

DOI 10.29254/2077-4214-2026-3-182-429-437

УДК 618.11-006-06:616-056.52]-021.321

Зуб О. В., Лазуренко В. В., Мирошніченко М. С., Сафонов Р. А.,
Тертишник Д. Ю., Лященко О. А., Ушатова Ю. О.

ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ГРАНИЧНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКА У ПАЦІЄНТОК ІЗ ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет (м. Харків, Україна)

vlazur13@gmail.com

Пухлини яєчників (ПЯ) – це актуальна клінічна проблема, яка суттєво впливає на стан здоров'я жінки, її гормональну та репродуктивну функції, якість життя тощо. Серед пухлин яєчників особливої уваги заслуговують граничні пухлини яєчників (ГПЯ) – гетерогенна група оваріальних утворень з характерною наявністю клітинної та ядерної атипії, відсутністю стромальної інвазії та сприятливим прогнозом, які зустрічаються переважно у жінок репродуктивного віку з частотою 10–20% від усіх епітеліальних пухлин жіночої статеві системи та 8–16% від всіх ПЯ. У статті визначені гістопатологічні особливості доброякісних та граничних пухлин яєчників (ДПЯ) 109 пацієнток, з яких 61 (55,96%) мали ожиріння. ДПЯ мали 84 (77,1%) жінок, серед яких ожиріння мали 49 (58,3%); ГПЯ спостерігалися у 25 (22,9%) пацієнток, серед яких ожиріння виявили у 12 (48%). Серозні пухлини яєчників виявлені у 64 (58,7%) пацієнток, муцинозні – у 45 (41,3%). Серед ДПЯ виявлено 52 (47,7%) серозних ПЯ та 32 (29,4%) муцинозних; серед ГПЯ – 12 (11%) серозних та 13 (11,9%) муцинозних ПЯ. Відмінними рисами досліджуваної пухлини у пацієнток з ожирінням в паренхіматозному компоненті були виражені проліферативні процеси в епітелії з формуванням сосочкових утворень, більша ступінь клітинної та ядерної атипії, мітотичної активності, експресії МКАТ до CA125 та ПКАТ до лептину; в стромальному компоненті підвищений вміст судин, виражена запальна поліморфна клітинна інфільтрація та ступінь експресії ПКАТ до лептину.

Ключові слова: доброякісні пухлини яєчника, граничні пухлини яєчника, ожиріння, гістологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження виконувалося згідно плану НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ «Удосконалення діагностично-лікувальних заходів та профілактики ускладнень вагітності та гінекологічних захворювань у жінок з екстрагенітальною патологією» (номер державної реєстрації 0124U002218).

Вступ.

Пухлини яєчників (ПЯ) – це актуальна клінічна проблема, яка суттєво впливає на стан здоров'я жінки, її гормональну та репродуктивну функції, якість життя тощо [1]. За даними Terzic M. (2021) у 20% жінок знаходяться пухлинні утворення додатків (adnexal masses) протягом життя [2].

Доброякісні пухлини яєчників (ДПЯ) – група захворювань, що характеризується порушеннями проліферації і диференціації клітин яєчників і, як наслідок, надмірним утворенням тканин, що призводить до формування пухлин. Це досить поширена патологія, їх частота постійно зростає і за останні 10–15 років збільшилася з 6–11% до 19–25% від усіх пухлин статевих органів та 75–80% від всіх пухлин яєчників [3, 4].

Серед пухлин яєчників особливої уваги заслуговують граничні пухлини яєчників (ГПЯ) – гетерогенна група оваріальних утворень з характерною наявністю клітинної та ядерної атипії, відсутністю стромальної інвазії та сприятливим прогнозом, які зустрічаються переважно у жінок репродуктивного віку з частотою 10–20% від усіх епітеліальних пухлин жіночої статеві системи та 8–16% від всіх ПЯ [5, 6].

На сьогодні розвиток ПЯ обґрунтований кількома патогенетичними теоріями [7, 8]. Серед них найбільш поширені механізми: гормональні зміни, запальний

вплив, теорії овуляторної травми, епітеліальної інклюдії. Звертає на себе увагу той факт, що майже в кожній теорії виникнення ПЯ велике значення має ожиріння, частота якого щорічно зростає як в розвинутих країнах, так і в країнах із низьким або середнім доходом та потребує глобальних витрат на його лікування та на лікування патології, пов'язаної з ним, зокрема цукрового діабету другого типу, серцево-судинних захворювань, порушень менструального циклу, злоякісних пухлин та інші [9, 10].

Підвищений рівень естрогенів стимулює проліферацію клітин ендометрію та яєчників, що може призводити до аномальних клітинних розростань і утворення пухлин. Особливо це стосується жінок із ожирінням, де рівень естрогенів підвищується через перетворення андрогенів у жировій тканині. Також утворення пухлин яєчників залежить від віку менархе та менопаузи – раннє менархе, ранні пологи та пізня менопауза сприяють розвитку оваріальних пухлин [8]. Часто ожиріння супроводжується хронічним запаленням, яке стимулює вироблення прозапальних цитокінів, що можуть ініціювати і підтримувати процес пухлиногенезу. На сьогодні доведений зв'язок між хронічним запаленням, ожирінням, розвитком пухлин та їх прогресією [11].

Також серед етіологічних факторів ПЯ вказують на цитомегаловірусну інфекцію, порушення факторів клітинного транспортування (HOXA9, HOST2, ZNF143, ZNF281), клітинної міграції (CXCR4, AGR2), регуляторних клітин (Rb, Aurora-A), відновлення пошкоджених клітин (CHEK2), порушення генів-супресорів пухлин (p53, BRCA-1) [12].

Раннє визначення симптомів та ознак ПЯ шляхом доступності інформації, регулярного скринінгу,

популяризації онкомаркерів, ідентифікації жінок із групи ризику сприяє зниженню захворювання та підвищення виживаності пацієнток [13]. Використання додаткових інструментальних методів дослідження (УЗД, КТ, МРТ та інших) дозволяє більш точно оцінити характер пухлини і вибрати оптимальну тактику лікування. Акустичні характеристики внутрішньої структури (ехогенність рідинного компоненту, наявність перегородок і папілярних розростань) допомагають визначити найбільш ймовірний гістоструктурний тип пухлини [14–16]. При ультразвуковому дослідженні було виявлено, що граничні серозні пухлини яєчників порівняно з доброякісними пухлинами характеризуються більшим вмістом папілярних структур, що характерно для ендометріального варіанту росту (у просвіт кістоми) [17].

Визначення рівня онкомаркерів у крові, таких як CA-125, HE-4, індекс ROMA, є важливим додатковим методом діагностики ПЯ та оцінки її злоякісності [18–20].

Drymiotou S (2025) вказує на важливість визначення молекулярних біомаркерів для ГПЯ (BRAF, KRAS, MSI, p16ink4a, calprotectin), особливо для їх лікування та прогнозу [21]. Schweizer L. (2025) підкреслює, що просторовий протео-транскриптомний профіль виявляє молекулярний пейзаж ГПЯ та їх інвазивної прогресії [22]. Molina-Pineda A. (2025) вказує на корисність мультимодальної біомаркерної панелі та сироваткової проапоптотичної активності для удосконалення діагностики оваріальних пухлин, зокрема IL-6, IL-8, sFas, MRP8/14, OPN, SAA, IGFBP-4 [23].

