

HORMONAL IMBALANCE OF THE PITUITARY AND OVARIAN SYSTEM IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND BENIGN TUMOR OF THE MAMMARY GLANDS**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate Education Ministry of Health of Ukraine» (Zaporizhzhia, Ukraine)**

katerinalavra@gmail.com

Changes in the ratio of hormones of the pituitary-ovarian system may underlie the development of endometrial hyperplasia and transformation of breast cells. Such disorders in the reproductive organs will lead to infertility in women of reproductive age, which makes it important to study this problem. The aim of the study was to determine the level of ovarian and pituitary hormones in the blood plasma of women of reproductive age under conditions of development in the body of various types of endometrial hyperplasia and benign breast tumors. The state of the pituitary-ovarian system was studied in women of reproductive age with hyperplastic processes in the endometrium (GPE) and benign breast diseases. The levels of pituitary (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH)) and ovarian (estrogen and progesterone) hormones in the blood plasma of women were determined using enzyme-linked immunosorbent assay kits.

Indicators were analyzed taking into account the type of endometrial hyperplasia – atypical, without atypia, endometrial polyps. It is shown that the most significant hormonal imbalance was observed in women of reproductive age with atypical endometrial hyperplasia. These patients showed severe hyperestrogenism and decreased progesterone levels, which increased against the background of mastopathy. At the same time, changes in the level of pituitary hormones were manifested by an increase in plasma levels of FSH and LH with a simultaneous decrease in the ratio of LH/FSH. Thus, in women with GPE and benign neoplasms of the mammary glands, the imbalance of pituitary-ovarian hormones is expressed by hyperestrogenism, progesterone deficiency, elevated levels of FSH and LH with a simultaneous decrease in the ratio of LH/FSH.

Key words: endometrial hyperplasia, mastopathy, estrogen, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

Relationship of the publication with the planned research works. The work is part of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology of the State Institution « Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate Education Ministry of Health of Ukraine» «Patient-oriented tactics of women with dys hormonal disorders of the sexual sphere», № state registration 0122U 000696.

Introduction. Hyperplastic processes in the endometrium (GPE) include a set of irregular morphological changes, resulting in abnormal proliferation of endometrial glands, which leads to an increase in the ratio of gland and stroma compared to the endometrium in the proliferative phase of the cycle [1]. Proliferating glands in GPE can vary greatly in size and shape, resulting in cytological atypia, which underlies the division of endometrial hyperplasia into GPE without atypia and atypical endometrial hyperplasia [2].

In the pathogenesis of GPE, the main place is occupied by absolute or relative hyperestrogenism, as well as a complex of neuroendocrine and metabolic disorders, such as diabetes [3], hypertension [4], obesity [5]. In addition, possible disorders of the homeostasis system, such as hypothalamic syndrome [6], pathology of the thyroid gland [7], polycystic ovary syndrome (PCOS, Stein-Leventhal syndrome) [8], liver dysfunction [9], cannot be ignored, which are accompanied by changes in estrogen status.

It is known that endogenous hyperestrogenism can be caused by the following leading causes: ovulation disorders; hyperplastic changes in ovarian

tissue, accompanied by increased estrogen secretion; excessive secretion of estrogens of extragonadal origin [10]; violation of the mechanisms of regulation of the hypothalamic-pituitary-ovarian system [11]. In addition, these same changes may underlie the development of proliferative processes in the mammary glands, which are also hormone-dependent.

Because the breast is a target not only for steroid hormones, but also for pituitary hormones, thyroid hormones, adrenal glands, etc., this physiological feature of the breast significantly increases the likelihood of proliferative changes in reproductive disorders in patients with hormonal disorders of which there is endometrial hyperplasia.

The aim of the study. To determine the level of ovarian and pituitary hormones in the blood plasma of women of reproductive age under conditions of development in the body of various types of endometrial hyperplasia and benign breast tumors.

Object and methods of research. The survey group consisted of 90 women of reproductive age, who were divided into three groups: Group I – the control group, which included healthy women; Group II – sick women who were diagnosed with GPE without concomitant pathology (comparison group); Group III – patients diagnosed with GPE and benign breast diseases in the form of mastopathy.

In patients of the comparison group and the main group, the type of endometrial hyperplasia was analyzed and GPE without atypia, atypical endometrial hyperplasia and endometrial polyps were detected.

Diagnosis of the disease was performed using the following imaging methods: ultrasound, hysteroscopic examination, and mammography. In addition to the examination results, the clinical picture, peripheral blood test data, and clinical and laboratory results were also taken into account for the diagnosis of GPE and mastopathy.

Clinical trials have ensured safety measures for the health of patients, protection of their rights and moral and ethical standards in accordance with the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights [12]. Written informed consent was obtained from all patients who participated in the study.

The condition of the pituitary-ovarian system was assessed by determining the hormones of the reproductive panel (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estrogen and progesterone). Levels of pituitary (FSH, LH) and ovarian (estrogen, progesterone) hormones were determined using test kits for enzyme-linked immunosorbent assay by ELISA [13].

The analysis of digital material was carried out using the methods of mathematical statistics, computer processing of data using Microsoft Excel and software packages SYSTAT (version 10.0) and STATISTIKA (version 7.0). Statistically significant difference between indicators was determined using Student's t-test, $p < 0,05$.

Research results and their discussion. Hormonal imbalance in the reproductive system is equally likely to provoke unwanted proliferation in all organs capable of expressing the relevant receptors, especially estrogen [14]. Therefore, one of the reasons for the development of GPE and mastopathy is a disturbed hormonal imbalance of the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis.

The concentration of ovarian hormones was assessed by the level of estradiol and progesterone in blood plasma in the follicular phase of the menstrual cycle.

The results of determining the concentration of estradiol in patients with GPE comparison group showed its highest levels in endometrial hyperplasia without atypia and atypical endometrial hyperplasia, when the values of the studied hormone were 2.3 times and 2.5 times higher than in healthy women, respectively ($p < 0.05$) (fig. 1).

It should be noted that no statistically significant difference in estradiol concentration was found in these types of GPE. At the same time, in endometrial

polyps, estradiol levels exceeded the control group by 1.4 times ($p < 0.05$), but did not reach the values typical for patients with GPE without atypia and atypical endometrial hyperplasia (fig. 1).

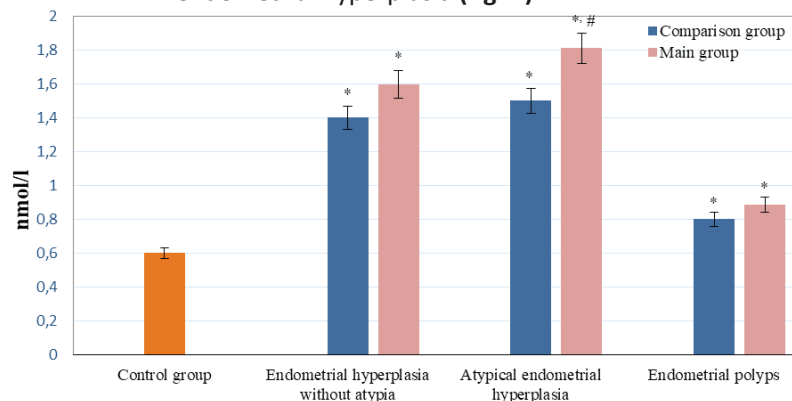


Figure 1 – Plasma estradiol levels in women with various types of hyperplastic processes in the endometrium.

