підгрупі без лікування: $129,33 \pm 22,63$ ng/ml та $181,3 \pm 32,0$ ng/ml відповідно (в підгрупі без лікування $166,32 \pm 14,56$ ng/ml та $235,9 \pm 42,65$ ng/ml відповідно, $p < 0,01$). Рівні малонового альдегіду плазми та еритроцитів в підгрупі жінок з лейоміомою,

що отримували лікування мелатоніном, склали $3,6 \pm 0,7$ pmol/L та $7,7 \pm 1,4$ pmol/L відповідно, тоді як в підгрупі без лікування – $5,3 \pm 1,0$ pmol/L та $11,1 \pm 0,9$ pmol/L відповідно, $p < 0,01$. Концентрація VEGF в плазмі крові в підгрупі після лікування склала $51,3 \pm 24,1$ pg/ml (в підгрупі без лікування – $93,9 \pm 23,4$ pg/ml, $p < 0,01$), а кінцевих метаболітів оксиду азоту – $12,3 \pm 5,9$ pg/ml (в підгрупі без лікування мелатоніном – $27,7 \pm 5,1$ pg/ml, $p < 0,01$).

При обробці результатів дослідження нами було встановлено, що вираженість симптомів лейоміоми матки залежить від рівня естрадіолу в плазмі крові, що описується рівнянням лінійної регресії. Крім того, нами було встановлено взаємозв'язок між рівнем прогестерону в плазмі крові жінок з лейоміомою матки та вмістом малонового альдегіду в їхніх еритроцитах, який також можна описати за допомогою рівняння лінійної регресії.

Грунтуючись на отриманих результатах досліджень, можна зробити висновок, що, на нашу думку, оксидативний стрес в організмі жінок з лейоміомою матки активізується репродуктивними гормонами та перебігає за недостатньої активності анти-оксидантної системи, складовою частиною якої є мелатонін, що призводить до підсилення ангіогенезу на тлі естроген-індукованої проліферації міометрію.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено комплексне визначення рівнів мелатоніну, репродуктивних гормонів (естрадіолу, прогестерону), факторів ангіогенезу (VEGF, кінцевих метаболітів оксиду азоту NO), показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієток репродуктивного віку, що хворіють на симптомну лейоміому матки, вперше відстежено патогенетичні взаємозв'язки між групами цих показників. Вперше виявлено, що вираженість симптомів лейоміоми матки залежить від рівня естрадіолу в крові таких пацієток, а також існує взаємозалежність між рівнем прогестерону в плазмі крові жінок з лейоміомою матки та вмістом малонового альдегіду в їхніх еритроцитах, і що ці взаємозалежності можна математично описати за допомогою рівнянь

лінійної регресії. Вперше зроблено висновок, що оксидативний стрес в організмі жінок з лейоміомою матки активізується репродуктивними гормонами та перебігає за недостатньої активності анти-оксидантної системи, складовою частиною якої є мелатонін, що призводить до підсилення ангиогенезу на тлі естроген-індукованої проліферації міометрію.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові підходи для діагностики, прогнозування та лікування лейоміоми матки на фоні дефіциту мелатоніну як складової частини антиоксидантної системи організму. З метою зниження оксидативного стресу організму при симптомній лейоміомі матки запропоновано використання мелатоніну у складі лікувального комплексу при даному захворюванні у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: лейоміома матки, репродуктивне здоров'я, фактори ризику, невиношування вагітності, безпліддя, порушення менструальної функції, мелатонін, рівень гормонів, естрадіол, прогестерон, VEGF, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

ANNOTATION

Sokolov B.V. Uterine leiomyoma and melatonin system of the body: clinical and pathogenetic connections and approaches to treatment – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 22 – Health Care, 222 – Medicine. – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2024.

The dissertation presents a new solution to a significant scientific and practical problem – improving the results of treatment in uterine leiomyoma. For this purpose, the pathogenetic substantiation and development of a set of diagnostic, therapeutic and prognostic measures in women of reproductive age with uterine leiomyoma were carried out.

According to domestic and foreign publications, leiomyoma is one of the most common benign tumors of the uterus, which, according to recent data, occurs in 20-40% of women of reproductive age. The clinical picture burdens women's lives, reducing their work capacity, quality of life, sexual activity, is one of the causes of infertility, reproductive losses, creates difficulties in the process of carrying pregnancies, childbirth, and is the cause of postpartum complications. Therefore, the issue of uterine leiomyoma is relevant and requires further study.

The study was performed on clinical material. The study, which was conducted in the gynecological department of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital, included 60 women of reproductive age (study group) diagnosed with symptomatic uterine leiomyoma. Patients were selected based on clear inclusion and exclusion criteria. They were questioned about the complaints and quality of life in the context of their disease. Subsequently, 30 women were randomly selected from these patients, who received melatonin orally at a dose of 3 mg at 8 pm as a single dose (treatment subgroup), the other 30 women as part of the same treatment complex did not receive melatonin (subgroup without treatment). The control group consisted of 20 healthy women of the same age group. In the examined patients, the levels of melatonin and reproductive panel hormones were studied, compared to healthy women of the same age group. In addition, the indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection, as well as the state of angiogenesis in the blood of women with uterine leiomyoma treated with melatonin as part of the treatment complex were studied. The complaints of patients with uterine leiomyoma were studied and systematized. They were questioned using special questionnaires, which resulted in an assessment of the quality of life of women with the pathology studied. The pathogenetic mechanisms of development and progression of uterine leiomyoma observed in patients of reproductive age were evaluated.

As a result of our research, it was found that in patients of reproductive age with uterine leiomyoma, there is a significant decrease in the overall self-assessment of quality of life (28.71 ± 14.65 points according to the UFS-QOL questionnaire, in

the control group 98.15 ± 3.45 points, $p < 0.01$), sexual function (32.50 ± 16.63 points, in the control group 99.38 ± 2.80 points, $p < 0.01$) and internal well-being (29.83 ± 17.76 points, in the control group 99.90 ± 0.45 points, $p < 0.001$). When studying biochemical parameters, it was found that the level of melatonin in the experimental group was significantly lower compared to the control group consisting of healthy women: 111.08 ± 18.54 ng/ml versus 153.50 ± 8.47 ng/ml ($p < 0.01$). A study of the antioxidant system showed the following: the level of reduced glutathione in the blood plasma of patients with leiomyoma was significantly lower, compared to healthy women (0.77 ± 0.13 micromol/L, in the control group 1.02 ± 0.14 micromol/L, $p < 0.01$), and the concentrations of enzymes such as glutathione-S-transferase and glutathione peroxidase were increased (up to 161.3 ± 22.3 ng/ml and 235.7 ± 35.9 ng/ml, respectively, in the control group the indicators were 118.9 ± 18.0 ng/ml and 105.3 ± 41.2 ng/ml, respectively, with $p < 0.01$). When studying the indicators of lipid peroxidation, it was found that the content of malonaldehyde in the plasma and erythrocytes of women of the experimental group was higher compared to the control and amounted to 5.2 ± 0.8 nmol/l and 10.8 ± 1.1 nmol/L, respectively (in the control group 2.3 ± 0.8 and 5.3 ± 0.8 nmol/L, respectively, $p < 0.01$). We also tracked changes in some biochemical indicators of angiogenesis, namely: the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood plasma in uterine leiomyoma was higher compared to the control: 90.4 ± 23.6 pg/ml (in the control group – 35.1 ± 8.3 pg/ml, $p < 0.01$), as well as the concentration of final metabolites of nitric oxide: 25.3 ± 5.9 pg/ml (in the control group – 9.9 ± 3.9 pg/ml, $p < 0.05$). As for the hormones of the reproductive panel, we found the following changes: the concentration of estradiol in patients with uterine leiomyoma, according to our data, significantly increased almost three times compared to healthy women (107.38 ± 25.25 pg/ml, in the control group 36.15 ± 3.17 pg/ml, $p < 0.01$), and the content of progesterone in the blood plasma in the group with leiomyoma was almost twice as high, compared to the control (2.06 ± 0.43 ng/ml, in the control group – 1.13 ± 0.50 ng/ml, $p < 0.01$).

After the treatment, which included the administration of melatonin at the specified dose, some of the studied indicators were studied by us again. Thus, the level of reduced glutathione in the subgroup of women treated with melatonin was 0.91 ± 0.20 micromol/L, which is significantly higher than in the subgroup without treatment (0.71 ± 0.11 micromol/L, $p < 0.01$), and the concentrations of glutathione-S-transferase and glutathione peroxidase were lower than in the subgroup without treatment: 129.33 ± 22.63 ng/ml and 181.3 ± 32.0 ng/ml, respectively (in the subgroup without treatment 166.32 ± 14.56 ng/ml and 235.9 ± 42.65 ng/ml, respectively, $p < 0.01$). Plasma malonaldehyde and erythrocyte levels in the subgroup of women with leiomyoma treated with melatonin were 3.6 ± 0.7 nmol/L and 7.7 ± 1.4 nmol/L, respectively, while in the untreated subgroup they were 5.3 ± 1.0 nmol/L and 11.1 ± 0.9 nmol/L, respectively, $p < 0.01$. The plasma concentration of VEGF in the subgroup after treatment was 51.3 ± 24.1 pg/ml (in the subgroup without treatment – 93.9 ± 23.4 pg/ml, $p < 0.01$), and the final metabolites of nitric oxide – 12.3 ± 5.9 pg/ml (in the subgroup without melatonin treatment – 27.7 ± 5.1 pg/ml, $p < 0.01$).

When processing the results of the study, we found that the severity of the symptoms of uterine leiomyoma depends on the level of estradiol in the blood plasma, which is described by the linear regression equation. In addition, we established a relationship between the level of progesterone in the blood plasma of women with uterine leiomyoma and the content of malonaldehyde in their red blood cells, which can also be described using a linear regression equation.

Based on the results of the research, it can be concluded that, in our opinion, oxidative stress in the body of women with uterine leiomyoma is activated by reproductive hormones and occurs with insufficient activity of the anti-oxidant system, an integral part of which is melatonin, which leads to increased angiogenesis against the background of estrogen-induced myometrial proliferation.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, a comprehensive determination of the levels of melatonin, reproductive hormones (estradiol,

progesterone), angiogenesis factors (VEGF, final metabolites of nitric oxide NO), indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients of reproductive age suffering from symptomatic uterine leiomyoma was carried out, and for the first time the pathogenetic relationships between groups of these indicators were tracked. For the first time, it was found that the severity of the symptoms of uterine leiomyoma depends on the level of estradiol in the blood. There is also a relationship between the plasma progesterone levels of women with uterine leiomyoma and the content of malonaldehyde in their red blood cells, and that these interdependencies can be mathematically described using linear regression equations. For the first time, it was concluded that oxidative stress in the body of women with uterine leiomyoma is activated by reproductive hormones and occurs with insufficient activity of the anti-oxidant system, an integral part of which is melatonin, which leads to increased angiogenesis against the background of estrogen-induced myometrial proliferation.

Practical significance of the results obtained. New approaches for the diagnosis, prognosis and treatment of uterine leiomyoma against the background of melatonin deficiency as an integral part of the body's antioxidant system have been developed and implemented in practical medicine. In order to reduce the oxidative stress of the body in symptomatic uterine leiomyoma, the use of melatonin as part of the therapeutic complex for this disease in women of reproductive age was proposed.

Key words: uterine leiomyoma, reproductive health, risk factors, miscarriage of pregnancy, infertility, menstrual dysfunction, melatonin, hormone levels, estradiol, progesterone, VEGF, lipid peroxidation, antioxidant system.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких відображено основні результати дослідження:

1. Соколов БВ, Юзько ОМ. Потенційний вплив мелатоніну на розвиток міоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(5):45-50.

DOI: [10.26693/jmbs06.95.045](https://doi.org/10.26693/jmbs06.95.045).

(Дисертант опрацював огляд літератури, підготував статтю до друку.)

2. Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press).

Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

(Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

3. Соколов БВ, Бербець АМ, Юзько ОМ. Якість життя та рівні мелатоніну та стероїдних гормонів в плазмі крові у жінок з лейоміомою матки. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 2:1-10.

(Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

4. Соколов БВ. Взаємозв'язок між скаргами, рівнем мелатоніну та деякими показниками стану антиоксидантної системи і ангиогенезу у жінок з лейоміомою матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024; 1: 28-36.

DOI [10.11603/24116-4944.2024.1.14658](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14658)

(Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Соколов БВ. Епідеміологія лейоміоми матки та вплив даної патології на фертильність жінки. Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині (23 квітня 2021 року).

2. Соколов БВ. Зміни показників ангиогенезу, репродуктивних гормонів, антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у жінок з лейоміомою матки, що отримали лікування мелатоніном. Перинаталогія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. 2024; 2.

(Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ І В РОЗВИТКУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ (огляд літератури)	23
1.1. Лейоміома матки: короткі відомості	23
1.3. Лейоміома матки і оксидативний стрес	26
1.3. Лейоміома матки та локальний ангіогенез	29
1.4. Лейоміома матки та її вплив на якість життя пацієнток	31
1.5. Вплив мелатоніну на ріст і розвиток лейоміоми матки	34
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
2.1. Клінічна характеристика обстежених груп, вимоги біоетики	35
2.2. Обстеження жінок з лейоміомою матки	38
2.3. Методи визначення якості життя та симптомів у жінок з лейоміомою матки	39
2.4. Методи визначення мелатоніну в сироватці крові.	41
2.5. Методи визначення прогестерону та естрадіолу в сироватці крові.	42
2.6. Методи визначення про- та антиоксидантної системи крові.	43
2.7. Методи визначення кінцевого продукту монооксиду нітрогену (NO) та фактора росту ендотелію судин (VEGF)	45
2.8. Ультразвукові методи дослідження	46
2.8. Статистичний аналіз результатів	47
РОЗДІЛ 3. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	48
3.1. Клінічна характеристика обстежених груп	48
3.2. Результати анкетування пацієнток з лейоміомою матки	51

РОЗДІЛ 4. КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕЛАТОНІНУ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ ГОРМОНІВ В КРОВІ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ	58
4.1. Рівень мелатоніну в крові жінок обстежених груп.	58
4.2. Концентрації репродуктивних гормонів в крові жінок, хворих на лейоміому матки.	59
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ	62
5.1 Показники перекисного окиснення ліпідів в крові жінок обстежених груп.	62
5.2 Показники антиоксидантного захисту в крові жінок репродуктивного віку з діагностованою лейоміомою матки.	65
РОЗДІЛ 6. ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ АНГІОГЕНЕЗУ В КРОВІ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ	70
РОЗДІЛ 7. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АНГІОГЕНЕЗУ, РЕПРОДУКТИВНИХ ГОРМОНІВ, АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ, ЩО ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАННЯ МЕЛАТОНІНОМ	73
7.1. Клінічна характеристика груп спостереження	73
7.2. Показники психічного та фізичного здоров'я, якості життя в жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, що отримували лікування мелатоніном.	74
7.3. Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів в крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, що отримували лікування мелатоніном.	76

7.4. Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів в крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, що отримували лікування мелатоніном. 81

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	84
ВИСНОВКИ	103
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ	106
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	107
ДОДАТОК А	131
ДОДАТОК В	132
ДОДАТОК С	140

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AUC	area under curve (площа під ROC-кривою)
ELISA	enzyme-linked immune sorbent assay (ферментний імуносорбентний аналіз)
IHC	immune-histochemical (імуногістохімічний)
MDA	malondyaldehyde
ROC-крива	receiver operating characteristic curve («крива похибок»)
VEGF	vascular endothelial growth factor (ендотеліальний фактор росту судин)
UFS-QOL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
АМК	аномальна маткова кровотеча
АФК	активні форми кисню
ГВ	глутатіон відновлений
ІМТ	індекс маси тіла
ЛМ	лейоміома матки
MT1	рецептор до мелатоніну типу 1
MT2	рецептор до мелатоніну типу 2
УЗД	ультразвукове дослідження

ВСТУП

Актуальність теми. Досить тривалий час Україна демонструє негативну динаміку між показниками народжуваності та смертності [2]. Демографічний стан в будь-якій країні є важливим показником. Тому питання жіночого здоров'я та здатності до репродуктивних функцій є значним та нагальним.

Україна входить до вісімки країн Європи з найнижчим рівнем дітородної активності. В цих умовах, ми розуміємо цінність кожного народження та збереження репродуктивного здоров'я жінок. Гіперпластичні процеси матки у жінок репродуктивного віку входять в число найбільш поширених гінекологічних захворювань, що перешкоджають настанню вагітності у жінок репродуктивного віку, і серед них лейоміома матки – найчастіша доброякісна проліферативна патологія [3, 4]. Наявність лейоміоми матки призводить до порушень репродуктивного здоров'я жінок, є однією з причин безпліддя, крім того значно впливає на якість життя пацієнтки через постійний больовий синдром, надмірні маткові кровотечі, порушення функцій суміжних органів. Багато робіт підтверджує несприятливий перебіг вагітності та післяпологового періоду у жінок з міомами, а саме: ускладнений перебіг вагітності, репродуктивні втрати, аномалії пологової діяльності та ускладнення після пологів. Частота лейоміоми матки, за різними джерелами, становить від 30 до 50 % жінок, у 1–5 % жінок ЛМ є єдиною причиною безплідності, і з збільшенням віку пацієнтів її частка серед причин безплідності неухильно зростає [2, 5, 6].

Основним напрямком в лікуванні ЛМ залишаються реконструктивно-пластичні операції з видаленням окремих вузлів міоми (міомектомія) шляхом лапароскопічного, лапаротомного або трансвагінального доступу [5, 7-9] Однак, на сьогоднішній день, виявляємо тенденцію до виявлення ЛМ у жінок молодого віку, що обумовлює необхідність перегляду тактики ведення пацієнток з даною патологією [8, 10-12].

Провідними українськими науковцями, які досліджують проблему, є О.В. Голяновський, С.В. Хміль, О.Г., Бойчук, О.М. Макачук, А.М. Григоренко, В.В. Камінський, Ю.П. Вдовиченко, Т.Ф. Татарчук, О.В. Булашенко, Л.В. Калугіна, тощо. За межами України провідна роль в цьому питанні належить Е.А. Stewart, N.M. Fletcher, S. Afrin, M. Miyashita-Ishiwata, M. McWilliams (США). Наразі проведено деякі дослідження даної проблематики, однак кінцевого результату не отримано щодо патогенетичного зв'язку між станом нейроендокринної системи жінок, зокрема, шишкоподібної залози (епіфізу), та формуванням і розвитком лейоміоми матки; не вивчено вплив світлового режиму на клінічний перебіг цього захворювання. З періоду 1970-х років епіфіз вважали активним ендокринним органом. За даними наукових робіт нормальну роботу залози та при патологічних змінах опрацьовано на експериментальних даних [13, 14], але все більша кількість робіт присвячена вивченню ролі епіфіза та мелатоніну при захворюваннях та патологічних станах у людей [15]. Згідно даних джерел іноземної літератури, науковці оцінюють роль мелатоніну в лікуванні ЛМ [16, 17]. Відомо, що ріст ЛМ зменшувався завдяки обробці мелатоніном, оскільки в гладком'язових клітинах, що складають лейоміому матки, підсилювався індукований мелатоніном апоптоз та прогресування загибелі клітин в результаті аутофагії [17]. Мелатонін чинить високоселективний ефект на первинні нормальні клітини гладкої мускулатури матки людини (UtSMC). Клітинний цикл UtSMC був зупинений лікуванням мелатоніном за допомогою регуляції підвищеної експресії білків p21, p27 та PTEN [17, 18]. Мелатонін зменшував проліферацію клітин у клітинах лейоміоми матки популяції ELT3; цей процес має в своїй основі активацію рецепторів до мелатоніну типів MT1 та MT2, що, в свою чергу, гальмувало сигнальний шлях Akt-ERK1 / 2-NFκB [17, 19-21]. Мелатонін зменшував ріст пухлини ELT3 як на моделях ксенотрансплантатів, так і на ортотопічних пухлинах матки. Позаклітинний матрикс пухлини також зменшувався лікуванням мелатоніном [17]. У сукупності ці результати

свідчать про те, що мелатонін потенційно відіграє певну роль у пригніченні росту лейоміоми матки (Po-Han Lin, Yen-Ting Tung, Hsin-Yuan Chen, 2019) [17].

В 1979 році вийшла класична монографія В.І. Грищенка «Роль епіфізу в фізіології та патології жіночої статеві системи» (1979) [22], з тих пір накопичено чимало матеріалу щодо змін секреції мелатоніну та роботи мелатонінової системи організму при патології репродуктивних органів жінки. Однак, ці дані потребують поглиблення, систематизації та більш широкого впровадження в повсякденну клінічну практику.

Мета дослідження: на основі виявлених клініко-патогенетичних зв'язків між функціонуванням мелатонінової системи організму та ростом міоми матки розробити новітні підходи до лікування згаданої патології.

Завдання дослідження:

1. Оцінити якість життя та наявність специфічних скарг у пацієнок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки.
2. Вивчити рівень мелатоніну в крові жінок репродуктивного віку з наявною лейоміомою матки та його зв'язок з даною патологією і її клінічними характеристиками, виявити супутні зміни концентрацій гормонів репродуктивної панелі в крові обстежених жінок.
3. Дослідити процеси перекисного окиснення ліпідів та роботу системи антиоксидантного захисту при лейоміомі матки в поєднанні зі змінами рівня мелатоніну в крові, виявити зміни показників стану ангіогенезу у пацієнок з лейоміомою матки.
4. Обґрунтувати необхідність визначення рівня мелатоніну як діагностичного та прогностичного фактору, а також застосування препаратів мелатоніну при лікуванні хворих жінок з лейоміомою матки.

Об'єкт дослідження: патологія жіночої репродуктивної системи, пов'язана з лейоміомою матки, та роль мелатонінової системи організму в її розвитку.

Предмет дослідження: особливості клінічного стану, зміни концентрацій мелатоніну, репродуктивних гормонів, показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, а також ангіогенезу у пацієнок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, біофізичні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено комплексне визначення рівнів мелатоніну, репродуктивних гормонів (естрадіолу, прогестерону), факторів ангіогенезу (VEGF, кінцевих метаболітів оксиду азоту NO), показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнок репродуктивного віку, що хворіють на симптомну лейоміому матки, вперше відстежено патогенетичні взаємозв'язки між групами цих показників. Вперше виявлено, що вираженість симптомів лейоміоми матки залежить від рівня естрадіолу в крові таких пацієнок, а також існує взаємозалежність між рівнем прогестерону в плазмі крові жінок з лейоміомою матки та вмістом малонового альдегіду в їхніх еритроцитах, і що ці взаємозалежності можна математично описати за допомогою рівнянь лінійної регресії. Вперше зроблено висновок, що оксидативний стрес в організмі жінок з лейоміомою матки активізується репродуктивними гормонами та перебігає за недостатньої активності анти-оксидантної системи, складовою частиною якої є мелатонін, що призводить до підсилення ангіогенезу на тлі естроген-індукованої проліферації міометрію.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові підходи для діагностики, прогнозування та лікування лейоміоми матки на фоні дефіциту мелатоніну як складової частини антиоксидантної системи організму. З метою зниження оксидативного стресу організму при симптомній лейоміомі матки запропоновано використання мелатоніну у складі лікувального комплексу при даному захворюванні у жінок репродуктивного віку.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впроваджені та використовуються в навчальному процесі Буковинського державного медичного університету на додипломному та післядипломному етапах освіти лікарів.

Запропонований комплекс діагностичних та лікувальних заходів впроваджено в лікувальну практику Чернівецького обласного перинатального центру та гінекологічного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні.

Зв'язок дисертації з науковою роботою кафедри. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021–12.2025 рр.

Особистий внесок здобувача. Автор спільно з науковим керівником, доктором медичних наук, професором, завідувачем кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету О.М. Юзько, сформульовано ідею, мету та завдання дослідження. Науковець розробив основні теоретично-практичні положення дослідження, провів опрацювання джерел наукової літератури, в тому числі в базах наукових публікацій Scopus та Web of Science. Здобувач самостійно виконав підбір пацієнтів до клінічних груп; набір і обробку біологічних матеріалів, необхідних для виконання поставлених завдань; здійснив клінічні та спеціальні інструментальні дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, лікування в стаціонарному відділенні (в т.ч. оперативне) більшості пацієнток, які мали діагноз «лейоміома матки» та були включені до груп дослідження. Дисертант написав усі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих із співавторами, здобувачем самостійно зібрано та оброблено матеріал, здійснено огляд літератури за темою дисертації, узагальнено та

сформульовано висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на Міжнародному симпозіумі «Теорія та практика репродукції людини» (27-28 травня 2022 року), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (18-19 листопада 2022 року) та на щорічних науково-практичних конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2020-2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць (1 огляд літератури, 3 статті з результатами власних досліджень), причому всі публікації розміщені у фахових виданнях, рекомендованих МОН України для опублікування результатів дисертаційних робіт. Два з періодичних видань, де оприлюднені результати досліджень за темою дисертації, індексуються наукометричною базою Scopus і належать до квартиля Q4.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 144 сторінках машинописного тексту, включаючи 10 таблиць та 25 рисунків, і складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 203 джерела (193 латиницею, 10 кирилицею), та додатків. Бібліографічний опис джерел літератури і додатки викладено на 37 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ПОТЕНЦІЙНИЙ ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА РОЗВИТОК МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (огляд літератури)

5.3 Лейоміома матки: короткі відомості.

Демографічний стан в будь-якій країні є важливим показником. Тому питання жіночого здоров'я та здатності до репродуктивних функцій є значним та нагальним. Охорона репродуктивного здоров'я жінок має велике медико-соціальне значення в Україні, що пов'язане з низькою народжуваністю та негативними змінами динаміки чисельності населення.

За даними з Державної служби статистики, наразі тяжка демографічна криза, яка характеризується депопуляцією у зв'язку з кризовою соціально-економічною ситуацією. За таких умов, збереження репродуктивного здоров'я жінок є важливим державним пріоритетом для відновлення високих показників демографічної ситуації України.

Важливим завданням є своєчасна діагностика та попередження захворювань, що впливають на фертильність. Вивчення та аналіз показників жіночого здоров'я, зокрема для оцінки ефективності проведених послуг з планування сім'ї та інформованості є необхідним та нагальним заходом

Проблема пухлинних процесів матки, за даними ВООЗ, є вкрай важливою. Лейоміома матки (ЛМ) відноситься до найпоширеніших гінекологічних захворювань у жінок фертильного віку [10, 23, 24], яка частково зумовлена генетичною схильністю до цього стану [25]. Зустрічається у 20–45% жінок репродуктивного віку та є п'ятою причиною госпіталізації стосовно гінекологічних захворювань, що не стосується вагітності, у жінок 15–44 років [26]. Асоціюється з 2–3% всіх випадків безпліддя та 1,4–2% патологічним перебігом вагітності [2, 27]. На жаль, статистичні дані щодо

захворюваності в Україні відсутні, однак, вважається, що частота в популяції жінок України відповідає такій як у світі.

Отже, ЛМ – найпоширеніша гормонзалежна доброякісна пухлина, що виникає з фенотипово зміненої гладком'язової тканини матки (моноклональний проліферат) [27, 28]. Від 20-50% жінок виявляють скарги, однак значна частина припадає на безсимптомний перебіг [3]. Звісно, симптоми корелюють з локалізацією вузлів, розміром, кількістю та дегенеративними змінами [26, 29, 30]. Однак, найпоширеніші з них – це геморагічний та больовий синдроми, симптоми стиснення сусідніх органів, мієлопатичний та радикулопатичний синдроми, що проявляються «важкістю» у ногах, парестезіями та болем у попереково-крижовій ділянці [24, 31], нижніх кінцівках. Ускладнення лейоміом – некроз вузла з розвитком картини «гострого живота» [24, 32].

Наведені клінічні симптоми та синдроми, а також усвідомлення наявності доброякісної пухлини репродуктивної системи є надзвичайно сильним емоційно-травмуючим фактором, що знижує якість життя. В наукових дослідженнях часто використовують поняття «Health – related quality of life». Адже якість життя включає в себе всі складові, які пов'язані та не пов'язані з здоров'ям і допомагають диференційовано вивчати вплив захворювання та лікування на функціональний стан пацієнта [33].

Щодо відомих даних етіопатогенезу, незважаючи на факт наявності клітини-попередника, ще досі проводиться пошук чіткої відповіді, щодо виникнення лейоміом. На сьогодні чинні кілька теорій, а саме: моноклональний гормончутливий проліферат, локальна патологія міометрія, зумовлена дією прогестерону на клітини-попередники; екстрамединова (естрогени та прогестерон впливають на виникнення та ріст через стимуляцію поліпептидних факторів росту); гормональна (естроген – викликає ріст, а прогестерон протистоїть прогресуванню міоми) [34].

Численні дослідження свідчать, що розвиток ЛМ пов'язаний з рівнем естрогену та кількістю рецепторів на поверхні міометрія, що частково зумовлено спадковими факторами [35-37]. Проліферативний ефект естрогенів проявляється через прозапальні цитокіни, фактори росту та пригнічення p53 [38]. Крім того, на рівні ЛМ виявлено підвищену кількість А і В рецепторів прогестерону. Мітогенні ефекти призводять до збільшення рівнів IGF, TGF бета-3 та зменшення експресії альфа-TNF [39]. Регресія ЛМ при лікуванні антигестагенами або блокаторами рецепторів прогестерону доводять проліферативний ефект прогестерону. Приналежність до негроїдної раси є фактором ризику ЛМ [26, 34, 40-42]. Раннє менархе, до 10 років також є фактором, що спричинює в подальшому можливе виникнення міоми [30, 41, 43]. Недавні дослідження асоціюють залежність між вживанням кофеїну (споживання понад 500 мкг на добу) та алкоголю з ризиком розвитку ЛМ [41].

За даними епідеміологічних досліджень відомо, що більше 35% пацієток мають в анамнезі запальні захворювання додатків матки, а у 60% – поєднані захворювання геніталій [41]. При хронізації запальних процесів може виникати хронічний міометрит, що супроводжується розростанням сполучнотканинних волокон. Приблизно 40% ЛМ спричинені загальними цитогенетичними змінами, транслокації між хромосомами 12 і 14; 6 і 10, делеції хромосом 3 і 7 [44-46].

Сучасні погляди не відхиляють наступні тригери у виникненні пухлини, а саме надмірна маса тіла, гіпертонічна хвороба, непліддя в анамнезі, велика кількість внутрішньоматкових втручань, особливості дієти з надмірним споживанням м'яса, тощо. Як бачимо, численність ендогенних та екзогенних чинників для виникнення даної патології надмірна [23]. На більшість з них є чіткі можливості впливу та корекції.

Однак статистично кількість діагностованих випадків незмінно стала. Домінуючим лікуванням вибору є оперативне втручання. За статистичними даними в США проводиться до 200 тис. гістеректомій на рік [47]. Це дуже

сумна статистика, адже варто не забувати про психоемоційний статус пацієнтки, якій пропонується оперативне лікування. Стан очікування і невизначеності результату, в якій перебуває хвора перед операцією, як правило призводить до розвитку невротичних, тривожно-фобічних розладів. Можуть виявлятися підвищені значення загальної тривожності й емоційного дискомфорту [48, 49].