Гістологічне дослідження видалених ПЯ є «золотим стандартом» для остаточного підтвердження діагнозу і визначення типу пухлини (доброякісна, злоякісна або гранична). Воно також дозволяє оцінити ступінь диференціювання клітин і можливу агресивність процесу [7, 24, 25]. Armstrong DK. (2021) вказує на епідемію епітеліальних цистаденом з явищами канцероматозу в США [26]. Scaglione G. (2024) в системному огляді вказує на мікропапілярні патерни в серозній ГПЯ [27]. Sahin E. (2021) вказують на важливість проведення імуноекспресії для пацієнток у репродуктивному віці з серозними ГПЯ, яка корелювала з потенціалом їх малігнізації та може бути гістопатологічним маркером, який допомагає виконати органозберігаючу операцію у жінок репродуктивного віку [28]. Ці методи діагностики є комплексом заходів, які дозволяють точно визначити характер пухлин яєчників, вибрати оптимальну тактику лікування та забезпечити своєчасне виявлення можливих ускладнень [29].

Мета дослідження.

Визначення гістопатологічних особливостей доброякісних та граничних пухлин яєчників у пацієнток із ожирінням.

Об'єкт і методи дослідження.

Для досягнення мети виконано гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлин яєчників від 109 пацієнток, з яких 61 (55,96%) мали ожиріння. Хірургічне лікування виконано в КНП ЧОР «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» (м. Чернігів) та КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (м. Харків). Під час проведення даного дослідження було дотримано вимог Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) та Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. До початку будь-яких процедур усі пацієнти надали інформовану добровільну згоду на участь.

Операційний матеріал фіксували в 10% розчині формаліну з наступним заливанням у парафін. З виготовлених блоків були зроблені серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м для наступного забарвлення гематоксиліном та еозином. Виготовлені мікропрепарати вивчали за допомогою мікроскопів ZEISS Primostar 3 (Carl Zeiss, Німеччина) з вбудованою кольоровою цифровою камерою, BRESSER Science TFM-301 Trino з камерою BRESSER Full HD (Bresser GmbH, Німеччина). Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням поліклонального антитіла до лептину (Thermo Fisher Scientific, США), мишиного моноклонального антитіла до CA125 (клон X75, Thermo Fisher Scientific, США), CD34 (клон RAM34, Thermo Fisher Scientific, США). Імуногістохімічну реакцію з моноклональним антитілом до CD34 оцінювали шляхом підрахунку абсолютної кількості судин у полі зору мікроскопа $\times 100$, ендотеліоцити яких експресували зазначене антитіло. Імуногістохімічну реакцію з моноклональним антитілом до CA125 та поліклональним антитілом до лептину оцінювали, шляхом визначення коефіцієнту ясравості (КЯ) у кольоровій моделі Lab за допомогою комп'ютерної програми «Аналіз кольорових властивостей растрових зображень» [30]. Отримані показники обробляли статистично за допомогою програми PAST (version 4.15, Natural History Museum, University of Oslo, Norway). Середні значення показників у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна-Уїтні. Одержані результати в групах представлено у вигляді $M \pm m$. Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед 109 обстежених пацієнток ДПЯ мали 84 (77,1%) жінок, серед яких ожиріння мали 49 (58,3%); ГПЯ спостерігалися у 25 (22,9%) пацієнток, серед яких ожиріння виявили у 12 (48%). Серозні пухлини яєчників виявлені у 64 (58,7%) пацієнток, муцинозні – у 45 (41,3%). Серед ДПЯ виявлено 52 (47,7%) серозних ПЯ та 32 (29,4%) муцинозних; серед ГПЯ – 12 (11%) серозних та 13 (11,9%) муцинозних ПЯ (табл. 1).

Таблиця 1 – Обстежені пацієнтки з ПЯ

Вид ПЯ (n=109)	З ожирінням (n=61)	Без ожиріння (n=48)	Всього
Серозні ДПЯ	31 (28,4%)	21 (19,3%)	52 (47,7%)
Серозні ГПЯ	6 (5,5%)	6 (5,5%)	12 (11%)
Муцинозні ДПЯ	18 (16,5%)	14 (12,9%)	32 (29,4%)
Муцинозні ГПЯ	6 (5,5%)	7 (6,4%)	13 (11,9%)
Всього	61 (56%)	48 (44%)	109 (100%)

Мікроскопічно серозні цистаденоми характеризувалися наявністю порожнин з щільною сполучнотканиною капсулою, внутрішня поверхня яких була вистелена епітеліальним шаром із наявністю призматичних війчастих клітин, світлих великих зернистих клітин, високих клітин з витягнутими ядрами, сплосчених клітин. На внутрішній поверхні кіст вогнищево відмічалися як грубі, нерозгалужені щільні сосочки, так і стоншені сосочкові розростання, що гілкувалися. Сосочкові розростання мали сполучнотканинну основу з наявністю судин, які забезпечували їх трофіку. При імуногістохімічному дослідженні відмічалася експресія моноклонального антитіла (МКАТ) до CA125 паренхіматозним компонентом цистаденом яєчників (рис. 1).

КЯ у пацієнток з ожирінням ($0,3233 \pm 0,0128$) мав менше ($p < 0,05$) значення порівняно з жінками з нор-

мальним ІМТ ($0,4259 \pm 0,0307$), що свідчило про більш виражену експресію досліджуваного МКАТ у пацієнток з надлишковою вагою (табл. 2).

Судинний компонент строми серозних цистаденом яєчників аналізували при імуногістохімічному дослідженні з МКАТ до CD34 (рис. 2), який експресували ендотеліоцити судин (табл. 2). Абсолютна кількість судин у полі зору мікроскопа $\times 100$ була більшою ($p < 0,05$) в групі жінок з ожирінням ($12,5 \pm 0,99$) порівняно з групою пацієнток з нормальною вагою ($5,3 \pm 0,83$).

Також у серозних цистаденомах яєчників при імуногістохімічному дослідженні було виявлено експресію поліклонального антитіла (ПКАТ) до лептину (рис. 3).

У жінок з ожирінням зазначене антитіло експресували епітеліоцити та клітини строми, а в групі жінок без метаболічних порушень – тільки епітеліоцити. В епітеліальному пласті у жінок з ожирінням реакція була дифузною, при нормальній масі – вогнищевою. КЯ у жінок з ожирінням мав менше ($p < 0,05$) значення в стромі пухлин ($0,3321 \pm 0,0193$) порівняно з паренхімою ($0,4125 \pm 0,0085$), та показником у жінок з нормальним ІМТ ($0,4801 \pm 0,0067$), що свідчило про більший ступінь експресії досліджуваного ПКАТ у жінок з ожирінням (табл. 2).

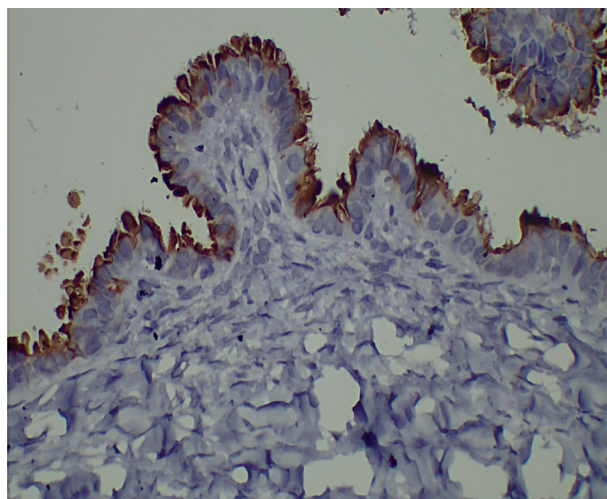


Рисунок 1 – Експресія CA125 епітеліальним компонентом серозної цистаденоми яєчника пацієнтки з ожирінням. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CA125. Збільшення: $\times 400$.