Notes (here and hereafter): * – statistically significant difference compared to the control group; # – statistically significant difference compared with the comparison group, $p < 0.05$.

The development of proliferative processes in the mammary glands in the background of GPE was accompanied by an increase in estradiol levels in the plasma of women in the follicular phase of the menstrual cycle, particularly in patients with GPE without atypia and atypical endometrial hyperplasia. Thus, if in the comparison group the level of estradiol was 1.47 ± 0.141 nmol/l – with GPE without atypia and 1.57 ± 0.981 nmol/l – with atypical GPE, then in the main group, these indicators were at 1.597 ± 0.994 nmol/l – at GPE without atypia and $1,811 \pm 1,625$ nmol/l – at atypical GPE (fig. 1). The estradiol level in the development of endometrial polyps did not differ in the main group compared with women in the comparison group (fig. 1).

The results of determining the level of progesterone in the blood plasma of patients with GPE showed that endometrial hyperplasia without atypia decreased progesterone content by 1.2 times, which was exacerbated in patients with atypical endometrial hyperplasia, in whom progesterone content decreased 1.3 times compared to control group ($p < 0.05$) (fig. 2). There were no statistically significant changes

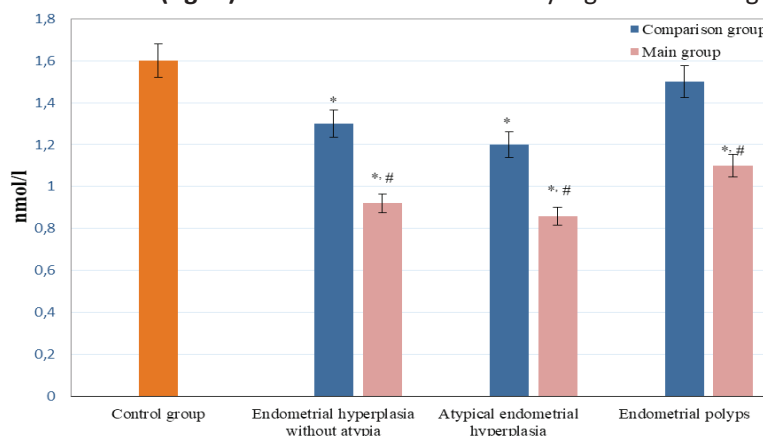


Figure 2 – Plasma progesterone levels in women with various types of hyperplastic processes in the endometrium and mastopathy.

in progesterone levels in the blood with endometrial polyps compared with those characteristics of the control group of patients (fig. 2). Significant changes in blood plasma were found in patients of the main group, in whom the decrease in progesterone levels in the blood occurred in all types of hyperplastic processes in the endometrium. Thus, against the background of GPE and mastopathy in patients, there was a decrease in progesterone levels by 1.5 times – in GPE without atypia, 1.4 times – in atypical endometrial hyperplasia, and 1.4 times in endometrial polyps of the endometrium compared with patients, in which only GPE was observed ($p < 0.05$) (fig. 2). Compared with the control group, this decrease is more pronounced – 1.7 times in GPE without atypia, 1.9 times in atypical endometrial hyperplasia, and 1.5 times in endometrial polyps of the endometrium ($p < 0.05$) (fig. 2), which indicates a more significant hormonal disbalance of estradiol and progesterone in the conditions of combined pathology of GPE with the development of proliferative processes in the mammary glands.

To test the intensity of the hormonal imbalance between progestins and estrogens in women with GPE and concomitant pathology in the mammary glands, we determined the ratio of progesterone to estradiol levels in the blood of sick women. In healthy women, it was found that this ratio was 2.671 ± 0.981 , which indicates the predominance of absolute amounts of progesterone in healthy women (table 1).

Table 1 – The ratio of concentrations of progesterone/estradiol in the plasma of patients with different types of hyperplastic processes in the endometrium and mastopathy, ($M \pm m$)

Pathology of the endometrium	Comparison group (n=30)	Main group (n=30)	Control group (n=30)
Endometrial hyperplasia without atypia	$1 \pm 0,11^*$	$0,576 \pm 0,081^{* \#}$	$2,671 \pm 0,981$
Atypical endometrial hyperplasia	$0,8 \pm 0,09^{1*}$	$0,475 \pm 0,051^{* \#}$	
Endometrial polyps	$1,88 \pm 0,161^*$	$1,24 \pm 0,181^{* \#}$	

In patients with GPE, the ratio of progesterone to estradiol was reduced compared with the control with the lowest rate in atypical endometrial hyperplasia equal to 0.8 ± 0.091 (table 1).

In endometrial hyperplasia without atypia and endometrial polyps, the ratio of progesterone/estradiol was 1 ± 0.11 and 1.88 ± 0.161 , respectively (table 1). Significant progesterone/estradiol ratio disturbances were observed in the group with combined GPE pathology and mastopathy. Thus, in GPE without atypia, the ratio of progesterone/estradiol was 0.576 ± 0.081 , which is 4.6 times lower than the control group and 1.7 times

lower than the comparison group ($p < 0.05$) (table 1). In atypical endometrial hyperplasia, the progesterone/estradiol ratio underwent more significant changes and was 0.475 ± 0.051 , which is 5.6 times lower than the control group and 1.7 times lower than the comparison group ($p < 0.05$) (table 1). Endometrial polyps showed minor changes in the ratio of hormones, as the ratio of progesterone/estradiol was 1.24 ± 0.181 , which is 2.2 times lower than the control group and 1.5 times lower than the comparison group ($p < 0.05$) (table 1).

Thus, the primary endocrine disorder in GPE and proliferative dysplasia of the mammary glands is a hormonal imbalance with a predominance of hyperestrogenism and decreased progesterone levels. Hormonal imbalance in the direction of a progesterone deficiency can cause morphofunctional changes not only in the mammary glands but also in the endometrium of the uterus, accompanied by endometrial hyperplasia [15]. Excessive proliferation of epithelial ducts leads to their obstruction and can enlarge the alveoli and the development of cystic cavities. The intensity of hormonal imbalance can determine the type of hyperplastic process in the endometrium [16].

The concentration of female sex hormones in the blood depends on the concentrations of pituitary gonadotropic hormones, so changes in pituitary hormones can cause changes in progesterone and estradiol levels. The level of FSH and LH assessed the concentration of pituitary hormones in blood plasma.

The results of the studies showed that the development of GPE was accompanied by an increase in the level of FSH in blood plasma compared with that of women in the control group ($p < 0.05$) (fig. 3). Elevated levels of FSH are most pronounced in atypical endometrial hyperplasia when the studied index was 2.3 times higher than the control group. In addition, in endometrial hyperplasia without atypia, the level of FSH was 2 times, and in endometrioid polyps 1.7 times higher than the control index ($p < 0.05$) (fig. 3).