Керуючись вищезазначеними даними, знаннями про високу частоту рецидивів після оперативних втручань, гінекологічних ускладнень та незадовільні результати наявних медикаментозних варіантів лікування [50], ЛМ викликає підвищений науковий та практичний інтерес у пошуках нових органозберігаючих методів лікування [49].

1.2. Лейоміома матки і оксидативний стрес.

Вважається, що одне з провідних місць у розвитку даного захворювання належить оксидативному стресу, що виникає в міометрії [51, 52]. Існують дані, що при розвитку патологічних проліферативних змін в міометрії, які започатковуються ростом міометріальних стовбурових клітин, в м'язовій тканині матки виникає оксидативний стрес [52-54]. Тому науковцями уточнюється роль оксидативного стресу та антиоксидантних механізмів в розвитку патологічних змін міометрію, що загалом є класичною складовою патогенезу для деструктивних та гіперпластичних порушень в тканинах. Шляхом окиснення утворюються активні форми кисню (АФК) з коротким циклом існування; вони знешкоджуються системою антиоксидантного захисту [55, 56].

Активні форми кисню можна розділити на дві групи: вільні радикали та нерадикали. Вільні радикали – це молекули, що містять один або більше неспарених електронів, що надає їм високу реакційну здатність. АФК, які мають спільні неспарені електрони, є нерадикальними формами [57].

Відомо, що активні форми кисню негативно впливають на стан органу після трансплантації, зокрема, при трансплантації нирки [56, 58, 59]. Окислювальний стрес і АФК інтенсивно досліджуються, особливо при захворюваннях нирок [57, 58] і після трансплантації нирок [57]. Однак, сучасний підхід стосується головним чином сигнальних шляхів і внутрішньої регуляції клітин; тому необхідні подальші дослідження для досягнення повного розуміння ролі оксидативного стресу в повсякденній практиці акушера-гінеколога у випадку лейоміоми матки та шляхів його зменшення задля захисту пошкоджених органів та тканин [60]. При порушенні захисних механізмів вільні радикали пошкоджують нитки ДНК і призводять до клітинних змін та патологічної проліферації, а також відбуваються процеси порушення активності ферментативної ланки антиоксидантної системи. До цих ферментів належать супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза, каталаза тощо. Відбувається накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, зокрема, малонового альдегіду плазми та еритроцитів [61, 62].

Окисно-відновна передача сигналів відіграє важливу роль у регуляції процесів загибелі та виживання клітин. Основні рівні АФК функціонують як сигнали, що сприяють проліферації та виживанню клітин, тоді як накопичення АФК індукує апоптоз шляхом пошкодження клітинних компонентів і одночасно посилення антиоксидантних шляхів для підтримки окисно-відновного гомеостазу. Останніми роками зростає кількість доказів того, що стимуляція АФК або інгібування антиоксидантів також може бути перспективною терапевтичною стратегією лікування новоутворень, до яких належить і лейоміома матки [9].

Хоча більшість дослідників вказують на безсумнівний гормонозалежний характер росту пухлини [37, 41, 47, 63-66], нещодавно встановлено, що початково міометріальні стовбурові клітини мають мінімальну кількість рецепторів до репродуктивних гормонів, зокрема, до

естрогенів та прогестерону, сприймаючи сигнали паракринним шляхом від зрілих клітин міометрію навколо [66, 67], особливо за наявності мутації MED12 [20, 34, 35, 37, 68-78]. Також відомо, що для активного росту стовбурових клітин міометрію необхідне формування гіпоксичного середовища: їхня проліферація відбувається при 2% вмісті кисню, тоді як нормоксичне середовище (20% кисню) цю проліферацію гальмує [79]. Таким чином, наявність міоматозного росту в матці «автоматично» означає наявність гіпоксичного середовища у вогнищі міоматозного вузла, а це, в свою чергу, викликає появу активних форм кисню та вільних радикалів в тканині міометрію [80]. Вільні радикали пошкоджують спіралі ДНК та викликають підсилення проліферації шляхом експресії специфічних генів [37, 52, 57, 81, 82], в тому числі за наявності мутації MED12 [35, 75-78]. Крім того, зростає навантаження на фізіологічні механізми компенсації оксидативного стресу, тоді як концентрація відновленого глутатіону та активність ферментативної ланки, функцією якої є відновлення резерву глутатіону, зокрема, глутатіон-S-трансферази та глутатіон-пероксидази істотно змінюються в умовах гіпоксії [62].

Серед молекул, які володіють антиоксидантними властивостями, найбільшу увагу дослідників привертають мелатонін, про який мова піде нижче, та глутатіон.

Глутатіон (L- γ -глутамілцистеїнілгліцин) є ключовим метаболітом в еукаріотів і відіграє важливу роль у захисті клітин від окисного пошкодження [57]. Глутатіон безпосередньо поглинає різноманітні окислювачі, такі як супероксид-аніон, гідроксильний радикал, оксид азоту та вуглецеві радикали, а також є кофактором для різних антиоксидантних ферментів, включаючи глутатіон-пероксидазу та глутатіон-S-трансферазу [56, 58]. Існує два стани глутатіону в клітинах: відновлений глутатіон і окислений глутатіон-дисульфід. Важливо, що відновлений глутатіон є основним тканинним

антиоксидантом, тоді як глутатіон-дисульфід накопичується, коли клітини піддаються окисному стресу.

Таким чином, збільшення співвідношення між цими двома формами глутатіону на користь глутатіон-дисульфиду свідчить про окислювальний стрес, а рівень відновленого глутатіону має вирішальне значення для антиоксидантного гомеостазу організму [83]. В нещодавньому дослідженні нами було встановлено, що концентрації специфічних ферментів-кофакторів глутатіону, а саме, глутатіон-S-трансферази та глутатіон-пероксидази, вірогідно нижчі, а рівні малонового альдегіду плазми та еритроцитів, які є продуктами перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, достовірно вищі у пацієток з лейоміомою матки, порівняно зі здоровими жінками [12, 60].

Отже, дослідження механізмів окисативного стресу та його компенсації є важливими для розуміння патогенезу лейоміоми матки та пошуку нових шляхів лікування даної патології.

1.3. Лейоміома матки та локальний ангіогенез.

Проліферативний процес був би неможливим без кровопостачання відповідної ділянки тканини. Тому в рості та в розвитку лейоміоми матки надзвичайно важлива роль належить активізації ангіогенезу, яка відбувається, зокрема, але не тільки, завдяки підсиленню експресії фактору росту ендотелію судин (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), що, в свою чергу, є наслідком гіпоксії тканин [84, 85]. Надмірний ангіогенез підсилює проліферацію міоматозних вузлів, створюючи водночас ефект «реперфузивного пошкодження» в тканині міометрію, наслідком чого є підсилення утворення активних форм кисню та вільних радикалів [85]. Водночас, судини, які утворюються в результаті цього процесу, є незрілими і надмірно крихкими [85]. даний фактор зв'язується зі специфічними рецепторами, посилюючи ангіогенез, який має вирішальне значення для

виникнення міом [62, 86, 87]. Було проведено систематичний мета-аналіз з включенням 15 відповідних досліджень та отримано наступні спостереження: експресія VEGF в ендометрії була підвищена у пацієнтів з міомою. З цих даних можна зробити висновок про присутність в організмі таких пацієнтів аномального ангиогенезу, який потенційно включає порушення дозрівання судин, що призводить до утворення незрілих і крихких судин [84, 88-90].

VEGF є ключовим активатором функції ендотеліальних клітин і бере участь у всіх етапах каскаду ангиогенезу, включаючи міграцію та проліферацію [91]; крім того, VEGF також збільшує експресію матриксних металопротеїназ і активаторів плазміногену, які руйнують позаклітинний матрикс [88, 92, 93]. В результаті, у пацієнтів з лейоміомою матки в патологічному вогнищі утворюється більша кількість «венозних озер», порівняно з пацієнтами без ЛМ. Це також є ознакою патологічного стану судин, зокрема, їхньої патологічної дилатації [88].

Також є дані, що у пацієток, які піддавалися оперативному лікуванню при лейоміомі матки (консервативній міомектомії), відбувається зростання в крові показників, характерних для оксидативного стресу, а саме, кінцевих продуктів окиснення білків та протеїнових карбонілів [94], що, безумовно, впливає на регенерацію тканин після оперативного втручання. Щодо зв'язку між ангиогенезом і оксидативним стресом в тканинах матки, відомо наступне: в дослідженні на щурах було встановлено, що додавання антиоксиданту ацетил-L-карнітину до розчину, в якому зберігається матка донора при її трансплантації, зменшує експресію усіх шарів органу VEGF-2 та запобігає формуванню вільних радикалів [95]. Однак, сучасний підхід стосується головним чином сигнальних шляхів і внутрішньої регуляції клітин; тому необхідні подальші дослідження для досягнення повного розуміння ролі оксидативного стресу в трансплантологічній практиці та шляхів його зменшення задля захисту трансплантованих органів.

1.4. Лейоміома матки та її вплив на якість життя пацієнток.

Незважаючи на те, що ЛМ є доброякісною пухлиною [96], часто з безсимптомним перебігом, що погіршує своєчасну діагностику та лікування, з часом вона може викликати низку неприємних клінічних симптомів у житті жінки, включаючи порушення менструального циклу – нерегулярні, тривалі та рясні менструальні кровотечі [43]; залізодефіцитну анемію; дисменорею; тазовий тиск і біль; нетримання сечі, часті позиви до сечовипускання; порушення фертильності; безпліддя (первинна безплідність трапляється у 18-24% пацієнток, а вторинна – більш ніж у 25% випадків) [97], ранні та рецидивуючі викидні [98-100]. Багато робіт підтверджує несприятливий перебіг вагітності та післяпологового періоду у жінок з міомами, а саме: ускладнений перебіг вагітності, репродуктивні втрати, аномалії пологової діяльності та ускладнення після пологів [3, 27, 98, 101-103].

Якість життя пацієнток з лейоміомою матки – дуже важливий критерій, що визначається, в першу чергу, наявністю та вираженістю клінічних скарг [33]. Однак, цей критерій досить складно виміряти. З метою об'єктивізації якості життя пацієнток з лейоміомою матки, у світі розроблені різного роду опитувальники. Одним з найбільш популярних опитувальників є UFS-QOL, який дуже широко використовується при даній патології, зокрема, для оцінки ефективності хірургічного та медикаментозного лікування лейоміоми матки [40, 100, 104-110].

Беручи до уваги вищевикладене, зазначимо, що науковцями активно ведеться пошук терапевтичних агентів, спроможних чинити нормалізуючий вплив як на антиоксидантні механізми, так і на ангиогенез [11].

1.5. Вплив мелатоніну на ріст і розвиток лейоміоми матки.

На сьогоднішній день, на піку дослідження та зацікавлення вченими світу виявляється мелатонін. Мелатонін – головний гормон епіфізу, який вперше був виявлений А. Лернером в 1958 році [111]. За хімічною структурою

мелатонін (N-ацетил-5-метокси-триптамін) [13, 112-122], ендогенний гормон, похідний з серотоніну, що синтезується з триптофану та виділяється з епіфіза [117, 123]. Найвищий пік синтезу мелатоніну від 02:00 до 05:00, а протягом світлового періоду дня він пригнічується через ретино-гіпоталамічний шлях і це призводить до його низького рівня в крові та слині, або ж він зовсім не виявляється [13, 112].

Крім того, ще відомий його паракринний синтез майже у всіх органах та тканинах, а саме: шкіра, кристалик, циліарне тіло, кишківник, сім'яники, яєчники, матка, кістковий мозок, плацента, ооцити, еритроцити, фітоцити, лімфоцити, астроцити, клітини глії, тучні клітини та нейрони [116, 124, 125].

Мелатонін відіграє вирішальну роль у визначенні гомеостазу, нейрогуморальної стабільності та циркадних ритмів завдяки синергетичній діяльності з іншими гормонами та нейропептидами. Володіє антиканцерогенними властивостями в різних видах раку, таких як рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак легень та рак яєчників, а також справляє імуномодулюючий ефект при променевої терапії [89, 116, 126-131]. Виявлено значні антиоксидантні ефекти, що їх справляє мелатонін, модуляція ним різних клітин імунної системи та цитокінів [13, 114, 116, 117, 125, 127, 132-137]. Відомо, що циркадна природа мелатоніну має захисну дію на прогресування раку репродуктивної системи в жінок, а саме: рак молочної залози та яєчників [127, 138].

Однак, досі інгібуючий вплив на розвиток та прогресування ЛМ не зрозумілий. Нещодавно Тайванським медичним університетом (Graduate Institute of Molecular Cancer Biology and Drug Discovery, College of Medical Science and Technology, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan) було проведено дослідження на клітинній лінії щурів ELT3 з ЛМ та на клітинах гладких м'язів матки людини, а саме середнього шару міометрію UtSMS та отримали цікаві результати. За даними цього дослідження було виявлено посилення активації білків-інгібіторів клітинного циклу, що пригнічує ріст

клітин UtSMC. Результати показали, що лікування клітин ЛМ ELT3 мелатоніном індукує активацію загибелі клітин апоптозу шляхом зміни співвідношення експресії антиапоптотичних та проапоптотичних асоційованих білків. Експресією білка Beclin1, зниженим рівнем білка p62, що перешкоджає його накопиченню, та підвищеною експресією білка LC3 II, що бере участь у формуванні аутофагосом. Взаємодія білків Bcl-2 та Beclin1 пригнічує загибель клітин пов'язану з аутофагією. Також виявили, що рівень експресії між Bcl-2 та Beclin1 змінювався після обробки клітин ELT3 мелатоніном. Це дозволяє зробити висновок, що лікування мелатоніном може сприяти активації аутофагії при пригніченні ЛМ [17].

Сигнальні шляхи PI3K та MAPK активуються в регуляції клітинного циклу, проліферації та розвитку пухлини. Активація NFκB регулює експресію гена ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA), що сприяє збільшенню проліферації ракових клітин та ступеню злоякісного прогресу. Виявлено, що експресія та активація фосфо-Akt та ERK1 / 2, а також активація NFκB збільшують ріст в клітинах ELT3, але ці активовані процеси гальмуються впливом на них мелатоніну. У цьому дослідженні результати показали, що інгібування активності рецепторів мелатоніну MT1 та MT2 скасовує пригнічений мелатоніном ріст клітин ELT3. Мелатонін-опосередкована знижена регуляція сигнального шляху Akt-ERK1 / 2-NFκB була відновлена шляхом інгібування активності мелатонінових рецепторів [17]. Результати показують, що роль MT1 видається домінуючою над MT2 у зниженні передачі сигналів [139].

Згідно з сучасними висновками, ріст клітин ЛМ ELT3 пригнічується мелатоніном завдяки активації апоптозу та загибелі клітин, прогресуванню аутофагії та зменшенню популяції стовбурових клітин, а також зниженням регуляції накопичення ЕСМ [63]. Мелатонін чинить високоселективний ефект на нормальні клітини UtSMC та затримує прогресування клітинного циклу

UtSMC, але при цьому захищає клітини від загибелі (шляхом апоптозу) [17, 140].

Отже, лейоміома матки є важливою проблемою серед гінекологічних захворювань, що порушують якість життя та зумовлюють нереалізовані репродуктивні плани у жінок. Таким чином, в результаті аналізу експериментальних та клінічних даних, наведених в огляді літератури, можна стверджувати про наявність у мелатоніну здатності не тільки регулювати біологічні ритми, але й перспективний до вивчення метаболічний та імуномодулюючий ефекти, а також протипухлинну дію, що дає нам шанс зменшити кількість оперативних втручань у даної групи пацієнток. Наведені в огляді відомості є підставою припускати, що мелатонін виявляє потенціал, як терапевтичний засіб для клінічних випробувань проти ЛМ у жінок репродуктивного віку.

Висновки до розділу. Проблема лейоміоми матки, незважаючи на активне вивчення її останніми роками, залишається надзвичайно актуальною. Ведуться пошуки можливостей терапевтичного впливу на міометрій при лейоміомі матки, особливо на ранніх стадіях формування міоматозних вузлів. Враховуючи особливості патогенезу даного захворювання (вплив на ангіогенез та оксидативний стрес) гормон шишкоподібної залози мелатонін є перспективним з точки зору лікування лейоміоми матки біохімічним агентом.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Соколов БВ, Юзько ОМ. Потенційний вплив мелатоніну на розвиток міоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(5):45-50. doi: 10.26693/jmbs06.05.045

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених груп, вимоги біоетики.

Наукове дослідження здійснювалося на базі Буковинського державного медичного університету з 2020 по 2024 рр., на кафедрі акушерства та гінекології. Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 60 пацієнтів, які перебували на лікуванні у гінекологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», де було проведено анкетування, клінічні, лабораторні, функціональні методи дослідження.

Лабораторні дослідження методом імунохемілюмінесцентного аналізу здійснювалося в навчально-науковій лабораторії (58000, м.Чернівці, вул. Чорноморська, 15а, 17а) Буковинського державного медичного університету (свідоцтво про технічну компетентність №071/20 видане 16 вересня 2020 р., чинне до 15 вересня 2025 р.

При виконанні роботи керувалися основними нормативно-правовими директивними документами: з дотриманням основних положень GCP (Good Clinical Practice, 1996); Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.); основними принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.). Наказом МОЗ України від 25.01.2023р. № 147, стандарти медичної допомоги «Лейоміома матки».

Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта, як і саме дослідження в цілому, були схвалені Комісією з біологічної та медичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол №4 від 22 грудня 2020 р.); дослідження і проводилось в суворих відповідно до Етичного кодексу Всесвітньої медичної

асоціації (Гельсінська декларація) для експериментів із залученням людей. Всі пацієнтки підписували відповідну інформовану згоду.

На першому етапі нашого дослідження було відібрано 60 жінок, репродуктивного віку. Встановлення діагнозу, обстеження, лікування здійснювалося згідно Наказу МОЗ України від 25.01.2023р. № 147, стандарти медичної допомоги «Лейоміома матки».

Опираючись на мету та завдання наукового дослідження пацієнти долучалися згідно критеріїв включення та виключення.

Критерії включення до дослідження: жінки репродуктивного віку з наявним анамнестичним, клінічним, інструментальним підтвердженням лейоміоми матки; та що надали згоду на участь в дослідженні підписавши інформовану згоду пацієнта.

Критерії виключення: невідповідність пацієнток вимогам включення до протоколу; жінки в пре- та менопаузальному стані; жінки, що працюють вночі; з масивною кровотечею та потребують невідкладного медичного втручання; жінки з супутніми злоякісними новоутвореннями; пацієнтки з серцево-судинними захворюваннями, які перенесли гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців або нещодавно госпіталізовані з приводу застійної серцевої недостатності; пацієнтки з ознаками декомпенсації легеневого серця; хворі на туберкульоз; цукровий діабет; різного генезу гепатити та цирози; особи, що перенесли гостре захворювання, загострення/декомпенсацію хронічного 48 захворювання або оперативне втручання впродовж останніх 4-х тижнів; зловживали наркотиками в анамнезі; ВІЛ-інфіковані пацієнти; вагітність та лактація; відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

На другому етапі дослідження пацієнткам було проведено наступні діагностичні методи:

- огляд попередньої медичної документації, опитування скарг, зібрання анамнезу хвороби та життя, надано анкети до заповнення;

- детально зібрано акушерсько-гінекологічний анамнез для уточнення початок менархе; регулярність і тривалість менструального циклу; прийом гормональних контрацептивних засобів; кількість вагітностей, ектопічних вагітностей, мимовільних викиднів; абортів; пологів;

- гінекологічне дослідження: огляд зовнішніх статевих органів; дослідження шийки матки в дзеркалах; бімануальне дослідження для визначення стану матки та яєчників, положення, розмір, рухливість; оцінити характер та кількість виділень;

- лабораторне визначення показників загального аналізу крові, групи крові та Rh-фактору, основні біохімічні показники, коагулограма, гормони (прогестерон та естрадіол); показники оксидативного стресу (малоновий альдегід плазми та еритроцитів; глутатіон відновлений; глутатіон пероксидаза; глутатіон-S-трансфераза;); ангіогенезу (NO та фактор росту ендотелію судин (VEGF)); рівень мелатоніну;

- інструментальний метод дослідження – УЗД.

Третім етапом дослідження було розподіл пацієток на підгрупи 1 та 2 з кількістю по 30 пацієток на кожну підгрупу. Відібрали 20 практично здорових жінок, репрезентативних за віком для створення контрольної групи. Здійснили схему, принцип, кількість та кратність застосування мелатоніну у пацієток 2 групи.

Четвертий етап оцінити та проаналізувати результати через місяць у пацієток, що приймали та не приймали мелатонін.

Статистична обробка отриманих даних. Обґрунтування висновків та практичних рекомендацій.

2.2. Обстеження жінок з лейоміомою матки.

Шляхом опитування проводили збір анамнестичних даних. Враховуючи етіопатогенетичну особливість даної патології важливо було враховувати час настання менархе, особливості становлення, деталізований опис змін

менструального циклу та менструацій, сексуальний анамнез, частота сечовипускання, порушення дефікації, тривалість та частота болю, перенесені гінекологічні захворювання та оперативні втручання на органах малого тазу, вагітності та їх особливість, викидні, позаматкові вагітності, застосування гормональних контрацептивів, спадковий анамнез.

Огляд жінок відбувався на гінекологічному кріслі із застосуванням стерильних одноразових гінекологічних дзеркал. На початку дослідження проводився огляд зовнішніх статевих оглядів для оцінки стану великих та малих статевих губ; слизової оболонки; типу оволошіння; оцінювався стан промежини; визначалося наявність опущення чи випадіння стінок піхви і матки; патологічні процеси (запалення, пухлини, нориці, рубці, тощо). Оцінювали об'єм піхви, складчатість, колір слизових оболонок, оцінювали характер виділень, кількість. Оцінювали стан шийки матки.

Методом бімануального дослідження визначали положення, розмір, рухомість, болючість при пальпації, форму і консистенцію матки, наявність патологічних новоутворень матки. Оцінювали розмір яєчників, консистенцію. Визначали наявність чи відсутність спайкового процесу в органах малого тазу.

2.3. Методи визначення якості життя та симптомів у жінок з лейоміомою матки.

Для визначення якості життя у жінок з ЛМ було надано опитувальник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study - Short Form) на початку дослідження та через 4 тижні. Розроблено Jonh E. Ware, Cathy Donald Sherbourne в США, 1992 році в Центрі Вивчення Медичних Результатів [141].

Отже, опитувальник *MOS SF-36* (додано в Додатки №1) складається з тридцяти шести пунктів, що згруповані у 8 шкал.

Фізичний компонент здоров'я включає в себе:

- фізичне функціонування – PF;
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом – RF;
- інтенсивність болю – BP;
- загальний стан здоров'я – GH.

Психічний компонент:

- життєва активність – VT;
- соціальне функціонування – SF;
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – RE;
- психічне здоров'я – MH.

Результати за кожною шкалою варіюють від 0 до 100. Чим вище значення показника, тим краща оцінка за вибраною шкалою.

Для визначення впливу ЛМ та лікування на якість життя та оцінки симптомів застосовували спеціально розроблений опитувальник у вигляді анкети «Симптоми фіброми матки і якості життя» (*Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFSQOL)*) (додано в Додатки №2).

Опитувальник розділено на 8 шкал та обчислено за формулами, а саме:

- важкість симптомів – SS

$$SS = \frac{\Sigma_1 - 8}{32} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 1-8;

- стурбованість – CN

$$CN = \frac{25 - \Sigma_1}{20} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 9, 15, 22, 28, 32;

- активність – AC

$$AC = \frac{35 - \Sigma_1}{28} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 10, 11, 13, 19, 20, 27, 29;

- енергійність/настрій – EN

$$EN = \frac{35 - \Sigma_1}{28} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 12, 17, 23, 24, 25, 31, 35;

- контроль – CL

$$CL = \frac{25 - \Sigma_1}{20} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 14, 16, 26, 30, 34;

- сором'язливість – SC

$$SC = \frac{15 - \Sigma_1}{20} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 18, 21, 33;

- сексуальна функція – SF

$$SF = \frac{10 - \Sigma_1}{8} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 36, 37;

- загальний бал якості життя – HRQL

$$HRQL = \frac{145 - \Sigma_1}{116} \times 100,$$

де Σ_1 – сума балів за питаннями 9-37;

В результаті обстеження отримано дані, які характеризують загальну, соціальну, медичну, емоційну та сексуальну сфери життя кожної хворої з ЛМ. Усі пункти оцінюються за 5-бальною шкалою Лайкерта в діапазоні від «не заважали зовсім» до «дуже сильно» для пунктів тяжкості симптомів і «ніколи» до «постійно» для пунктів HRQL. Виразність симптомів і оцінки шкал підсумовуються та перетворюються на шкалу від 0 до 100 балів. Шкала тяжкості симптомів і оцінки шкали HRQL обернено залежать від вищих балів тяжкості симптомів, що вказує на сильніші симптоми, тоді як вищі оцінки підшкали HRQL вказують на кращий HRQL.

При проведенні забору крові з ліктьової вени пацієнтам пояснювали сутність та хід процедури. Важливою умовою до забору крові було виключення вживання їжі за 6-12 годин до здачі, не вживання алкогольних напоїв, куріння, обмеження фізичної активності, виключити прийом ліків, окрім тих, що відмінити не можливо. Забір крові відбувався на початку дослідження та повторно через 30 днів.

2.4. Методи визначення мелатоніну в сироватці крові.

Для дослідження використовували набір Human MT(Melatonin)Elisa Kit, China (430075). Цей набір базувався на методі виявлення Competitive-ELISA.

Планшет для мікротитрації, що входить до складу цього набору, попередньо покритий мелатоніном. Під час реакції мелатонін у зразку або стандарті конкурує з фіксованою кількістю мелатоніну на твердофазному носії за сайти на біотинільованому антитілі для виявлення, специфічному для мелатоніну. Надлишок кон'югату та незв'язаного зразка або стандарту змивають із планшета, а стрептавідин HRP (SABC) додають у кожну лунку мікропланшета та інкубують. Потім у кожну лунку додають розчин субстрату ТМБ. Реакцію фермент-субстрат припиняють додаванням розчину кислоти, а зміну кольору вимірюють спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Потім визначають концентрацію мелатоніну у зразках шляхом порівняння оптичної щільності зразків із стандартною кривою. Концентрація цільової речовини була обернено пропорційна величині OD450.

Виробником діагностичного набору є Wuhan Fine Biotech Co. Ltd, (Китай); використовувався автоматичний аналізатор Maritizer EiaQuant (виробник Merik Diagnostic LTD, Індія), за допомогою якого здійснювалися всі інші проведені нами імуноферментні дослідження.

Рівні мелатоніну в крові жінок встановлювалися однократно, натще, венепункція здійснювалась о 8-й годині ранку.

2.5. Методи визначення прогестерону та естрадіолу в сироватці крові.

Для встановлення в крові пацієнок, включених до груп обстеження, рівнів стероїдних репродуктивних гормонів здійснювали забір венозної крові у фолікулярній фазі менструального циклу.

Використовували діагностичні набори «MAGLUMI Estradiol», «MAGLUMI Progesterone» (виробник Snibe, Китай). Вимірювання

концентрації вказаних стероїдних гормонів здійснювали методом імунохемілюмінесцентного аналізу *in vitro* з використанням повністю автоматизованого імунохемілюмінесцентного аналізатора серії MAGLUMI 1000 (виробник Snibe, Китай).

Забір крові шляхом венепункції здійснювався о 8-й годині ранку 5-го дня менструального циклу.

Принцип проведення аналізу для визначення прогестерону наступний: проба (або, у відповідних випадках калібратор/контроль), буферний розчин, мікрочастинки, які мають магнітні властивості, покриття яких містить антигени PRG, і моноклональні антитіла до PRG, мічені ABEI, ретельно перемішують, інкубується. PRG, що міститься в пробі сироватки крові (або, у відповідних випадках калібратор/контроль), і антигени PRG, які знаходяться на поверхні мікрочастинок, які мають магнітні властивості, конкурентно зв'язуються з обмеженою кількістю центрів зв'язування антитіл до PRG, мічених ABEI. Після осадження в магнітному полі надосадову рідину декантують і виконується цикл промивання. Додають Starter 1+2, які ініціюють хемілюмінесцентну реакцію. Світловий сигнал вимірюється фотоелектронним помножувачем. Результати вимірювання, виражений у відносних одиницях люмінесценції, обернено пропорційний концентрації PRG в досліджуваній пробі (або, у відповідних випадках калібратор/контроль).

Принцип проведення аналізу для визначення естрадіолу наступний: проба (або, у відповідних випадках калібратор/контроль) ABEL, мічений моноклональним антитілом анти-E2 і магнітні мікрокульки, вкриті очищеним антигеном E2, ретельно змішують та інкубують, утворюючи комплекси антиген-антитіло. Після осадження в магнітному полі надлишок декантують, а потім виконують цикл промивання. Згодом додають Starter 1+2 для ініціації хемілюмінесцентної реакції. Світловий сигнал вимірюється фотопомножувачем як відносні світлові одиниці, які обернено пропорційні

концентрації E2, присутнього у пробі (або, у відповідних випадках калібратор/контроль).

2.6. Методи визначення про- та антиоксидантної системи крові.

Дослідження концентрації *відновленого глутатіону* проводили за методом Травіної О.В [142]. В пробірку з гемолізатом слід додати 1 мл 0,25 М розчин сульфасаліцилової кислоти (ССК) та перемішати. Центрифугувати 15 хвилин зі швидкістю 1500 об/хв. 1 мл надосадової рідини перенести у пеніцилінову бутилку. Додати 0,5 мл 4 % розчину ССК, 0,5 мл 5% розчину КІ і 2 краплі 1% розчину крохмалю (безпосередньо перед титруванням). Титрувати 0,00005 н КІО₃ до появи синього забарвлення. Паралельно титрують стандарт: 0,5 мл розчину глутатіону відновленого + 0,5 мл дистильованої води, аналогічно.

$$\text{Глутатіон відновлений (ГВ)} = (V_{\text{досл.}} \times 0,033 \times N_{\text{нв}}) : V_{\text{ст.}} (\text{ммоль}).$$

Для дослідження *глутатіон пероксидази* використовували набір Human GPX1 (Glutathione peroxidase 1) Elisa Kit, (виробник Wuhan Fine Biotech Co. Ltd, Китай), принцип дії якого базувався на технології сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу. Антитіло проти GPX1 було попередньо нанесено на 96-лунковий планшет. Антитіло проти GPX1, кон'юговане з біотином, використовували як антитіло для виявлення. Стандарти та пілотні зразки були додані до лунок пізніше. Після інкубації незв'язані кон'югати видаляли промивним буфером. Потім було додано біотинільоване антитіло для виявлення для зв'язування з GPX1, кон'югованим на покритому антитілі. Після змивання незв'язаних кон'югатів додавали HRP-Streptavidin. Після третього промивання додавали субстрати ТМВ для візуалізації ферментативної реакції HRP. ТМВ каталізувався HRP для отримання продукту синього кольору, який став жовтим після додавання стоп-розчину. Оптична

щільність поглинання вимірювалась при довжині хвилі 450 нм у пристрої для зчитування мікропланшетів. Концентрація GPX1 у зразку була розрахована шляхом побудови стандартної кривої. Концентрація цільової речовини пропорційна значенню OD450.