При оглядовій мікроскопії граничні серозні пухлини яєчників порівняно з ДПЯ характеризувалися зменшеним стромальним компонентом та збільшеним епітеліальним компонентом. У досліджуваних

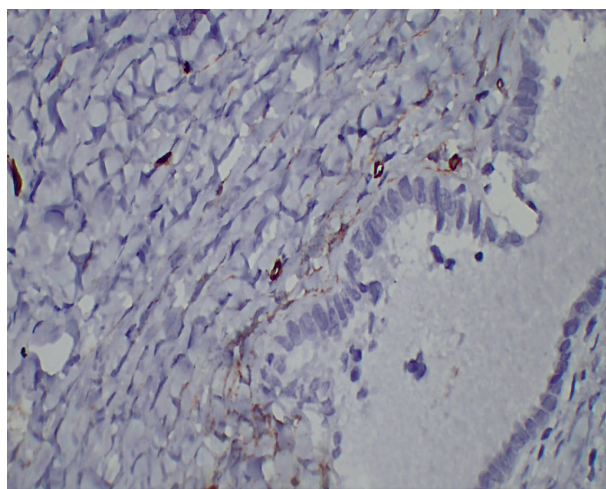
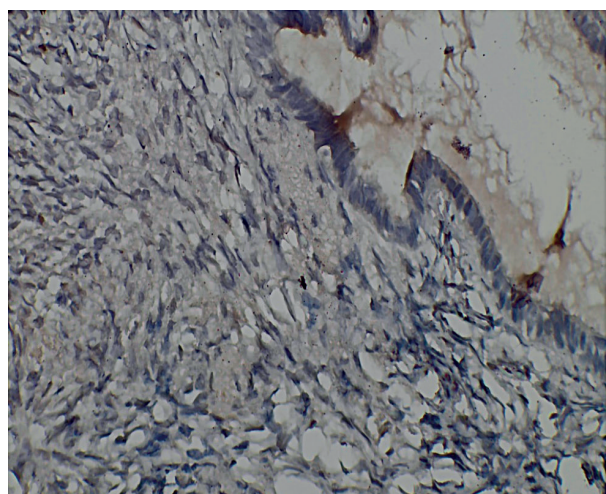
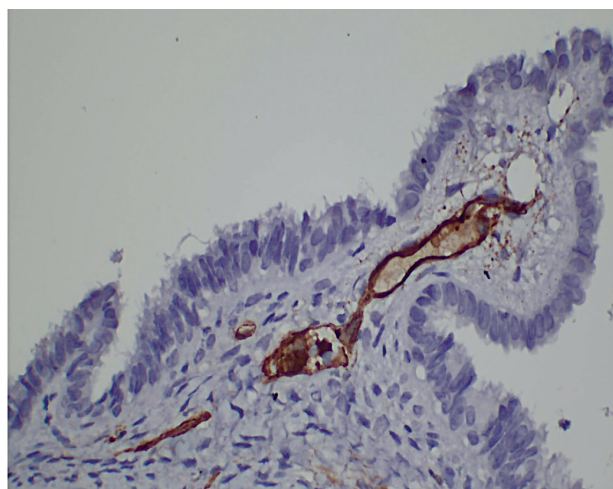
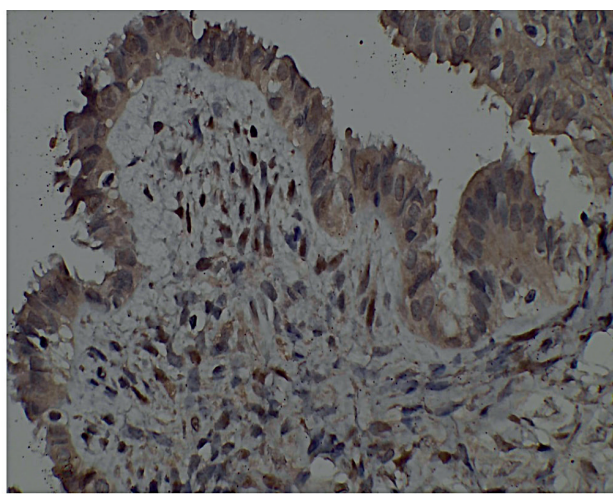


Рисунок 2 – Серозна цистаденома яєчника пацієнтки групи 1. Ендотеліоцити судин строми експресують CD34. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD34. Збільшення: $\times 400$.



А



Б

Рисунок 3 – Експресія поліклонального антитіла до лептину в серозній цистаденомі яєчника пацієнтки з ожирінням (А) та жінки з нормальним ІМТ (Б). Імуногістохімічне дослідження з поліклональним антитілом до лептину. Збільшення: $\times 400$.

Таблиця 2 – Результати обстеження пацієнок з доброякісними та граничними пухлинами яєчників

Вид ПЯ (n=109)	Наявність ожиріння	МКАТ до СА 125 (КЯ)	МКАТ до CD 34 (кількість судин)	ПКАТ до лептину (КЯ в стромі)	ПКАТ до лептину (КЯ в паренхімі)
Серозні ДПЯ	З ожирінням (n=31)	0,3233±0,0128*	12,5±0,99*	0,3321±0,0193***	0,4125±0,0085
	Без ожиріння (n=21)	0,4259±0,0307	5,3±0,83	0,4801±0,0067**	–
Серозні ГПЯ	З ожирінням (n=6)	0,3015±0,0022*	19,8±1,4*	0,2419±0,0123	0,3301±0,0211
	Без ожиріння (n=6)	0,3974±0,0101	10,5±1,04	0,3942±0,0603	0,4366±0,0101
Муцинозні ДПЯ	З ожирінням (n=18)	0,4278±0,0042	14,3±1,02	0,3687±0,0144	0,4517±0,0093
	Без ожиріння (n=14)	–	8,2±0,95	–	–
Муцинозні ГПЯ	З ожирінням (n=6)	0,2511±0,0113	22,4±0,87	0,2753±0,0957	0,3591±0,0283
	Без ожиріння (n=7)	0,3234±0,0203	15,1±1,03	0,4211±0,0309	0,4853±0,0445

Примітки: * $p < 0,05$ – у порівнянні з пацієнтками без ожиріння; ** $p < 0,05$ – у порівнянні з показниками стромы.

пухлинах візуалізувалися залози та складні ієрархічні деревоподібні розгалужені сосочки (рис. 4).