Under conditions of development in the body of combined pathology of GPE and mastopathy, the level

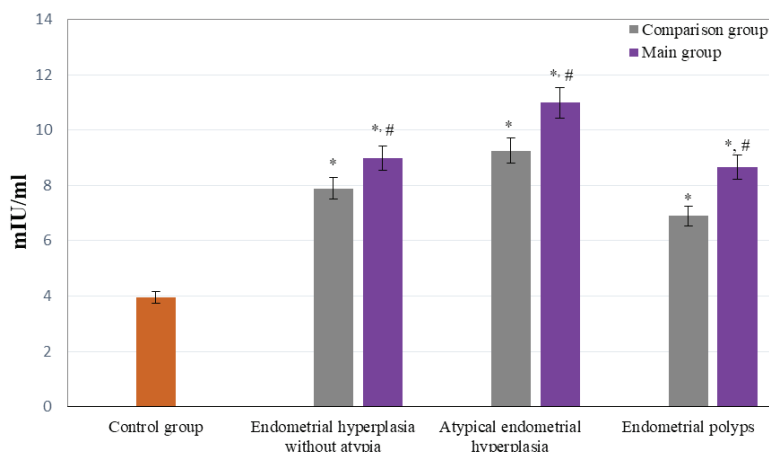


Figure 3 – The level of follicle-stimulating hormone in the blood plasma of women with various types of hyperplastic processes in the endometrium and mastopathy.

of FSH increased more than in the group of patients with isolated GPE. There was a 2.3 increase in FSH levels in endometrial hyperplasia without atypia, 2.8 in atypical endometrial hyperplasia, and 2.2 in endometrial polyps compared with controls ($p < 0.05$) (fig. 3).

A similar trend was found for the level of LH, as its concentration in the blood increased in all types of GPE compared with the control. Thus, the concentration of LH exceeded the control group 1.4 times in endometrial hyperplasia without atypia, 1.7 times in atypical endometrial hyperplasia, and 1.3 times in endometrial polyps compared to control ($p < 0.05$) (fig. 4). These changes were exacerbated in patients with combined proliferative processes in the endometrium and mammary glands, as LH levels exceeded the control group 1.7 times in endometrial hyperplasia without atypia, 2 times in atypical endometrial hyperplasia and 1.5 times in endometrial polyps compared with the control ($p < 0.05$) (fig. 4).

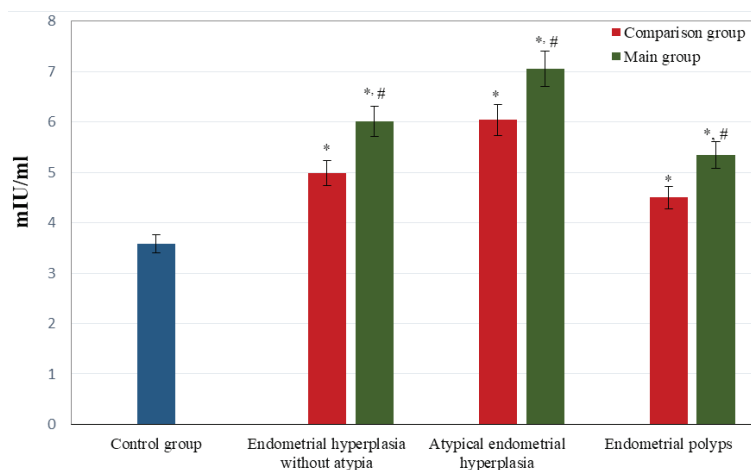


Figure 4 – The level of luteinizing hormone in the blood plasma of women with various types of hyperplastic processes in the endometrium and mastopathy.

One of the reasons for the development of GPE and mastopathy is an increase in LH levels in both the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. And as a consequence, suppression of the ovulatory peak of the hormone, increasing the sensitivity of the endometrium to estrogen stimuli. Increased levels of LH in blood plasma against the background of increasing concentration and rate of estrogen production indicate a shift in the life cycle of cells towards proliferative processes.

An important indicator that characterizes the state of the pituitary-ovarian system is determining the ratio of LH/FSH. The LH/FSH ratio differed from that of healthy women. In healthy women, the LH/FSH ratio had specific characteristics with a pronounced periovulatory peak. During GPE, menstrual rhythms and production of gonadotropic hormones were disturbed, so there was a tendency to reduce the proportion of LH and increase the importance of FSH in the endocrine status of patients in the dynamics of the menstrual cycle. In all study groups that differed in the type of

GPE there was a tendency to reduce the ratio of LH/FSH compared with the control group of women ($p < 0.05$) (table 2).

Table 2 – The ratio of LH/FSH concentrations in the blood plasma of patients with various types of endometrial hyperplasia and mastopathy, ($M \pm m$)

Form of endometrial hyperplasia	Comparison group (n=30)	Main group (n=30)	Control group (n=30)
Endometrial hyperplasia without atypia	0,63±0,042*	0,66±0,09*	0,91±0,081
Atypical endometrial hyperplasia	0,65±0,091*	0,064±0,071*	
Endometrial polyps	0,65±0,042*	0,062±0,051*	

It is noteworthy that there was no statistically significant difference in the ratio of LH / FSH in patients of the comparison group and the main group (table 2). In addition, no difference was found in patients with different types of GPE (table 2).

Decreased LH/FSH ratio indicates a predominance of FSH production in GPE, which may contribute to the appearance of multiple follicles in the ovaries, which are very sensitive to small amounts of secreted LH.

Thus, the main cause of GPE and tumors in hormone-dependent tissues, particularly in mammary glands, is a violation of the regular rhythm of formation and quantitative content of estrogen and progesterone. The duration and continuity of estrogen hormones are crucial. Prolonged stimulation of proliferative processes in hormone-dependent tissues occurs under the condition of an absolute or relative deficiency of steroid hormones –

estrogen antagonists. Such steroids include androgens, glucocorticoids, but the main hormone is progesterone, the level of which in the studied groups of patients is reduced.

Conclusions. In women with GPE and benign neoplasms of the mammary glands, an imbalance of pituitary-ovarian hormones was found, which is expressed by relative hyperestrogenism, progesterone deficiency, elevated levels of FSH and LH, but a decrease in the ratio of LH / FSH. These changes are exacerbated in patients with atypical endometrial hyperplasia, which makes it necessary to introduce diagnostic and treatment algorithms that would normalize the dys hormonal pathology of the reproductive organs.

Prospects for further research. The direction of hormonal changes in different types of GPE under the conditions of combined pathology of benign breast diseases will allow the choice of pathogenetically sound therapy for these conditions depending on the form of hyperplastic process and the presence of benign tumors in the breast, with improved prolonged treatment.