Для дослідження *глутатіон трансферази* використовували набір Human GSTθ1/GSTt1(Glutathione S Transferase Theta 1) ELISA Kit, виробник Wuhan Fine Biotech Co. Ltd (Китай). Цей набір базувався на технології сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу. Антитіло проти Gsst1 було попередньо нанесено на 96-лунковий планшет. Антитіло проти Gsst1, кон'юговане з біотином, використовували як антитіло для виявлення. Стандарти та пілотні зразки були додані до лунок пізніше. Після інкубації незв'язані кон'югати видаляли промивним буфером. Потім додавали біотинільоване антитіло для виявлення для зв'язування з Gsst1, кон'югованим на покритому антитілі. Після змивання незв'язаних кон'югатів додавали HRP-Streptavidin. Після третього промивання додавали субстрати ТМВ для візуалізації ферментативної реакції HRP. ТМВ каталізувався HRP для отримання продукту синього кольору, який став жовтим після додавання стоп-розчину. Оптична щільність поглинання вимірювалась при 450 нм у пристрої для зчитування мікропланшетів. Концентрація Gsst1 у зразку була розрахована шляхом побудови стандартної кривої. Концентрація цільової речовини пропорційна значенню OD450.

Для дослідження *малонового альдегіду* використовували Human MDA(Malonyldehyde) ELISA Kit (виробник Wuhan Fine Biotech Co. Ltd, Китай). Цей набір базувався на методі виявлення Competitive-ELISA. Планшет для мікротитрації, що входить до складу цього набору, попередньо покрито MDA. Під час реакції MDA у зразку або стандарті конкурує з фіксованою кількістю MDA на твердофазному носії за сайти на біотинільованому антитілі для виявлення, специфічному для MDA. Надлишок кон'югату та незв'язаного зразка або стандарту змивають із планшета, а в кожному лунку мікропланшета додають HRP-стрептавідин (SABC) та інкубують. Потім у кожному лунку

додають розчин субстрату ТМБ. Реакцію фермент-субстрат припиняють додаванням розчину кислоти, а зміну кольору вимірюють спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Потім визначають концентрацію MDA у зразках шляхом порівняння OD зразків із стандартною кривою. Концентрація цільової речовини була обернено пропорційна величині OD450.

2.7. Методи визначення кінцевого продукту монооксиду нітрогену (NO) та фактора росту ендотелію судин (VEGF).

Метод визначення кінцевих *стабільних метаболітів оксиду азоту* в крові базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грісса. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту.

Фактор росту ендотелію судин був досліджений набором Human VEGF(Vascular Endothelial Cell Growth Factor) ELISA Kit (виробник Wuhan Fine Biotech Co. Ltd, Китай). Принцип дії діагностичного методу базувався на технології сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу. Антитіло проти VEGF було попередньо нанесено на 96-лунковий планшет. Антитіло проти VEGF, кон'юговане з біотином, використовували як антитіло для виявлення. Стандарти та пілотні зразки були додані до лунок пізніше. Після інкубації незв'язані кон'югати видаляли промивним буфером. Потім додавали біотинільоване антитіло для виявлення для зв'язування з VEGF, кон'югованим на покритому антитілі. Після змивання незв'язаних кон'югантів додавали HRP-Streptavidin. Після третього промивання додавали субстрати ТМБ для візуалізації ферментативної реакції HRP. ТМБ каталізувався HRP для отримання продукту синього кольору, який став жовтим після додавання стоп-розчину. Оптична щільність поглинання вимірювалась при 450 нм у пристрої

для зчитування мікропланшетів. Концентрацію VEGF у зразку розраховували шляхом побудови стандартної кривої. Концентрація цільової речовини пропорційна значенню OD450.

Всі дослідження проводилися на базі навчально-наукової лабораторії БДМУ, підтвержене свідоцтвом про технічну компетентність №071/20 від 16.09.2020 року по 15.09.2025 рік та підтверджує її вимірювальні можливості та технічну компетентність при проведенні лабораторних досліджень (вимірювань) у сфері законодавчо регульованої метрології. Дослідження проводилися на аналізаторі імунохемилюменісцентному Maglumi 1000. Фірма « Shenzhen New I.B.E. Co», КНР; аналізатор імуноферментний Maritizer EiaQuant, виробник Merik Diagnostic LTD, Індія. Використовувалася центрифуга лабораторна Liston C2201, дозатор піпетковий VAP-500, виробник Biotech, США, дозатор піпетковий ДПОП-1-1-5, Sartorius.

2.8. Ультразвукові методи дослідження.

На первинному прийомі за допомогою апарату «Voluson S10 Expert» з використанням трансвагінального датчика проводили дослідження органів малого тазу.

Пацієнтка обстежувалася при спорожненому сечовому міхурі. Датчик поміщався в презерватив, на який наносився ехопрозорий гель. Лікарем ультразвукової діагностики було детально обстежено нахил, контур, форму, довжину матки, її передньо-задній та поперечний розмір, оцінювалися стінки матки та деталізовано описувалися міоматозні вузли. Їх кількість, розмір, розташування. Крім того, описувався стан міометрію та ендометрію. Оцінювався стан правого та лівого яєчників.

2.9. Статистичний аналіз результатів.

Статистичну обробку виконували за допомогою програмного пакету MedCalc (Ostende, Бельгія).

В роботі дані подано у вигляді середнього арифметичного з вказанням стандартного відхилення для кожної вибірки. Порівняння між групами проводилось з використанням t-тесту для неоднакових вибірок. Порівняння відсотків між групами здійснювалось за допомогою інструменту «Comparison of proportions» вказаного програмного пакету. Також здійснювалось виведення рівнянь лінійної регресії для вивчення взаємозв'язків між показниками, що вивчалися.

Результати вважали вірогідно значимими при $p < 0,05$.

Висновки до розділу. Обрані нами методики, включаючи оцінку якості життя, вивчення рівнів в плазмі крові обстежених жінок мелатоніну, естрадіолу, прогестерону, показників системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також маркерів ангіогенезу, є адекватними до поставлених в роботі завдань.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. *Cell Organ Transpl.* 2024; 12(1): e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

РОЗДІЛ 3

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

3.1. Клінічна характеристика обстежених груп.

Нами було відібрано жінок до груп дослідження, як описано в Розділі 2. Групи були паритетні за віком та соціальним станом. Вік жінок дослідної групи коливався від 27 до 46 років та в середньому складав $36,3 \pm 1,8$ років, вік пацієнток контрольної групи коливався від 24 до 45 років та в середньому складав $35,6 \pm 2,9$ років ($p=0,20$ за t-критерієм), що свідчило про статистичну однорідність груп за віком.

Пацієнтки з тяжкою екстрагенітальною патологією належали до критеріїв виключення.

Обстежені групи розподілялися відповідно до скарг у пацієнток та були наведені в таблиці 3.1. Як і очікувалося, жінки з діагностованою лейоміомою матки вірогідно частіше, порівняно з контрольною групою, скаржилися на больовий синдром під час менструацій та надмірні кров'яністі виділення (за словами пацієнток використовували більше чотирьох прокладок з максимальною абсорбтивною здатністю на добу), менструації тривалістю довше семи днів, нерегулярність менструального циклу, міжменструальні кров'янисті виділень, закрепи, часті позови до сечопуску.

Зрозуміло, що у жінок з діагностованою симптомною лейоміомою матки частота подібних скарг є вищою, ніж у практично здорових осіб. Наявність чи відсутність перерахованих в таблиці 1 скарг в подальшому використовувалась нами, як якісний параметр для розрахунку логістичної регресії з урахуванням досліджених біохімічних показників.

Таблиця 3.1.

Частота скарг у жінок з лейоміомою матки

	Дослідна група (n=60)	Контрольна група (n=20)
Біль під час менструацій, % (n)	83,3% (50) ***	15% (3)
Рясні кров'яністі виділення, % (n)	51,7% (31) ***	0
Тривалість менструації більше 7 днів, % (n)	25,0% (15) **	0
Дискомфорт внизу живота, % (n)	18,3% (11) *	0
Міжменструальні кров'яністі виділення, % (n)	63,3% (38) ***	0
Часті позови до сечопуску, % (n)	28,3% (17) **	0
Закрепи, % (n)	30,0% (18) **	0
Нерегулярні менструації, % (n)	20,0% (12) *	1 (5%)

Примітки: 1. * – $p < 0,05$, порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,01$, порівняно з контрольною групою, *** – $p < 0,001$, порівняно з контрольною групою.

Нами також було уточнено дані репродуктивного анамнезу у пацієнок, включених до груп обстеження. Результати наведено в таблиці 3.2.

Дані, викладені в таблиці 2, свідчать, що у жінок репродуктивного віку, що були включені до дослідної групи і які мали лейоміому матки, вірогідно частіше, порівняно з контрольною групою, зустрічалися в анамнезі самовільні викидні та запальні захворювання додатків матки в анамнезі ($p=0,04$).

Таблиця 3.2

Клінічна-статистична характеристика репродуктивного анамнезу у жінок груп обстеження

	Дослідна група (n=60)	Контрольна група (n=20)	p
Вік, роки	36,3±1,8	35,6±2,9	0,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	23,8±1,5	24,4±2,1	0,65
Самовільні викидні, n (%)	20 (33%)*	2 (10%)	0,04
Запальні захворювання додатків в анамнезі, n (%)	16 (26,67%)	1 (5%)	0,04
Відсутність пологів в анамнезі	14 (23,3%)	1 (5%)	0,07
Пологи 1, n (%)	28 (46,7%)	16 (80%)	0,01
Пологи 2, n (%)	15 (25%)	2 (10%)	0,15
Пологи 3, n (%)	3 (5%)	1 (5%)	1.0

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення, або n (%)

3.2. Результати анкетування пацієток з лейоміомою матки.

Якість життя – це сукупність поняття, яке пояснюється та визначається кількома способами всередині та численними дисциплінами. Для оцінки даного показника застосовують численні інструменти, що розроблені на основі емпіричних міркувань.

Класично основними напрямком в медичних дослідженнях та працях у сфері охорони здоров'я були біомедичні результати, а не якість життя. Однак дедалі більше досліджень концентрується з охопленням оцінки якості життя пацієнтів. Отримуємо розуміння стану пацієнта, що є принциповим на етапі вибору терапії для полегшення симптомів, догляду та реабілітації пацієнтів. В ході анкетування можна здійснити заходи щодо покращення лікувальних

підходів чи отримати розуміння, що деякі методи лікування не приносять користі. Можемо отримувати інформацію про визначення кола проблем, які можуть вплинути на пацієнтів. Крім того, часто пацієнти після проведеного лікування, виписуються додому та мають не задовільний рівень якості життя. Ці пізні проблеми можна не помітити без оцінки застосування анкетування якості життя [203].

Для оцінки впливу ЛМ на стан пацієток проводилося анкетування з оцінки якості життя з використанням спеціальних опитувальників, як описано в Розділі 2.

Оцінюючи отримані результати згідно опитувальника MOS SF-36, виявили та продемонстрували в Таблиці 3.3, бачимо, що фізичне функціонування і рольове функціонування, обумовлене фізичним станом у хворих з ЛМ на 61,56% ($p < 0,05$) та на 74,21% ($p < 0,05$) менше групи контролю, тобто спостерігаємо суттєве обмеження життєдіяльності хворих, що призводить до ускладнення виконання повсякденних справ.

Показник інтенсивності болю демонструє вірогідно нижчий показник в групі контролю на 74,48% ($p < 0,05$) до хворих на ЛМ, та свідчить про його виснажливий вплив на виконання будь-яких щоденних справ.

Встановлено, що пацієнтки досить низько оцінили загальний стан свого здоров'я, а саме у 3,33 разів нижче чи на 70%, ніж група контролю ($p < 0,05$).

Така ж ситуація з показниками життєвої активності та соціального функціонування, їх показники є достовірно нижчими на 71,03% та на 73,32% до показників групи здорових людей ($p < 0,05$). Що свідчить про виснаженість, загальну втому, зниження бажання до соціальних зв'язків чи спілкування.

Показник, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом що свідчить про емоційний стан обстежених пацієнтів знижено на 66,81% до групи контролю та свідчить про пригнічений емоційний стан, що знижує здатність до ефективного виконання роботи з професійного спрямування чи традиційної, повсякденної діяльності.

Таблиця 3.3

Показники якості життя у хворих на лейоміому матки та контрольної групи за даними опитувальника MOS SF-36, у балах (M±m)

Показник MOS SF-36	Групи спостереження	
	Дослідна група (n=60)	Контрольна група (n=20)
Фізичне функціонування - PF	37,41±4,22	97,31±1,48*
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом – RF	25,35±3,76	98,29±5,14*
Інтенсивність болю – BP	24,43±4,24	95,71±2,11*
Загальний стан здоров'я – GH	29,17±2,36	97,04±3,41*
Життєва активність – VT	27,18±2,87	93,81±3,24*
Соціальне функціонування – SF	26,16±3,27	98,05±5,42*
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – RE	32,11±7,26	96,76±8,41*
Оцінка психічного здоров'я – MH	31,15±2,11	97,82±4,32*
Фізичний компонент здоров'я – PH	29,15±1,36	93,84±2,18*
Психічний компонент здоров'я – MH	27,67±1,27	97,46±1,72*

Примітки: * - вірогідна різниця порівняно з показниками групи здорових осіб ($p < 0,05$).

Підбиваючи підсумки балів оцінки психічного здоров'я отримуємо показник наявності чи відсутності позитивних емоцій, тривоги, депресії. За даним критерієм показники дослідної групи на 68,16% нижче контролю ($p < 0,05$), що свідчить про тривожні переживання, психічне неблагополуччя у жінок з ЛМ.

Спостерігаємо вірогідну міжгрупову різницю ($p < 0,05$) у фізичному компоненті здоров'я, що сформований чотирма критеріями анкети та є значно зниженим у пацієток з ЛМ на 68,94% і свідчить про вплив міоми на активність жінок, здатність до працездатності.

Така ж тенденція спостерігається з критерієм психічного компоненту здоров'я, де показник до групи контролю на 71,61% ($p < 0,05$) нижче та дозволяє нам зробити висновок про вплив симптомів ЛМ на психологічний стан пацієнтів.

Для оцінки симптомів та аналіз їх впливу на життя пацієток використовували анкету «Симптоми фіброми матки і якості життя» (*UFSQOL*), результати надано в Таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Результати анкетування пацієнтів з лейоміомою матки

	Дослідна група (n=60)	Контрольна група (n=20)
Загальна оцінка якості життя, бали	28,71 ± 14,65*	98,15 ± 3,45
Сексуальна функція, Бали	32,50 ± 16,63*	99,38 ± 2,80
Внутрішнє самопочуття, бали	29,83 ± 17,76*	99,90 ± 0,45
Вираженість симптомів, бали	74,27 ± 15,98*	1,72 ± 3,28

Примітка: 1. – $p < 0,01$, 2. – в таблиці вказано стандартне відхилення.

Нами було встановлено, що у жінок з діагностованою лейоміомою матки результати анкетування очікувано відрізняються від результатів опитування практично здорових жінок контрольної групи.

Як видно з таблиці, оцінка якості життя у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, що були включені до дослідної групи, була більше ніж втричі нижчою, порівняно з контролем. Загальна якість життя була нижчою на 71,36% у дослідної групи до здорових жінок ($p < 0,01$). Вираженість симптомів переважала на 97,68% у пацієток з лейоміомою матки, впливаючи на внутрішнє самопочуття та сексуальну функцію, адже показники дослідної групи були значно нижче до контролю на 70,65 та 67,64% ($p < 0,01$).

Розподільча діаграма оцінки якості життя у жінок з фіброміомою матки подана на рисунку 3.1.

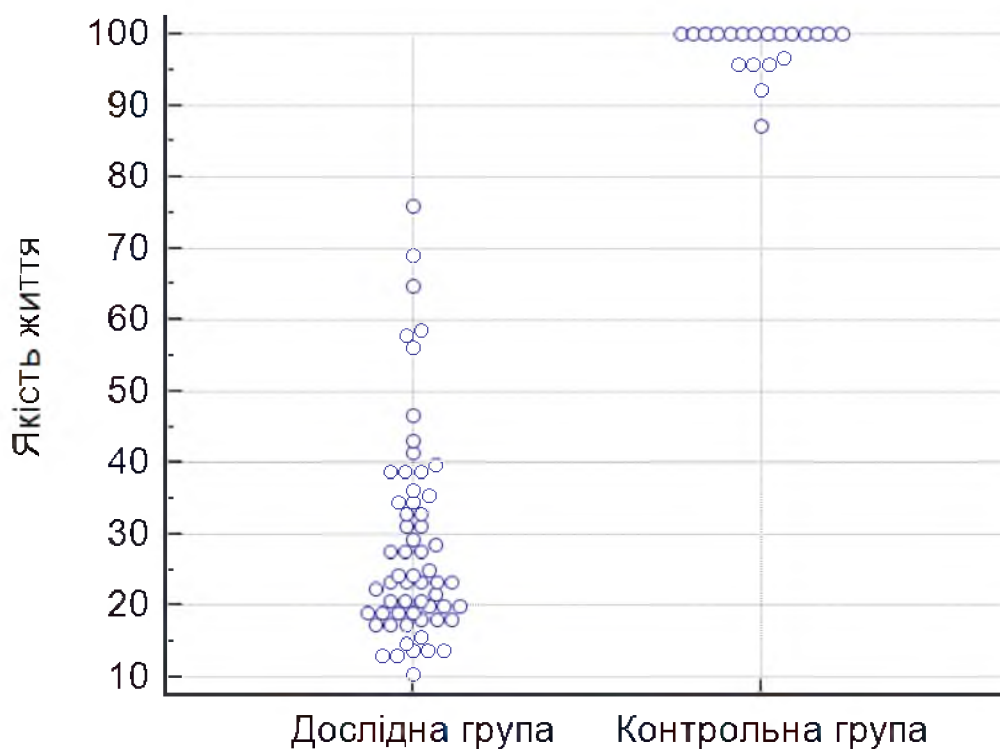


Рисунок 3.1. – Розподільча діаграма оцінки якості життя в балах у жінок з фіброміомою матки та у жінок контрольної групи.

Як вказували пацієтки дослідної групи під час анкетування, їхня інтегральна оцінка власної сексуальної функції також була достовірно

нижчою, порівняно зі здоровими жінками, включеними до контрольної групи. Слід зауважити, що це були жінки репродуктивного віку, для яких власна сексуальна функція має велике значення і прямо впливає на оцінку якості життя. Розподільча діаграма оцінки власної сексуальної функції пацієнтками репродуктивного віку, хворими на лейоміому матки, наведена на рисунку 3.2.

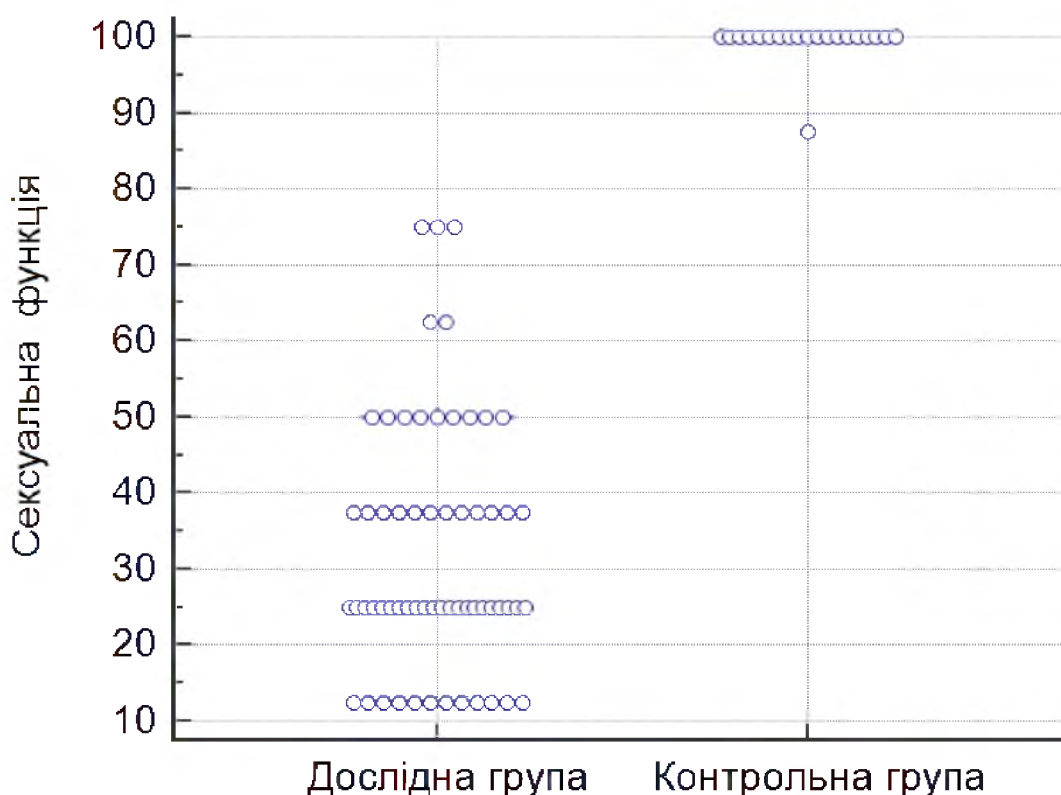


Рисунок 3.2. – Розподільча діаграма оцінки власної сексуальної функції в балах пацієнтками, хворими на лейоміому матки та жінками контрольної групи.

Розподільча діаграма оцінки внутрішнього самопочуття (наявність чи відсутність сором'язливості, пов'язаної з проявами лейоміоми матки) у повсякденному житті у пацієнок, включених до груп обстеження, наведена нами на рисунку 3.

Як і очікувалося, показники внутрішнього самопочуття у пацієток з лейоміомою матки були вірогідно гіршими, порівняно з контрольною групою, куди було включено практично здорових жінок.

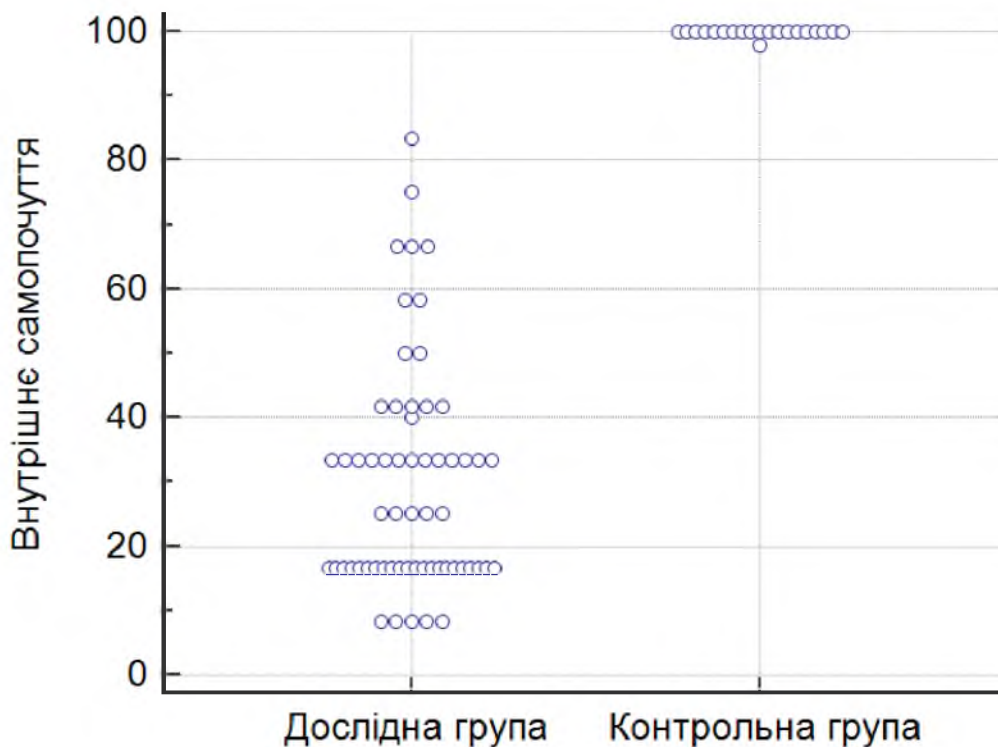


Рисунок 3.3. – Розподільча діаграма оцінки внутрішнього самопочуття в балах у пацієток, хворих на лейоміому матки та у жінок контрольної групи.

Результати анкетування пацієток з лейоміомою матки було використано нами при побудові регресійних моделей, про що докладно сказано в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження».

Висновки до розділу.

1. Лейоміома матки формує суттєвий вплив на якість життя, що демонструється при оцінці показників фізичного здоров'я та психоемоційного добробуту. Отримуємо підсумок, що фізичний компонент здоров'я прямопропорційно пов'язаний з психоемоційним компонентом пацієток. Ці чинники мають вплив на зміни в розвитку чи прогресуванні даної патології, зменшують результативність

лікування та післяопераційної реабілітації у пацієнок з лейоміомою матки, що необхідні враховувати при пошуках нових підходів в лікуванні.

2. У пацієнок репродуктивного віку з лейоміомою матки спостерігається вірогідне зниження загальної самооцінки якості життя, сексуальної функції та внутрішнього самопочуття.

Результати розділу висвітлені в наукових працях автора.

1. Соколов Б.В., Бербець А.М., Юзько О.М. Якість життя та рівні мелатоніну та стероїдних гормонів в плазмі крові у жінок з лейоміомою матки. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 1(51). (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

РОЗДІЛ 4

КОНЦЕНТРАЦІЇ МЕЛАТОНІНУ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ ГОРМОНІВ В КРОВІ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ

4.1. Рівень мелатоніну в крові жінок обстежених груп.

Проводилося вивчення концентрацій мелатоніну в крові жінок обстежених груп, згідно описаної в Розділі 2 методики. Нами було виявлено, що рівень мелатоніну в плазмі крові пацієток, хворих на лейоміому матки, був вірогідно нижчим, порівняно з рівнем даного гормону у практично здорових жінок: $111,01 \pm 18,5$ ng/ml (в контролі $153,5 \pm 8,5$ ng/ml, $p < 0,01$). Різниця складала 27,6 відсотка (рисунок 1).

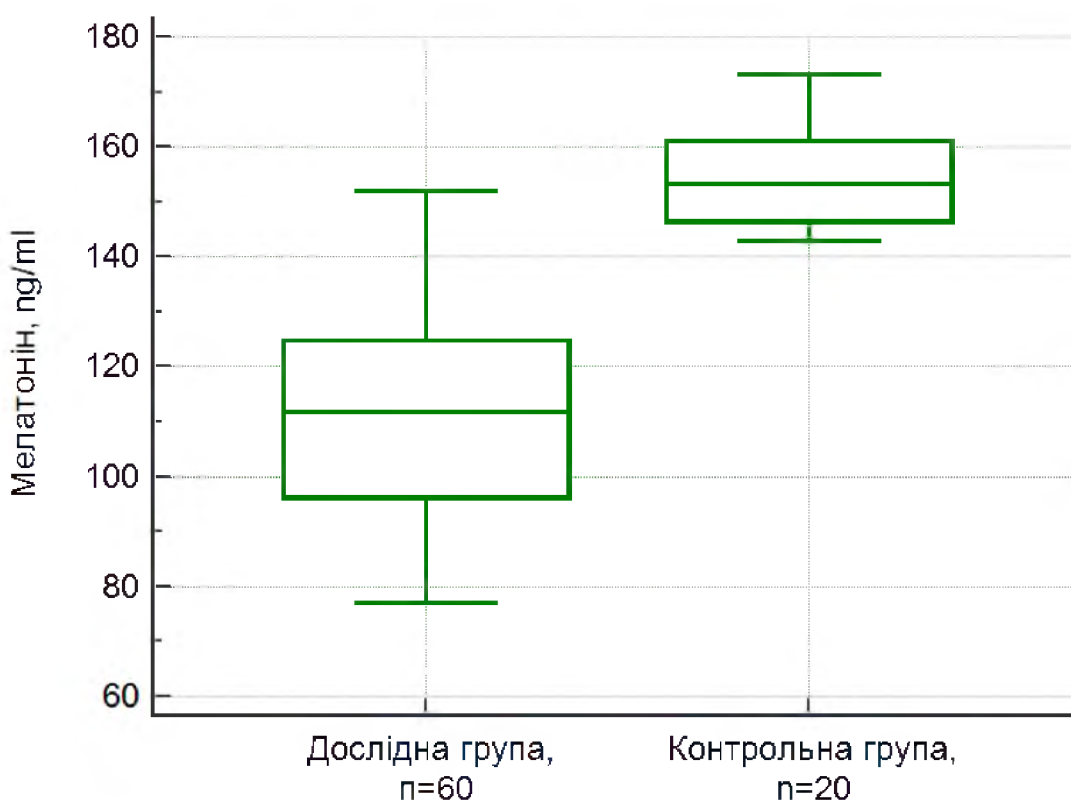


Рисунок 4.1. – Порівняльна діаграма концентрацій мелатоніну в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та практично здорових жінок.

Як ми вважаємо, у пацієток репродуктивного віку з лейоміомою матки, що увійшли до дослідної групи, мелатонін значно меншою мірою справляв

антиоксидантну та мембранопротективну дію, порівняно з жінками, що увійшли до групи контролю.

4.2. Концентрації репродуктивних гормонів в крові жінок, хворих на лейоміому матки.

Проводилося вимірювання рівнів стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону) у пацієток з лейоміомою матки та у практично здорових жінок, включених до контрольної групи. Результати подані в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Концентрації естрадіолу та прогестерону, виміряні у плазмі крові жінок з лейоміомою матки

	Дослідна група (n=60)	Контрольна група (n=20)
Естрадіол, pg/ml	107,38 ± 25,25*	36,15 ± 3,17
Прогестерон, ng/ml	2,06 ± 0,43*	1,13 ± 0,50

Примітка: 1. – * $p < 0,01$, 2. – в таблиці вказано стандартне відхилення.

Як бачимо з таблиці, нами було встановлено, що в крові жінок з лейоміомою матки рівень естрадіолу був майже втричі (у 2,97 рази) вищим, порівняно з практично здоровими пацієнтками, включеними до контрольної групи (рисунок 4.2).

Крім того, середня концентрація прогестерону в плазмі крові жінок з лейоміомою була майже вдвічі вищою, порівняно з контрольною групою (рисунок 4.3).