Останнє проявлялося наявністю великого центрально розташованого сосочка, від якого відходили більш дрібні сосочки. Епітеліальний компонент граничних серозних пухлин яєчників характеризувався експресією МКАТ до СА125. Зазначена позитивна імунгістохімічна реакція в епітеліальному пласті була дифузною, більш вираженою в групі жінок з ожирін-

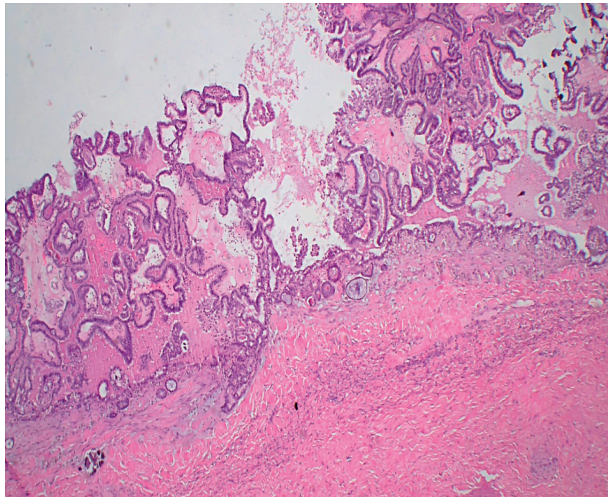


Рисунок 4 – Гранична серозна пухлина яєчника у пацієнтки з ожирінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 40$.

ням (КЯ в групі з ожирінням $0,3015 \pm 0,0022$) зменшувався ($p < 0,05$) порівняно з відповідним показником групи жінок без ожиріння ($0,3974 \pm 0,0101$). Судини стромы експресували МКАТ до CD34. Абсолютна кількість судин у полі зору мікроскопа $\times 100$ становила у групі з ожирінням – $19,8 \pm 1,4$, у групі з норм ІМТ – $10,5 \pm 1,04$. Одержані морфометричні показники свідчили про більш активні процеси ангиогенезу у пацієнок з ожирінням.

Отже в граничних серозних пухлинах яєчників у пацієнок з ожирінням було виявлено більш виражений проліферативний потенціал епітеліальних клітин; клітинної та ядерної атипії, мітотичної активності в епітеліоцитах; активні процеси ангиогенезу та хронічного запалення; підвищений ступінь вираженості експресії імунгістохімічного маркера СА125, що свідчать про те, що жінки з ожирінням мають більшу ймовірність розвитку пухлинної трансформації. В обох групах паренхіматозний компонент пухлин, як зазначено в таблиці 2, характеризувався підвищеним ($p < 0,05$) значенням КЯ порівняно зі стромальним компонентом, що свідчило про більший ступінь експресії досліджуваного ПКАТ в стромі. У групі жінок з

ожирінням порівняно з пацієнтками з нормальним ІМТ ступінь імунгістохімічної реакції була більш виразною, про що свідчило менше значення КЯ в групі жінок з ожирінням. Муцинозні цистаденоми в обох групах характеризувалися наявністю залоз та кіст, що були вистелені призматичними, келихоподібними, війчастими клітинами, а також клітинами типу ентохромафіноцитів (рис. 5).

В епітелії були наявні вакуолі зі слизом та відсутні ознаки клітинної і ядерної атипії. В частині полів зору епітелій утворював дрібні сосочкові вирости. При оглядовій мікроскопії описаний епітеліальний шар виглядав більш потовщеним у групі з ожирінням (++) порівняно з групою з нормальним ІМТ (+). Базальна мембрана, на якій розташовувалися епітеліоцити, залишалася неушкодженою. При імунгістохімічному дослідженні епітеліальний компонент цистаденому у групі пацієнок без ожиріння не експресував МКАТ до СА125, однак у 3 жінок з ожирінням відмічалася вогнищева слабо виражена експресія досліджуваного МКАТ, середнє значення КЯ становило $0,4278 \pm 0,0042$. Експресію СА125 в пухлинній тканині при імунгістохімічному дослідженні, згідно даних літератури, частіше реєструють в серозних пухлинах яєчників порівняно з муцинозними.

Так, згідно даних одного дослідження, позитивна імунгістохімічна реакція була виявлена в 85% випадків з серозними та 12% випадків з муцинозними карциномами яєчників [31]. Доведено, що в муцинозних цистаденомах експресія СА125 може бути відсутньою, хоча рівень цього маркера підвищується в крові [32]. Між залозами та кістами визначалася сполучна тканина з наявністю вогнищево-дифузної

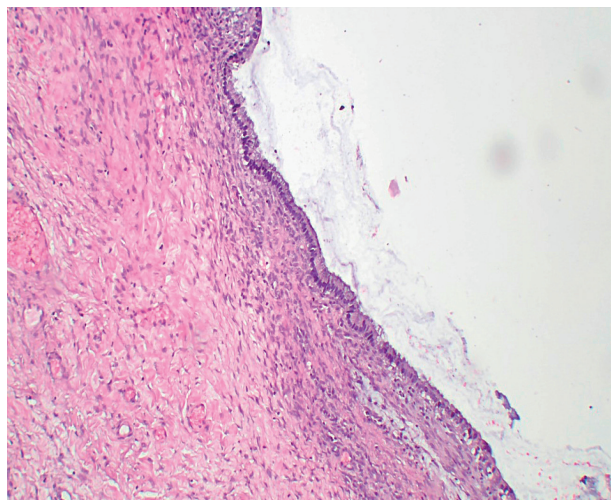


Рисунок 5 – Муцинозна цистаденома яєчника пацієнтки з ожирінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 40$.

запальної клітинної інфільтрації, яка була більш вираженою в групі з ожирінням. Також між волокнами сполучної тканини в товщі стінок кістом були виявлені судини різного калібру (рис. 6).

При імуногістохімічному дослідженні ендотеліоцити судин стромы муцинозної цистаденоми яєчників експресували МКАТ до CD34. Абсолютна кількість судин у групі пацієток з ожирінням ($14,3 \pm 1,02$) була більшою ($p < 0,05$) порівняно з групою жінок з нормальним ІМТ ($8,2 \pm 0,95$). В муцинозних цистаденомах яєчників імуногістохімічна реакція з ПКАТ до лептину була позитивною в групі жінок з ожирінням та негативною в групі жінок з нормальною вагою. У групі з ожирінням зазначене антитіло експресувало епітеліальні клітини та клітини стромы пухлин. КЯ в паренхімі та стромі пухлин у групі з ожирінням становив, відповідно, $0,4517 \pm 0,0093$ і $0,3687 \pm 0,0144$, що свідчило про більший ступінь вираженості експресії лептину в стромі.

Отже, у пацієток з ожирінням в муцинозних цистаденомах яєчників паренхіматозний компонент починав експресувати МКАТ до CA125, паренхіматозний та стромальний компоненти починали експресувати ПКАТ до лептину, реєструвалися більш активні проліферативні зміни в епітелії та процеси ангиогенезу в стромі, а також більш виражені запальні зміни в стромальному компоненті, які обумовлені наявністю у пацієток ожиріння. Виявлена нами підви-

