

Экспериментальная оценка эффективности низкомолекулярного хитозана на модели гиперплазии эндометрия

А. В. Троицкий¹ 

Т. Н. Быстрова²

К. А. Рожкова³

Н. Н. Мамонтова⁴

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, pharm2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9407-5377>

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, tanibi1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2719-6328>

³ Инновационные технологии здоровья, Новосибирск, Россия, Rozhkovak2607@gmail.com

⁴ Инновационные технологии здоровья, Новосибирск, Россия, 3340035@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время наблюдается резкий рост гинекологических заболеваний с патофизиологическими элементами дисплазии соединительной ткани и пролиферативных процессов в матке. В этом аспекте гиперплазия эндометрия занимает лидирующие позиции и наблюдается не только в период постменопаузы: для этого патологического процесса наблюдается весьма негативная тенденция к омоложению. Клиническое значение гиперплазии эндометрия заключается в связанном с ним риске прогрессирования рака эндометрия, а атипичные формы гиперплазии эндометрия рассматриваются как предраковые состояния. Частота и сроки малигнизации гиперплазии эндометрия достаточно вариабельны. Одни авторы считают, что частота онкотрансформации эндометрия колеблется в пределах от 25% до 50%, другие — до 80%.

Цель работы. Оценить лечебно-профилактическое действие низкомолекулярного хитозана на модели гиперплазии эндометрия у мышей, индуцированной гиперэстрогемией.

Материалы и методы. 20 аутобредных нелинейных лабораторных ICR (CD-1) мышей (самок) со средней массой тела 20–22 г разделили на 2 группы по 10 животных в каждой. Гиперплазию эндометрия моделировали подкожным введением 0,1 мл 2%-го масляного раствора синестрола, 2 раза в неделю в течение двух недель. Животные опытной группы в качестве питья получали в течение всего эксперимента 0,05%-й водный раствор низкомолекулярного хитозана, а животные контрольной группы — питьевую воду. После выведения животных из эксперимента под эфирным наркозом печень и матку фиксировали в 10%-м растворе формалина и подвергали стандартной спиртовой гистологической проводке. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по обычной методике. Высоту эпителия измеряли в микрометрах на поперечном срезе матки. Количество клеток в жировой дистрофии рассчитывали в процентах на 1 мм². Стекла со срезами сканировали на гистопатологическом сканере микропрепаратов KF-PRO-005 (Konfoong Biotech International Co., Ltd). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. Как видно из полученных результатов, низкомолекулярный хитозан обладает выраженным лечебно-профилактическим действием при гиперплазии эндометрия, которое проявляется снижением не только показателей гиперплазии эндометрия, но и объемной плотности гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии.

Заключение. Полученные результаты объективно доказывают, что пероральное введение низкомолекулярного хитозана эффективно воздействует на все звенья этиопатогенеза гиперплазии эндометрия и может быть рекомендовано не только для профилактики этого заболевания, но и для предупреждения малигнизации гиперплазии эндометрия и профилактики онкологических заболеваний матки.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, низкомолекулярный хитозан, жировая дистрофия печени, гиперэстрогемия, профилактика рака матки

Для цитирования: Троицкий А. В., Быстрова Т. Н., Рожкова К. А., Мамонтова Н. Н. Экспериментальная оценка эффективности низкомолекулярного хитозана на модели гиперплазии эндометрия. Лечащий Врач. 2026; 6 (29): 16–20. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.6.002>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Experimental evaluation of the effectiveness of low molecular weight chitosan on a model of endometrial hyperplasia

Aleksander V. Troitskii¹ ✉Tatyana N. Bystrova²Kristina A. Rozhkova³Natalya N. Mamontova⁴

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia, pharm2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9407-5377>

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia, tanibi1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2719-6328>

³ Innovative Technologies of Health, Novosibirsk, Russia, Rozhkovak2607@gmail.com

⁴ Innovative Technologies of Health, Novosibirsk, Russia, 3340035@mail.ru

Abstract

Background. Currently, there is a sharp increase in gynecological diseases with pathophysiological elements of connective tissue dysplasia and proliferative processes in the uterus. In this aspect, endometrial hyperplasia occupies a leading position and is observed not only during postmenopause, but also for this pathological process there is a very negative tendency towards rejuvenation. The clinical significance of endometrial hyperplasia lies in the associated risk of endometrial cancer progression, and "atypical" forms of endometrial hyperplasia are considered as precancerous lesions. The frequency and timing of malignancy of endometrial hyperplasia are quite variable. Some authors believe that the frequency of oncotransformation of the endometrium ranges from 25 to 50%, others — up to 80%.

Objective. The purpose of the work was to evaluate the therapeutic and prophylactic effect of low molecular weight chitosan on a model of endometrial hyperplasia in mice induced by hyperestrogenemia.