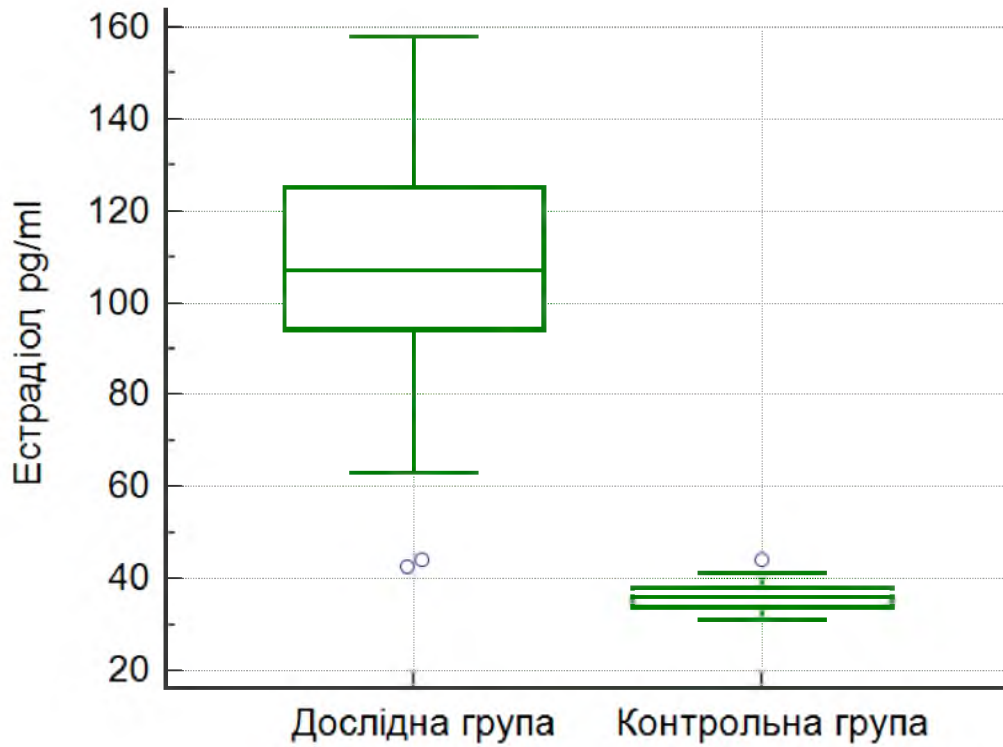


Рисунок 4.2. – Порівняльна діаграма концентрацій естрадіолу в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та практично здорових жінок, pg/ml.

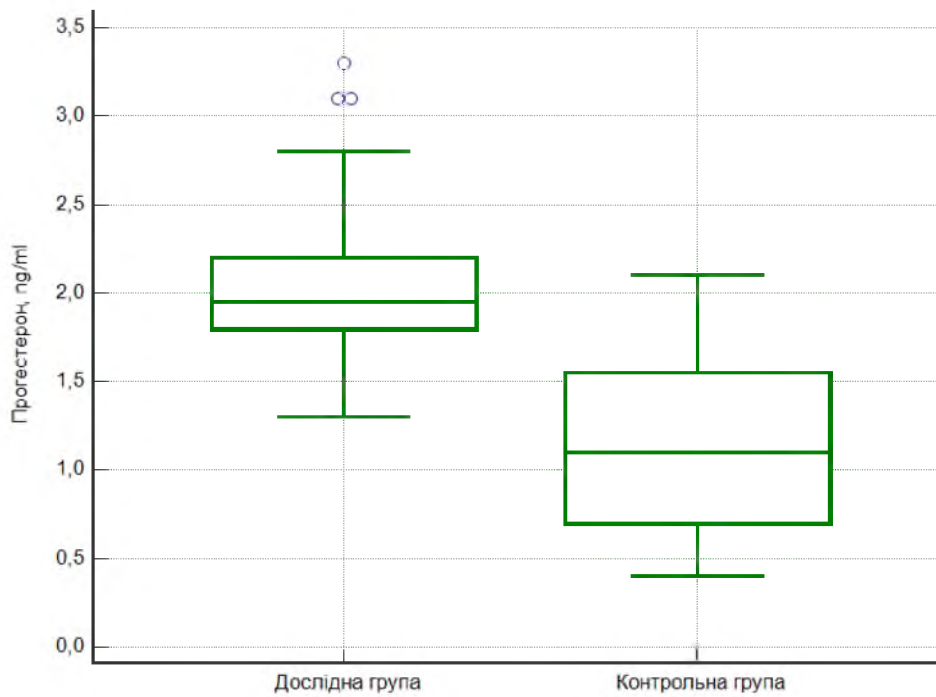


Рисунок 4.3. – Порівняльна діаграма концентрацій прогестерону в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та практично здорових жінок, ng/ml.

Висновки до розділу. Як було встановлено в результаті наших досліджень, рівень мелатоніну в крові жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, вірогідно (на 27,6%) знижується, а концентрація естрадіолу у таких пацієнток достовірно (у 2,97 рази) підвищується, порівняно з практично здоровими жінками. Середній рівень прогестерону в крові жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, що були включені нами до груп дослідження, був вищим, ніж в крові у практично здорових жінок, в 1,9 рази.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. *Cell Organ Transpl.* 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ

5.1. Показники перекисного окиснення ліпідів в крові жінок обстежених груп.

Проводилося вивчення показників перекисного окиснення ліпідів, а саме, малонового альдегіду плазми та малонового альдегіду еритроцитів в крові жінок обстежених груп, згідно описаної в Розділі 2 методики. Результати представлені нижче (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1.

Показники перекисного окиснення ліпідів в плазмі крові жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки

	Дослідна група (n=60)	Контрольна група (n=20)
Малоновий альдегід плазми, nmol/l	5,2 ± 0,8*	2,3 ± 0,8
Малоновий альдегід еритроцитів, nmol/l	10,8 ± 1,1*	5,3 ± 0,8

Примітка: 1. * – $p < 0,01$, 2. – в таблиці вказано стандартне відхилення.

Як видно з таблиці 5.1, найпильнішої уваги заслуговують зміни вмісту малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах. Нами було виявлено, що в плазмі крові жінок репродуктивного віку, у яких було виставлено діагноз лейоміому матки, середній вміст малонового альдегіду був вірогідно (більше ніж в 2 рази) вищим, порівняно з контрольною групою при $p < 0,01$ (рисунок 5.1).

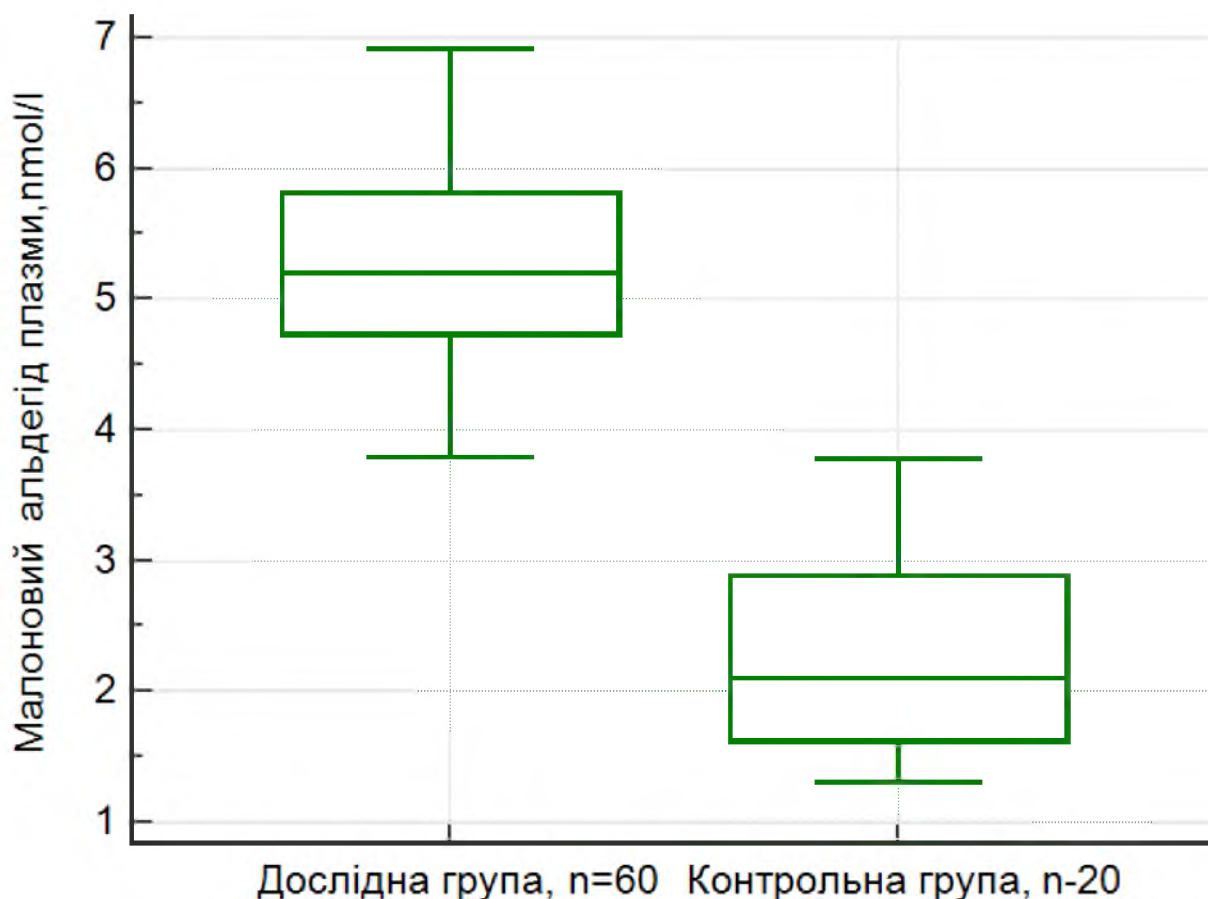


Рисунок 5.1. – Порівняльна діаграма концентрацій малонового альдегіду в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та практично здорових жінок, ng/ml.

В еритроцитах жінок репродуктивного віку, що хворіли на лейоміому матки і були включені до контрольної групи, середній вміст малонового альдегіду також був вірогідно вищим, порівняно з практично здоровими жінками при $p < 0,01$ (рисунок 5.2).

Як вже було сказано, малоновий альдегід є продуктом процесу перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран. Підвищення вмісту цього метаболіту в плазмі та еритроцитах, на нашу думку, свідчить про активацію вказаного процесу у пацієток з діагностованою лейоміомою матки, що, безсумнівно, є ознакою оксидативного стресу.

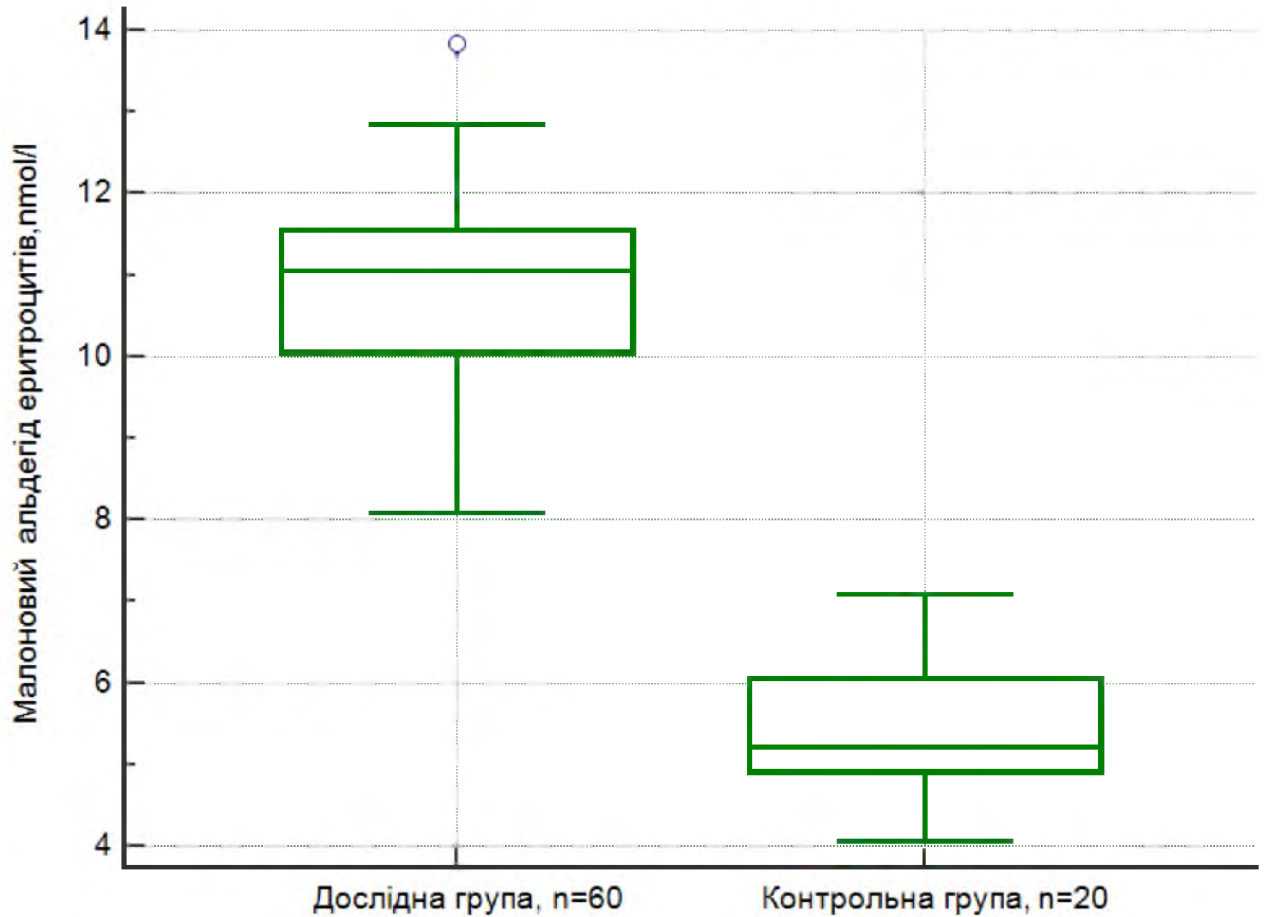


Рисунок 5.2. – Порівняльна діаграма концентрацій малонового альдегіду в еритроцитах жінок, хворих на лейоміому матки, та практично здорових жінок, ng/ml.

5.2. Показники антиоксидантного захисту в крові жінок репродуктивного віку з діагностованою лейоміомою матки.

Нами також було вивчено показники стану системи антиоксидантного захисту в крові жінок репродуктивного віку, включених до груп обстеження. Результати представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

**Показники стану системи антиоксидантного захисту в крові жінок
репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки**

	Дослідна група (n=60)	Контрольна група (n=20)
Глутатіон відновлений, micromol/l	0,77 ± 0,13*	1,02 ± 0,14
Глутатіон-S-трансфераза, ng/ml	161,3 ± 22,3*	118,9 ± 18,0
Глутатіон-пероксидаза, ng/ml	235,7 ± 35,9*	105,3 ± 41,2

Примітка: 1. * – $p < 0,01$, 2. – в таблиці вказано стандартне відхилення.

Як видно з таблиці 5.2, в результаті проведених досліджень нами було встановлено, що концентрація відновленого глутатіону, головного складника антиоксидантної системи організму, була у жінок репродуктивного віку, у яких було встановлено діагноз «лейоміома матки» вірогідно нижчою, порівняно з практично здоровими жінками, що були включені до групи контролю. Різниця у відстежуваних показниках склала близько 30 відсотків (рисунок 5.3).

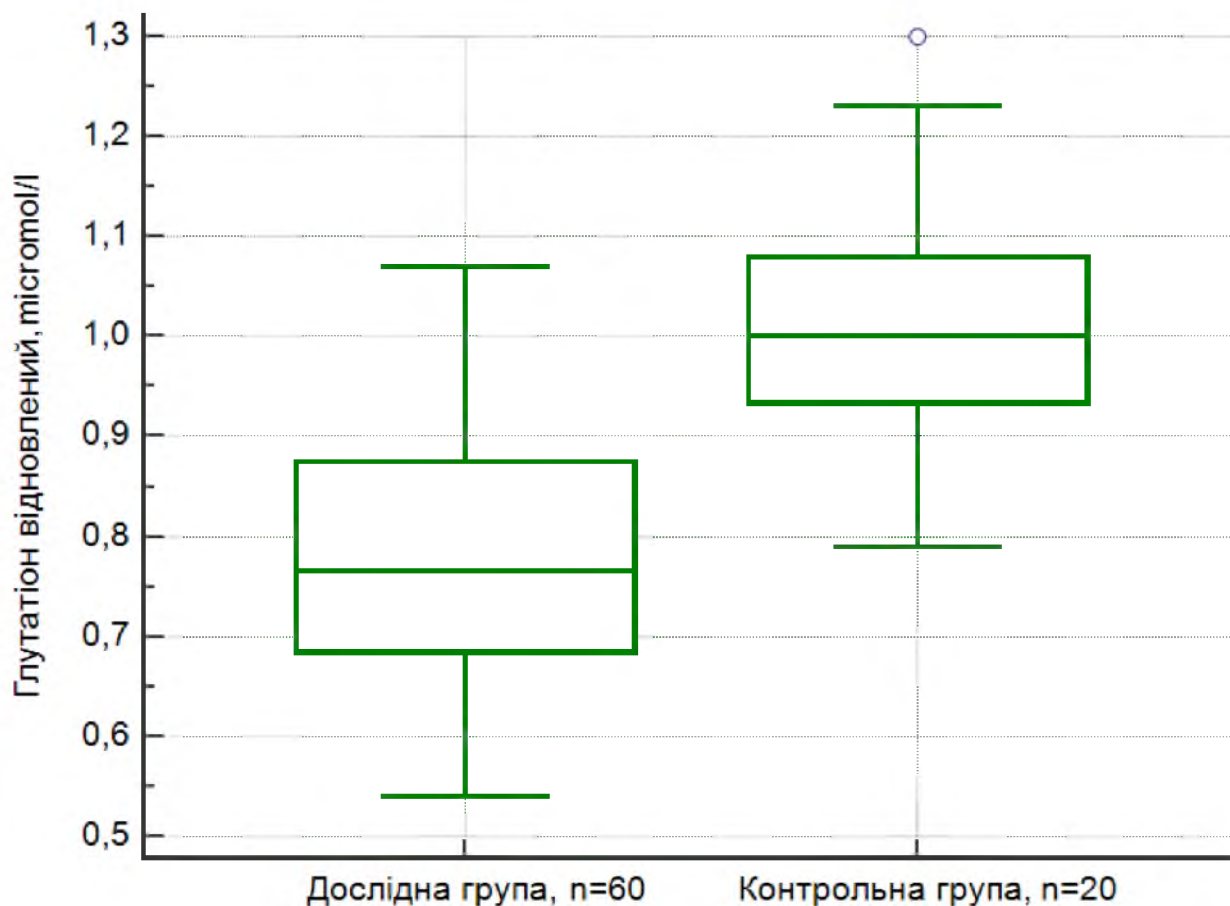


Рисунок 5.3. – Порівняльна діаграма концентрацій відновленого глутатіону в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки та практично здорових жінок, ng/ml.

Окрім того, за нашими даними, у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, що були включені до дослідної групи, відмічалось вірогідне, порівняно з контрольною групою, яка складалася з практично здорових жінок, підвищення концентрації в плазмі крові такого важливого ензиму, як глутатіон-S-трансферази при $p < 0,01$ (рисунок 5.4).

Даний ензим належить до антиоксидантної системи людського організму і його концентрація зазвичай підвищується в якості компенсаторного механізму при багатьох патологічних процесах.

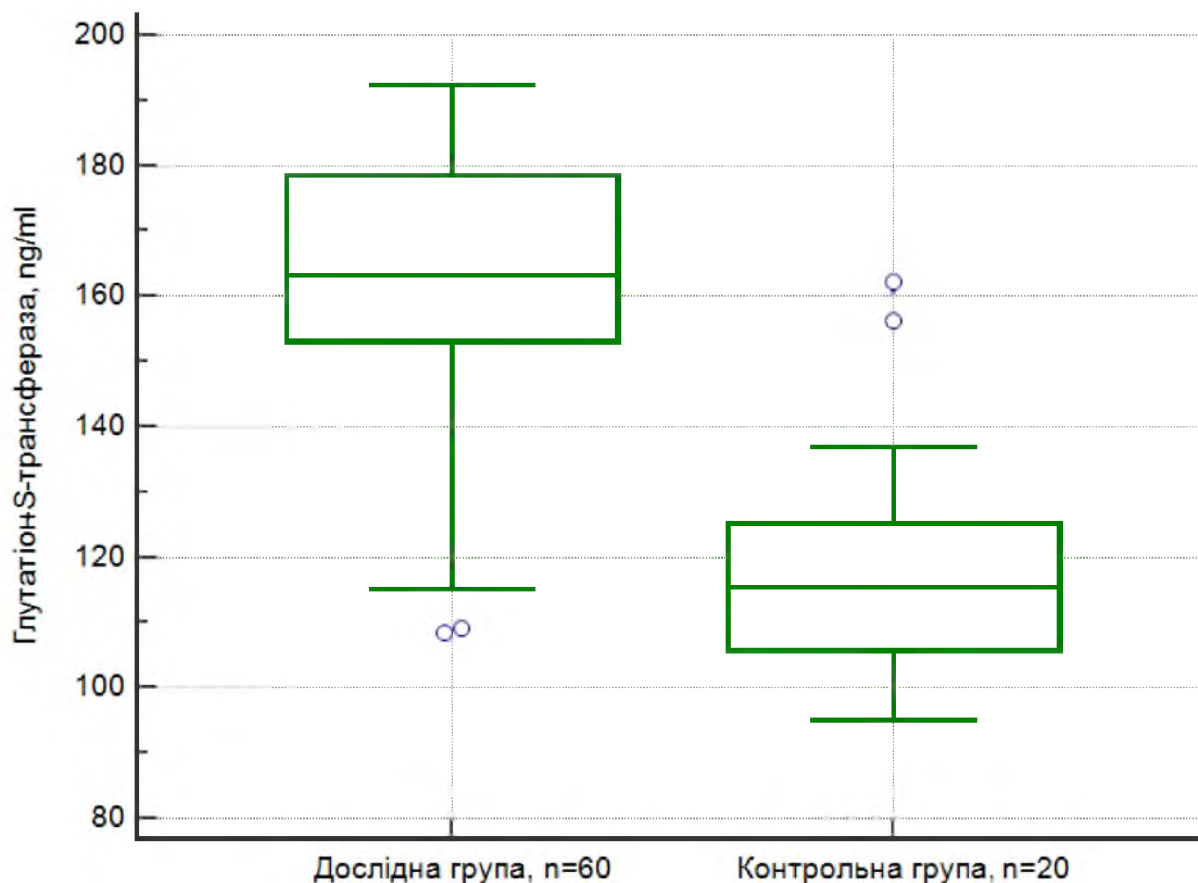


Рисунок 5.4. – Порівняльна діаграма значень глутатіон-S-трансферази в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки та практично здорових жінок, ng/ml.

Як і середнє значення глутатіон-S-трансферази, середня концентрація глутатіон-пероксидази також була підвищена в плазмі крові пацієнок репродуктивного віку, включених нами до дослідної групи у зв'язку з наявністю в них діагнозу «лейоміома матки», порівняно з практично здоровими жінками тієї ж вікової групи. Детальніше ця інформація наведена на рисунку 5.5.

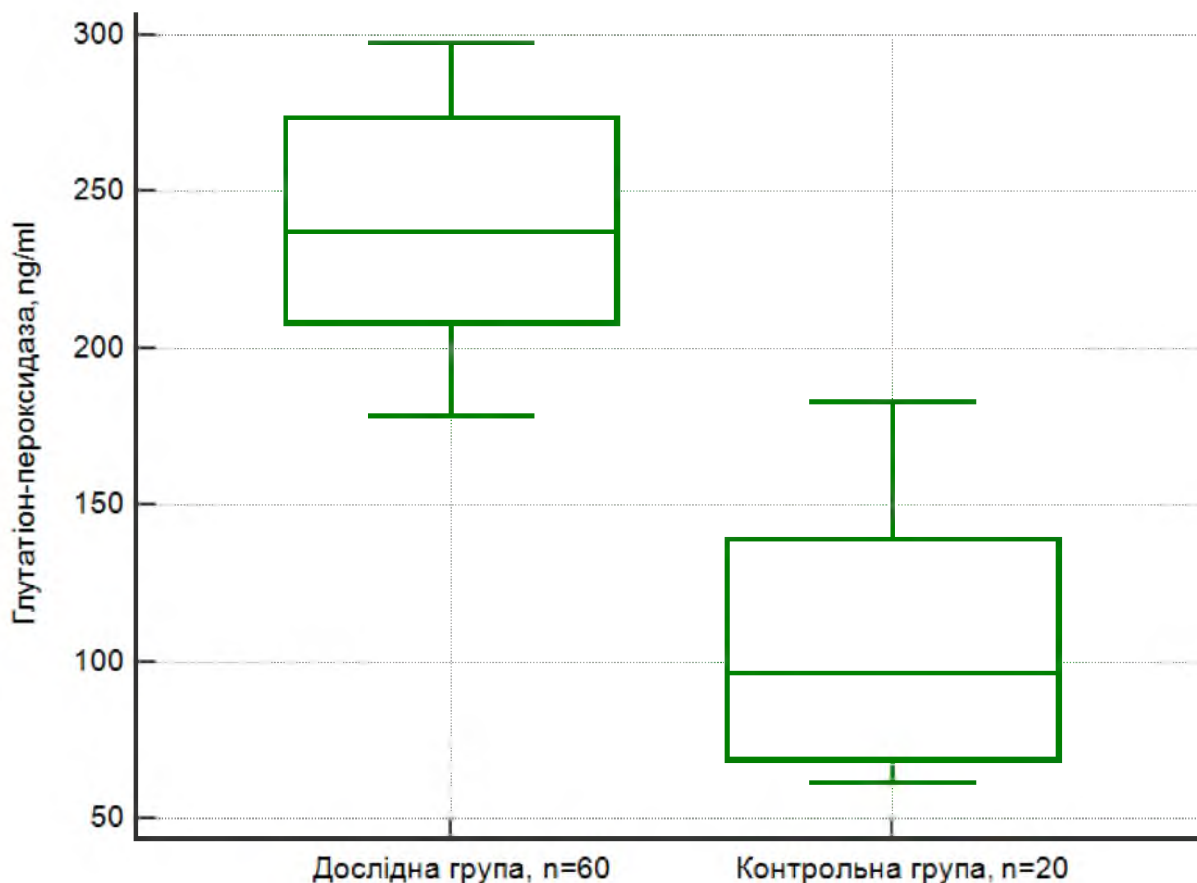


Рисунок 5.5. – Порівняльна діаграма значень глутатіон-пероксидази в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки та практично здорових жінок, ng/ml.

Більш розгорнуто значення виявлених фактів, а саме, зниження в плазмі крові жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, середньої концентрації відновленого глутатіону, а також зростання в крові пацієток, включених до дослідної групи, середніх рівнів глутатіон-S-трансферази та глутатіон-пероксидази, так само як і рівнів малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах, розглянуто в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження».

Висновки до розділу. Середній вміст малонового альдегіду в плазмі крові жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, був в 2,3 рази

вищим, порівняно з контрольною групою, а в еритроцитах жінок, включених до дослідної групи – в 2,0 рази вищим, порівняно з практично здоровими жінками, що, як ми вважаємо, говорить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та наявність оксидативного стресу при лейоміомі матки. Концентрація відновленого глутатіону була в дослідній групі вірогідно (на 30%) нижчою, порівняно з контролем, на тлі підвищених, у порівнянні з практично здоровими жінками, рівнів глутатіон-S-трансферази (в 1,36 рази) та глутатіон-пероксидази (в 2,2 рази) при $p < 0,01$, що, на нашу думку, свідчить про напруження компенсаторних механізмів антиоксидантної системи організму.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. *Cell Organ Transpl.* 2024; 12(1): e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

РОЗДІЛ 6

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ АНГІОГЕНЕЗУ В КРОВІ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ

З метою з'ясування важливих аспектів патогенезу захворювання, що вивчалось, нами було здійснено вивчення деяких показників ангіогенезу, а саме, вміст фактору росту ендотелію судин (VEGF) та концентрація кінцевих метаболітів оксиду азоту NO в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, згідно описаної в Розділі 2 методики.

Результати вивчення показників ангіогенезу наступні: вміст в плазмі крові фактору росту ендотелію судин (VEGF) в групі пацієток, хворих на лейоміому матки, був вірогідно (в 2,7 рази) вищим, порівняно з контролем: $90,4 \pm 23,6$ pg/ml (в контрольній групі $35,1 \pm 8,3$ pg/ml, $p < 0,01$, рисунок 6.1).

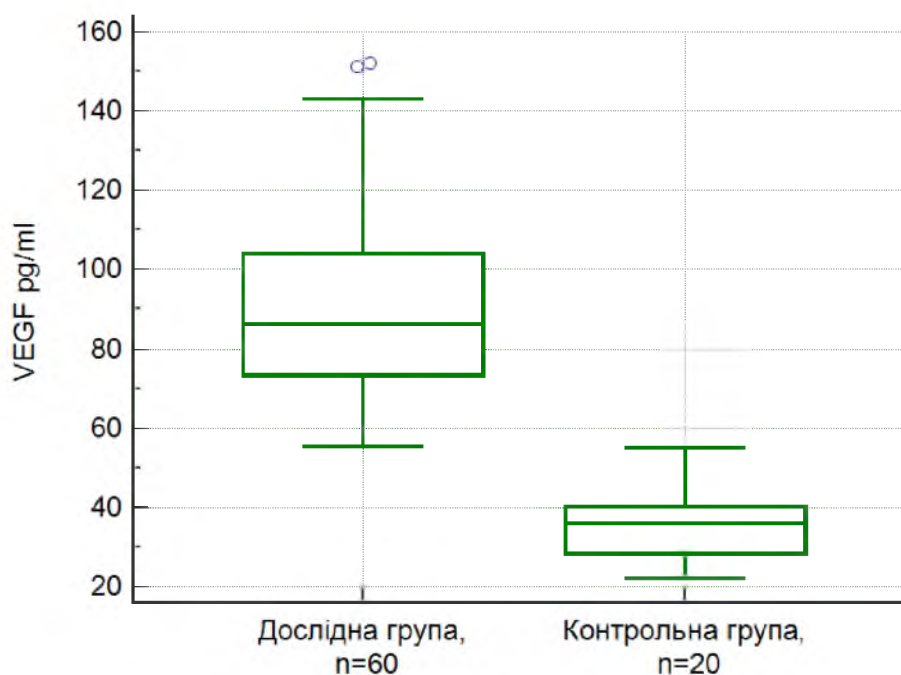


Рисунок 6.1. – Порівняльна діаграма вмісту фактору росту ендотелію судин в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та практично здорових жінок.

Концентрація в плазмі крові кінцевих метаболітів оксиду азоту NO зростала в дослідній групі в 2,6 рази, порівняно з контрольною групою ($25,3 \pm 5,9$ pmol/l, в контрольній групі $9,9 \pm 3,9$ pmol/l, $p < 0,05$, рисунок 6.2).