References

1. Nikitina IM, Horban NY, Mykytyn KV, Kondratiuk KO, Smiian SA, Kalashnyk NV, et al. The state of reproductive health of women with hyperproliferative pathology of the endometrium. *Wiad Lek.* 2021;74(9.1):2076–2081.
2. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.
3. Zhou X, Xu Y, Yin D, Zhao F, Hao Z, Zhong Y, et al. Type 2 diabetes mellitus facilitates endometrial hyperplasia progression by activating the proliferative function of mucin O-glycosylating enzyme GALNT2. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110764. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110764.
4. Sebastian A, Neerudu SR, Rebekah G, Varghese L, Regi A, Thomas A, et al. Risk factors for endometrial carcinoma in women with postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(4):417–423. DOI: 10.1007/s13224-021-01464-3.
5. Wilczyński M, Domańska-Senderowska D, Kassassir-Ćwiklak SA, Janas Ł, Malinowski A, Wilczyński JR. A body shape index (ABSI) and endometrial pathology. *Women Health.* 2021;61(3):313–321. DOI: 10.1080/03630242.2021.1881697.
6. Emons G, Gründker C. The role of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in endometrial cancer. *Cells.* 2021;10(2):292. DOI: 10.3390/cells10020292.
7. Rahnama R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Ghahiri A, Soltanghorae H, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):79–88. DOI: 10.1007/s10238-020-00663-y.
8. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.
9. Franzen A, Greene T, Van Ledingham C, Gentry R. Toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D 4). *Toxicol Lett.* 2017;279(1):2–22. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.007.
10. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen receptor function: impact on the human endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724.
11. Li C, Xing C, Zhang J, Zhao H, Shi W, He B. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2021;19(1):148. DOI: 10.1186/s12967-021-02817-2.
12. Wong YJ, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(1):123–130. DOI: 10.1210/jc.2015-2935.
13. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2012;15(1):44–9. DOI: 10.1007/s11102-011-0339-7.
14. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):129–143. DOI: 10.1055/s-0040-1716687.
15. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy.* 2021;17(5):1077–1095. DOI: 10.1080/15548627.2020.1752548.
16. Boichuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. Hyperplasia of endometrium – a modern system-pathogenetic view on the problem (literature review). *Actual problems of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2019;1:67–72.

ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС ГІПОФІЗАРНО-ЯЄЧНИКОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Шаповал Ю.С.

Резюме. Трансформація клітин ендометрія та клітин молочних залоз відбувається під впливом змінених співвідношень гормонів гіпофізарно-яєчnikової системи, що призводить до зміни морфологічної структури в цих органах. Гіперпластичні процеси в ендометрії є однією із причин безпліддя у жінок репродуктивного віку, що робить актуальним вивчення цієї проблеми.

Мета роботи: визначити рівень оваріальних і гіпофізарних гормонів у плазмі крові жінок репродуктивного віку за умов розвитку в організмі різних видів гіперплазії ендометрія та доброякісних новоутворень молочних залоз.

Об'єкт і методи дослідження. Проводили обстеження жінок репродуктивного віку, яких розділили на: групу порівняння – жінки з ГПЕ, й основну групу – жінки з ГПЕ та доброякісними захворюваннями молочних залоз. Аналіз показників проводили з врахуванням типу гіперплазії ендометрія – ГПЕ без атипії, атипові ГПЕ й ендометріальні поліпи. Стан гіпофізарно-яєчnikової системи оцінювали за визначенням гормонів репродуктивної панелі (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрогену і прогестерону). Рівні гіпофізарних та оваріальних гормонів визначали за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу.

Результати. Встановлено, що основним ендокринним порушенням при ГПЕ і проліферативних дисплазіях молочних залоз є гормональний дисбаланс з переважанням гіперестрогенії та зниженням рівня прогестерону. Найбільші порушення відбуваються при атиповій гіперплазії ендометрія. Показано, що зміни гіпофізарних гормонів при ГПЕ проявляються підвищенням в плазмі крові як ФСГ, так і ЛГ. Поряд з цим спостерігається зниження співвідношення ЛГ/ФСГ, що вказує на переважання продукції ФСГ.

Висновки. У жінок з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз спостерігається дисбаланс гормонів гіпофізарно-яєчnikової системи, який виражається відносною гіперестрогенією, дефіцитом прогестерону, підвищенням вмістом ФСГ і ЛГ, проте зниженням співвідношенні ЛГ/ФСГ. Зазначені зміни посилюються у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, мастопатія, естроген, прогестерон, фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон.

HORMONAL IMBALANCE OF THE PITUITARY AND OVARIAN SYSTEM IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND BENIGN TUMOR OF THE MAMMARY GLANDS

Shapoval Yu. S.

Abstract Transformation of endometrial cells and mammary gland cells occurs under the influence of altered ratios of hormones of the pituitary-ovarian system, which leads to changes in the morphological structure of these organs. Hyperplastic processes in the endometrium are one of the causes of infertility in women of childbearing age, which makes it important to study this problem.

Purpose: to determine the level of ovarian and pituitary hormones in the blood plasma of women of reproductive age under conditions of development in the body of various types of endometrial hyperplasia and benign breast tumors.

Object and methods of research. Surveys of women of reproductive age were conducted, which were divided into: the comparison group – women with GPE, and the main group – women with GPE and benign diseases of the breast. The analysis of indicators was performed taking into account the type of endometrial hyperplasia – GPE without atypia, atypical GPE and endometrial polyps. The condition of the pituitary-ovarian system was assessed by determining the hormones of the reproductive panel (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estrogen and progesterone). Levels of pituitary and ovarian hormones were determined using test kits for enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. It was found that the main endocrine disorder in GPE and proliferative dysplasia of the mammary glands is a hormonal imbalance with a predominance of hyperestrogenism and decreased progesterone levels. The greatest violations occur in atypical endometrial hyperplasia. It is shown that changes in pituitary hormones in GPE are manifested by an increase in plasma of both FSH and LH. Along with this, there is a decrease in the ratio of LH / FSH, which indicates the predominance of FSH products.

Conclusions. In women with GPE and benign neoplasms of the mammary glands, there is an imbalance of hormones of the pituitary-ovarian system, which is expressed by relative hyperestrogenism, progesterone deficiency, elevated levels of FSH and LH, but a decrease in the ratio of LH / FSH. These changes are exacerbated in patients with atypical endometrial hyperplasia.

Key words: endometrial hyperplasia, mastopathy, estrogen, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

ORCID and contributionship:

Shapoval Yu. S.: 0000-0001-5552-9970^{ABCDEF}

Corresponding author

Shapoval Yuliya Serhiyivna

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of Post-graduate Education Ministry of Health of Ukraine» (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ukraine, 69000, Zaporizhzhia, 20 Vintera Boulevard

Tel.: 0507519089

E-mail: katerinalavra@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 16.11.2021

Accepted 24.02.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-264-275

УДК 618.19-006.03:618.14:611.664:618.11:616.432-002

Шапoвал Ю.С.

ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС ГІПОФІЗАРНО-ЯЄЧНИКОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
(м. Запоріжжя, Україна)

katerinalavra@gmail.com

Зміни співвідношення гормонів гіпофізарно-яєчничкової системи можуть лежати в основі розвитку гіперплазії ендометрію та трансформації клітин молочних залоз. Подібні порушення в репродуктивних органах призведуть до безпліддя у жінок репродуктивного віку, що робить актуальним вивчення цієї проблеми. Метою роботи було визначити рівень оваріальних і гіпофізарних гормонів у плазмі крові жінок репродуктивного віку за умов розвитку

в організмі різних видів гіперплазії ендометрія та доброякісних новоутворень молочних залоз Стан гіпофізарно-яєчникової системи вивчали у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами в ендометрії (ГПЕ) та доброякісними захворюваннями молочних залоз. За допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу в плазмі крові жінок визначали рівні гіпофізарних (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютенізуєного гормону (ЛГ)) та оваріальних (естрогену і прогестерону) гормонів. Показники аналізували з врахуванням типу гіперплазії ендометрія – атипова, без атипії, ендометріальні поліпи. Показано, що найсуттєвіший гормональний дисбаланс спостерігався у жінок репродуктивного віку з атиповою гіперплазією ендометрія. У цих пацієнток виявлена виражена гіперестрогенія та зниження рівня прогестерону, яке посилювалося на фоні розвитку мастопатії. Водночас, зміни рівня гіпофізарних гормонів проявлялися підвищенням в плазмі крові рівнів ФСГ і ЛГ з одночасним зниженням співвідношення ЛГ/ФСГ. Таким чином, у жінок з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз дисбаланс гормонів гіпофізарно-яєчникової системи виражається гіперестрогенією, дефіцитом прогестерону, підвищеним вмістом ФСГ і ЛГ з одночасним зниженням співвідношення ЛГ/ФСГ.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, мастопатія, естроген, прогестерон, фолікулостимулюючий гормон, лутенізуєний гормон.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Пацієнт орієнтована тактика ведення жінок при дисгормональних порушеннях статеві сфери», № державної реєстрації 0122U 000696.

Вступ. До гіперпластичних процесів у ендометрії (ГПЕ) відноситься сукупність неправильних морфологічних змін, внаслідок яких спостерігається аномальна проліферація ендометріальних залоз, що призводить до збільшення співвідношення залози та строми порівняно з ендометрієм в проліферативній фазі циклу [1]. Проліферуючі залози при ГПЕ можуть сильно відрізнятися за розміром і формою, у результаті чого може спостерігатися цитологічна атипія, що лежить в основі поділу гіперплазії ендометрія на ГПЕ без атипії та атипову гіперплазію ендометрія [2].

У патогенезі ГПЕ основне місце займає абсолютна або відносна гіперестрогенія, а також комплекс нейроендокринних та метаболічних порушень, таких як цукровий діабет [3], гіпертонічна хвороба [4], ожиріння [5]. Окрім того, не можна не враховувати і такі можливі порушення в системі гомеостазу, як гіпоталамічний синдром [6], патологія щитоподібної залози [7], синдром полікістозних яєчників (СПКЯ, синдром Штейна-Левенталя) [8], порушення функції печінки [9], які супроводжуються змінами в естрогеновому статусі.

Відомо, що ендогенна гіперестрогенія може бути зумовлена такими основними причинами: порушенням овуляції; гіперпластичними змінами у тканині яєчників, що супроводжуються підвищеною секрецією естрогенів; надмірною секрецією естрогенів екстрагонадного походження [10]; порушенням механізмів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [11]. Ці ж зміни можуть лежати в основі розвитку проліферативних процесів у молочних залозах, які також є гормонозалежними.

Оскільки молочна залоза є мішенню не лише для стероїдних гормонів, але і для гіпофізарних гормонів, гормонів щитоподібної залози, надниркових залоз тощо, то ця фізіологічна особливість молочної залози істотно підвищує вірогідність розвитку про-

ліферативних змін при порушеннях функції репродуктивної системи у хворих з гормонозалежними гінекологічними захворюваннями, одним з яких є гіперплазія ендометрія.

Мета дослідження. Визначити рівень оваріальних і гіпофізарних гормонів у плазмі крові жінок репродуктивного віку за умов розвитку в організмі різних видів гіперплазії ендометрія та доброякісних новоутворень молочних залоз.

Об'єкт і методи дослідження. Групу обстеження склали 90 жінок репродуктивного віку, яких розділили на три групи: I група – контрольна група, в яку увійшли здорові жінки; II групи – хворі жінки, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології (група порівняння); III група – хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз у вигляді мастопатії.

У пацієнток групи порівняння та основної групи проаналізували тип гіперплазії ендометрія та виявили ГПЕ без атипії, атипову гіперплазію ендометрія й ендометріальні поліпи.

Діагностику захворювання проводили із застосуванням таких методів візуалізації: ультразвукове дослідження, гістоскопічне обстеження, мамографічне обстеження. Окрім результатів обстеження, для встановлення діагнозу ГПЕ і мастопатії також враховували клінічну картину, дані аналізу периферійної крові, клініко-лабораторні результати.

Під час клінічних досліджень дотримувались заходів безпеки для здоров'я пацієнток, захисту їх прав і морально-етичних норм, що відповідають Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, принципам Гельсінської декларації прав людини [12]. Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

Стан гіпофізарно-яєчникової системи оцінювали за визначенням гормонів репродуктивної панелі (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лутенізуєного гормону (ЛГ), естрогену і прогестерону). Рівні гіпофізарних (ФСГ, ЛГ) та оваріальних (естрогену, прогестерону) гормонів визначали за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу за методикою ELISA [13].

Аналіз цифрового матеріалу здійснювали за допомогою методів математичної статистики, шляхом комп'ютерної обробки даних за допомогою програми Microsoft Excel та програмних пакетів SYSTAT (версія 10.0) і STATISTIKA (версія 7.0). Статистично достовірну різницю між показниками визначали за допомогою критерію Стьюдента, $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Гормональний дисбаланс в репродуктивній системі з однаковою ймовірністю провокує небажану проліферацію в усіх органах, здатних експресувати відповідні рецептори, в першу чергу – естрогенові [14]. Тому, однією із причин розвитку ГПЕ та мастопатії є порушений гормональний дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

Концентрацію оваріальних гормонів оцінювали за рівнем естрадіолу і прогестерону в плазмі крові у фолікулярну фазу менструального циклу.

Результати визначення концентрації естрадіолу в пацієток з ГПЕ групи порівняння показали його найвищі рівні при гіперплазії ендометрію без атипії та при атиповій гіперплазії ендометрію, коли значення досліджуваного гормону в 2,3 рази та 2,5 рази перевищували показник здорових жінок відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

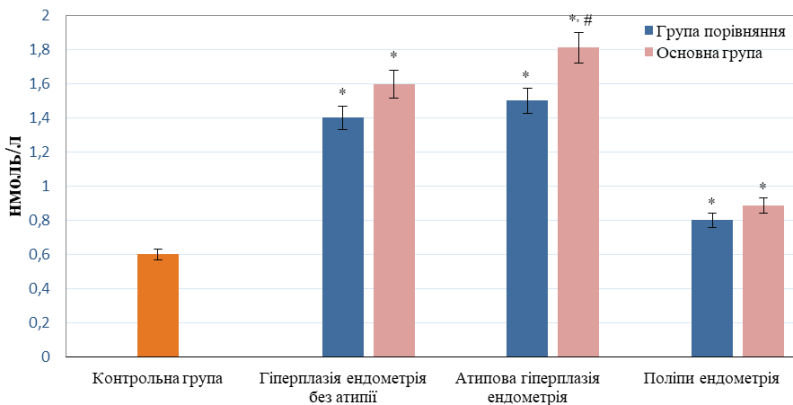


Рисунок 1 – Рівень естрадіолу в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітки (тут і надалі): * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Слід зауважити, що при цих видах ГПЕ статистично достовірної різниці у концентрації естрадіолу не виявлено. Водночас, при ендометріозних поліпах рівень естрадіолу перевищував показник контрольної групи у 1,4 рази ($p < 0,05$), проте не досягав значень, характерних для пацієток з ГПЕ без атипії та атиповою гіперплазією ендометрія (рис. 1).