Materials and methods. 20 outbred nonlinear laboratory ICR (CD-1) mice (female) with an average body weight of 20–22 g, they were divided into 2 groups of 10 animals in each group. Endometrial hyperplasia was modeled by subcutaneous injection of 0.1 ml of 2% synestrol oil solution, 2 times a week for 2 weeks. The animals of the experimental group received a 0.05% aqueous solution of low molecular weight chitosan as a drink throughout the experiment, and the animals of the control group received drinking water. After removing the animals from the experiment under ether anesthesia, the liver and uterus were fixed in a 10% formalin solution and subjected to standard alcohol histological wiring. The sections were stained with hematoxylin and eosin according to the usual procedure. The height of the epithelium was measured in micrometers on a cross-section of the uterus. The number of cells in adipose dystrophy was calculated as a percentage per 1 mm². The glass sections were scanned on a histopathological micropreparation scanner KF-PRO-005 (Konfoong Biotech International Co., Ltd). Statistical processing of the results was carried out using the Statistica10.0 program.

Results. As can be seen from the results obtained, low molecular weight chitosan has a pronounced therapeutic and prophylactic effect in endometrial hyperplasia. It manifests itself not only at the level of a decrease in endometrial hyperplasia, but also at the level of liver damage in a decrease in the volume density of hepatocytes in a state of fatty degeneration.

Conclusion. The results obtained objectively prove that oral administration of low molecular weight chitosan effectively affects all links in the etiopathogenesis of endometrial hyperplasia and can be recommended for the prevention of not only this disease, but also for the prevention of malignancy of endometrial hyperplasia and the prevention of uterine cancer.

Keywords: endometrial hyperplasia, low molecular weight chitosan, fatty liver, hyperestrogenemia, prevention of uterine cancer

For citation: Troitskii A. V., Bystrova T. N., Rozhkova K. A., Mamontova N. N. Experimental evaluation of the effectiveness of low molecular weight chitosan on a model of endometrial hyperplasia. *Lechaschi Vrach.* 2026; 6 (29): 16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.6.002>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время наблюдается резкий рост гинекологических заболеваний с патофизиологическими элементами дисплазии соединительной ткани и пролиферативных процессов в матке. В этом аспекте гиперплазия эндометрия (ГЭ) как патология матки, представляющая собой спектр морфологических изменений эндометрия, занимает лидирующие позиции и наблюдается не только в период постменопаузы: этот патологический процесс имеет весьма негативную тенденцию к омоложению, все чаще встречаясь у женщин репродуктивного возраста.

ГЭ преимущественно характеризуется увеличением отношения эндометриальных желез к строме по сравнению с нормальным пролиферирующим эндометрием. Клиническое значение ГЭ заключается в связанном с ней риске прогрес-

сирования рака эндометрия, а атипичные формы ГЭ рассматриваются как предраковые поражения. Частота и сроки малигнизации ГЭ достаточно вариабельны. Одни авторы считают, что частота онкотрансформации эндометрия колеблется в пределах от 25% до 50%, другие — до 80% [1].

Эстрогены — основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона прогрессирует в железистую гиперплазию. В связи с этим гиперэстрогения является основным этиопатогенетическим фактором развития ГЭ, при этом она может быть вызвана как эндогенным гормональным дисбалансом, так и введением лекарственных препаратов, например, тамоксифена [2, 3]. Однако морфогенез ГЭ, особенно в контексте малигнизации, до конца не изучен, что особенно

важно для поиска эффективных фармакологических средств профилактики и лечения этого заболевания [4-7].

Факторы риска развития ГЭ весьма многообразны, наиболее значимыми из них являются ожирение и связанное с ним избыточное образование эстрогенов из андрогенов в жировой ткани, наследственность и генетические мутации, затянувшийся период менопаузального перехода, хроническая ановуляция, сахарный диабет (СД) 2-го типа и заболевания печени. Особенно значимый вклад в гормональный дисбаланс с гиперэстрогемией вносят заболевания печени, так как именно в этом органе происходит биотрансформация эстрогенов до неактивных метаболитов. При этом ожирение на фоне метаболического синдрома (МС) и СД 2-го типа могут быть отнесены к важной коморбидной патологии, способствующей развитию хронической гиперэстрогемии и ГЭ. Коррекция этих патологических процессов, например, при использовании широко распространенного гипогликемического средства метформина, является перспективным направлением профилактики ГЭ [8, 9].