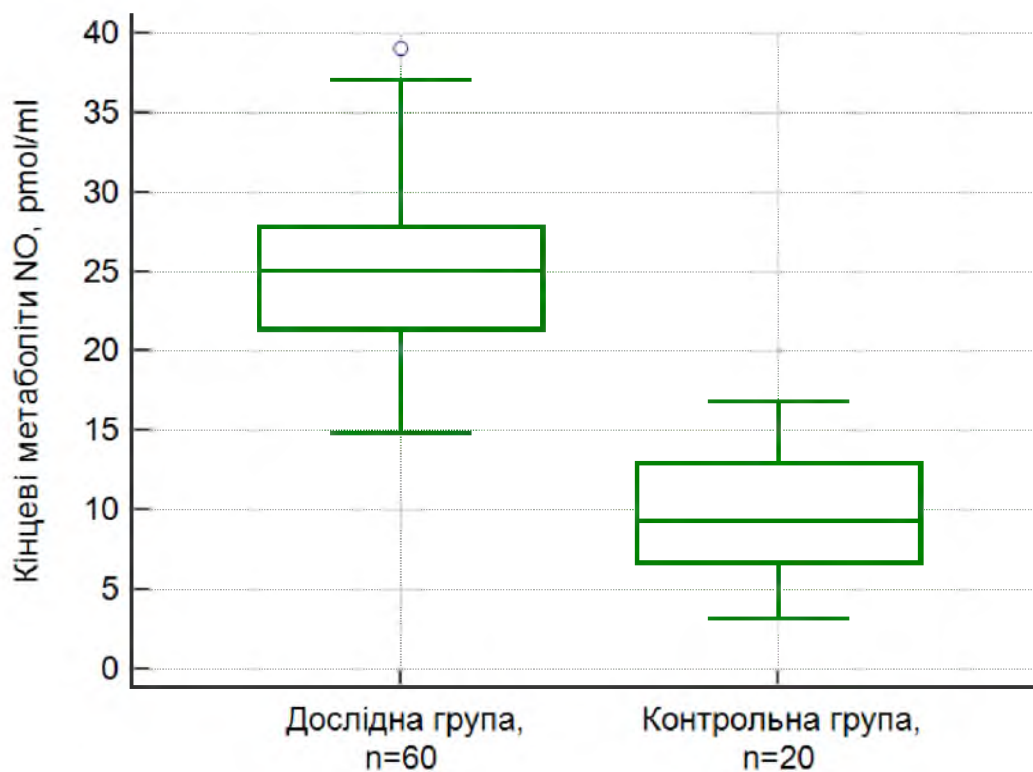


Рисунок 6.2. – Порівняльна діаграма вмісту кінцевих метаболітів оксиду азоту NO в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та практично здорових жінок.

Виявлені нами кількісні зміни вивчених показників ангіогенезу, на нашу думку, свідчать про посилення процесів утворення нових судин у пацієток з лейоміомою матки на тлі підвищеної секреції ендотелієм оксиду азоту NO, що призводить до локальної вазодилатації у вогнищі гіперпроліферації міометрію. Значення встановлених нами фактів докладніше розкрито в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження».

Висновки до розділу. Середні концентрації в плазмі крові ендотеліального фактору росту судин VEGF та кінцевих метаболітів оксиду азоту NO вірогідно підвищуються у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, порівняно з практично здоровими жінками, що були включені до контрольної групи нашого дослідження: в 2,7 та в 2,6 рази відповідно, що, як ми вважаємо, свідчить про патологічну активізацію ангиогенезу в осередках формування лейоміоматозних вузлів у таких жінок.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. *Cell Organ Transpl.* 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

РОЗДІЛ 7

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АНГІОГЕНЕЗУ, РЕПРОДУКТИВНИХ ГОРМОНІВ, АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ, ЩО ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАННЯ МЕЛАТОНІНОМ

7.1. Клінічна характеристика груп спостереження.

Після проведення викладених вище обстежень дослідна група, яка складалась із 60 жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, була випадковим чином розподілена на дві клінічні підгрупи з кількістю по 30 пацієнток на кожен підгрупу. Жінки з однієї підгрупи протягом місяця (30 днів) додатково до основного лікування, яке вони отримували згідно Наказу МОЗ України №147 від 25.01.2023 р., стандарт медичної допомоги «Лейоміома матки», приймали мелатонін перорально в дозі 3 мг о 20-й годині одноразово (підгрупа лікування). Жінки з іншої підгрупи мелатонін не отримували (підгрупа без лікування).

Через 30 днів, протягом яких жінки, включені до підгрупи лікування, приймали мелатонін в дозі 3 мг о 20-й годині однократно, пацієнток було повторно обстежено на деякі біохімічні показники, викладені в цьому розділі. В контрольній групі (практично здорові жінки) всі показники встановлювались одноразово.

Статистичну обробку виконували за допомогою програмного пакету MedCalc (Ostende, Бельгія). Дані подано у вигляді середнього арифметичного з вказанням стандартного відхилення для кожної вибірки. Порівняння між групами проводилось з використанням t-тесту для неоднакових вибірок. Різницю в результатах вважали вірогідно значимою при $p < 0,05$.

7.2. Показники психічного та фізичного здоров'я, якості життя в жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, що отримували лікування мелатоніном.

Оцінюючи опитувальник MOS SF-36 жінкам дослідної групи на початку дослідження та після 30 днів після лікування мелатоніном (підгрупа лікування) та без лікування мелатоніном (підгрупа без лікування), отримано наступні результати та продемонстровані в Таблиці 7.1

Показники фізичного функціонування та рольове функціонування, обумовлене фізичним станом переважали у 2,59 та 3,29 рази ($p < 0,05$) у пацієнок, що приймали мелатонін згідно рекомендацій.

Інтенсивність больового синдрому було в 4,17 рази нижче підгрупи 1, яка не приймала запропоноване лікування. Загальний стан здоров'я та життєва активність була у 3,5 та 3,94 рази вищою ($p < 0,05$).

Таблиця 7.1

Показники якості життя у жінок з лейоміомою матки після лікування мелатоніном

Показник MOS SF-36	Групи спостереження	
	Підгрупа 1 (n=30)	Підгрупа 2 (n=30)
Фізичне функціонування - PF	32,24±3,12	83,37±2,38*
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом – RF	24,15±2,32	79,53±6,13*
Інтенсивність болю – BP	21,17±5,74	88,34±1,27*

Загальний стан здоров'я – GH	23,62±3,53	82,74±3,07*
Життєва активність – VT	22,14±3,26	87,25±2,16*
Соціальне функціонування – SF	19,75±4,57	84,61±3,25*
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом – RE	25,15±4,82	85,05±7,37*
Оцінка психічного здоров'я – MH	23,62±3,52	86,18±4,23*
Фізичний компонент здоров'я – PH	24,19±2,84	87,47±1,16*
Психічний компонент здоров'я – MH	22,36±4,53	85,53±2,27*

Примітки: * - вірогідна різниця порівняно з показниками групи здорових осіб ($p < 0,05$).

Соціальне та рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, показники психічного здоров'я були вірогідно у 4,28; 3,38; 3,65 рази вище, ніж у пацієток з ЛМ без прийому мелатоніну ($p < 0,05$).

Як підсумок, ми отримали позитивний результат фізичного та психічного компонентів здоров'я, з достовірно вищими показниками у 3,62 та 3,83 рази ($p < 0,05$) в жінок, що здійснювали прийом мелатоніну тривалістю 30 днів.

7.3. Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів в крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, що отримували лікування мелатоніном.

Нами було проведення вивчення біохімічних показників, які характеризують стан оксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів, в плазмі крові жінок дослідної групи після 30 днів лікування мелатоніном (підгрупа лікування) та без лікування мелатоніном (підгрупа без лікування). Також ми порівнювали отримані результати з показниками практично здорових жінок, що були включені до групи контролю. Результати подані в таблиці 7.1

Таблиця 7.2.

Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у жінок з лейоміомою матки після лікування мелатоніном

	Підгрупа після лікування (n=30)	Підгрупа без лікування (n=30)	Контрольна група (n=20)
Глутатіон відновлений, micromol/L	0,91 ± 0,20 *,**	0,71 ± 0,11 *	1,02 ± 0,14
Глутатіон-S-трансфераза, ng/ml	129,33 ± 22,63 **	166,32 ± 14,56	118,9 ± 18,0
Глутатіон-пероксидаза, ng/ml	181,3 ± 32,0 *,**	235,9 ± 42,65 *	105,3 ± 41,2
Малоновий альдегід плазми, nmol/L	3,6 ± 0,7 *,**	5,3 ± 1,0 *	2,3 ± 0,8
Малоновий альдегід еритроцитів, nmol/L	7,7 ± 1,4 *,**	11,1 ± 0,9*	5,3 ± 0,8

Примітки: 1. * – $p < 0,01$, порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,01$, порівняно з підгрупою без лікування. 2. – в таблиці вказано стандартне відхилення.

Як видно з таблиці 7.1, нам вдалося виявити, що в підгрупі жінок, які отримували протягом місяця перорально мелатонін у вказаній дозі, рівень відновленого глутатіону був вірогідно вищим, порівняно з підгрупою, що мелатонін не отримувала (рисунок 7.1). З цього можна зробити висновок, що прийом мелатоніну підвищував ефективність антиоксидантної системи пацієнок з лейоміомою матки.

Слід зазначити, що середній вміст таких ферментів, як глутатіон-S-трансфераза та глутатіон-пероксидаза, виміряний в плазмі крові жінок з лейоміомою матки, був у підгрупі, що отримувала лікування мелатоніном, вірогідно нижчим, порівняно з підгрупою пацієнок, які лікування мелатоніном не отримували (рисунок 7.2 і 7.3).

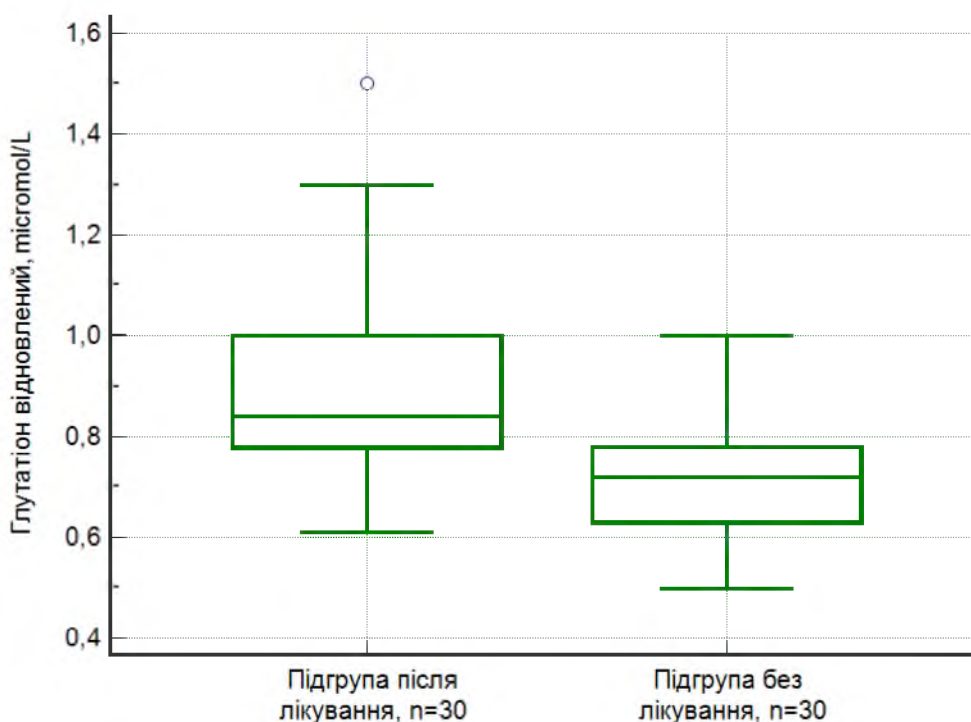


Рисунок 7.1. – Порівняльна діаграма концентрацій відновленого глутатіону в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

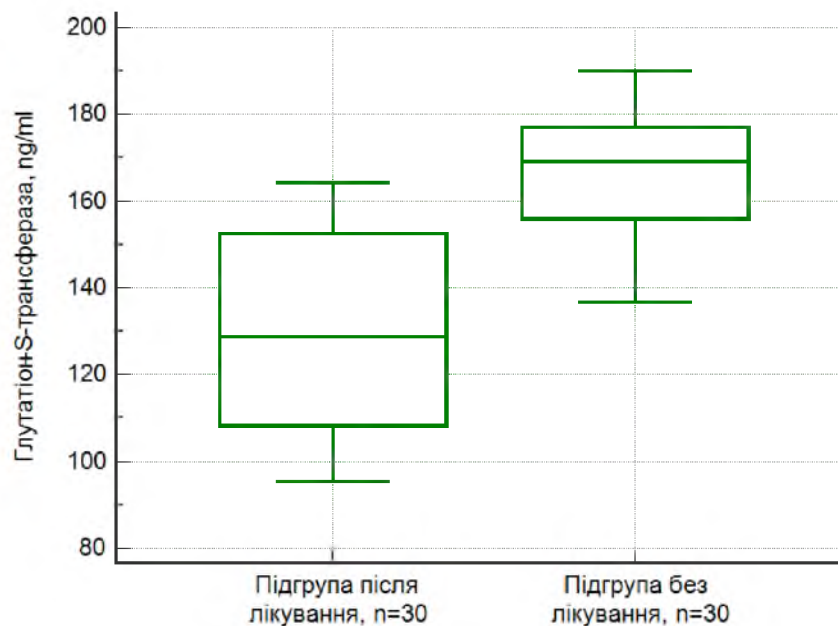


Рисунок 7.2. – Порівняльна діаграма концентрацій глутатіон-S-трансферази в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

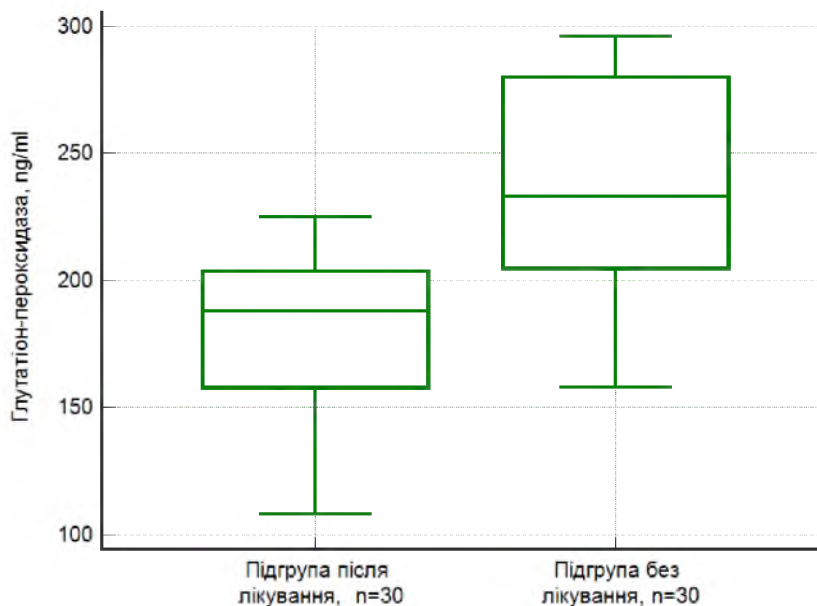


Рисунок 7.3. – Порівняльна діаграма концентрацій глутатіон-пероксидази в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

При вимірюванні показників перекисного окиснення ліпідів у пацієнок з лейоміомою матки, що отримували лікування мелатоніном, нами було встановлено наступне: концентрації малонового альдегіду, продукту окиснення клітинних мембран, були у пацієнок, яким призначалося лікування мелатоніном, вірогідно нижчими як в плазмі крові, так і в еритроцитах, порівняно з жінками з лейоміомою матки, що не отримували терапію мелатоніном (рисунок 7.4 і 7.5).

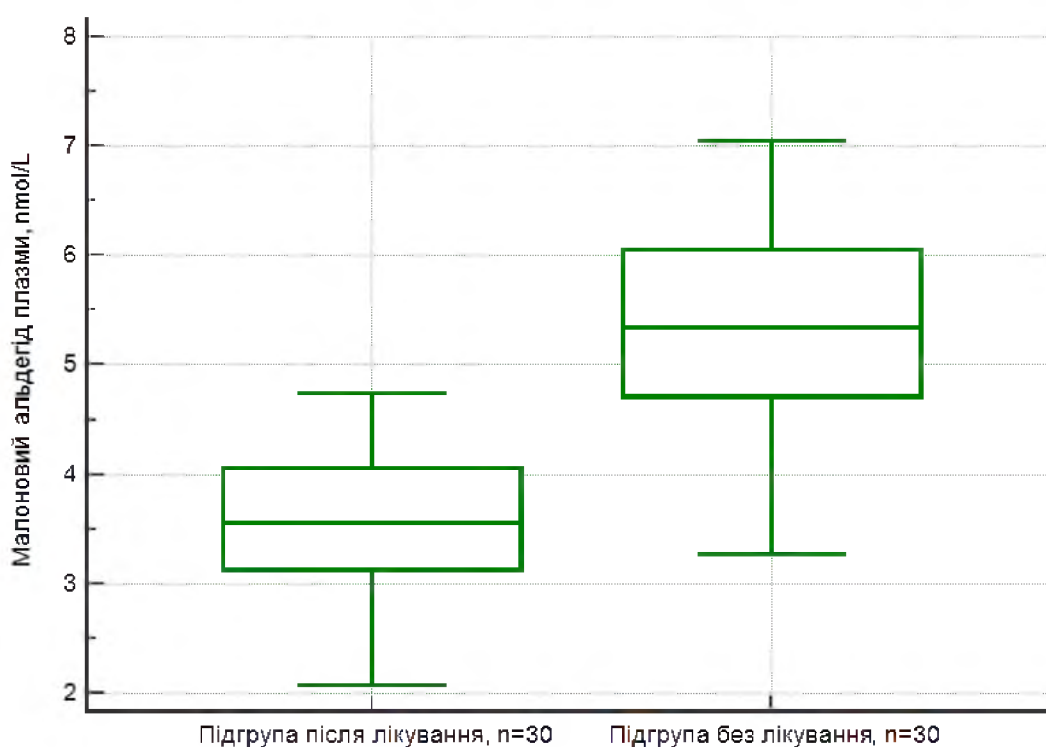


Рисунок 7.4. – Порівняльна діаграма концентрацій малонового альдегіду в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

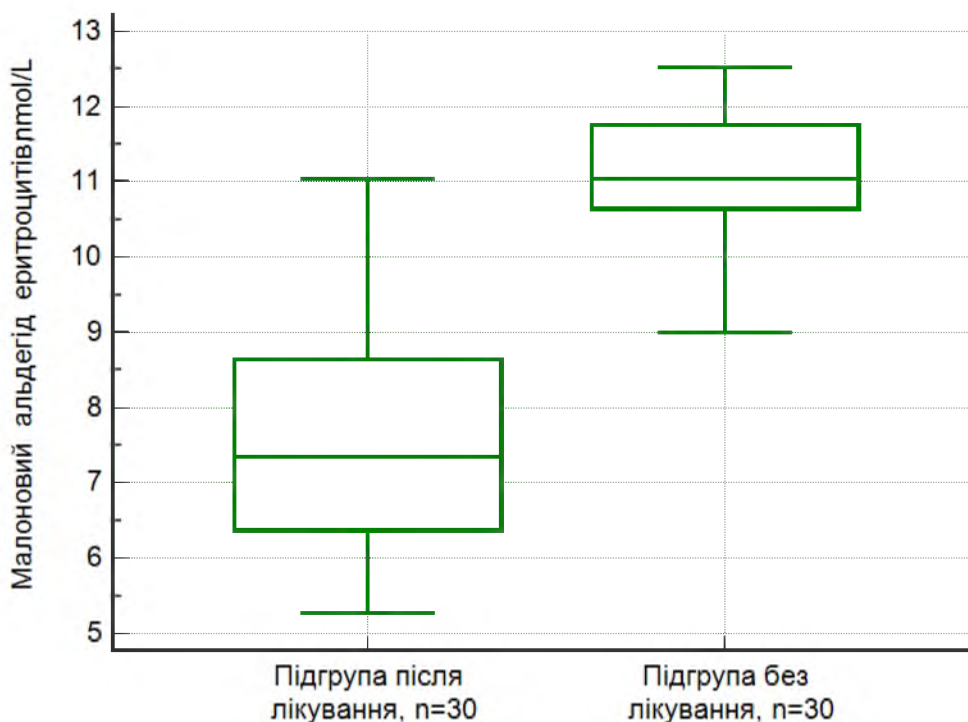


Рисунок 7.5. – Порівняльна діаграма вмісту малонового альдегіду в еритроцитах жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

Спираючись на викладені вище факти, ми припускаємо, що під впливом лікування мелатоніном в організмі жінок з діагностованою лейоміомою матки знижується активність перекисного окиснення мембран клітин та утворення активних форм кисню завдяки підвищенню концентрацій відновленого глутатіону.

7.4. Показники антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів в крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, що отримували лікування мелатоніном.

Результати вивчення нами показників ангіогенезу у жінок, хворих на лейоміому матки, викладені в таблиці 7.2.

Таблиця 7.3.

Показники ангиогенезу у жінок з лейоміомою матки після лікування мелатоніном

	Підгрупа після лікування (n=30)	Підгрупа без лікування (n=30)	Контрольна група (n=20)
VEGF, pg/mL	51,3 ± 24,1 *,**	93,9 ± 23,4 *	35,10 ± 8,3
Кінцеві метаболіти NO, pmol/L	12,3 ± 5,9 **	27,7 ± 5,1*	9,86 ± 3,9

Примітки: 1. *– $p < 0,01$, порівняно з контрольною групою, **– $p < 0,01$, порівняно з підгрупою без лікування. 2. – в таблиці вказано стандартне відхилення.

Дані, наведені в таблиці 7.2, свідчать, що у пацієток репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, які протягом місяця приймали мелатонін, активність ангиогенезу була достовірно нижчою, порівняно з жінками репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, які мелатонін не отримували.

На рисунку 7.6 подано порівняльну діаграму концентрацій VEGF в плазмі крові жінок з лейоміомою матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

Рисунок 7.7 відображає порівняльну концентрацію кінцевих метаболітів оксиду азоту NO у пацієток з лейоміомою матки, яким було призначено мелатонін, та яким даний препарат не призначався.

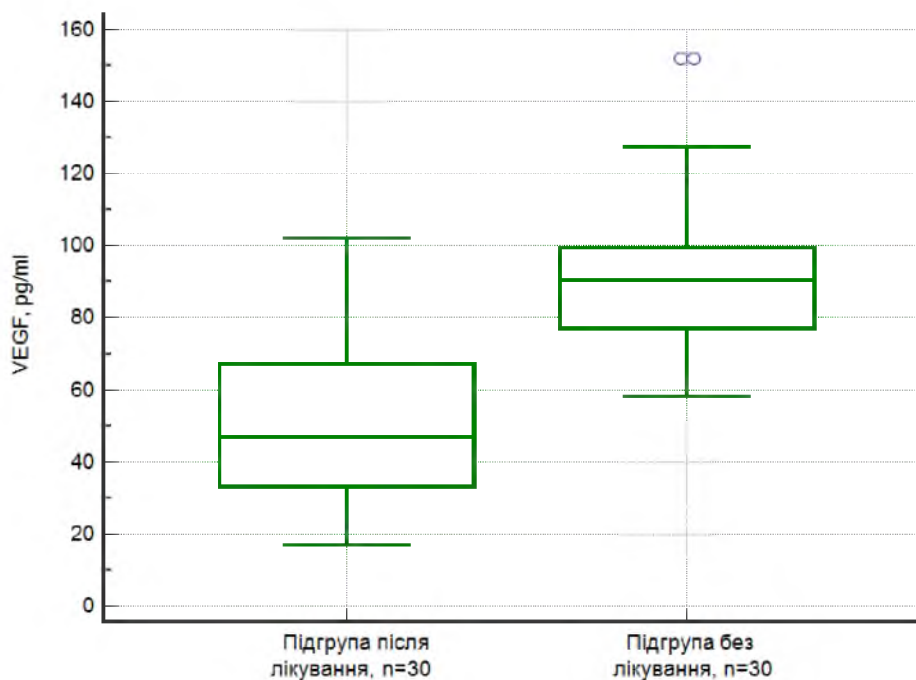


Рисунок 7.6. – Порівняльна діаграма концентрацій VEGF в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

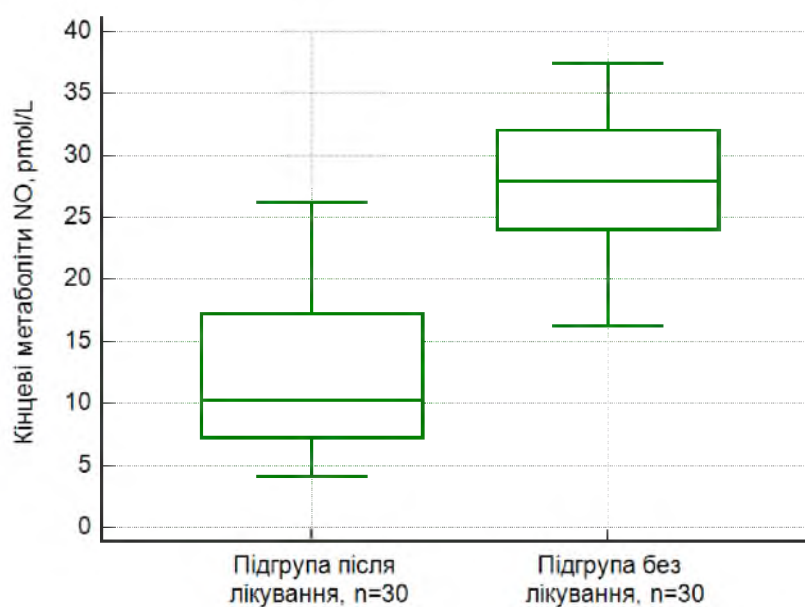


Рисунок 7.7. – Порівняльна діаграма концентрацій кінцевих метаболітів оксиду азоту NO в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, що отримували та не отримували лікування мелатоніном.

Висновки до розділу.

1. В результаті призначення мелатоніну в дозі 3 мг о 20-й годині перорально протягом 30 днів спостерігалось достовірне збільшення концентрації відновленого глутатіону в плазмі крові жінок з лейоміомою матки, а також вірогідне зниження рівнів вмісту глутатіон-S-трансферази, глутатіон-пероксидази, малонового альдегіду в плазмі крові, а також малонового альдегіду в еритроцитах, у порівняння з пацієнтками з лейоміомою, які не отримували мелатонін.
2. Призначення мелатоніну в дозі 3 мг о 20-й годині перорально протягом 30 днів спричиняє вірогідне зниження рівня концентрацій VEGF та кінцевих метаболітів оксиду азоту NO в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, порівняно з пацієнтками, які не отримували лікування мелатоніном.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>. (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

Соколов БВ. Взаємозв'язок між скаргами, рівнем мелатоніну та деякими показниками стану антиоксидантної системи і ангіогенезу у жінок з лейоміомою матки. "Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології" (Тернопіль). (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гормон шишкоподібної залози мелатонін вже понад півстоліття асоціюється з розмноженням хребетних, особливо в контексті сезонного розмноження [143]. Цей зв'язок значною мірою пов'язаний з тим фактом, що секреція мелатоніну з шишкоподібної залози в периферичний кровообіг є нічною подією, тривалість якої залежить від тривалості ночі, яка, звичайно, поступово стає довшою протягом зимових місяців і, відповідно, коротшою протягом літніх місяців.

Нічний рівень мелатоніну в плазмі зберігається практично у всіх хребетних і використовується в якості сигналу не лише для репродуктивних ритмів, але й для сезонних циклів метаболічної активності, імунних функцій і поведінкової експресії [143].

Свою дію мелатонін справляє також і на міометрій, в тому числі під час пологового акту [144], оскільки відомо, що експресія мелатонінових рецепторів та окситоцинових рецепторів в міометрії є значною мірою синхронізованою [145], отже, фізіологічний взаємозв'язок між шишкоподібною залозою та маткою, а саме, її м'язовим шаром сумнівів не викликає.

Таким чином, можна обґрунтовано припустити, що зв'язок мелатонінової системи жіночого організму з репродуктивною системою є досить тісним, причому не тільки і не стільки під час вагітності, але також і поза нею. Вплив мелатоніну на міометрій реалізується через специфічні до цього гормону рецептори [146]. Також рецептори до мелатоніну присутні в ендометрії, принаймні, є повідомлення про локалізацію таких рецепторів в слизовій оболонці матки піддослідних ссавців, як-от щурів [147], а різке пригнічення рівня мелатоніну шляхом постійного цілодобового освітлення може навіть викликати у цих тварин переривання вагітності [14].

Можна припускати, що мелатонін впливає на всю матку, чи принаймні, на ті її тканини, де присутні рецептори до цього гормону. Якщо додати сюди наявність великої кількості повідомлень про наявність рецепторів до мелатоніну також і в трофобласті та в подальшому, з розвитком вагітності – в плаценті [148-150], стає зрозумілим тісний зв'язок між згаданим гормоном та репродукцією людини і його роль в розвитку специфічних ускладнень. Наприклад, під час вагітності у людей зниження рівня синтезованого мелатоніну в крові супроводжується збільшенням концентрацій прозапальних цитокінів в плазмі крові, що викликає субклінічну запальну реакцію тканини плаценти і такі ускладнення вагітності, як плацентарна дисфункція та затримка росту плода [151-153].

Велика кількість літератури про мелатонін і біологію хребетних накопичилася за останні 60 років (з моменту відкриття мелатоніну), включаючи широку тему репродукції тварин, яка виходить далеко за межі нашої роботи, орієнтованої, звісно ж, на людину.

Незважаючи на те, що сучасні люди в індустріально розвиненому світі загалом мають невелику репродуктивну сезонність, взаємозв'язок між мелатоніном і репродукцією людини продовжує привертати широку наукову увагу, позаяк втрата фертильності також є одним з факторів, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів. Оскільки переважна більшість досліджень зосереджена на жіночій репродуктивній системі, обговорення потенційного впливу мелатоніну на чоловічу фертильність в контексті репродукції та безпліддя ще потребує подальшого вивчення [143].

Мелатонінова система організму включає джерела цього гормону, який, як вже було сказано, переважно має походження з шишкоподібної залози, залежно від циркадного ритму [13, 124, 154], але також і екстрапінеальне походження. Джерелами екстрапінеального мелатоніну є такі тканини як сітківка ока, слизова кишківника, виличкова залоза (тимус), мозочок, епітелій дихальних шляхів, щитоподібна залоза, підшлункова залоза, фолікулярний

апарат яєчника тощо [155, 156], але також і плацента, як вже було сказано вище [133, 157]. До мелатонінової системи також належать рецептори до даного гормону типу MT1 та MT2 [156, 158]. Циркулюючий мелатонін зв'язує та активує мембранні рецептори MT1/MT2, які інгібують аденілатциклазу через Gi-протеїн, знижуючи вміст цАМФ.

Отже, відбувається пригнічення протеїнкінази-A та цАМФ у відповідь на елемент зв'язування білка/активаційного транскрипційного фактора. За допомогою цього шляху мелатонін може модулювати транскрипцію антиоксидантного гена [159, 160]. Активація рецепторів MT1/MT2 мелатоніном також запускає інші сигнальні шляхи, включаючи фосфоліпазу C/протеїнкіназу (PLC/PKC), мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК) і шляхи регульованої позаклітинним сигналом кінази (eRK1/2). Ці шляхи беруть участь у багатьох регуляторних процесах, від хронобіологічної регуляції до відповідей клітин на різноманітні ушкодження, включаючи апоптоз [161-164]. Ефекти мелатоніну залежать від його дози та наявності в клітині рецепторів MT1, MT2 або обох. Дослідження зі змінними нативними рецепторами MT1 і MT2 показали, що наномолярні, але не мікромолярні концентрації мелатоніну знижують активність eRK у присутності рецепторів MT1/MT2. Дефіцит MT1 і MT2 призводить до активації eRK мелатоніном. Таким чином, відносний розподіл MT1/MT2 у різних областях мозку та в різних тканинах, а також рівні мелатоніну можуть керувати його сигнальними шляхами [165-168]. Однак, для уточнення функціонування мелатонінової системи організму в контексті мелатонінових рецепторів необхідні дослідження, які дали б фактологічну інформацію про насичення рецепторами MT1 і MT2 тканини фіброматозного вузла у порівнянні зі здоровим міометрієм. Нам не вдалося виявити подібних досліджень у загальнодоступних джерелах, тож подібне дослідження, яке не входило до наших завдань, є перспективним для подальшого розкриття патогенезу лейоміоми матки.