Розвиток проліферативних процесів в молочних залозах на фоні ГПЕ супроводжувався підвищенням рівня естрадіолу в плазмі крові жінок у фолікулярній фазі менструального циклу, зокрема у пацієток з ГПЕ без атипії та з атиповою гіперплазією ендометрія.

Так, якщо у групі порівняння рівень естрадіолу становив $1,47 \pm 0,141$ нмоль/л – при ГПЕ без атипії та $1,57 \pm 0,981$ нмоль/л – при атипових ГПЕ, то в основній групі ці показники були на рівні $1,597 \pm 0,994$ нмоль/л – при ГПЕ без атипії та $1,811 \pm 1,625$ нмоль/л – при атипових ГПЕ (рис. 1). Рівень естрадіолу при розвитку ендометріозних поліпів не відрізнявся в основній групі порівняно із показником жінок групи порівняння (рис. 1).

Результати визначення рівня прогестерону в плазмі крові пацієток з ГПЕ показали, що при гіперплазії ендометрія без атипії відбувалося зниження вмісту прогестерону в 1,2 рази, яке посилювалося у пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія, у яких вміст прогестерону знижувався у 1,3 рази порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 2). При поліпах ендометрію не спостерігалось статистично достовірних змін рівня прогестерону в крові порівняно з показниками, характерними для контрольної групи пацієток (рис. 2). Суттєві зміни в плазмі крові виявлені у пацієток основної групи, у яких зниження вмісту рівня прогестерону в крові відбувалося при всіх видах гіперпластичних процесів в ендометрії. Так, на фоні розвитку ГПЕ та мастопатії у пацієток виявлялося зниження рівня прогестерону в 1,5 рази – при ГПЕ без атипії, у 1,4 рази – при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,4 рази при ендометріозних поліпах ендометрію порівняно з групою пацієток, у яких спостерігалися тільки ГПЕ ($p < 0,05$) (рис. 2). Порівняно з показниками контрольної групи таке зниження виражене більшою мірою – в 1,7 рази при ГПЕ без атипії, у 1,9 рази при атиповій гіперплазії ендометрію та у 1,5 рази при ендометріозних поліпах ендометрію ($p < 0,05$) (рис. 2), що вказує на більш суттєвий гормональний дисбаланс естрадіолу і прогестерону за умов поєднаної патології ГПЕ з розвитком проліферативних процесів у молочних залозах.

Щоб перевірити інтенсивність гормонального дисбалансу між прогестинами і естрогенами у жінок з ГПЕ та супутньою патологією в молочних залозах нами визначено співвідношення рівнів прогестерону до естрадіолу в крові хворих жінок. Встановлено, що у здорових жінок таке співвідношення становило $2,671 \pm 0,981$, що вказує на переважання абсолютних кількостей прогестерону в організмі здорових жінок (табл. 1).

У пацієток з ГПЕ співвідношення прогестерону до естрадіолу знижувалося порівняно з контролем з найнижчим показником при атиповій гіперплазії ендометрію рівним $0,8 \pm 0,091$ (табл. 1).

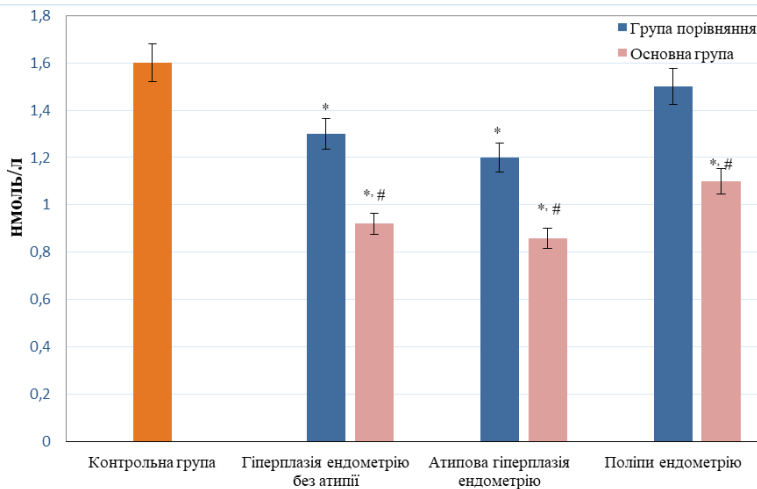


Рисунок 2 – Рівень прогестерону в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії та мастопатією.

Таблиця 1 – Співвідношення концентрацій прогестерон/естрадіол у плазмі крові хворих з різними типами гіперпластичних процесів в ендометрії та мастопатією, (M±m)

Патологія ендометрія	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Гіперплазія ендометрія без атипії	1±0,11*	0,576±0,081*.#	2,671±0,981
Атипова гіперплазія ендометрія	0,8±0,091*	0,475±0,051*.#	
Поліпи ендометрія	1,88±0,161*	1,24±0,181*.#	

При гіперплазії ендометрія без атипії та при ендометріозних поліпах співвідношення прогестерон/естрадіол склало $1 \pm 0,11$ і $1,88 \pm 0,161$ відповідно (табл. 1). Значні порушення співвідношення прогестерон/естрадіол спостерігалися у групі з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією. Так, при ГПЕ без атипії співвідношення прогестерон/естрадіол становило $0,576 \pm 0,081$, що у 4,6 рази нижче контрольної групи та у 1,7 рази нижче показників групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 1). При атиповій гіперплазії ендометрія співвідношення прогестерон/естрадіол зазнавало більш суттєвих змін і становило $0,475 \pm 0,051$, що у 5,6 рази нижче контрольної групи та у 1,7 рази нижче показників групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 1). При ендометріозних поліпах виявлені найменші зміни співвідношення гормонів, оскільки співвідношення прогестерон/естрадіол склало $1,24 \pm 0,181$, що у 2,2 рази нижче контрольної групи та у 1,5 нижче показників групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 1).

Отже, основним ендокринним порушенням при ГПЕ і проліферативних дисплазіях молочних залоз є гормональний дисбаланс з переважанням гіперестрогенії та зниженням рівня прогестерону. Гормональний дисбаланс в напрямку

дефіциту прогестерону може викликати морфофункціональні перебудови не лише в молочних залозах, але й в ендометрії матки, що супроводжується гіперплазією ендометрія [15]. При цьому надлишкова проліферація проток епітелію призводить до їх обструкції та може призводити до збільшення альвеол і розвитку кістозних порожнин. Інтенсивність гормонального дисбалансу може визначати вид гіперпластичного процесу в ендометрії [16].

Концентрація жіночих статевих гормонів в крові залежить від концентрацій гонадотропних гормонів гіпофізу, тому причиною змін рівнів прогестерону та естрадіолу можуть бути зміни гормонів гіпофізу. Концентрацію гіпофізарних гормонів оцінювали за рівнем ФСГ і ЛГ в плазмі крові.

Результати проведених досліджень показали, що розвиток ГПЕ супроводжувався підвищенням рівня ФСГ в плазмі крові порівняно із показником, характерним для жінок контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 3). Підвищений рівень ФСГ найбільше виражений при атиповій гіперплазії ендометрія, коли досліджуваний показник у 2,3 рази перевищував показник контрольної групи. Поряд з цим, при гіперплазії ендометрія без атипії рівень ФСГ у 2 рази, а при ендометріозних поліпах у 1,7 рази перевищував показник контролю ($p < 0,05$) (рис. 3).