Целью данной работы было оценить лечебно-профилактическое действие низкомолекулярного хитозана на модели ГЭ у мышей, индуцированной гиперэстрогемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

20 аутобредных нелинейных лабораторных ICR (CD-1) мышей (самок) со средней массой тела 20-22 г разделили на 2 группы по 10 животных в каждой. ГЭ моделировали подкожным введением 0,1 мл 2%-го масляного раствора синестрола, 2 раза в неделю в течение двух недель. Животные опытной группы в качестве питья получали в течение всего эксперимента 0,05%-й водный раствор низкомолекулярного хитозана, а животные контрольной группы – питьевую воду. Через 2 дня после четвертого введения синестрола всех животных подвергали эвтаназии передозировкой диэтилового эфира.

После выведения животных из эксперимента под эфирным наркозом печень и матку фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина и подвергали стандартной спиртовой гистологической проводке. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по обычной методике. Высоту эпителия измеряли в микрометрах на поперечном срезе матки. Количество клеток в жировой дистрофии рассчитывали в процентах на 1 мм². Стекла со срезами сканировали на гистопатологическом сканере микропрепаратов KF-PRO-005 (Konfoong Biotech International Co., Ltd).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для множественных сравнений применяли критерий Краскела – Уоллиса, затем при парных сравнениях критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка. Уровень статистической значимости p принимали равным 0,05. Для исследования взаимосвязи между параметрами был выполнен корреляционный анализ с использованием программы Statistica 10.0 и коэффициента Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждения органов в обеих группах были сходными, однако в опытной группе, где применялся низкомолекулярный хитозан, они были менее выраженными.

Печень

Печень животных в обеих группах увеличена в размерах, имеет округлые края (в норме острые) и бледный, желтовато-коричневый цвет. При микроскопии на малом увеличении ($\times 100$) определяется диффузное нарушение нормальной архитектоники вследствие выраженной вакуолизации гепатоцитов. Дольчато-балочное строение печени стерто.

Наблюдается смешанный стеатоз с преобладанием крупнокапельного (макроевезикулярного). Макроевезикулярный стеатоз характеризуется крупными, четко очерченными оптически пустыми вакуолями, которые занимают почти всю цитоплазму и смещают ядро на периферию клетки (гепатоциты приобретают вид перстневидных клеток). Эти вакуоли соответствуют скоплениям липидов, растворенных в процессе гистологической проводки. Микроэвезикулярный стеатоз встречается реже, преимущественно в зонах, где макроевезикулярный стеатоз выражен меньше. Цитоплазма таких гепатоцитов имеет пенистый мелкоячеистый вид. Ядро обычно сохраняет центральное расположение.

Преимущественно поражаются гепатоциты перивенулярной зоны вокруг центральных вен. В перипортальных зонах могут встречаться небольшие группы менее измененных гепатоцитов, что особенно характерно для субтотального, а не тотального поражения. Среди гепатоцитов с жировой инфильтрацией обнаруживаются отдельные баллонные гепатоциты. Это значительно увеличенные в размерах клетки (в 2-3 раза) с просветленной, оптически пустой или зернистой цитоплазмой. Их контуры нечеткие. Этот признак указывает на повреждение промежуточных филаментов цитоскелета и является маркером перехода от простого стеатоза к стеатогепатиту (рис. 1 и 2).

Просветы синусоидов сдавлены увеличенными в объеме гепатоцитами, из-за чего они визуализируются плохо. Воспалительная инфильтрация минимальна. Могут определяться единичные очаги, состоящие из лимфоцитов и макрофагов (купферовских клеток) в дольках, однако это не является доминирующим признаком на стадии субтотального гепатоза.

Эндометрий

Матки животных в группе контроля были немного утолщены и расширены. У животных обеих групп доля площади, занятой железами, значительно возросла, наблюдался значительный прирост железистого компонента. Однако в опытной группе с применением низкомолекулярного хитозана эти изменения были менее выражены. Железы расположены скученно, с неравномерной плотностью. В некоторых полях зрения можно увидеть картину «спина к спине», когда железы расположены вплотную друг к другу, а прослойки стромы между ними практически исчезают. Многие железы становятся кистозно-расширенными, с крупными полостями, выстланными уплощенным эпителием. Эпителий формирует складки и мелкие сосочковые выросты, вдающиеся в просвет железы. Значительно увеличивается высота покровного эпителия и эпителия желез (рис. 3 и 4).