Обговорення результатів, отриманих в розділі 3.

В цьому розділі нами викладено результати досліджень, за допомогою яких було виявлено, що у пацієток репродуктивного віку з лейоміомою матки спостерігається вірогідне зниження загальної самооцінки якості життя, сексуальної функції та внутрішнього самопочуття.

Обговорюючи отримані результати, зауважимо, що вираженість симптомів при лейоміомі матки давно привертає увагу дослідників та клініцистів. Спроби об'єктивізувати скарги жінок та перевести їх у цифрову площину описані в багатьох наукових працях [100, 110]. Вираженість скарг прямо впливає на працездатність жінок репродуктивного віку та наносить значні економічні збитки навіть розвиненим країнам. Так, опитані у 2016 році у Франції пацієнтки з діагностованою лейоміомою матки наголошували на тому, що це їхнє захворювання більше ніж у 64 відсотках випадків мало виражений (від помірного до сильного) вплив на їхню якість життя, значно (в середньому на 28–33%) погіршуючи внутрішнє самопочуття, сексуальну функцію та загальне самопочуття у таких пацієток [100]. Це загалом співпадає з нашими даними. Однак у літературі нам не вдалося знайти досліджень, аналогічних нашому, які б пов'язували вираженість скарг з концентраціями гормонів в крові пацієток репродуктивного віку з діагностованою лейоміомою матки. Це питання ми розкрили в наступних розділах нашого дослідження.

Обговорення результатів, отриманих в розділі 4.

В результаті досліджень, викладених в цьому розділі, нами було виявлено, що рівень мелатоніну в крові жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, вірогідно (на 27,6%) знижується, а концентрація естрадіолу у таких пацієток достовірно (у 2,97 рази) підвищується, порівняно з практично здоровими жінками. Середній рівень прогестерону в крові жінок,

хворих на лейоміому матки, вищий, ніж в крові у практично здорових жінок, в 1,9 рази.

Результати наших досліджень значною мірою узгоджуються з даними літератури. Зокрема, в досліджених нами групах спостерігалось статистично значуще зростання концентрації естрадіолу в плазмі крові жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, порівняно з практично здоровими жінками. Зниження рівня мелатоніну у пацієток, включених в дослідну групу, на нашу думку, перешкоджає захисному впливу даного гормону на міометрій, наслідком чого стає не тільки більш виражена проліферація гладком'язових клітин [20, 21, 71, 72], але і накопичення під впливом стероїдних гормонів, в першу чергу, естрогенів, в місці локалізації пухлини позаклітинного матриксу, зокрема, колагену, фібронектину та протеогліканів [21, 53, 64, 169-176], що викликає швидке збільшення пухлини в об'ємі та провокує появу скарг у таких пацієток. Цей патофізіологічний шлях, що пов'язує концентрацію естрадіолу в плазмі крові жінок з лейоміомою матки та вираженість їхніх скарг, нам вдалося описати за допомогою рівняння лінійної регресії, що може мати прогностичне значення стосовно клінічного перебігу даної патології, зокрема, для передбачення тяжкості симптомів захворювання.

Є повідомлення, що мелатонін пригнічує гіпоталамічну секрецію гонадотропін-релізінг гормону [177], таким чином, можна обґрунтовано розраховувати на зниження рівнів статевих стероїдних гормонів, що продукуються яєчниками, у відповідь на збільшення рівня мелатоніну, і, відповідно, на зупинку росту лейоміоматозного вузла та покращення стану таких пацієток, в тому числі зменшення або зникнення скарг.

Інший механізм протидії (або, можна сказати, модерації) впливу естрогенів на мітотичну активність з боку мелатоніну полягає у впливі цього гормону шишкоподібної залози на периферійні рецептори до естрогенів, навіть при такому грізному захворюванні, як рак [178]. Мелатонін проявляє

онкостатичну дію через вплив на рецептори естрогену у ракових клітинах, однак його дія на клітини раку ще не з'ясована остаточно. Враховуючи те, що лікування мелатоніном є ефективним проти проліферації ракових клітин *in vitro* та впливає на естрогенні рецептори, дослідники розглядають потенційне терапевтичне використання цього гормону епіфіза при різних формах раку жіночої репродуктивної системи, зокрема, при раку молочної залози [178]. Подібна ж взаємодія між мелатоніном і естрогенами, на нашу думку, спостерігається і при лейоміомі матки. Взаємозв'язку між клінічним станом пацієнток та гормональною ланкою гомеостазу у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, була присвячена подальша частина нашої роботи.

При вивченні регресійних зв'язків між гормональними показниками, що вивчалися, та скаргами у жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, нам вдалося вивести регресійне рівняння, що описує взаємозв'язок між концентрацією естрадіолу в крові у пацієнток з міомою матки та вираженістю їхніх скарг, згідно результатів опитування. Рівняння має наступний вигляд:

$$y = 53,0655 + 0,2108 x$$

де x – концентрація естрадіолу (pg/ml), y – вираженість скарг в балах, згідно використаного опитувальника ($p=0,022$).

На рисунку 8.1 подана діаграма розсіювання з лінією регресії для виведеного рівняння на основі показників, відстежених нами у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки та практично здорових жінок, що були включені до груп дослідження.

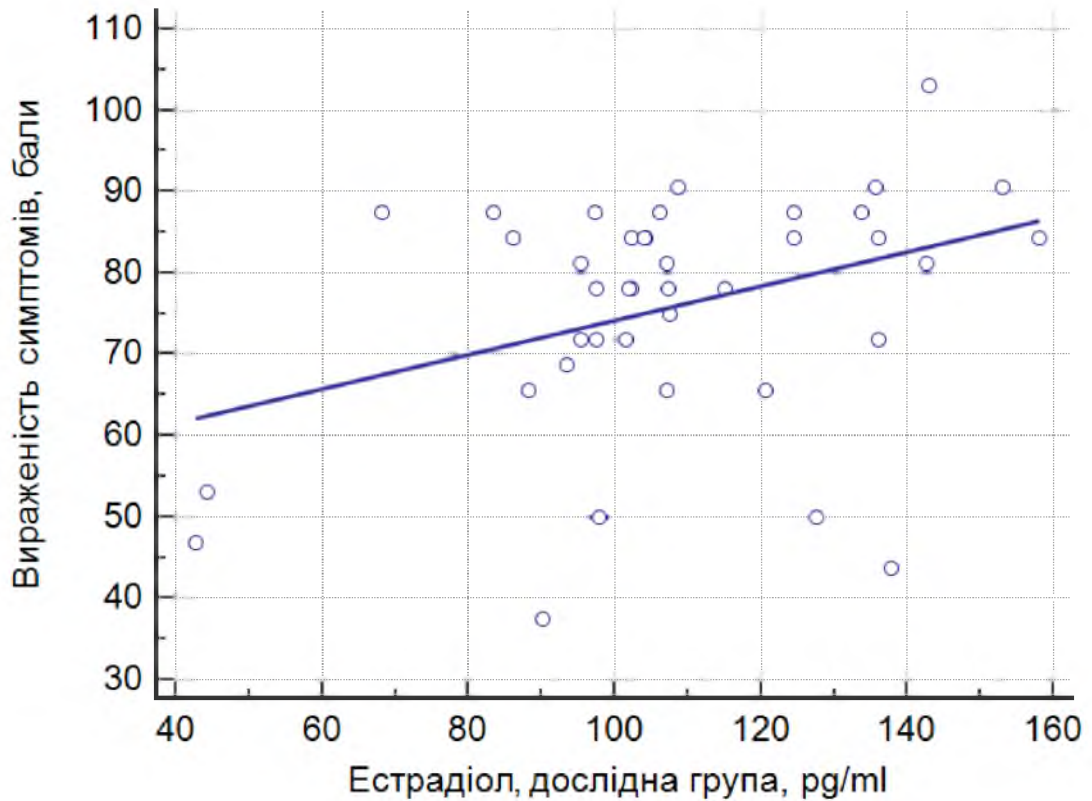


Рисунок 8.1. – Діаграма розсіювання з лінією регресії, що описує взаємозв'язок між концентраціями естрадіолу в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та вираженістю їхніх скарг.

Слід зазначити, що в цьому аспекті залишається не до кінця з'ясованою роль стероїдних репродуктивних гормонів, таких як естрадіол E2 та прогестерон, у прогресуванні патофізіологічних процесів. Особливо це стосується прогестерону. Відомо, що естрадіол активує проліферацію ендометрію, в результаті чого в ньому накопичуються простагландини, що підсилює больовий синдром; крім того, естрадіол, активуючи проліферацію гладком'язевих волокон та міжклітинного матриксу [16, 64, 179-181], також сприяє формуванню гіпоксичного середовища всередині лейоміоматозного вузла; натомість, про прогестерон відомо, що зниження його рівня в кінці лютеїнової фази циклу підсилює вироблення активних форм кисню в ендометрії [47, 182-186]. Тому ми вважали доцільним при виконанні наших

подальших досліджень з'ясувати взаємозв'язки між гормональною ланкою гомеостазу у наших пацієнок та змінами в показниках перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, антиоксидантної системи та ангіогенезу, адже кожен клас описаних показників є важливим при вивченні специфічної ланки патогенезу лейоміоми матки.

Як вже було сказано, ріст лейоміоми матки залежить від рівня статевих стероїдних гормонів, і вузли починають зменшуватися при наближенні жінки до менопаузи, коли відсутність другої фази менструального циклу, а отже, й прогестерону, набуває регулярності [183]. Однак є випадки, коли лейоміоми продовжують рости та/або потрібна операція після менопаузи. На додаток до естрогену, прогестерон безпосередньо причетний до збільшення лейоміоми матки, але його значення для постменопаузальної лейоміоми залишається невідомим. Втім, в нашому дослідженні фігурували жінки репродуктивного віку, тож роль прогестерону в рості їхніх лейоміоматозних вузлів сумніву не підлягає.

Таким чином, ґрунтуючись на даних, отриманих нами в результаті викладених в розділі 4 досліджень, можна зробити висновок, що у жінок репродуктивного віку з діагностованою лейоміомою матки вираженість симптомів захворювання залежить від рівня естрадіолу в плазмі крові. Ця залежність описується рівнянням лінійної регресії, що може мати прогностичне значення для передбачення тяжкості симптомів захворювання.

Обговорення результатів, викладених в розділі 5.

В результаті проведення досліджень, викладених в цьому розділі, ми встановили, що середній вміст в плазмі крові глутатіон-S-трансферази та глутатіон-пероксидази, як і рівні малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах вірогідно підвищуються в крові жінок з лейоміомою матки, порівняно з контролем, на тлі достовірного зниження концентрації в плазмі крові відновленого глутатіону.

Нам також вдалося вивести регресійне рівняння, що описує взаємозв'язок між концентрацією прогестерону в плазмі крові у пацієток з лейоміомою матки та вмістом малонового альдегіду в їхніх еритроцитах. Рівняння має наступний вигляд:

$$y = 8,7268 + 0,9970 x$$

де x – концентрація прогестерону в плазмі крові (ng/ml), y – вміст малонового альдегіду в еритроцитах ($p=0,003$).

На рисунку 8.2 подана діаграма розсіювання з лінією регресії для виведеного рівняння.

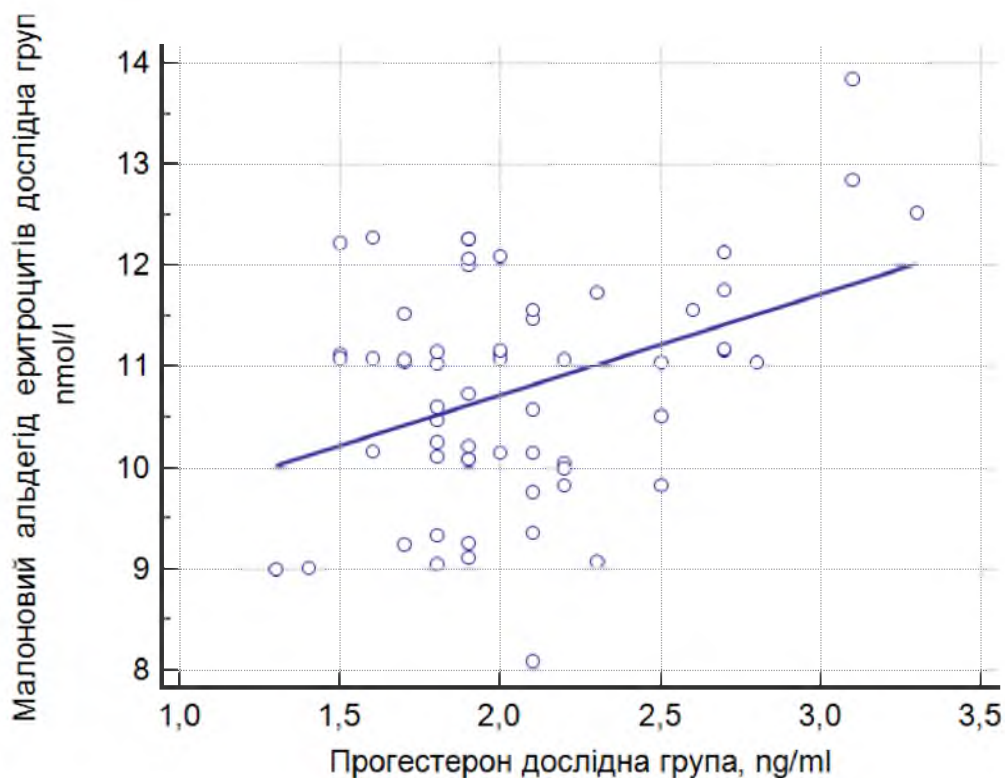


Рисунок 8.2. – Діаграма розсіювання з лінією регресії, що описує взаємозв'язок між концентраціями прогестерону в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, та вмістом малонового альдегіду в їхніх еритроцитах.

Розглядаючи отримані нами результати в контексті оксидативного стресу на тлі доброякісного гіперпроліферативного процесу, яким є лейоміома матки, можемо зазначити наступне. По-перше, відомо, що оксидативний стрес є дисбалансом між прооксидантами та антиоксидантами, і цей дисбаланс запускає процеси патофізіологічних каскадів з залученням ангиогенезу та гіпоксії [52, 81], наслідком чого є реалізація генетичних та епігенетичних факторів, що спричиняють проліферацію гладком'язевих клітин та утворення фіброзних волокон [68, 187]. Найбільш важливими компенсаторними факторами з боку організму жінки за таких умов повинні виступати такі антиоксидантні агенти, як мелатонін та глутатіон. В нашому дослідженні ми виявили достовірне зниження концентрації глутатіону в плазмі крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, порівняно з практично здоровими жінками. На нашу думку, виявлений рівень активізації ферментних систем, що забезпечують належний рівень глутатіону та реалізацію ним своїх фізіологічних функцій, є недостатнім для повної компенсації оксидативного стресу, незважаючи на те, що показники глутатіон-S-трансферази та глутатіон-пероксидази між групами нашого дослідження значно відрізнялися, і концентрації вказаних ферментів були вірогідно вищими у пацієток з лейоміомою, порівняно з контролем. Більше того, слід зазначити, що рівень мелатоніну в крові жінок репродуктивного віку з діагностованою лейоміомою матки був вірогідно (на 27,6%) нижчим, порівняно з цим показником у жінок групи контролю, що, на нашу думку, не дозволило даному гормону повністю здійснити свою антиоксидантну дію в організмі хворих на лейоміому жінок.

Обговорення результатів, викладених в розділі 6.

Дослідження, описані в цьому розділі, показали, що концентрації в плазмі крові VEGF та кінцевих метаболітів оксиду азоту NO вірогідно підвищуються у жінок з лейоміомою матки, порівняно з практично здоровими

жінками, що може свідчити про активізацію ангіогенезу при цьому захворюванні [188].

З літератури відомо, що важливою фізіологічною функцією мелатоніну в цьому випадку є протективний вплив на рецептори до VEGF та запобігання надмірному ангіогенезу [86, 89]. Таким чином, недостатня секреція мелатоніну в організмі жінок з лейоміомою матки не дозволяє повною мірою реалізуватися компенсаторним механізмам, що пов'язані з дією цього гормону. В таких умовах, за даними деяких авторів [35–36], на тлі оксидативного стресу активізується ангіогенез.

Лейоміома матки часто супроводжується аномальною матковою кровотечею (АМК). З літератури відомо, що у пацієнтів з АМК суттєво збільшувався фактор росту ендотелію судин VEGF та його рецептори типу 1 і 2, а також співвідношення ангіопетин-1:ангіопетин-2 і Tie-1 [188]. Кілька досліджень повідомляли про диференціальну експресію інших про- та антиангіогенних факторів у пацієнтів з АМК що свідчить про аномальне дозрівання судин і порушення цілісності судин [188, 189]. Загалом, щільність мікросудин ендометрію була порівнюваною у пацієнтів з АМК та контрольної групи. Цікаво, що пацієнти з АМК показали вищу експресію проангіогенних факторів, в тому числі VEGF, порівняно зі здоровими жінками, зокрема після короткочасного впливу гормонів [190, 191]. Цей ефект поступово зникав після тривалого впливу, тоді як зміни у дозріванні судин спостерігалися як після короткочасного, так і довгострокового впливу. АМК швидше за все, пов'язані з аномальним ангіогенезом ендометрія та порушенням дозрівання судин, а підвищення проангіогенних і зниження антиангіогенних факторів спричиняє порушення дозрівання судин, що призводить до більш крихких і проникних судин [191]. Це відповідає нашим результатам, і ці механізми відіграють важливу роль у патофізіології як АМК, так і ЛМ. Вивчення змін у ангіогенезі у цих пацієнтів може забезпечити цілі лікування обох згаданих патологій.

Наші результати, а саме, підвищення концентрацій в плазмі крові жінок з лейоміомою, порівняно з практично здоровими жінками, фактору росту ендотелію судин та кінцевих метаболітів оксиду азоту NO, співпадають з вищенаведеними даними.

Більшість дослідників сходяться на думці, що ангиогенез на тлі оксидативного стресу є недосконалим, що призводить до формування гіпоксичного середовища в серцевині міоматозного вузла, причому тканинна гіпоксія сама по собі є тригером ангиогенезу шляхом збільшення продукції VEGF та активації інших про-ангіогенних факторів, як-от еукаріотичного трансляційного фактора ініціації 2-альфа (eIF2-alpha та гіпоксично-індукованого фактора 1-альфа (HIF1-alpha) [192]. Окрім того, відомо, що фіброїдні клітини краще проліферують саме в гіпоксичному середовищі, на відміну від нормальних гладком'язових клітин [52, 81]. Це ж саме можна сказати і про стовбурові клітини міометрію, які проліферують у гіпоксичному середовищі (2% кисню), але практично не проліферують в нормоксичному (20% кисню) [80]. Водночас, вважається, що лейоміома містить значно меншу популяцію стовбурових клітин, порівняно з нормальним міометрієм [193], а власне стовбурові клітини лейоміоми відрізняються від нормальних міометріальних стовбурових клітин, зокрема, тим, що містять мутацію гену MED12, яка присутня в 70% лейоміом. MED12 є геном, що пригнічує ріст пухлин; у випадку його мутації спостерігається ріст лейоміоми [78]. Важливо, що стовбурові клітини лейоміоми мають знижену кількість рецепторів до естрогену та прогестерону і потребують присутності зрілих клітин міометрію для проліферації, сприймаючи активуючі впливи через паракринні механізми [79]. Гіпоксичне середовище всередині лейоміоматозного вузла підсилює оксидативний стрес та проліферацію, таким чином замикаючи патофізіологічний ланцюг.

Отже, виявлені патофізіологічні зміни, на нашу думку, свідчать про

розвиток оксидативного стресу у пацієнок з лейоміомою матки на тлі зниження компенсаторних механізмів протидії цьому стану.

Обговорення результатів, викладених в розділі 7.

Дані, наведені в цьому розділі, свідчать, що в результаті призначення мелатоніну в дозі 3 мг о 20-й годині перорально протягом 30 днів позитивно впливають на вираженість симптомів при лейоміомі матки та самопочуття жінок, настрої, їх здатність до фізичної активності та психоемоційної рівноваги, тим самим значно покращуючи якість життя.

Спостерігалось достовірне збільшення концентрації відновленого глутатіону в плазмі крові жінок з лейоміомою матки, а також вірогідне зниження рівнів вмісту глутатіон-S-трансферази, глутатіон-пероксидази, малонового альдегіду в плазмі крові, а також малонового альдегіду в еритроцитах, у порівняння з пацієнтками з лейоміомою, які не отримували мелатонін.

Крім того, нам вдалося встановити, що призначення мелатоніну в дозі 3 мг о 20-й годині перорально протягом 30 днів спричиняє вірогідне зниження рівня концентрацій VEGF та кінцевих метаболітів оксиду азоту NO в плазмі крові жінок, хворих на лейоміому матки, порівняно з пацієнтками, які не отримували лікування мелатоніном. Як ми вважаємо, ці факти відкривають широкі терапевтичні можливості для призначення мелатоніну пацієнткам репродуктивного віку з лейоміомою матки задля зменшення оксидативного стресу в тканині міометрію.

В цьому аспекті перспективи подальших досліджень полягають у вивченні рецепторного апарату до мелатоніну в тканині міометрію, зокрема, щільності мелатонінових рецепторів в інтактному міометрії та лейоміоматозних вузлах. Ця інформація дозволить точніше оцінити перспективи отримання лікувального ефекту при призначенні мелатоніну жінкам репродуктивного віку, у яких встановлено діагноз лейоміоми матки.

Для дослідження взаємозв'язків між вивченими біохімічними показниками та клінічними ознаками ми використали методику побудови «кривої похибок», також відомої, як ROC-curve. Для цього користувались спеціальним програмним інструментом, що входить до складу програмного пакету «MedCalc» (Остенде, Бельгія). Дана методика широко застосовується в клінічній практиці для постановки діагнозу за принципом «так/ні» («1/0», діагноз або клінічна ознака є/немає).

Подібна методологія може використовуватись для прогнозування виникнення того чи іншого захворювання або появи певного симптому, описуючи вплив вивченого кількісного параметра на виникнення дискретного показника. В разі встановленого впливу визначається порогове значення кількісного показника [194]. Нам вдалося встановити взаємозв'язки між дослідженими біохімічними показниками в плазмі крові пацієток з лейоміомою матки і наявністю в них описаних клінічних ознак.

Параметри побудованої нами моделі «Мелатонін в плазмі крові – біль під час менструації» у пацієток репродуктивного віку з лейоміомою матки, що були включені нами до дослідної групи (рисунок 8.3):

- площа під кривою AUC: 0,770,
- стандартна похибка: 0,079,
- критерій достовірності: $p = 0,0007$,
- асоційований пороговий критерій для мелатоніну: $\leq 100,0$ ng/ml,
- чутливість: 82,00%,
- специфічність: 80,17%.

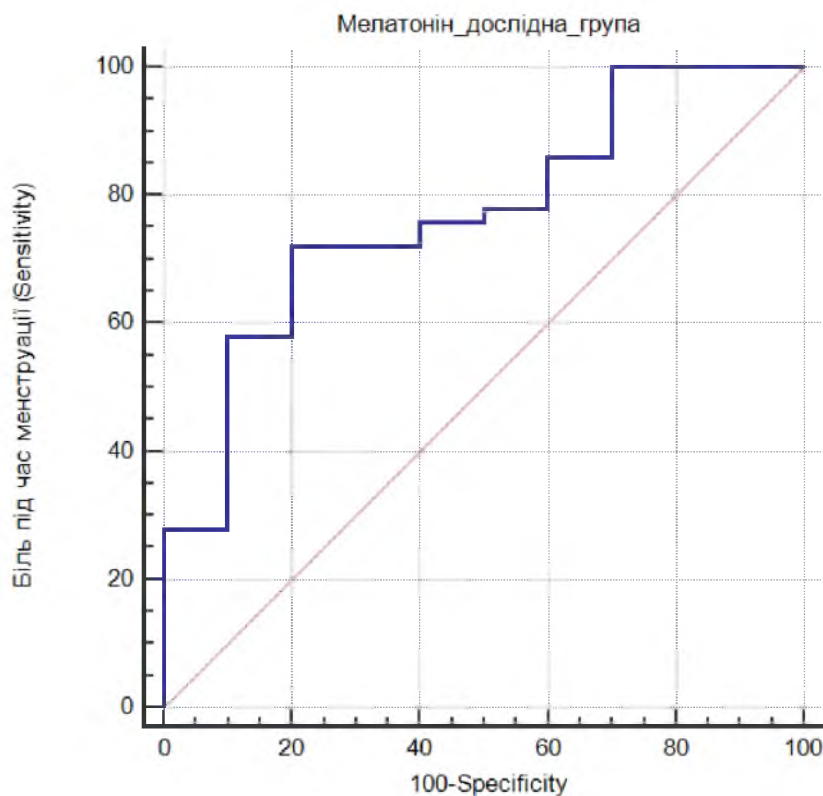


Рисунок 8.3. – ROC-крива моделі, що описує взаємозв'язок між концентрацією мелатоніну в плазмі крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки та наявністю в них скарг на біль під час менструацій.

Параметри побудованої нами моделі «Відновлений глутатіон в плазмі крові – рясні кров'яністі виділення» у жінок з лейоміомою матки (рисунок 8.4):

- площа під кривою AUC: 0,721,
- стандартна похибка: 0,0722,
- критерій достовірності: $p = 0,068$,
- асоційований пороговий критерій для відновленого глутатіону: $>0,78$ мкмоль/л,
- чутливість: 66,67%,
- специфічність: 80,17%.

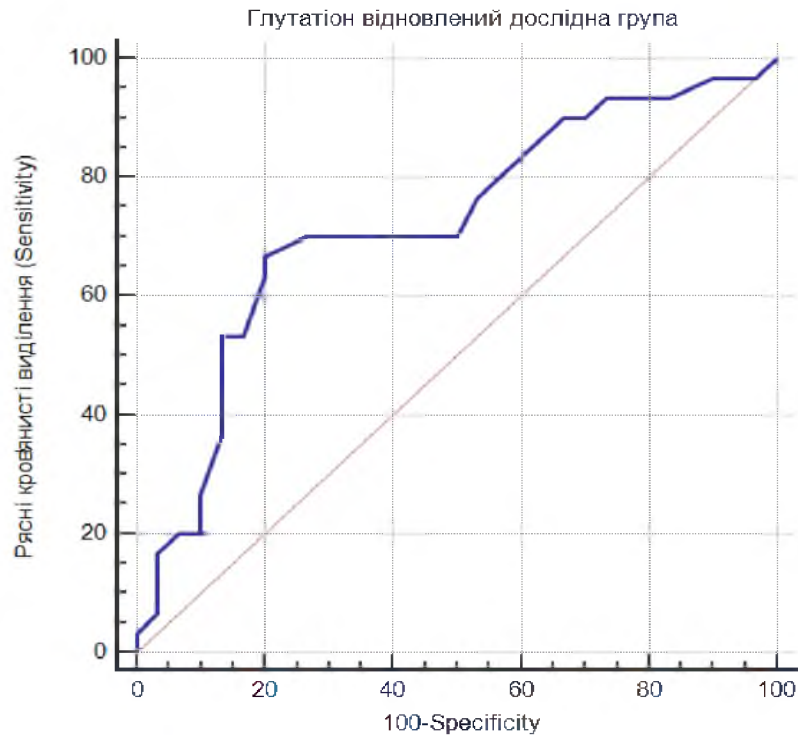


Рисунок 8.4. – ROC-крива моделі, що описує взаємозв'язок між рівнем відновленого глутатіону в плазмі крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки та наявністю в них скарг на рясні кров'яністі виділення під час менструацій.

Параметри побудованої нами моделі «VEGF в плазмі крові – викидні в анамнезі» у жінок з лейоміомою матки (рисунок 8.5):

- площа під кривою AUC: 0,896,
- стандартна похибка: 0,0685,
- критерій достовірності: $p < 0,0001$,
- асоційований пороговий критерій для VEGF: $> 96,13 \text{ pg/ml}$,
- чутливість: 100,00%,
- специфічність: 70,37%.

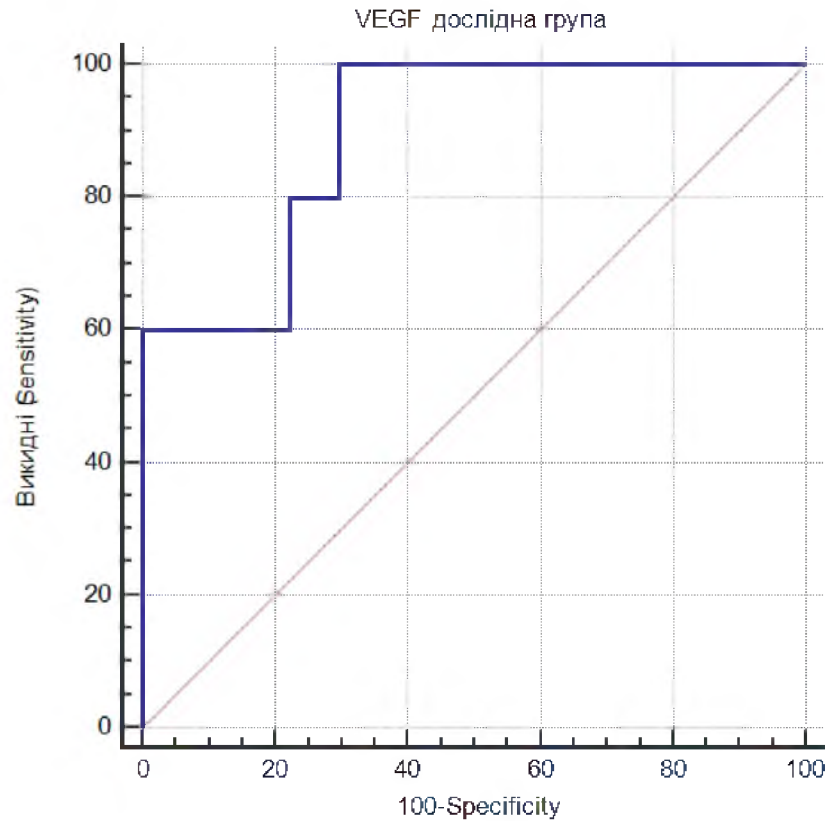


Рисунок 8.5. – ROC-крива моделі, що описує взаємозв'язок між рівнем VEGF в плазмі крові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки та наявністю в них в анамнезі самовільних викиднів.