За умов розвитку в організмі поєднаної патології ГПЕ та мастопатії рівень ФСГ підвищувався більшою мірою ніж у групи пацієток з ізольованими ГПЕ. Виявлено підвищення рівня ФСГ у 2,3 рази при гіперплазії ендометрія без атипії, у 2,8 рази при атиповій гіперплазії ендометрія та у 2,2 рази при поліпах в ендометрії порівняно з контролем ($p < 0,05$) (рис. 3).

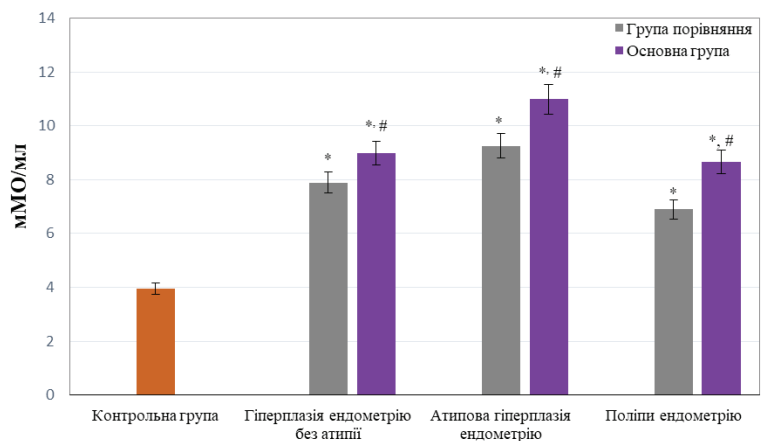


Рисунок 3 – Рівень фолікулостимулюючого гормону в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії та мастопатією.

Подібна тенденція змін виявлена і для рівня ЛГ, оскільки його концентрація в крові підвищувалася при всіх видах ГПЕ порівняно з контролем. Так, концентрація ЛГ перевищувала показник контрольної групи у 1,4 рази при гіперплазії ендометрія без атипії, у 1,7 рази при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,3 рази при поліпах в ендометрії порівняно з контролем ($p < 0,05$) (рис. 4). Ці зміни поглиблювалися у пацієнок з поєднаними проліферативними процесами в ендометрії та молочних залозах, оскільки рівень ЛГ перевищував показник контрольної групи у 1,7 рази при гіперплазії ендометрія без атипії, у 2 рази при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,5 рази при поліпах в ендометрії порівняно з контролем ($p < 0,05$) (рис. 4).

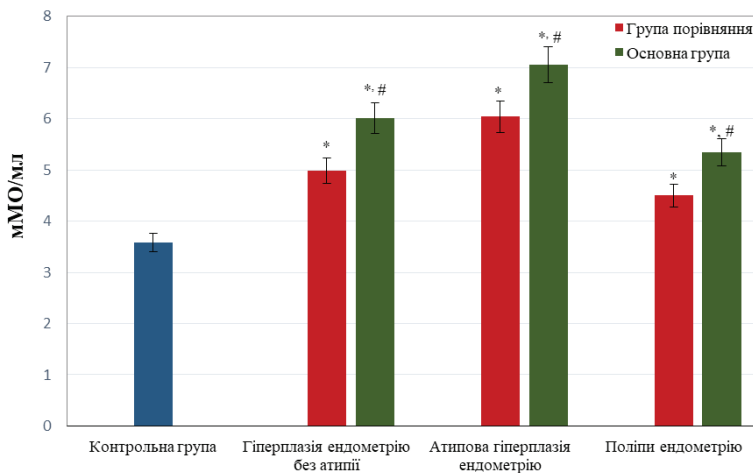


Рисунок 4 – Рівень лютеїнізуючого гормону в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії та мастопатією.

Імовірно, однією із причин розвитку ГПЕ і мастопатії є зростання рівня ЛГ, як у фолікулінову, так і лютеїнову фази менструального циклу. І як наслідок цього, пригнічення овуляторного піку гормону, підвищення чутливості ендометрію до естрогенних стимулів. Підвищення рівня ЛГ у плазмі крові на тлі зростання концентрації та швидкості продукції естрогенів вказує на зсув життєвого циклу клітин в сторону проліферативних процесів.

Важливим показником, який характеризує стан гіпофізарно-яєчникової системи є визначення співвідношення ЛГ/ФСГ. Співвідношення ЛГ/ФСГ відрізнялося від здорових жінок. У здорових жінок співвідношення ЛГ/ФСГ мало певні характеристики з чітко вираженим періовуляторним піком. При ГПЕ порушувалися місячні ритми та вироблення гонадотропних гормонів, тому була тенденція до зниження частки ЛГ та підвищення значимості ФСГ в ендокринному статусі хворих у динаміці менструального циклу. У всіх досліджуваних групах, які відрізнялися за типом ГПЕ відмічена тенденція до зниження співвідношення ЛГ/ФСГ порівняно з контрольною групою жінок ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2 – Співвідношення концентрацій ЛГ/ФСГ у плазмі крові хворих з різними видами гіперплазії ендометрія і мастопатією, ($M \pm m$)

Форма гіперплазії ендометрія	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Гіперплазія ендометрію без атипії	0,63±0,042*	0,66±0,09*	0,91±0,081
Атипова гіперплазія ендометрія	0,65±0,091*	0,064±0,071*	
Поліпи ендометрія	0,65±0,042*	0,062±0,051*	

Звертає на себе той факт, що статистично достовірної різниці у співвідношенні ЛГ/ФСГ у пацієнок групи порівняння та основної групи не виявлено (табл. 2). Поряд з цим не виявлено різниці і у пацієнок з різними типами ГПЕ (табл. 2).

Зниження співвідношенні ЛГ/ФСГ вказує на переважання продукції ФСГ при ГПЕ, що може сприяти виникненню в яєчниках множинних фолікул, які дуже чутливі до невеликих кількостей секретованого ЛГ.

Отже, основною причиною виникнення ГПЕ та пухлин у гормонозалежних тканинах, зокрема в молочних залозах, є порушення нормального ритму утворення та кількісного вмісту естрогенів та прогестерону. При цьому вирішальне значення надається тривалості та безперервності впливу естрогенових гормонів. Тривала стимуляція проліферативних процесів у гормонозалежних тканинах виникає за умови абсолютної або відносної недостатності стероїдних

гормонів – антагоністів естрогенів. До таких стероїдів відносяться андрогени, глюкокортикоїди, але основним гормоном є прогестерон, рівень якого у досліджуваних групах пацієнок знижений.

Висновки. У жінок з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз виявлено дисбаланс гормонів гіпофізарно-яєчничкової системи, який виражається відносною гіперестрогенією, дефіцитом прогестерону, підвищеним вмістом ФСГ і ЛГ, проте зниженням співвідношенні ЛГ/ФСГ. Зазначені зміни посилюються у пацієнок з атиповою гіперплазією ендометрія, що робить необхідним впровадження у практику діагностично-лікувальних алгоритмів, які б нормалізували дисгормональну патологію репродуктивних органів.