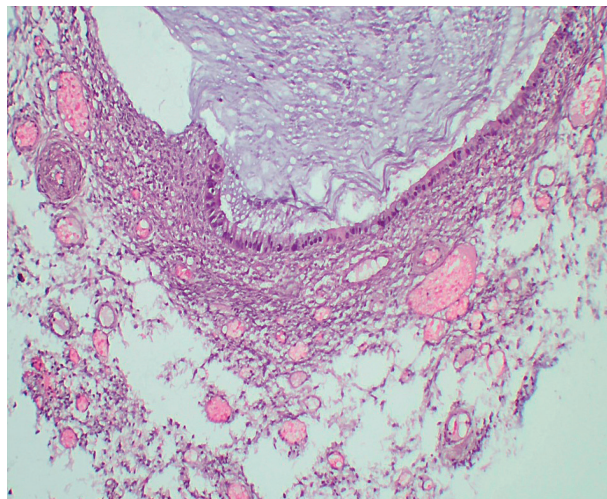
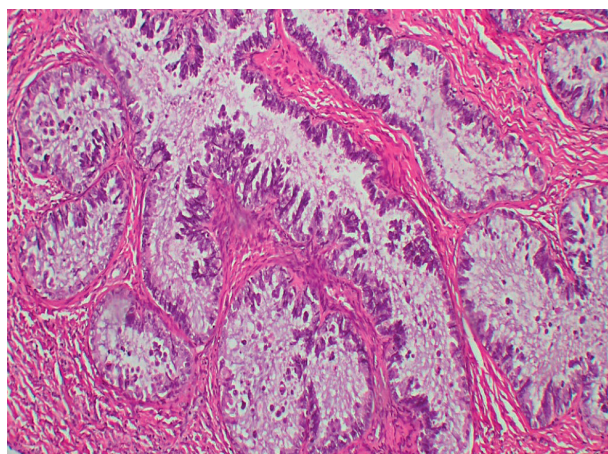
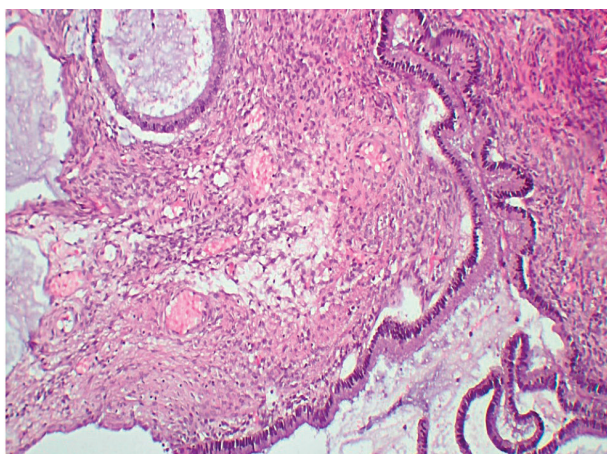


Рисунок 6 – Збільшений вміст судин у стромі муцинозної цистаденоми яєчника пацієтки з ожирінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: $\times 40$.

щена проліферативна активність в епітелії збільшує ймовірність трансформації досліджуваної пухлини в граничну муцинозну пухлину [33]. Проведені дослідження з застосуванням спеціальних імуногістохімічних маркерів довели, що епітелій в граничних пухлинах яєчників порівняно з доброякісними варіантами характеризується підвищеною проліферативною ак-



А



Б

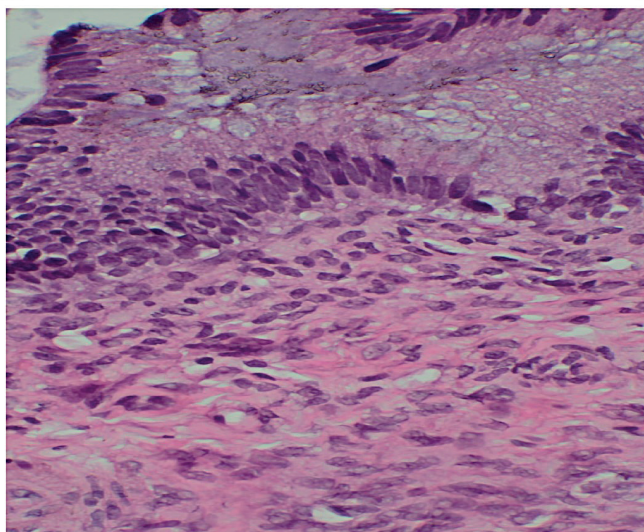


Рисунок 7 – Гранична муцинозна пухлина яєчника пацієтки з ожирінням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: А – $\times 100$; Б, В – $\times 400$.

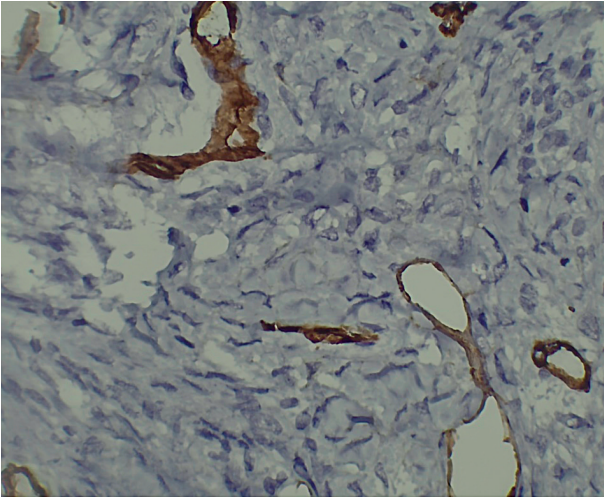


Рисунок 8 – Експресія CD34 ендотеліоцитами судин зі сполучнотканинної основи папілярних розростань в граничній муцинозній пухлині яєчника пацієнтки з ожирінням. Імуногістохімічне дослідження з моноклональним антитілом до CD34. Збільшення: $\times 400$.

тивністю [12]. На сьогодні доведено зростання процесів ангиогенезу в пухлинній тканині у напрямку від доброякісних, граничних до злоякісних епітеліальних пухлин яєчників [34, 35].

У муцинозних граничних пухлинах яєчників епітелій, що вистилає різні за розміром порожнини, утворював де-не-де папілярні розростання зі сполучнотканинною основою (рис. 7). Епітелій у жінок з ожирінням характеризувався підвищеною проліферативною та мітотичною активністю, стратифікацією, наявністю декількох шарів, вогнищевими помірними ознаками ядерного та клітинного атипізму. Ознак інвазивного росту в оточуючі тканини не було виявлено. Серед епітеліоцитів розрізняли стовпчасті багаті муцином клітини; полігональні клітини; війчасті серозні клітини; келихоподібні клітини та ін. В деяких полях зору клітини епітеліального пласта втрачали специфічне диференціювання. В досліджуваних пухлинах пацієнток з ожирінням так і з нормальним ІМТ реєструвалося виражене превалювання паренхіматозного компоненту над стромальним. Вогнищева імуногістохімічна реакція з МКАТ до СА125 була позитивною в усіх випадках групи жінок з ожирінням, зазначене антитіло експресувало паренхіматозний компонент пухлин. КЯ у пацієнток з ожирінням ($0,2511 \pm 0,0113$) мав менше ($p < 0,05$) значення порівняно з групою пацієнток без ожиріння ($0,3234 \pm 0,0203$), що свідчило про більший ступінь експресії в групі жінок з ожирінням.

Строма пухлин була представлена стоншеними та потовщеними волокнами сполучної тканини та судинами різного діаметру. В даному компоненті відмічалася вогнищево-дифузна запальна клітинна інфільтрація, яка була представлена переважно лімфоцитами, гістіоцитами, моноцитами та макрофагами переважно у жінок з ожирінням. У жінок з ожирінням стромальний компонент пухлин характеризувався більшим ($p < 0,05$) вмістом судин, що відмічалось при аналізі імуногістохімічних реакцій з МКАТ до CD34 (рис. 8). Так, у групі жінок з ожирінням показник абсолютної кількості судин становив $22,4 \pm 0,87$, а з нормальним ІМТ – $15,1 \pm 1,03$.