Таким чином, наше дослідження дозволило встановити наступне. По-перше, у пацієток з лейоміомою матки достовірно знижується концентрація мелатоніну в плазмі крові. Ми здійснювали забір о 8-й годині ранку, коли добова активність шишкоподібної залози мінімальна, для того, щоб зменшити вплив добових коливань мелатоніну на інтерпретацію наших результатів. Наслідком такого зниження є недостатнє виконання мелатоніном своїх фізіологічних функцій: антиоксидантної (очищення від вільних радикалів) [195-200] та антиангіогенної, коли мелатонін конкурентно зв'язується з рецепторами до VEGF, запобігаючи надмірному ангіогенезу, спровокованому гіпоксією всередині лейоміоматозного вузла [128]. По-друге, інший важливий параметр системи антиоксидантного захисту організму – концентрація

відновленого глутатіону в плазмі крові – також вірогідно нижчий у жінок, що хворіють на лейоміому матки, порівняно з практично здоровими жінками. По-третє, у пацієток, вочевидь, через присутні патологічні зміни в ДНК міоцитів гладком'язевих клітин матки [201] відбувається патологічна активізація ангиогенезу [202], що проявилось у вірогідному підвищенні середньої концентрації VEGF в плазмі крові пацієток, включених до дослідної групи, порівняно з контролем.

Розглядаючи перераховані зміни біохімічних показників крізь призму оксидативного стресу, робимо висновок, що виявлені нами зміни провокують оксидативний стрес в організмі пацієток з міомою та ріст міоматозних вузлів, що не може не відобразитися на клінічній картині. Проведені нами дослідження, а саме, побудова ROC-кривих на основі логістичної регресії, дозволили глибше розкрити взаємозв'язки між кількісними (біохімічними) та якісними (клінічними) параметрами такого захворювання, як лейоміома матки. В підсумку, нам вдалось встановити, що при зниженні рівня мелатоніну в плазмі крові нижче порогового значення 100,0 ng/ml у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, імовірність появи болісних менструацій складає 82%, а при підвищенні концентрації відновленого глутатіону до 0,78 мкмоль/л і більше шанс на появу рясних кров'янистих виділень під час менструації складає приблизно 67 відсотків. Як ми вважаємо, в цьому випадку cut-off показник відновленого глутатіону є свідченням напруження компенсаторних механізмів антиоксидантної системи організму. Насамкінець, хочемо зазначити, що рівень VEGF в плазмі крові жінок з лейоміомою > 96,13 pg/ml практично завжди, згідно наших даних, асоціюється з наявністю в анамнезі таких пацієток самовільних викиднів. Можна сказати, що це не прогностична, а ретроспективна ознака, проте даний факт потребує якнайретельнішого вивчення.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні патофізіологічних шляхів впливу мелатоніну на процеси ангиогенезу та

перекисного окиснення ліпідів при лейоміомі матки, розкриття генетичних механізмів вказаних процесів та опис генетичного поліморфізму в популяції, а також вивчення ефективності призначення мелатоніну перорально жінкам з лейоміомою на великій кількості пацієнок. Враховуючи, на нашу думку, добрі результати проведеного нами дослідження, ми обґрунтовано вважаємо, що мелатонін може призначатися пацієнткам з лейоміомою матки рутинно, особливо на стадії формування лейоміоматозного вузла, і що цей спосіб лікування та профілактики лейоміоми матки повинен бути перевіреном за допомогою клінічних досліджень.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>. (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

Соколов БВ., Бербець АМ, Юзько ОМ. Якість життя та рівні мелатоніну та стероїдних гормонів в плазмі крові у жінок з лейоміомою матки. "Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина" (Чернівці). (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

Соколов БВ. Взаємозв'язок між скаргами, рівнем мелатоніну та деякими показниками стану антиоксидантної системи і ангиогенезу у жінок з лейоміомою матки. "Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології" (Тернопіль). (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено клінічне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми: розкрито нові аспекти патогенезу такого поширеного захворювання жіночої статеві сфери у жінок репродуктивного віку, як лейоміома матки, а також обґрунтовано призначення мелатоніну, як складової частини лікування лейоміоми матки.

1. У пацієток репродуктивного віку з лейоміомою матки спостерігається вірогідне зниження загальної самооцінки якості життя, сексуальної функції та внутрішнього самопочуття, що підтверджується результатами відповідних опитувань.
2. Рівень мелатоніну в крові жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, вірогідно (на 27,6%) знижується, а концентрація естрадіолу у таких пацієток достовірно (у 2,97 рази) підвищується, порівняно з практично здоровими жінками. Середня концентрація прогестерону в плазмі крові жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, також вірогідно (в 1,9 рази) підвищується, порівняно з жінками, включеними до групи контролю. У жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки, вираженість симптомів захворювання залежить від рівня естрадіолу в плазмі крові. Ця залежність описується рівнянням лінійної регресії, що може мати прогностичне значення для передбачення тяжкості симптомів захворювання.
3. Концентрації в плазмі крові VEGF та кінцевих метаболітів оксиду азоту NO вірогідно підвищуються у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки, порівняно з контролем: в 2,7 та в 2,6 рази відповідно, що свідчить про патологічну активізацію ангіогенезу у таких жінок.

4. Середній вміст малонового альдегіду в плазмі крові жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, був в 2,3 рази вищим, порівняно з контрольною групою, а в еритроцитах жінок, включених до дослідної групи – в 2,0 рази вищим, порівняно з практично здоровими жінками, що, як ми вважаємо, говорить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та наявність оксидативного стресу при лейоміомі матки. Концентрація відновленого глутатіону була в дослідній групі вірогідно (на 30%) нижчою, порівняно з контролем, на тлі підвищених, у порівнянні з практично здоровими жінками, рівнів глутатіон-S-трансферази (в 1,36 рази) та глутатіон-пероксидази (в 2,2 рази) при $p < 0,01$, що, на нашу думку, свідчить про напруження компенсаторних механізмів антиоксидантової системи організму.
5. Взаємозв'язок між рівнем прогестерону в плазмі крові жінок з лейоміомою матки та вмістом малонового альдегіду в їхніх еритроцитах можна описати за допомогою рівняння лінійної регресії, що, як ми вважаємо, свідчить про активуючий вплив прогестерону на механізми оксидативного стресу в міометрії.
6. В результаті призначення мелатоніну в дозі 3 мг о 20-й годині перорально протягом 30 днів спостерігалось достовірне збільшення концентрації відновленого глутатіону в плазмі крові жінок з лейоміомою матки, а також вірогідне зниження рівнів вмісту глутатіон-S-трансферази, глутатіон-пероксидази, малонового альдегіду в плазмі крові, а також малонового альдегіду в еритроцитах, у порівнянні з пацієнтками з лейоміомою, які не отримували мелатонін, що, на нашу думку, свідчить про зменшення інтенсивності оксидативного стресу та

патологічного ангиогенезу в міометрії в результаті лікування мелатоніном.

7. При зниженні рівня мелатоніну в плазмі крові нижче порогового значення 100,0 ng/ml у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки, імовірність появи болісних менструацій складає 82%, а при підвищенні концентрації відновленого глутатіону вище за 0,78 мкмоль/л шанс на появу рясних кров'янистих виділень під час менструації складає приблизно 67%. Рівень VEGF в плазмі крові жінок з лейоміомою вище за 96,13 pg/ml практично завжди, згідно наших даних, асоціюється з наявністю в анамнезі таких пацієнток самовільних викиднів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

1. Рекомендовано у випадку симптомної вузлової міоми тіла матки у жінок репродуктивного віку призначати у складі лікувального комплексу мелатонін по 3 мг о 20-й годині вечора однократно, курс лікування не менше 30 днів. Таке лікування, за нашими даними, радикально знижує оксидативний стрес та патологічний ангиогенез в міометрії.
2. Мелатонін, що присутній в плазмі крові хворої на лейоміому матки пацієнтки репродуктивного віку в концентрації нижче порогового значення нижче 100,0 ng/ml, у 82% асоціюється з появою болісних менструацій. При підвищенні концентрації відновленого глутатіону вище за 0,78 мкмоль/л шанс на появу рясних кров'янистих виділень під час менструації складає приблизно 67%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16043 10.1038/nrdp.2016.43.
2. Semeniak A, Yuz'ko O, Nitsovykh I. Leiomioma matky ta vahitnist' [Uterine leiomyoma and pregnancy]. *Neonatology, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna*. 2018;28(2):93-8
3. Yarots'kyi M, Hychka S, Doroha O, Yarots'ka I, Dem'ianenko L. Kliniko-morfolohichni osoblyvosti leiomyomy matky u zhinok reproduktyvnoho viku [Clinical and morphological features of uterine leiomyoma in women of reproductive age]. *Endokrynolohiia*. 2016;21(2):154-60
4. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005;308(5728):1589-92 10.1126/science.1112063.
5. Li AH, Chen L, Melamed A, Hershman DL, Wright JD. Medical and surgical retreatment for uterine leiomyoma after myomectomy. *BJOG*. 2023;130(7):835-7 10.1111/1471-0528.17409.
6. Don EE, Mijatovic V, Huirne JAF. Infertility in patients with uterine fibroids: a debate about the hypothetical mechanisms. *Hum Reprod*. 2023;38(11):2045-54 10.1093/humrep/dead194.
7. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157-78 10.2147/TCRM.S147318.
8. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9 10.1002/ijgo.13102.
9. Borah BJ, Yao X, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Stewart EA. Comparative Effectiveness of Uterine Leiomyoma Procedures Using a Large Insurance Claims Database. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):1047-56 10.1097/AOG.0000000000002331.

10. Ahmad A, Kumar M, Bhoi NR, Badruddeen, Akhtar J, Khan MI, et al. Diagnosis and management of uterine fibroids: current trends and future strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2023;34(3):291-310 10.1515/jbcpp-2022-0219.
11. Grube M, Neis F, Brucker SY, Kommoss S, Andress J, Weiss M, et al. Uterine Fibroids - Current Trends and Strategies. *Surg Technol Int*. 2019;34:257-63
12. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719 10.1210/endrev/bnab039.
13. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43(6):2437-58 10.1007/s10571-023-01324-w.
14. Berbets A, Barbe A, Yuzko O. Constant light exposure terminates pregnancy in rats with pineal gland dysfunction, low melatonin level and pro-inflammatory response. *Melatonin Research*. 2019;2(4):9-24
15. Berbets A. Platsentarna nedostatnist', melatonin, pro- ta protyzapal'ni tsytokiny [Placental insufficiency, melatonin, pro- and anti-inflammatory cytokines]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2018(1):76-9
16. Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res*. 2000;28(2):111-8 10.1034/j.1600-079x.2001.280207.x.
17. Lin PH, Tung YT, Chen HY, Chiang YF, Hong HC, Huang KC, et al. Melatonin activates cell death programs for the suppression of uterine leiomyoma cell proliferation. *J Pineal Res*. 2020;68(1):e12620 10.1111/jpi.12620.
18. Ma H, Wang, Z., Hu, L., Zhang, S., Zhao, C., Yang, H., Wang, H., Fang, Z., Wu, L., & Chen, X. The melatonin-MT1 receptor axis modulates tumor growth in PTEN-mutated gliomas. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;496(4):1322–30 10.1016/j.bbrc.2018.02.010.

19. Cao CD, Rico-Castillo J, De Cotiis D, Richard SD, Rosenblum NG, Chan JSY. Digital Quantification of Ki-67 and PHH3 in the Classification of Uterine Smooth Muscle Tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(6):549-55 10.1097/PGP.0000000000000739.
20. Jamaluddin MFB, Ko YA, Kumar M, Brown Y, Bajwa P, Nagendra PB, et al. Proteomic Profiling of Human Uterine Fibroids Reveals Upregulation of the Extracellular Matrix Protein Periostin. *Endocrinology.* 2018;159(2):1106-18 10.1210/en.2017-03018.
21. Jamaluddin MFB, Nagendra PB, Nahar P, Oldmeadow C, Tanwar PS. Proteomic Analysis Identifies Tenascin-C Expression Is Upregulated in Uterine Fibroids. *Reprod Sci.* 2019;26(4):476-86 10.1177/1933719118773420.
22. Hryshchenko VI. Rol epifiza v fiziologii i patologii zhenskoi polovoi sistemy [Role of pineal gland in physiology and pathology of female reproductive system]. Kharkiv: Vyshcha Shkola; 1979. 248 p.
23. Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. *StatPearls. Treasure Island (FL)2024.*
24. Gracia M, Rius M, Carmona F. Clinical relevance of uterine fibroids: Epidemiology, risk and protective factors, and pathophysiology. *Med Clin (Barc).* 2023;161 Suppl 1:S1-S4 10.1016/j.medcli.2023.06.033.
25. Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):589-601 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.014.
26. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
27. Potapov V, Shpon'ka I, Medvediev M, Bondarieva V, Honcharova-Bilets'ka H. Suchasni pryntsyipy diahnostryky ta orhanozberihaiuchoho likuvannia leiomiomy matky (navchal'nyi posibnyk dlia studentiv likariv-interniv zahal'noho profilu,

akusher-hinekolohev ta pataloanoatomam) [Modern principles of diagnosis and organ-preserving treatment of uterine leiomyoma]: Dnipro-CAL; 2017. 111 p.

28. Yatsenko SA, Mittal P, Wood-Trageser MA, Jones MW, Surti U, Edwards RP, et al. Highly heterogeneous genomic landscape of uterine leiomyomas by whole exome sequencing and genome-wide arrays. *Fertil Steril.* 2017;107(2):457-66.e9 10.1016/j.fertnstert.2016.10.035.

29. Vercellini P, Frattaruolo MP. Uterine fibroids: from observational epidemiology to clinical management. *BJOG.* 2017;124(10):1513 10.1111/1471-0528.14730.

30. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):204-17 10.1055/s-0030-1251477.

31. Holdsworth-Carson SJ, Zhao D, Cann L, Bittinger S, Nowell CJ, Rogers PA. Differences in the cellular composition of small versus large uterine fibroids. *Reproduction.* 2016;152(5):467-80 10.1530/rep-16-0216.

32. Schoolmeester JK, Erickson LA. Uterine Leiomyoma. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(10):2150-1 10.1016/j.mayocp.2019.08.019.

33. Isniuk N, Boichuk A, BM BB, Onys'kiv B. Kharakterystyka psykhoemotsiinoho statusu ta pokaznykiv yakosti zhyttia v zhinok iz fibromiomoiu matky ta poiednanoi endokrynnoi patolohiiei [Characteristics of psychoemotional status and quality of life indicators in women with uterine fibroids and combined endocrine pathology]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 2018(1):76-9

34. Ramaiyer MS, Saad E, Kurt I, Borahay MA. Genetic Mechanisms Driving Uterine Leiomyoma Pathobiology, Epidemiology, and Treatment. *Genes (Basel).* 2024;15(5) 10.3390/genes15050558.

35. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, Aaltonen LA, Vahteristo P. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughput sequencing. *Fertil Steril.* 2014;102(3):621-9 10.1016/j.fertnstert.2014.06.050.

36. Greathouse KL, Cook JD, Lin K, Davis BJ, Berry TD, Bredfeldt TG, et al. Identification of uterine leiomyoma genes developmentally reprogrammed by neonatal exposure to diethylstilbestrol. *Reprod Sci.* 2008;15(8):765-78 10.1177/1933719108322440.
37. George JW, Fan H, Johnson B, Carpenter TJ, Foy KK, Chatterjee A, et al. Integrated Epigenome, Exome, and Transcriptome Analyses Reveal Molecular Subtypes and Homeotic Transformation in Uterine Fibroids. *Cell Rep.* 2019;29(12):4069-85.e6 10.1016/j.celrep.2019.11.077.
38. Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13(2):130-5 10.1016/j.jsg.2005.12.001.
39. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA, Melamed J, Yee H, Mittal K. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyomata. *Hum Reprod.* 2006;21(1):57-67 10.1093/humrep/dei309.
40. Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:99 10.1186/1477-7525-6-99.
41. Manta L, Suci N, Toader O, Purcarea RM, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life.* 2016;9(1):39-45
42. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-7 10.1067/mob.2003.99.
43. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:173184 10.1155/2013/173184.
44. Kataoka S, Yamada H, Hoshi N, Kudo M, Hareyama H, Sakuragi N, et al. Cytogenetic analysis of uterine leiomyoma: the size, histopathology and GnRH-

response in relation to chromosome karyotype. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110(1):58-62 10.1016/s0301-2115(03)00075-7.

45. Maekawa R, Yagi S, Ohgane J, Yamagata Y, Asada H, Tamura I, et al. Disease-dependent differently methylated regions (D-DMRs) of DNA are enriched on the X chromosome in uterine leiomyoma. *J Reprod Dev.* 2011;57(5):604-12 10.1262/jrd.11-035a.

46. Panagopoulos I, Andersen K, Gorunova L, Davidson B, Micci F, Heim S. A Novel Cryptic t(2;3)(p21;q25) Translocation Fuses the WWTR1 and PRKCE Genes in Uterine Leiomyoma With 3q- as the Sole Visible Chromosome Abnormality. *Cancer Genomics Proteomics.* 2022;19(5):636-46 10.21873/cgp.20348.

47. Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhrait S, Chen HY, Chiang YF, et al. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. *Cells.* 2023;12(8) 10.3390/cells12081117.

48. Dronova V, Dronov O, Tesliuk R. Psykhologichnyi stan patsientok u do ta pisliaoperatsiinomu periodakh z hinekolohichnoiu ta khirurhichnoiu patolohiieiu, metody yoho vyznachennia (literaturnyi ohliad prats') [Psychological condition of patients in pre- and postoperative periods with gynecological and surgical pathology, methods of its determination]. *Pernatolohiia ta pediatriia.* 2017;69(1):65-9 10.15574/PP.2017.69.65.

49. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR, et al. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(2):192-201 10.5468/ogs.2018.61.2.192.

50. Tinelli A, Favilli A, Lasmar RB, Mazzon I, Gerli S, Xue X, et al. The importance of pseudocapsule preservation during hysteroscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:179-84 10.1016/j.ejogrb.2019.09.008.

51. Xu X, Kim JJ, Li Y, Xie J, Shao C, Wei JJ. Oxidative stress-induced miRNAs modulate AKT signaling and promote cellular senescence in uterine leiomyoma. *J Mol Med (Berl).* 2018;96(10):1095-106 10.1007/s00109-018-1682-1.

52. Miyashita-Ishiwata M, El Sabeh M, Reschke LD, Afrin S, Borahay MA. Hypoxia induces proliferation via NOX4-Mediated oxidative stress and TGF-beta3 signaling in uterine leiomyoma cells. *Free Radic Res.* 2022;56(2):163-72 10.1080/10715762.2022.2061967.
53. Lin LC, Chang HY, Kuo TT, Chen HY, Liu WS, Lo YJ, et al. Oxidative stress mediates the inhibitory effects of Manzamine A on uterine leiomyoma cell proliferation and extracellular matrix deposition via SOAT inhibition. *Redox Biol.* 2023;66:102861 10.1016/j.redox.2023.102861.
54. Machado-Lopez A, Simon C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16) 10.3390/ijms22168483.
55. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech Ageing Dev.* 2002;123:1007-9
56. Dennis JM, Witting PK. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients.* 2017;9(7) 10.3390/nu9070718.
57. Tejchman K, Kotfis K, Sienko J. Biomarkers and Mechanisms of Oxidative Stress-Last 20 Years of Research with an Emphasis on Kidney Damage and Renal Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15) 10.3390/ijms22158010.
58. Tejchman K, Sierocka A, Kotfis K, Kotowski M, Dolegowska B, Ostrowski M, et al. Assessment of Oxidative Stress Markers in Hypothermic Preservation of Transplanted Kidneys. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8) 10.3390/antiox10081263.
59. Zitkute V, Kvietkauskas M, Leber B, Strupas K, Stiegler P, Schemmer P. Ischemia and reperfusion injury in uterus transplantation: A comprehensive review. *Transplant Rev (Orlando).* 2020;34(3):100550 10.1016/j.trre.2020.100550.
60. Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Y, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. *Cell and Organ Transplantol.* 2024;12(1) 10.22494/cot.v12i1.161.

61. AlAshqar A, Lulseged B, Mason-Otey A, Liang J, Begum UAM, Afrin S, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4) 10.3390/antiox12040807.
62. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J*. 2016;15(1):71 10.1186/s12937-016-0186-5.
63. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JSt, Navarro A, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012;7(5):e36935 10.1371/journal.pone.0036935.
64. Salas A, Lopez J, Reyes R, Evora C, de Oca FM, Baez D, et al. Organotypic culture as a research and preclinical model to study uterine leiomyomas. *Sci Rep*. 2020;10(1):5212 10.1038/s41598-020-62158-w.
65. Yin P, Lin Z, Cheng YH, Marsh EE, Utsunomiya H, Ishikawa H, et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4459-66 10.1210/jc.2007-0725.
66. Croce S, Ribeiro A, Brulard C, Noel JC, Amant F, Stoeckle E, et al. Uterine smooth muscle tumor analysis by comparative genomic hybridization: a useful diagnostic tool in challenging lesions. *Mod Pathol*. 2015;28(7):1001-10 10.1038/modpathol.2015.3.
67. Lv M, Yu J, Huang Y, Ma J, Xiang J, Wang Y, et al. Androgen Signaling in Uterine Diseases: New Insights and New Targets. *Biomolecules*. 2022;12(11) 10.3390/biom12111624.
68. Li Y, Xu X, Asif H, Feng Y, Kohn B, Kennedy S, et al. Myometrial oxidative stress drives MED12 mutations in leiomyoma. *Cell Biosci*. 2022;12 10.1186/s13578-022-00852-0.
69. Äyräväinen A, Pasanen A, Ahvenainen T, Heikkinen T, Pakarinen P, Härkki P, et al. Systematic molecular and clinical analysis of uterine leiomyomas from

fertile-aged women undergoing myomectomy. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2237-44 10.1093/humrep/deaa187.

70. Liu S, Yin P, Kujawa SA, Coon JSt, Okeigwe I, Bulun SE. Progesterone receptor integrates the effects of mutated MED12 and altered DNA methylation to stimulate RANKL expression and stem cell proliferation in uterine leiomyoma. *Oncogene.* 2019;38(15):2722-35 10.1038/s41388-018-0612-6.

71. Jamaluddin MFB, Nahar P, Tanwar PS. Proteomic Characterization of the Extracellular Matrix of Human Uterine Fibroids. *Endocrinology.* 2018;159(7):2656-69 10.1210/en.2018-00151.

72. Ko YA, Jamaluddin MFB, Adebayo M, Bajwa P, Scott RJ, Dharmarajan AM, et al. Extracellular matrix (ECM) activates beta-catenin signaling in uterine fibroids. *Reproduction.* 2018;155(1):61-71 10.1530/REP-17-0339.

73. Heinonen HR, Pasanen A, Heikinheimo O, Tanskanen T, Palin K, Tolvanen J, et al. Multiple clinical characteristics separate MED12-mutation-positive and -negative uterine leiomyomas. *Sci Rep.* 2017;7(1):1015 10.1038/s41598-017-01199-0.

74. Heinonen HR, Mehine M, Mäkinen N, Pasanen A, Pitkänen E, Karhu A, et al. Global metabolomic profiling of uterine leiomyomas. *Br J Cancer.* 2017;117(12):1855-64 10.1038/bjc.2017.361.

75. Bloch J, Holzmann C, Koczan D, Helmke BM, Bullerdiek J. Factors affecting the loss of MED12-mutated leiomyoma cells during in vitro growth. *Oncotarget.* 2017;8(21):34762-72 10.18632/oncotarget.16711.

76. Wu X, Serna VA, Thomas J, Qiang W, Blumenfeld ML, Kurita T. Subtype-Specific Tumor-Associated Fibroblasts Contribute to the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma. *Cancer Res.* 2017;77(24):6891-901 10.1158/0008-5472.Can-17-1744.

77. Clark AD, Oldenbroek M, Boyer TG. Mediator kinase module and human tumorigenesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(5):393-426 10.3109/10409238.2015.1064854.

78. McGuire MM, Yatsenko A, Hoffner L, Jones M, Surti U, Rajkovic A. Whole exome sequencing in a random sample of North American women with leiomyomas identifies MED12 mutations in majority of uterine leiomyomas. *PLoS One*. 2012;7(3):e33251 10.1371/journal.pone.0033251.
79. Mohyeldin A, Garzon-Muvdi T, Quinones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2010;7(2):150-61 10.1016/j.stem.2010.07.007.
80. El Sabeh M, Afrin S, Singh B, Miyashita-Ishiwata M, Borahay M. Uterine Stem Cells and Benign Gynecological Disorders: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(3):803-20 10.1007/s12015-020-10075-w.
81. Miyashita-Ishiwata M, El Sabeh M, Reschke LD, Afrin S, Borahay MA. Differential response to hypoxia in leiomyoma and myometrial cells. *Life Sci*. 2022;290:120238 10.1016/j.lfs.2021.120238.
82. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, Samad HA, Munjal A, Khandia R, et al. Biomarkers in Stress Related Diseases/Disorders: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Values. *Front Mol Biosci*. 2019;6:91 10.3389/fmolb.2019.00091.
83. Wangsanut T, Pongpom M. The Role of the Glutathione System in Stress Adaptation, Morphogenesis and Virulence of Pathogenic Fungi. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18) 10.3390/ijms231810645.
84. Lingjuan C, Gaoli C, Lixuan G, Yaping W, Chengjin A. Hypoxia-Induced GST1 Exerts Protective Effects on Trophoblasts via Inhibiting Reactive Oxygen Species (ROS) Accumulation. 9391252. 2023;2023 10.1155/2023/9391252.
85. Park JY, Chae B, Kim MR. The Potential of Transforming Growth Factor-beta Inhibitor and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor as Therapeutic Agents for Uterine Leiomyoma. *Int J Med Sci*. 2022;19(12):1779-86 10.7150/ijms.75203.
86. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(6):789-91

87. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246(4935):1306-9
88. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8) 10.3390/ijms24087011.
89. Lin LW, Wang SW, Huang WC, Huynh TK, Lai CY, Ko CY, et al. Melatonin Inhibits VEGF-Induced Endothelial Progenitor Cell Angiogenesis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cells*. 2023;12(5) 10.3390/cells12050799.
90. Fletcher NM, Abusamaan MS, Memaj I, Saed MG, Al-Hendy A, Diamond MP, et al. Oxidative stress: a key regulator of leiomyoma cell survival. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1387-94 e1 10.1016/j.fertnstert.2017.04.015.
91. Spaeth JM, Kim NH, Boyer TG. Mediator and human disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2011;22(7):776-87 10.1016/j.semcdb.2011.07.024.
92. Tinelli A, Kosmas IP, Mynbaev OA, Malvasi A, Sparic R, Vergara D. The Biological Impact of Ulipristal Acetate on Cellular Networks Regulating Uterine Leiomyoma Growth. *Curr Pharm Des*. 2020;26(3):310-7 10.2174/1381612826666200121141533.
93. Tinelli A, Mynbaev OA, Sparic R, Vergara D, Di Tommaso S, Salzet M, et al. Angiogenesis and Vascularization of Uterine Leiomyoma: Clinical Value of Pseudocapsule Containing Peptides and Neurotransmitters. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(2):129-39 10.2174/1389203717666160322150338.
94. Santulli P, Borghese B, Lemarechal H, Leconte M, Millischer AE, Batteux F, et al. Increased serum oxidative stress markers in women with uterine leiomyoma. *PLoS One*. 2013;8(8):e72069 10.1371/journal.pone.0072069.
95. Tschudi MR, Mesaros S, Luscher TF, Malinski T. Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries. Increased decomposition by

superoxide in hypertension. *Hypertension*. 1996;27(1):32-5
10.1161/01.hyp.27.1.32.

96. Naz S, Rehman A, Riyaz A, Jehangir F, Naeem S, Iqbal T. Leiomyoma: Its Variants And Secondary Changes A Five-Year Study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(2):192-5

97. Khmil S, Drozdovska YB, Liubashevs'ka O, Koblosh N. Pohliady reproduktoloha na leiomiomu matky (ohliad literatury) [Views of the reproductive specialist on uterine leiomyoma]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2019(2) 10.11603/24116-4944.2019.2.10928.

98. Hoida N, Oktysiuk Z. Analiz deyakykh pokaznykiv reproduktyvnoho zdorovia zhinochoho naseleण्या v Ukraini [Analysis of certain indexes of reproductive health of female population in Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2022;151(5):1-3

99. Lagana AS, Vergara D, Favilli A, La Rosa VL, Tinelli A, Gerli S, et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(5):855-67
10.1007/s00404-017-4515-5.

100. Herve F, Katty A, Isabelle Q, Celine S. Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:32-7 10.1016/j.ejogrb.2018.07.032.

101. Cheng LC, Li HY, Gong QQ, Huang CY, Zhang C, Yan JZ. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1003605
10.3389/fmed.2022.1003605.

102. Baird DD, Patchel SA, Saldana TM, Umbach DM, Cooper T, Wegienka G, et al. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):402 e1- e18
10.1016/j.ajog.2020.02.016.

103. Chill HH, Karavani G, Rachmani T, Dior U, Tadmor O, Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):100 10.1186/s12905-019-0803-5.
104. Calaf J, Palacios S, Cristobal I, Canete ML, Monleon J, Fernandez J, et al. Validation of the Spanish version of the Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) questionnaire in women with uterine myomatosis. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(6):207-13 10.1016/j.medcli.2019.05.027.
105. Coyne KS, Margolis MK, Murphy J, Spies J. Validation of the UFS-QOL-hysterectomy questionnaire: modifying an existing measure for comparative effectiveness research. *Value Health*. 2012;15(5):674-9 10.1016/j.jval.2012.03.1387.
106. de Bruijn AM, Smink M, Hehenkamp WJK, Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Boekkooi F, et al. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Adenomyosis: 7-Year Clinical Follow-up Using UFS-QoL Questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(9):1344-50 10.1007/s00270-017-1686-1.
107. Keizer AL, van Kesteren PJM, Terwee C, de Lange ME, Hehenkamp WJK, Kok HS. Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QOL NL) in the Dutch population: a validation study. *BMJ Open*. 2021;11(11):e052664 10.1136/bmjopen-2021-052664.
108. Oliveira Brito LG, Malzone-Lott DA, Sandoval Fagundes MF, Magnani PS, Fernandes Arouca MA, Poli-Neto OB, et al. Translation and validation of the Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QOL) questionnaire for the Brazilian Portuguese language. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(2):107-15 10.1590/1516-3180.2016.0223281016.
109. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):290-300 10.1016/s0029-7844(01)01702-1.