Перспективи подальших досліджень. Встановлений нами напрямок гормональних змін при різних видах ГПЕ за умов поєднаної патології доброякісних захворювань молочних залоз дозволить провести вибір патогенетично обґрунтованої терапії цих станів залежно від форми гіперпластичного процесу та наявності доброякісних новоутворень в молочних залозах, з покращенням віддалених наслідків лікування.

Література

1. Nikitina IM, Horban NY, Mykytyn KV, Kondratiuk KO, Smiian SA, Kalashnyk NV, et al. The state of reproductive health of women with hyperproliferative pathology of the endometrium. *Wiad Lek.* 2021;74(9.1):2076–2081.
2. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.
3. Zhou X, Xu Y, Yin D, Zhao F, Hao Z, Zhong Y, et al. Type 2 diabetes mellitus facilitates endometrial hyperplasia progression by activating the proliferative function of mucin O-glycosylating enzyme GALNT2. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110764. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110764.
4. Sebastian A, Neerudu SR, Rebekah G, Varghese L, Regi A, Thomas A, et al. Risk factors for endometrial carcinoma in women with postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(4):417–423. DOI: 10.1007/s13224-021-01464-3.
5. Wilczyński M, Domańska-Senderowska D, Kassassir-Ćwiklak SA, Janas Ł, Malinowski A, Wilczyński JR. A body shape index (ABSI) and endometrial pathology. *Women Health.* 2021;61(3):313–321. DOI: 10.1080/03630242.2021.1881697.
6. Emons G, Gründker C. The role of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in endometrial cancer. *Cells.* 2021;10(2):292. DOI: 10.3390/cells10020292.
7. Rahnama R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Ghahiri A, Soltanghorae H, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):79–88. DOI: 10.1007/s10238-020-00663-y.
8. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.007.
9. Franzen A, Greene T, Van Ledingham C, Gentry R. Toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D 4). *Toxicol Lett.* 2017;279(1):2–22. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.007.
10. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen receptor function: impact on the human endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724.
11. Li C, Xing C, Zhang J, Zhao H, Shi W, He B. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2021;19(1):148. DOI: 10.1186/s12967-021-02817-2.
12. Wong YJ, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(1):123–130. DOI: 10.1210/jc.2015-2935.
13. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2012;15(1):44–9. DOI: 10.1007/s11102-011-0339-7.
14. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):129–143. DOI: 10.1055/s-0040-1716687.
15. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy.* 2021;17(5):1077–1095. DOI: 10.1080/15548627.2020.1752548.
16. Boichuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. Hyperplasia of endometrium – a modern system-pathogenetic view on the problem (literature review). *Actual problems of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2019;1:67–72.

ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС ГІПОФІЗАРНО-ЯЄЧНИКОВОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Шаповал Ю.С.

Резюме. Трансформація клітин ендометрія та клітин молочних залоз відбувається під впливом змінених співвідношень гормонів гіпофізарно-яєчnikової системи, що призводить до зміни морфологічної структури в цих органах. Гіперпластичні процеси в ендометрії є однією із причин безпліддя у жінок репродуктивного віку, що робить актуальним вивчення цієї проблеми.

Мета роботи: визначити рівень оваріальних і гіпофізарних гормонів у плазмі крові жінок репродуктивного віку за умов розвитку в організмі різних видів гіперплазії ендометрія та доброякісних новоутворень молочних залоз.

Об'єкт і методи дослідження. Проводили обстеження жінок репродуктивного віку, яких розділили на: групу порівняння – жінки з ГПЕ, й основну групу – жінки з ГПЕ та доброякісними захворюваннями молочних залоз. Аналіз показників проводили з врахуванням типу гіперплазії ендометрія – ГПЕ без атипії, атипові ГПЕ й ендометріальні поліпи. Стан гіпофізарно-яєчnikової системи оцінювали за визначенням гормонів репродуктивної панелі (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрогену і прогестерону). Рівні гіпофізарних та оваріальних гормонів визначали за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу.

Результати. Встановлено, що основним ендокринним порушенням при ГПЕ і проліферативних дисплазіях молочних залоз є гормональний дисбаланс з переважаанням гіперестрогенії та зниженням рівня прогестерону. Найбільші порушення відбуваються при атиповій гіперплазії ендометрія. Показано, що зміни гіпофізарних гормонів при ГПЕ проявляються підвищенням в плазмі крові як ФСГ, так і ЛГ. Поряд з цим спостерігається зниження співвідношення ЛГ/ФСГ, що вказує на переважання продукції ФСГ.

Висновки. У жінок з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз спостерігається дисбаланс гормонів гіпофізарно-яєчnikової системи, який виражається відносною гіперестрогенією, дефіцитом прогестерону, підвищенням вмістом ФСГ і ЛГ, проте зниженням співвідношенні ЛГ/ФСГ. Зазначені зміни посилюються у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, мастопатія, естроген, прогестерон, фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон.

HORMONAL IMBALANCE OF THE PITUITARY AND OVARIAN SYSTEM IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND BENIGN TUMOR OF THE MAMMARY GLANDS

Shapoval Yu. S.

Abstract Transformation of endometrial cells and mammary gland cells occurs under the influence of altered ratios of hormones of the pituitary-ovarian system, which leads to changes in the morphological structure of these organs. Hyperplastic processes in the endometrium are one of the causes of infertility in women of childbearing age, which makes it important to study this problem.

Purpose: to determine the level of ovarian and pituitary hormones in the blood plasma of women of reproductive age under conditions of development in the body of various types of endometrial hyperplasia and benign breast tumors.

Object and methods of research. Surveys of women of reproductive age were conducted, which were divided into: the comparison group – women with GPE, and the main group – women with GPE and benign diseases of the breast. The analysis of indicators was performed taking into account the type of endometrial hyperplasia – GPE without atypia, atypical GPE and endometrial polyps. The condition of the pituitary-ovarian system was assessed by determining the hormones of the reproductive panel (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estrogen and progesterone). Levels of pituitary and ovarian hormones were determined using test kits for enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. It was found that the main endocrine disorder in GPE and proliferative dysplasia of the mammary glands is a hormonal imbalance with a predominance of hyperestrogenism and decreased progesterone levels. The greatest violations occur in atypical endometrial hyperplasia. It is shown that changes in pituitary hormones in GPE are manifested by an increase in plasma of both FSH and LH. Along with this, there is a decrease in the ratio of LH / FSH, which indicates the predominance of FSH products.

Conclusions. In women with GPE and benign neoplasms of the mammary glands, there is an imbalance of hormones of the pituitary-ovarian system, which is expressed by relative hyperestrogenism, progesterone deficiency, elevated levels of FSH and LH, but a decrease in the ratio of LH / FSH. These changes are exacerbated in patients with atypical endometrial hyperplasia.

Key words: endometrial hyperplasia, mastopathy, estrogen, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

ORCID автора та його внесок до статті:

Shapoval Yu. S.: 0000-0001-5552-9970^{ABCDEF}

Адреса для кореспонденції

Шаповал Юлія Сергіївна

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Адреса: Україна, 69000, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера 20

Тел.: 0507519089

E-mail: katerinalavra@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 16.11.2021 року
Стаття прийнята до друку 24.04.2022 року