Граничні муцинозні пухлини яєчників характеризувались експресією ПКАТ до лептину. Останнє експресували епітеліальні та стромальні клітини. У групі з ожирінням імуногістохімічна реакція була дифузною, а в групі з нормальним ІМТ – вогнищевою. В обох групах КЯ в паренхімі мав більше ($p < 0,05$) значення порівняно з КЯ в стромі (табл. 2). У групі жінок з ожирінням порівняно з групою без ожиріння імуногістохімічна реакція була більш вираженою, про що свідчили менші ($p < 0,05$) значення КЯ в паренхімі та стромі пухлин (табл. 2).

У численних дослідженнях доведено зв'язок гіперлептинемії з прогресуванням овариальних пухлин. На сьогодні доведено, що лептин стимулює епітеліально-мезенхімальну трансформацію, в результаті якої епітеліальні клітини набувають властивостей, характерних для мезенхімальних клітин, що має значення в прогресуванні неопластичного процесу та метастазуванні [36]. Лептин у пухлинній тканині стимулює ангиогенез, а також проліферативні процеси, клітинну міграцію та інвазію, інгібує апоптоз неопластичних клітин [37].

Отже, відмінними рисами досліджуваної пухлини у пацієнток з ожирінням в паренхіматозному компоненті були виражені проліферативні процеси в епітелії з формуванням сосочкових утворень, більша ступінь клітинної та ядерної атипії, мітотичної активності, експресії МКАТ до СА125 та ПКАТ до лептину; в стромальному компоненті підвищений вміст судин, виражена запальна поліморфна клітинна інфільтрація та ступінь експресії ПКАТ до лептину.

Висновки. Отже, результати проведеного дослідження засвідчили, що наявність у пацієнток ожиріння є фактором, що може стимулювати трансформацію доброякісних серозних пухлин яєчників у граничні пухлини, про що свідчили нижче зазначені факти:

1. Превалювання серед таких жінок серозних цистаденом, які характеризувалися вираженим паренхіматозним компонентом з частою наявністю вогнищевих папілярних паттернів росту.

2. Наявність більш потовщеного епітелію за рахунок посиленої проліферації на поверхні сосочкових розростань у виявлених доброякісних серозних пухлинах у жінок з ожирінням порівняно з жінками без надлишкової ваги.

3. Наявність активних процесів ангиогенезу та більш вираженої запальної клітинної інфільтрації в стромі доброякісних серозних пухлин яєчників при ожирінні.

4. Більш виражений ступінь експресії СА125 епітеліальним компонентом доброякісних серозних пухлин при ожирінні. СА125, як відомо, є найпоширенішим серологічним маркером епітеліальних пухлин яєчників.

5. Більш виражена експресія лептину в паренхіматозному компоненті пухлин та поява імунопозитивних клітин у стромі пухлин при ожирінні порівняно з жінками з нормальним ІМТ.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується визначення особливостей гормонального стану в пацієнток з ДПЯ та розробка алгоритму лікування враховуючи в них наявність ожиріння.

Література

1. Marchenko AO. Prohnozuvannya rozvytku riznykh novoutvoren yaiechnykyv u zhynok reproduktyvnoho viku. Perynatolohiia ta reproduktolohiia: vid naukovykh dosiahnen do praktyky. 2023;2:63-70. DOI: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2023-02-8> [in Ukrainian].
2. Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, Della Corte L, Marin-Buck A, Lison JF, et al. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. J Obstet Gynaecol. 2021;41(3):340-7. DOI: <http://doi.org/10.1080/01443615.2020.1732892>
3. Ouldamer L, Body G, Daraï E, Bendifallah S. Borderline Ovarian Tumours: CNGOF Guidelines for Clinical Practice - Epidemiological Aspects and Risk Factors. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020;48(3):239-47. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.01.012>
4. Huliï Dïa, Boichuk OD. Suchasnyi stan problemy dobroiakisnykh pukhlyn yaiechnykyv pry vahitnosti. Ohliad literatury. Art of medicine. 2021;1:150-6. DOI: http://doi.org/10.21802/artm.2021.1.17_150 [in Ukrainian].
5. Lunko TA, Lunko AS. Suchasni mozhlyvosti diahnozyky hranychnykh pukhlyn yaiechnykyv u zhynok reproduktyvnoho viku. Visnyk morskoi medytsyny. 2023;2:220-1. [in Ukrainian].
6. Papalois KB, Sideris M, Oxley SG, Jeyarajah A, Lawrence A, Brockbank E, et al. Borderline ovarian tumours: A comprehensive review of published evidence. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2026;104:102688. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2025.102688>
7. Baandrup L, Faber MT, Aalborg GL, Kjaer SK. Borderline ovarian tumors in Denmark 1997-2018: Time trends in incidence by histology, age and educational level. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(3):436-43. DOI: <http://doi.org/10.1111/aogs.14013>
8. Su Q, Yang Z. Age at first birth, age at menopause, and risk of ovarian cyst: a two-sample Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;14:1279493. DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2023.1279493>
9. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Metabolism. 2019;92:121-35. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
10. Ghafoor S. Impact of Obesity and Weight Management on Women with Polycystic Ovary Syndrome and Coexisting Obesity-A Brief Narrative Review. Actual Gyn. 2023;15:21-31. Available from: https://www.actualgyn.com/pdf/en_2023_275.pdf
11. Vitale E, Rizzo A, Santa K, Jirillo E. Associations between «Cancer Risk», «Inflammation» and «Metabolic Syndrome»: A Scoping Review. Biology (Basel). 2024;13(5):352. DOI: <http://doi.org/10.3390/biology13050352>
12. Chen S, Huang L, Liang M, Xie Y, Zhou Z, Ke Y, et al. Advances in understanding the molecular mechanisms of borderline ovarian tumors. Front Mol Biosci. 2024;11:1429852. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1429852>
13. Sideris M, Menon U, Manchanda R. Screening and prevention of ovarian cancer. Med J Aust. 2024;220(5):264-74. DOI: <http://doi.org/10.5694/mja2.52227>
14. Bhalla D, Manchanda S, Vyas S. Algorithmic Approach to Sonography of Adnexal Masses: An Evolving Paradigm. Curr Probl Diagn Radiol. 2021;50(5):703-15. DOI: <http://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.08.008>
15. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;58(1):148-168. DOI: <http://doi.org/10.1002/uog.23635>
16. Brincat MR, Mira AR, Lawrence A. Current and Emerging Strategies for Tubo-Ovarian Cancer Diagnostics. Diagnostics (Basel). 2023;13(21):3331. DOI: <http://doi.org/10.3390/diagnostics13213331>
17. Yoeli-Bik R, Lengyel E, Timor-Tritsch IE, Kurnit K, Puiu S, Longman RE, et al. The Ultrasonography Characteristics of Borderline ovarian Tumors Subtypes. J Ultrasound Med. 2025;44(11):2133-146. DOI: <http://doi.org/10.1002/jum.16756>
18. Nalini N, Kumar A, Sharma S, Singh B, Singh AV, Prakash J, et al. The Diagnostic Accuracy of Serum and Urine Human Epididymis Protein 4 (HE4) in Ovarian Cancer in 15,394 Subjects: An Updated Meta-Analysis. Cureus. 2022;14(10):e30457. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.30457>
19. Wang R, Li X, Li S, Fang S, Zhao C, Yang H, et al. Clinical value of O-RADS combined with serum CA125 and HE4 for the diagnosis of ovarian tumours. Acta Radiol. 2023;64(2):821-8. DOI: <http://doi.org/10.1177/02841851221087376>
20. Huang K, Xu S, Wang J, Ge L, Xu J, Jia X. Combined use of CA125, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio for the diagnosis of borderline and malignant epithelial ovarian tumors. J Ovarian Res. 2023;16(1):37. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13048-023-01106-4>
21. Drymiotou S, Theodorou E, Rallis KS, Nicolaides M, Sideris M. Molecular Biomarkers in Borderline Ovarian Tumors: Towards Personalized Treatment and Prognostic Assessment. Cancers (Basel). 2025;17(3):545. DOI: <http://doi.org/10.3390/cancers17030545>
22. Schweizer L, Kenny HA, Krishnan R, Kelliher L, Bilecz AJ, Heide J, et al. Spatial proteo-transcriptomic profiling reveals the molecular landscape of borderline ovarian tumors and their invasive progression. Cancer Cell. 2025;43(8):1495-511.e7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.06.004>
23. Molina-Pineda A, Jauregui-Salazar FO, Zamudio-Martínez AG, Vizcarra-Ramos S, García-Gómez J, González-Amézquita B, et al. Utility of a Multimodal Biomarker Panel and Serum Proapoptotic Activity to Refine Diagnosis of Ovarian Adnexal Masses. Diseases. 2025;13(10):342. DOI: <http://doi.org/10.3390/diseases13100342>
24. Kashif Z, Warriach SZ, Pasha MB, Ali SS, Rehman AU, Kashif A. The Histopathological Analysis of 122 Cases of Ovarian Lesions. Pakistan Journal of Medical & Health Sciences. 2021;15(6):1397-9. DOI: <https://doi.org/10.53350/pjmhs211561397>
25. Laothamatas I, Fang E, Lee J, Abbas SMH, Ding J, Kagen A, et al. Benign and Malignant Ovarian Teratomas: Multimodality Imaging Findings With Histopathologic Correlation. J Comput Assist Tomogr. 2023;47(6):882-9. DOI: <http://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001509>
26. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(2):191-226. DOI: <http://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>
27. Scaglione G, Travaglino A, Raffone A, Santoro A, Arciuolo D, Fulgione C, et al. Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumor and the risk of extraovarian localization of low-grade serous carcinoma ('invasive implants'): A systematic review and meta-analysis. Pathol Res Pract. 2024;264:155714. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155714>
28. Sahin E, Akgun H, Madendag Y, Kirlangic MM, Karakas E, Topaloglu N. Clinicopathological importance of survivin immunorexpression in reproductive age patients with serous borderline ovarian tumors. Cukurova Med J. 2021;46(4):1401-8. DOI: <http://doi.org/10.17826/cumj.976041>
29. Davenport C, Rai N, Sharma P, Deeks JJ, Berhane S, Mallett S, et al. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. Cochrane Database Syst Rev. 2022;7(7):CD011964. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011964.pub2>
30. Ivanova M, Myroshnychenko M, Khara G, Arseniev O, Olkhovsky V, Grygorian E, et al. Analysis of color properties of raster images of histological microspecimens: own research experience. Med. perspekt. 2022;27(1):9-15. DOI: <http://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254314>
31. Choi JH, Sohn GS, Chay DB, Cho HB, Kim JH. Preoperative serum levels of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen ratio can improve differentiation between mucinous ovarian carcinoma and other epithelial ovarian carcinomas. Obstet Gynecol Sci. 2018;61(3):344-51. DOI: <http://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.3.344>
32. Ekanayake CD, Munasinghe N, Kumarasinghe I, Rasnayake S. Elevated CA 125 level in a mucinous cystadenoma and a teratoma: a case report. J Med Case Rep. 2020;14(1):141. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13256-020-02458-x>
33. Mahadevappa A, Krishna SM, Vimala MG. Diagnostic and Prognostic Significance of Ki-67 Immunohistochemical Expression in Surface Epithelial Ovarian Carcinoma. J Clin Diagn Res. 2017;11(2):EC08-12. DOI: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24350.9381>
34. Sobczyńska-Rak A, Żylińska B, Nowicka B, Rak E, Rzepka T. Role and Mechanisms of Angiogenesis in Tumours. Biology (Basel). 2025;14(7):756. DOI: <http://doi.org/10.3390/biology14070756>
35. Sopo M, Anttila M, Muukkonen OT, Ylä-Herttua S, Kosma VM, Keski-Nisula L et al. Microvessels in Epithelial Ovarian Tumors: High Microvessel Density Is a Significant Feature of Malignant Ovarian Tumors. Anticancer Res. 2020;40(12):6923-31. DOI: <http://doi.org/10.21873/anticancer.14716>