110. Xu W, Chen W, Chen J, Hu L, Su X, Nie Y, et al. Adaptability and clinical applicability of UFS-QoL in Chinese women with uterine fibroid. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):372 10.1186/s12905-022-01963-z.
111. Lerner AB, Case JD, Mori W, Wright MR. Melatonin in peripheral nerve. *Nature*. 1959;183:1821 10.1038/1831821a0.
112. Del Casale A, Arena JF, Giannetti F, Minervino A, Biggio G, Girardi P. The use of prolonged-release melatonin in circadian medicine: a systematic review. *Minerva Med*. 2024;115(2):125-42 10.23736/S0026-4806.24.09303-0.
113. Okun ML, Obetz V, Feliciano L. Sleep Disturbance in Early Pregnancy, but Not Inflammatory Cytokines, May Increase Risk for Adverse Pregnancy Outcomes. *Int J Behav Med*. 2021;28(1):48-63
114. Mannino G, Caradonna F, Cruciata I, Lauria A, Perrone A, Gentile C. Melatonin reduces inflammatory response in human intestinal epithelial cells stimulated by interleukin-1 β . *J Pineal Res*. 2019;67(3):e12598
115. Park YM, White AJ, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. Association of Exposure to Artificial Light at Night While Sleeping With Risk of Obesity in Women. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1061-71
116. Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan R-Y, Xu D-P, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*. 2017;9(4):367
117. Cardinali DP, Vigo DE. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3941-54
118. Reichner CA. Insomnia and sleep deficiency in pregnancy. *Obstet Med*. 2015;8(4):168–71
119. Casper RF, Gladanac B. Introduction: circadian rhythm and its disruption: impact on reproductive function. *Fertil Steril*. 2014;102(2):319-20
120. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):371-81

121. Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res.* 2012;65(4):437-44 10.1016/j.phrs.2012.01.003.
122. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahkt I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci.* 2009;119(6):821-46 10.1080/00207450802328607.
123. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(3-4):177-95
124. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018;23(2) 10.3390/molecules23020301.
125. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48(2):135-41
126. Stanciu AE, Zamfir-Chiru-Anton A, Stanciu MM, Stoian AP, Jinga V, Nitipir C, et al. Clinical significance of serum melatonin in predicting the severity of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2020;19(2):1537-43
127. Zare H, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):26 10.1186/s13048-019-0502-8.
128. Cheng J, Yang HL, Gu CJ, Liu YK, Shao J, Zhu R, et al. Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing HIF-1alpha/ROS/VEGF. *Int J Mol Med.* 2019;43(2):945-55 10.3892/ijmm.2018.4021.
129. James P, Bertrand KA, Hart JE, Schernhammer ES, Tamimi RM, Laden F. Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. *Environ Health Perspect.* 2017;125(8):087010
130. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs.* 2017;19(4):365-74
131. Najafi M, Shirazi A, Motevaseli E, Geraily G, [et al.]. The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy. *Biophys Rev.* 2017;9(2):139-48

132. Monteiro K, Shiroma ME, Damous LL, Simoes MJ, Simoes RDS, Cipolla-Neto J, et al. Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(4) 10.3390/antiox13040439.
133. Hardeland R. Redox Biology of Melatonin: Discriminating Between Circadian and Noncircadian Functions. *Antioxid Redox Signal*. 2022;37(10-12):704-25 10.1089/ars.2021.0275.
134. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3) 10.3390/ijms21031135.
135. Huang CC, Chiou CH, Liu SC, Hu SL, Su CM, Tsai CH, et al. Melatonin attenuates TNF- α and IL-1 β expression in synovial fibroblasts and diminishes cartilage degradation: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Pineal Res*. 2019;66(3):e12560
136. Zhang L, Zhang Z, Wang J, Lv D, [et al.]. Melatonin regulates the activities of ovary and delays the fertility decline in female animals via MT1/AMPK pathway. *J Pineal Res*. 2019;66(3):e12550
137. Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, [et al.]. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells. *J Pineal Res*. 2013;55(1):14-25
138. Gurunathan S, Qasim M, Kang M, Kim J. Role and Therapeutic Potential of Melatonin in Various Type of Cancers. *Onco Targets Ther*. 2021(14):2019-52 10.2147/OTT.S298512.
139. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-83
140. Zhang Y, He F, Chen Z, Su Q, Yan M, Zhang Q, et al. Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(22):10499-512

141. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66 10.1097/00005650-199401000-00004.
142. Travina O. Rukovodstvo po biochimicheskim issledovaniyam. Moscow: Medgiz; 1955. 255 p.
143. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:85 10.3389/fendo.2020.00085.
144. Olcese J, Lozier S, Paradise C. Melatonin and the circadian timing of human parturition. *Reprod Sci*. 2013;20(2):168-74
145. Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):421-7
146. Beesley S, Lee J, Olcese J. Circadian clock regulation of melatonin MTNR1B receptor expression in human myometrial smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(8):662-71
147. Zhao H, Poon AM, Pang SF. Pharmacological characterization, molecular subtyping, and autoradiographic localization of putative melatonin receptors in uterine endometrium of estrous rats. *Life Sci*. 2000;66(17):1581-91 10.1016/s0024-3205(00)00478-1.
148. Berbets A, Davydenko I, Barbe A, Konkov D, Albota O, Yuzko O. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reproductive Sciences*. 2020;28:197-206
149. Soliman A, Lacasse AA, Lanoix D, Sagrillo-Fagundes L, Boulard V, Vaillancourt C. Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J Pineal Res*. 2015;59(1):38-46
150. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life*. 2014;7(4):488-92

151. Berbets A, Koval H, Barbe A, Albota O, Yuzko O. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34(3):373-8
152. Berbets A, Konkov D, Bulavenko O, Taran O, Bakun O. Melatonin, placental growth factor and placental hormones at placental insufficiency. *Cell and Organ Transplantol*. 2019;7(2):103-7
153. Muraleedharakurup A, Berbets A. The Levels of Melatonin Decrease and of Pro-Inflammatory Cytokines Increase in Pregnant Women with Placental Insufficiency. *ISC*; May 31 - June 2 2018; Graz, Austria2018. p. 97.
154. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Soares-Jr JM, Gallo CC, Furtado A, [et al.]. The crosstalk between melatonin and sex steroid hormones. *Neuroendocrinology*. 2021
155. Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra CA, Carrascosa-Salmoral MP, Naranjo MC, Gomez-Corvera A, Caballero B, et al. Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues. *Exp Gerontol*. 2009;44(5):328-34
10.1016/j.exger.2009.02.002.
156. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, Lopez LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997-3025 10.1007/s00018-014-1579-2.
157. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1)
158. Sánchez-Hidalgo M, Guerrero Montávez JM, Carrascosa-Salmoral Mdel P, Naranjo Gutierrez Mdel C, Lardone PJ, de la Lastra Romero CA. Decreased MT1 and MT2 melatonin receptor expression in extrapineal tissues of the rat during physiological aging. *J Pineal Res*. 2009;46(1):29-35
159. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz R, [et al.]. Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin. *J Pineal Res*. 2004;36:1-9

160. Mayo JC, Sainz RM, Antoli I, Herrera F, Martin V, Rodriguez C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59(10):1706-13 10.1007/pl00012498.
161. Goldsmith CS, Bell-Pedersen D. Diverse roles for MAPK signaling in circadian clocks. *Adv Genet.* 2013;84:1-39 10.1016/B978-0-12-407703-4.00001-3.
162. Luchetti F, Betti M, Canonico B, Arcangeletti M, Ferri P, Galli F, et al. ERK MAPK activation mediates the antiapoptotic signaling of melatonin in UVB-stressed U937 cells. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(3):339-51 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.017.
163. Luchetti F, Canonico B, Betti M, Arcangeletti M, Pilolli F, Piroddi M, et al. Melatonin signaling and cell protection function. *FASEB J.* 2010;24(10):3603-24 10.1096/fj.10-154450.
164. Jarzynka MJ, Passey DK, Johnson DA, Konduru NV, Fitz NF, Radio NM, et al. Microtubules modulate melatonin receptors involved in phase-shifting circadian activity rhythms: in vitro and in vivo evidence. *J Pineal Res.* 2009;46(2):161-71 10.1111/j.1600-079X.2008.00644.x.
165. Imbesi M, Arslan AD, Yildiz S, Sharma R, Gavin D, Tun N, et al. The melatonin receptor MT1 is required for the differential regulatory actions of melatonin on neuronal 'clock' gene expression in striatal neurons in vitro. *J Pineal Res.* 2009;46(1):87-94 10.1111/j.1600-079X.2008.00634.x.
166. Imbesi M, Uz T, Manev H. Role of melatonin receptors in the effects of melatonin on BDNF and neuroprotection in mouse cerebellar neurons. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(11):1495-9 10.1007/s00702-008-0066-z.
167. Piano I, Baba K, Claudia G, Tosini G. Heteromeric MT(1)/MT(2) melatonin receptors modulate the scotopic electroretinogram via PKCzeta in mice. *Exp Eye Res.* 2018;177:50-4 10.1016/j.exer.2018.07.026.
168. Baba K, Benleulmi-Chaachoua A, Journe AS, Kamal M, Guillaume JL, Dussaud S, et al. Heteromeric MT1/MT2 melatonin receptors modulate photoreceptor function. *Sci Signal.* 2013;6(296):ra89 10.1126/scisignal.2004302.

169. Zhou N, Li T, Yang L, Chen L, Fu Y, Chen Y. Uterine Leiomyoma-Like Inflammatory Myofibroblastic Tumor Without Myxoid Matrix or Inflammatory Cell Infiltration: A Case Report of a Potential Diagnostic Pitfall. *Int J Surg Pathol.* 2024;32(4):767-71 10.1177/10668969231189170.
170. Afrin S, Kirschen GW, Borahay MA. Obesity Contributes to Transformation of Myometrial Stem-Cell Niche to Leiomyoma via Inducing Oxidative Stress, DNA Damage, Proliferation, and Extracellular Matrix Deposition. *Genes (Basel).* 2023;14(8) 10.3390/genes14081625.
171. Barmaki S, Al-Samadi A, Leskinen K, Wahbi W, Jokinen V, Vuoristo S, et al. Transcriptomic Profiling of JEG-3 cells using human leiomyoma derived matrix. *Biomater Biosyst.* 2022;7:100056 10.1016/j.bbiosy.2022.100056.
172. Carbajo-Garcia MC, de Miguel-Gomez L, Juarez-Barber E, Trelis A, Monleon J, Pellicer A, et al. Deciphering the Role of Histone Modifications in Uterine Leiomyoma: Acetylation of H3K27 Regulates the Expression of Genes Involved in Proliferation, Cell Signaling, Cell Transport, Angiogenesis and Extracellular Matrix Formation. *Biomedicines.* 2022;10(6) 10.3390/biomedicines10061279.
173. Chiang YF, Chen HY, Ali M, Shieh TM, Huang YJ, Wang KL, et al. The Role of Cell Proliferation and Extracellular Matrix Accumulation Induced by Food Additive Butylated Hydroxytoluene in Uterine Leiomyoma. *Nutrients.* 2021;13(9) 10.3390/nu13093074.
174. Pilgrim J, Arismendi J, DeAngelis A, Lewis T, Britten J, Malik M, et al. Characterization of the role of Activator Protein 1 signaling pathway on extracellular matrix deposition in uterine leiomyoma. *F S Sci.* 2020;1(1):78-89 10.1016/j.xfss.2020.04.001.
175. Jayes FL, Liu B, Feng L, Aviles-Espinoza N, Leikin S, Leppert PC. Evidence of biomechanical and collagen heterogeneity in uterine fibroids. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215646 10.1371/journal.pone.0215646.

176. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85
177. McMillin M, DeMorrow S, Glaser S, Venter J, Kyritsi K, Zhou T, et al. Melatonin inhibits hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release and reduces biliary hyperplasia and fibrosis in cholestatic rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;313(5):G410-G8 10.1152/ajpgi.00421.2016.
178. Lopes J, Arnosti D, Trosko JE, Tai MH, Zuccari D. Melatonin decreases estrogen receptor binding to estrogen response elements sites on the OCT4 gene in human breast cancer stem cells. *Genes Cancer*. 2016;7(5-6):209-17 10.18632/genesandcancer.107.
179. Jeong YJ, Noh EM, Lee YR, Yu HN, Jang KY, Lee SJ, et al. 17beta-estradiol induces up-regulation of PTEN and PPARgamma in leiomyoma cells, but not in normal cells. *Int J Oncol*. 2010;36(4):921-7 10.3892/ijo_00000571.
180. Nierth-Simpson EN, Martin MM, Chiang TC, Melnik LI, Rhodes LV, Muir SE, et al. Human uterine smooth muscle and leiomyoma cells differ in their rapid 17beta-estradiol signaling: implications for proliferation. *Endocrinology*. 2009;150(5):2436-45 10.1210/en.2008-0224.
181. Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A, Melone MA, Margarucci S, Cannas M, et al. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol*. 2001;186(3):414-24 10.1002/1097-4652(2000)9999:999<000::AID-JCP1040>3.0.CO;2-E.
182. Szucio W, Bernaczyk P, Ponikwicka-Tyszko D, Milewska G, Pawelczyk A, Wolczynski S, et al. Progesterone signaling in uterine leiomyoma biology: Implications for potential targeted therapy. *Adv Med Sci*. 2024;69(1):21-8 10.1016/j.advms.2024.01.001.
183. Tanioka S, Asano R, Wakabayashi R, Hayashi H, Shigeta H. Possible significance of degeneration and decreased expression of progesterone receptor in

- postmenopausal uterine leiomyoma. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):346 10.1186/s12905-022-01924-6.
184. Liu S, Yin P, Xu J, Dotts AJ, Kujawa SA, Coon VJ, et al. Progesterone receptor-DNA methylation crosstalk regulates depletion of uterine leiomyoma stem cells: A potential therapeutic target. *Stem Cell Reports*. 2021;16(9):2099-106 10.1016/j.stemcr.2021.07.013.
185. Liao S, Mi HN, Chai LY, Wang HN. Effects of progesterone receptor on proliferation of uterine leiomyoma cells. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019;33(6):1685-93 10.23812/19-170-A.
186. Bulun SE, Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JSt, Dyson MT, et al. Uterine Leiomyoma Stem Cells: Linking Progesterone to Growth. *Semin Reprod Med*. 2015;33(5):357-65 10.1055/s-0035-1558451.
187. Maghraby N, El Noweihi A, El-Melegy N, Mostafa N, Abbas A, El-Deek H, et al. Increased Expression of Fibroblast Activation Protein is Associated with Autophagy Dysregulation and Oxidative Stress in Obese Women with Uterine Fibroids. *Reprod Sci*. 2022;29:448–59 10.1007/s43032-021-00810-0.
188. Middelkoop MA, Don EE, Hehenkamp WJK, Polman NJ, Griffioen AW, Huirne JAF. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a narrative review. *Hum Reprod Update*. 2023;29(4):457-85 10.1093/humupd/dmad004.
189. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):595-605 10.1016/j.ogc.2019.07.001.
190. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer*. 2011;2(12):1117-33 10.1177/1947601911423654.
191. Kuczynski EA, Reynolds AR. Vessel co-option and resistance to anti-angiogenic therapy. *Angiogenesis*. 2020;23(1):55-74 10.1007/s10456-019-09698-6.
192. Uluer ET, Inan S, Ozbilgin K, Karaca F, Dicle N, Sancı M. The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors. *Biotech Histochem*. 2015;90(2):102-10 10.3109/10520295.2014.952339.

193. Chang HL, Senaratne TN, Zhang L, Szotek PP, Stewart E, Dombkowski D, et al. Uterine leiomyomas exhibit fewer stem/progenitor cell characteristics when compared with corresponding normal myometrium. *Reprod Sci.* 2010;17(2):158-67 10.1177/1933719109348924.
194. Kumar R, Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr.* 2011;48(4):277-87 10.1007/s13312-011-0055-4.
195. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. *Biomolecules.* 2023;13(6) 10.3390/biom13060943.
196. Xie S, Zhang R, Li Z, Liu C, Xiang W, Lu Q, et al. Indispensable role of melatonin, a scavenger of reactive oxygen species (ROS), in the protective effect of *Akkermansia muciniphila* in cadmium-induced intestinal mucosal damage. *Free Radic Biol Med.* 2022;193(Pt 1):447-58 10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.316.
197. Loren P, Sanchez R, Arias ME, Felmer R, Risopatron J, Cheuqueman C. Melatonin Scavenger Properties against Oxidative and Nitrosative Stress: Impact on Gamete Handling and In Vitro Embryo Production in Humans and Other Mammals. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6) 10.3390/ijms18061119.
198. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J.* 2013;60(1):1-13 10.1507/endocrj.ej12-0263.
199. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I, Reiter RJ, Gitto E. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(3):207-21
200. Stasica P, Ulanski P, Rosiak JM. Melatonin as a hydroxyl radical scavenger. *J Pineal Res.* 1998;25(1):65-6 10.1111/j.1600-079x.1998.tb00387.x.
201. Toprani SM, Kelkar Mane V. Role of DNA damage and repair mechanisms in uterine fibroid/leiomyomas: a review. *Biol Reprod.* 2021;104(1):58-70 10.1093/biolre/ioaa157.

202. Sancı M, Dikis C, Inan S, Turkoz E, Dicle N, Ispahi C. Immunolocalization of VEGF, VEGF receptors, EGF-R and Ki-67 in leiomyoma, cellular leiomyoma and leiomyosarcoma. *Acta Histochem.* 2011;113(3):317-25
10.1016/j.acthis.2010.01.001.
203. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S; LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019 Oct;28(10):2641-2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9.

ДОДАТОК А

Наукові праці, в яких відображено основні результати дослідження:

1. Соколов БВ, Юзько ОМ. Потенційний вплив мелатоніну на розвиток міоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(5):45-50.

DOI: 10.26693/jmbs06.95.045. (Дисертант опрацював огляд літератури, підготував статтю до друку.)

2. Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

(Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

3. Соколов БВ, Бербець АМ, Юзько ОМ. Якість життя та рівні мелатоніну та стероїдних гормонів в плазмі крові у жінок з лейоміомою матки. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024; 2:1-10.

(Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

4. Sokolov BV. The relationships between complaints, melatonin levels and some indicators of the state of the antioxidant system and angiogenesis in women with uterine leiomyoma. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024; 1: 28-36.

DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14658

(Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку.)

ДОДАТОК В

Опитувальники щодо якості життя у пацієнок з лейоміомою матки

UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Health Related Quality Of Life Questionnaire)

Прізвище, ім'я, по батькові: _____.

Дата:

Шкала важкості симптомів питальника UFS-QOL

№	Наскільки Вам заважали наступні симптоми протягом останніх 3 місяців?	<i>Не заважали зовсім</i>	<i>Трохи</i>	<i>Помірно</i>	<i>Сильно</i>	<i>Дуже сильно</i>
1.	Сильна кровотеча під час менструації	1	2	3	4	5
2.	Згустки крові під час менструації	1	2	3	4	5
3.	Зміни тривалості менструації у порівнянні з попереднім циклом	1	2	3	4	5
4.	Зміни тривалості місячного циклу у порівнянні з попереднім	1	2	3	4	5
5.	Відчуття напруги або тиску внизу живота	1	2	3	4	5
6.	Часте сечовипускання протягом дня	1	2	3	4	5
7.	Часте сечовипускання вночі	1	2	3	4	5
8.	Відчуття втоми	1	2	3	4	5
	Наскільки часто симптоми, пов'язані з лейоміомою матки	<i>Ніколи</i>	<i>Іноколи</i>	<i>Періодично</i>	<i>Більшість часу</i>	<i>Постійно</i>
9.	Викликали тривогу перед непередбачуваним початком та/або тривалістю Вашої менструації?	1	2	3	4	5
10.	Викликали тривогу перед поїздками?	1	2	3	4	5
11.	Заважали фізичній активності?	1	2	3	4	5
12.	Викликали відчуття втоми?	1	2	3	4	5
13.	Знижували Вашу фізичну активність?	1	2	3	4	5

14.	Викликали почуття, що Ви не можете контролювати своє життя?	1	2	3	4	5
15.	Змушували хвилюватися з приводу можливого забруднення нижньої білизни?	1	2	3	4	5
16.	Змушували відчувати себе менш продуктивною?	1	2	3	4	5
17.	Змушували відчувати себе кволою або сонливою протягом дня?	1	2	3	4	5
18.	Викликали засмучення з приводу прибавки маси тіла?	1	2	3	4	5
19.	Викликали складності у виконанні звичайних щоденних справ?	1	2	3	4	5
20.	Заважали у суспільному житті?	1	2	3	4	5
21.	Викликали відчуття засмученості через розмір та форму Вашого живота?	1	2	3	4	5
22.	Викликали хвилювання з приводу можливого забруднення постільної білизни?	1	2	3	4	5
	Наскільки часто симптоми, пов'язані з лейоміомою матки	<i><u>Ніколи</u></i>	<i><u>Інколи</u></i>	<i><u>Періоди</u></i> <i><u>чно</u></i>	<i><u>Більшість</u></i> <i><u>часу</u></i>	<i><u>Постій</u></i> <i><u>но</u></i>
23.	Викликали відчуття печалі, безнадії, розчарування?	1	2	3	4	5
24.	Викликали відчуття пригніченості, засмученості?	1	2	3	4	5
25.	Викликали відчуття виснаженості?	1	2	3	4	5
26.	Викликали відчуття тривоги за своє здоров'я?	1	2	3	4	5
27.	Вимагали планувати справи більш обережно?	1	2	3	4	5
28.	Викликали відчуття незручності через постійне носіння додаткових тампонів, прокладок та одягу для запобігання небажаних випадків?	1	2	3	4	5
29.	Викликали відчуття сорому?	1	2	3	4	5

30.	Викликали відчуття невпевненості що до майбутнього?	1	2	3	4	5
31.	Викликали відчуття дратівливості?	1	2	3	4	5
32.	Викликали відчуття тривоги відносно можливого забруднення одягу?	1	2	3	4	5
33.	Впливали на розмір Вашого одягу під час менструації?	1	2	3	4	5
34.	Викликали відчуття того, що Ви не можете контролювати стан свого здоров'я?	1	2	3	4	5
35.	Викликали відчуття слабкості та того, що енергія йде з Вашого тіла?	1	2	3	4	5
36.	Викликали зниження сексуального бажання?	1	2	3	4	5
37.	Змушували уникати статевих відносин?	1	2	3	4	5

Анкета «Коротка форма для оцінювання здоров'я – 36»

(Short form-36 (SF-36) health status questionnaire)

Сьогоднішня дата: ____ / ____ / ____ Дата народження: ____ / ____ / ____
 П.І.Б.: _____

Інструкція: У цій анкеті Вам необхідно відобразити уявлення про своє здоров'я.

Будь ласка, відповідайте на кожне запитання. Якщо Вам важко однозначно відповісти на будь-яке із них, оберіть відповідь, що найбільше підходить Вашому варіанту.

Варіанти відповідей	Бал
---------------------	-----

1. Як Ви можете загалом оцінити своє здоров'я?

Закресліть одну цифру

• Відмінно	1
• Дуже добре	2
• Добре	3
• Задовільно	4
• Погано	5

2. Як би Ви оцінили своє здоров'я порівняно з минулим роком?

Закресліть одну цифру

• Набагато краще	1
• Дещо краще	2
• Так само, як і рік тому	3
• Дещо гірше	4
• Значно гірше	5

3. Наступне запитання стосується Вашої повсякденної активності. Чи обмежена зараз активність через стан Вашого здоров'я? Якщо так, то на скільки?

Закресліть одну цифру

Вид повсякденної активності	Так, дуже обмежена	Так, дещо обмежена	Ні, зовсім не обмежена
• Активність, що потребує великих енергетичних витрат (біг та інші види спорту, підняття важких речей)	1	2	3
• Активність, що потребує помірних енергетичних витрат (перестановка меблів, прибирання, спортивні ігри, боулінг та ін.)	1	2	3
• Підняти і перенести неважкий вантаж	1	2	3
• Піднятися на кілька прольотів сходів	1	2	3
• Піднятися на один проліт сходів	1	2	3
• Зігнутися, розігнутися, стати на коліна	1	2	3
• Пройти >1,609 км	1	2	3
• Пройти 0,805 м	1	2	3
• Пройти 91,44 м	1	2	3
• Самостійно помитися та одягтися	1	2	3

4. Чи відчували Ви протягом останніх 4 тижнів будь-які утруднення при виконанні роботи або інших видів діяльності, зумовлені станом Вашого фізичного здоров'я?

Закресліть одну цифру

Показник	Так	Ні
• Ви витрачали менше часу на виконання роботи або інших видів діяльності, ніж зазвичай?	1	2
• Ви виконували менше роботи, ніж зазвичай?	1	2
• Ви відчували обмеження при виконанні деяких видів роботи?	1	2
• Чи були у Вас утруднення при виконанні будь-якої роботи або інших видів регулярної діяльності (наприклад, це потребувало більших зусиль)?	1	2

5. Чи відчували Ви протягом останніх 4 тижнів будь-яке із нижчеперелічених утруднень при виконанні роботи або інших видів діяльності, зумовлених емоційними порушеннями (наприклад депресія, занепокоєння)?

Закресліть одну цифру

Показник	Так	Ні
• Ви менше часу витрачали на виконання роботи або інших видів діяльності, ніж зазвичай?	1	2
• Ви виконували менше роботи, ніж зазвичай?	1	2
• Ви виконували роботу не так ретельно, як звичайно?	1	2

6. Наскільки стан Вашого фізичного здоров'я та емоційні порушення протягом останніх 4 тижнів заважали нормальному спілкуванню з оточуючими?

Закресліть одну цифру

• Не заважали	1
• Дещо заважали	2
• Помірно заважали	3
• Значно заважали	4
• Дуже заважали	5

7. Охарактеризуйте біль у тілі, який відчували протягом останніх 4 тижнів?

Закресліть одну цифру

• Біль відсутній	1
• Дуже легкий біль	2
• Легкий біль	3
• Помірний біль	4
• Сильний біль	5
• Дуже сильний біль	6

8. Наскільки біль заважав Вам виконувати роботу (включаючи роботу по будинку та поза будинком) протягом останніх 4 тижнів?

Закресліть одну цифру

• Не заважав	1
• Дещо заважав	2
• Помірно заважав	3
• Значно заважав	4
• Дуже заважав	5

9. Це запитання стосується того, як Ви почували себе протягом останніх 4 тижнів. На кожне питання, будь ласка, дайте одну найбільш близьку до істини відповідь. Отже, скільки часу протягом останніх 4 тижнів:

Закресліть одну цифру

	Увесь час	Більшу частину часу	Достатній час	Якийсь час	Небагато часу	Зовсім ні
• Ви відчували, що живете повноцінним життям?	1	2	3	4	5	6
• Ви відчували нервозність?	1	2	3	4	5	6
• Ви були настільки пригнічені, що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
• Ви почували себе спокійно і умиротворено?	1	2	3	4	5	6
• У Вас було багато енергії?	1	2	3	4	5	6
• Ви почували себе занепалим духом, у зневірі?	1	2	3	4	5	6
• Ви почували себе виснаженим?	1	2	3	4	5	6

• Ви були щасливою людиною?	1	2	3	4	5	6
• Відчували втому?	1	2	3	4	5	6

10. Скільки часу протягом останніх 4 тижнів стан Вашого фізичного здоров'я або емоційні порушення заважали Вашій соціальній активності (наприклад візити до друзів, родичів)?

Закресліть одну цифру

• Увесь час	1
• Більшу частину часу	2
• Деяку частину часу	3
• Невелику частину часу	4
• Не заважали	5

11. Наскільки ПРАВДИВИМ або НЕПРАВДИВИМ є кожне з наступних тверджень?

Закресліть одну цифру

Показник	Безумовно правдиве	Скоріше правдиве	Не знаю	Скоріше неправдиве	Безумовно неправдиве
• Мені здається, що я хворію частіше, ніж інші люди	1	2	3	4	5
• Я знаю, що я так само здоровий, як і інші люди	1	2	3	4	5
• Я очікую погіршення здоров'я	1	2	3	4	5
• Мое здоров'я чудове	1	2	3	4	5

ДОДАТОК С

Акти впровадження



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Зміни показників ангіогенезу, репродуктивних гормонів, антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів пов'язані з дефіцитом мелатоніну у жінок з лейоміомою матки, можливості медикаментозної корекції.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): відділення гінекології ОКНП Чернівецька обласна клінічна лікарня, клінічна база кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, аспірант Соколов Б.В., м. Чернівці, вул. Головна, 137, 58000.

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. 14.01.01 – акушерство та гінекологія: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування».

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

4. Місце впровадження:

КНП «Кицманська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування», м. Кицмань, вул. Незалежності, 1

5. Термін впровадження: вересень 2023 року – вересень 2024 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:

Хромюк В.В.

посадк. підпис. ІПБ

« 05 » 01 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Зміни показників ангіогенезу, репродуктивних гормонів, антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів пов'язані з дефіцитом мелатоніну у жінок з лейоміомою матки, можливості медикаментозної корекції.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): відділення гінекології ОКНП Чернівецька обласна клінічна лікарня, клінічна база кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, аспірант Соколов Б.В., м. Чернівці, вул. Головна, 137, 58000.

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. 14.01.01 – акушерство та гінекологія: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування».

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

4. Місце впровадження:

ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, вул. Головна, 137

5. Термін впровадження: вересень 2023 року – вересень 2024 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:

Ситенко Борис Петрович
посада: пр.інс. ІІІБ

« 05 » 01 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП «Сторожинецька БЗЛ»
 генеральний директор Войцеховський О.Ф.
 керівник закладу, в якому проведено впровадження
 « 05 » 01 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Зміни показників ангиогенезу, репродуктивних гормонів, антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів пов'язані з дефіцитом мелатоніну у жінок з лейоміомою матки, можливості медикаментозної корекції.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): відділення гінекології ОКНП Чернівецька обласна клінічна лікарня, клінічна база кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, аспірант Соколов Б.В., м. Чернівці, вул. Головна, 137, 58000.

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. 14.01.01 – акушерство та гінекологія: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування». Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

4. Місце впровадження:

КНП «Сторожинецька багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування», м.Сторожинець, вул. Видинівського, 22

5. Термін впровадження: вересень 2023 року – вересень 2024 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:

Войцеховський О.Ф.
 посада, підпис, ПІБ

« 05 » 01 2024 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП «Чернівецький обласний перинатальний
 центр»
 генеральний директор Роднюк Л.О.
 «...» ... 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Зміни показників ангиогенезу, репродуктивних гормонів, антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів пов'язані з дефіцитом мелатоніну у жінок з лейоміомою матки, можливості медикаментозної корекції.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): відділення гінекології ОКНП Чернівецька обласна клінічна лікарня, клінічна база кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, аспірант Соколов Б.В., м. Чернівці, вул. Головна, 137, 58000.

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. 14.01.01 – акушерство та гінекологія: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування».

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

4. Місце впровадження:

КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» м. Чернівці, вул. Буковинська 1А

5. Термін впровадження: вересень 2023 року – вересень 2024 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:

Роднюк В.О.

посада, підпис, ПІБ

« 05 » 01 2024 р.



ВЕРДЖУЮ»
 міська клінічна лікарня»
 Проц В.Й.
 якому проведено впровадження
 01 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці та ін.):

Зміни показників ангіогенезу, репродуктивних гормонів, антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів пов'язані з дефіцитом мелатоніну у жінок з лейоміомою матки, можливості медикаментозної корекції.

2. Де та ким впроваджено (адреса, виконавець): відділення гінекології ОКНП Чернівецька обласна клінічна лікарня, клінічна база кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, аспірант Соколов Б.В., м. Чернівці, вул. Головна, 137, 58000.

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. 14.01.01 – акушерство та гінекологія: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування».

Sokolov B, Berbets A, Shashi Kant Yadav, Yuzko O. Levels of melatonin and some indicators of angiogenesis, antioxidant system and lipid peroxidation in blood plasma in women with uterine leiomyoma. Cell Organ Transpl. 2024; 12(1):e2024121161(in press). Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v12i1.161>.

4. Місце впровадження:

КНП «Центральна міська клінічна лікарня» м. Чернівці, вул. Героїв Майдану, 226

5. Термін впровадження: вересень 2023 року – вересень 2024 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:

Мед. Директор
 « 05 » 01 2024 р.

Олена В. Кіришесова
 посада, підпис, ПІБ

Мед. Директор