36. Olea-Flores M, Juárez-Cruz JC, Zúñiga-Eulogio MD, Acosta E, García-Rodríguez E, Zacapala-Gomez AE, et al. New Actors Driving the Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: The Role of Leptin. *Biomolecules*. 2020;10(12):1676. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom10121676>
37. Assidi M, Yahya FM, Al-Zahrani MH, Elkhatib R, Zari A, Elaimi A, et al. Leptin Protein Expression and Promoter Methylation in Ovarian Cancer: A Strong Prognostic Value with Theranostic Promises. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12872. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms222312872>

ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ ТА ГРАНИЧНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКА У ПАЦІЄНТОК ІЗ ОЖИРІННЯМ

Зуб О. В., Лазуренко В. В., Мирошніченко М. С., Сафонов Р. А., Тertiшник Д. Ю.,

Лященко О. А., Ушатова Ю. О.

Резюме. Доброякісні пухлини яєчників (ДПЯ) – група захворювань, що характеризується порушеннями проліферації і диференціації клітин яєчників і, як наслідок, надмірним утворенням тканин, що призводить до формування пухлин. Це досить поширена патологія, їх частота постійно зростає і за останні 10–15 років збільшилася з 6–11% до 19–25% від усіх пухлин статевих органів та 75–80% від всіх пухлин яєчників. Гістологічне дослідження видалених ПЯ є «золотим стандартом» для остаточного підтвердження діагнозу і визначення типу пухлини (доброякісна, злоякісна або гранична (ГПЯ)). Воно також дозволяє оцінити ступінь диференціювання клітин і можливу агресивність процесу.

Мета дослідження – визначення гістопатологічних особливостей доброякісних та граничних пухлин яєчників у пацієнток із ожирінням.

Для досягнення мети виконано гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлин яєчників від 109 пацієнток, з яких 61 (55,96%) мали ожиріння. Серед 109 обстежених пацієнток ДПЯ мали 84 (77,1%) жінок, серед яких ожиріння мали 49 (58,3%); ГПЯ спостерігалися у 25 (22,9%) пацієнток, серед яких ожиріння виявили у 12 (48%). Серозні пухлини яєчників виявлені у 64 (58,7%) пацієнток, муцинозні – у 45 (41,3%). Серед ДПЯ виявлено 52 (47,7%) серозних ПЯ та 32 (29,4%) муцинозних; серед ГПЯ – 12 (11%) серозних та 13 (11,9%) муцинозних ПЯ.

Мікроскопічно серозні цистаденоми характеризувалися наявністю порожнин з щільною сполучнотканинною капсулою, внутрішня поверхня яких була вистелена епітеліальним шаром із наявністю призматичних війчастих клітин, світлих великих зернистих клітин, високих клітин з витягнутими ядрами, сплюснених клітин. При імуногістохімічному дослідженні відмічалася експресія моноклонального антитіла (МКАТ) до CA125 паренхіматозним компонентом цистаденом яєчників, виявлено експресію поліклонального антитіла (ПКАТ) до лептину.

Граничні серозні пухлини яєчників порівняно з ДПЯ характеризувалися зменшеним стромальним компонентом та збільшеним епітеліальним компонентом. У досліджуваних пухлинах візуалізувалися залози та складні ієрархічні деревоподібні розгалужені сосочки. Епітеліальний компонент граничних серозних пухлин яєчників характеризувався експресією МКАТ до CA125. Судини строми експресували МКАТ до CD34.

Муцинозні цистаденоми в обох групах характеризувалися наявністю залоз та кіст, що були вистелені призматичними, келихоподібними, війчастими клітинами, а також клітинами типу ентерохромафіноцитів. При імуногістохімічному дослідженні епітеліальний компонент цистаденом у групі пацієнток без ожиріння не експресував МКАТ до CA125, однак у 3 жінок з ожирінням відмічалася вогнищева слабо виражена експресія досліджуваного МКАТ.

У муцинозних граничних пухлинах яєчників епітелій, що вистилав різні за розміром порожнини, утворював де-не-де папілярні розростання зі сполучнотканинною основою. Епітелій у жінок з ожирінням характеризувався підвищеною проліферативною та мітотичною активністю, стратифікацією, наявністю декількох шарів, вогнищевими помірними ознаками ядерного та клітинного атипізму. Ознак інвазивного росту в оточуючій тканині не було виявлено. При імуногістохімічному дослідженні ендотелію судин строми муцинозної цистаденоми яєчників експресували МКАТ до CD34. В муцинозних цистаденомах яєчників імуногістохімічна реакція з ПКАТ до лептину була позитивною в групі жінок з ожирінням та негативною в групі жінок з нормальною вагою.

Отже, відмінними рисами досліджуваної пухлини у пацієнток з ожирінням в паренхіматозному компоненті були виражені проліферативні процеси в епітелії з формуванням сосочкових утворень, більша ступінь клітинної та ядерної атипії, мітотичної активності, експресії МКАТ до CA125 та ПКАТ до лептину; в стромальному компоненті підвищений вміст судин, виражена запальна поліморфна клітинна інфільтрація та ступінь експресії ПКАТ до лептину.

Ключові слова: доброякісні пухлини яєчника, граничні пухлини яєчника, ожиріння, гістологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження.

CHARACTERISTICS OF BENIGN AND BORDERLINE OVARIAN TUMORS IN PATIENTS WITH OBESITY

Zub O. V., Lazurenko V. V., Myroshnychenko M. S., Safonov R. A., Tertyshnyk D. Yu.,

Liashchenko O. A., Ushatova Y. O.

Abstract. Benign ovarian tumors (benign OTs) are a group of diseases characterized by impaired proliferation and differentiation of ovarian cells and, consequently, excessive tissue growth leading to tumor formation. They are a relatively common pathology, with their incidence steadily increasing over the past 10–15 years from 6–11% to 19–25% of all genital tumors and accounting for 75–80% of all ovarian tumors. Histological examination of resected ovarian tumors (OTs) is the “gold standard” for definitive confirmation of the diagnosis and determination of tumor type (benign, malignant, or borderline ovarian tumor [BOT]). It also allows assessment of the degree of cellular differentiation and the potential aggressiveness of the pathological process.

The aim of the study was to determine the histopathological characteristics of benign and borderline ovarian tumors in patients with obesity.

To achieve this aim, histological and immunohistochemical examinations of ovarian tumors obtained from 109 patients were performed, of whom 61 (55.96%) had obesity. Among the 109 patients examined, benign OTs were diagnosed in 84 (77.1%), including 49 (58.3%) patients with obesity; BOTs were observed in 25 (22.9%) patients, including 12 (48%) with obesity. Serous ovarian tumors were identified in 64 (58.7%) patients and mucinous tumors in 45 (41.3%). Among benign OTs, 52 (47.7%) were serous and 32 (29.4%) were mucinous; among BOTs, 12 (11%) were serous and 13 (11.9%) were mucinous OTs.

Microscopically, serous cystadenomas were characterized by the presence of cavities surrounded by a dense connective tissue capsule, the inner surface of which was lined by an epithelial layer composed of columnar ciliated cells, large clear granular cells, tall cells with elongated nuclei, and flattened cells. Immunohistochemical examination demonstrated expression of monoclonal antibodies (mAbs) against CA125 in the parenchymal component of ovarian cystadenomas, as well as expression of polyclonal antibodies (pAbs) against leptin.

Compared with benign OTs, serous BOTs were characterized by a reduced stromal component and an increased epithelial component. Glands and complex hierarchical, tree-like branching papillae were visualized within the examined tumors. The epithelial component of serous BOTs demonstrated expression of mAbs against CA125. Stromal vessels showed expression of mAbs against CD34.

Mucinous cystadenomas in both groups were characterized by the presence of glands and cysts lined with columnar, goblet, and ciliated cells, as well as enterochromaffin-like cells. Immunohistochemical examination showed that the epithelial component of cystadenomas in patients without obesity did not demonstrate expression of mAbs against CA125; however, focal weak expression of the investigated mAb was observed in three patients with obesity.

In mucinous BOTs, the epithelium lining cavities of various sizes occasionally formed papillary projections with connective tissue cores. In patients with obesity, the epithelium was characterized by increased proliferative and mitotic activity, stratification with the formation of multiple cell layers, and focal moderate signs of nuclear and cellular atypia. No evidence of invasive growth into the surrounding tissues was identified. Immunohistochemical examination showed that endothelial cells of stromal vessels in ovarian mucinous cystadenomas expressed mAbs against CD34. In ovarian mucinous cystadenomas, the immunohistochemical reaction with pAbs against leptin was positive in patients with obesity and negative in patients with normal body weight.

Thus, the distinctive features of the tumors examined in patients with obesity included pronounced proliferative activity of the epithelium with the formation of papillary structures, a greater degree of cellular and nuclear atypia, increased mitotic activity, and expression of mAbs against CA125 and pAbs against leptin in the parenchymal component. The stromal component was characterized by increased vascularity, pronounced polymorphous inflammatory cell infiltration, and a higher degree of pAb expression against leptin.

Key words: benign ovarian tumors, borderline ovarian tumors, obesity, histological examination, immunohistochemical examination.

ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Zub O. V.: <http://orcid.org/0000-0001-6142-5633> ^{ABF}

Lazurenko V. V.: <http://orcid.org/0000-0002-7300-4868> ^{ADEF}

Myroshnychenko M. S.: <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374> ^{ABDF}

Safonov R. A.: <https://orcid.org/0000-0002-3876-44> ^{ABC}

Tertyshnyk D. Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-3942-1016> ^{BC}

Liashchenko O. A.: <http://orcid.org/0000-0001-7118-9961> ^{BC}

Ushatova Y. O.: <http://orcid.org/0009-0005-2390-1279> ^{BC}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Лазуренко Вікторія Валентинівна
Харківський національний медичний університет
Україна, 61002, м. Харків, пр. Науки 4
Тел.: +380505823350
E-mail: vlazur13@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, **В** – збір та аналіз даних, **С** – відповідальність за статичний аналіз, **Д** – написання статті, **Е** – критичний огляд, **Ф** – остаточне затвердження статті.

Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Стаття надійшла 04.05.2026 року
Стаття прийнята до друку 18.08.2026 року
Опубліковано 29.09.2026 року