Ядра клеток перестают располагаться в один ряд на базальном уровне, их расположение становится многослойным и беспорядочным. Это создает картину ложной многорядно-

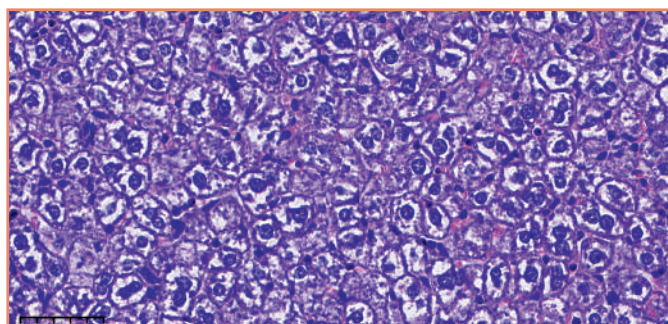


Рис. 1. Увеличение $\times 200$. Печень. Группа контроля. Большое количество гепатоцитов с просветленной цитоплазмой в состоянии жировой дистрофии [предоставлено авторами] / Liver, control group. Hepatocytes with clear cytoplasm exhibiting macrovesicular steatosis. H&E stain, magnification $\times 200$ [provided by the authors]

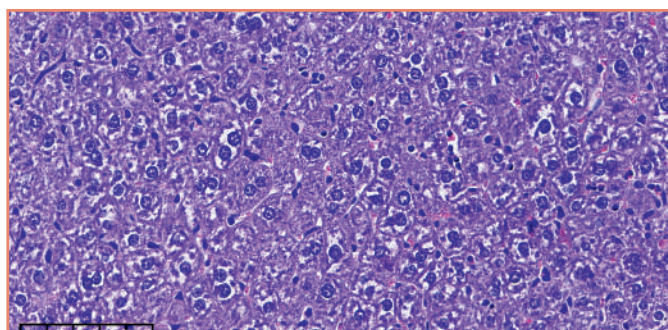


Рис. 2. Увеличение $\times 200$. Печень. Опытная группа. Меньшее количество гепатоцитов с просветленной цитоплазмой в состоянии жировой дистрофии [предоставлено авторами] / Liver, experimental group. Limited number of hepatocytes with clear cytoplasm exhibiting macrovesicular steatosis. H&E stain, magnification $\times 200$ [provided by the authors]

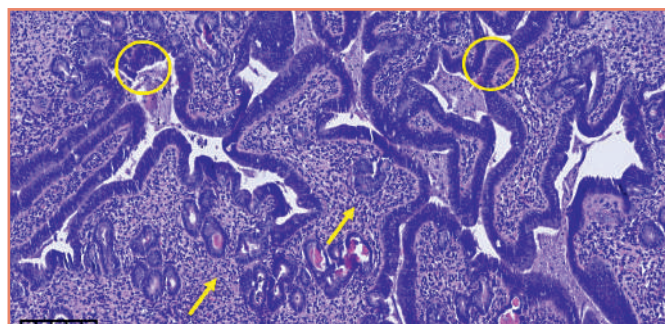


Рис. 3. Увеличение $\times 100$. Эндометрий. Группа контроля. Большое количество пышных, с высоким эпителием желез, лежащих «спина к спине» (окружность). Отечная строма (стрелка) [предоставлено авторами] / Endometrium, control group. Numerous back-to-back glands with outpouchings lined by columnar epithelium (circle). Edematous stroma (arrow). H&E stain, magnification $\times 100$ [provided by the authors]

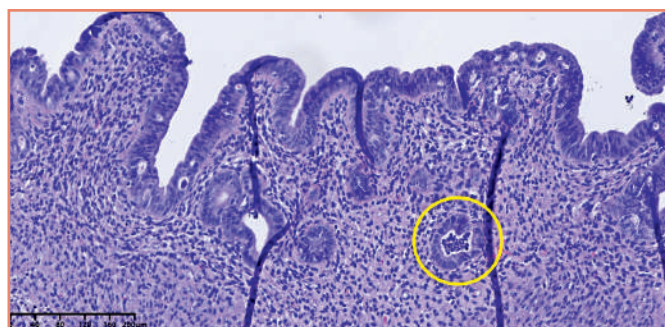


Рис. 4. Увеличение $\times 100$. Эндометрий. Опытная группа. Более тонкий слой эндометрия по сравнению с группой контроля, меньшее количество желез (окружность) [предоставлено авторами] / Endometrium, experimental group. Thinner endometrial layer compared to the control group, fewer glands (circle). H&E stain, magnification $\times 100$ [provided by the authors]

сти эпителия. В поле зрения заметно увеличено количество фигур митоза. Одновременно с этим в ткани определяются множественные апоптозы.

В строме наблюдаются выраженный отек и очаговая лимфоидная инфильтрация.

Как видно из полученных результатов, низкомолекулярный хитозан обладает выраженным лечебно-профилактическим действием при ГЭ (таблица). При этом следует особо отметить, что подобный лечебно-профилактический эффект наблюдается в остром эксперименте при введении сверхвысоких доз синтетического эстрогена. Он прояв-

ляется в снижении не только показателей ГЭ, но и объемной плотности гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии. Полученные результаты объективно доказывают, что пероральное введение низкомолекулярного хитозана эффективно воздействует на все звенья этиопатогенеза ГЭ и может быть рекомендовано для профилактики не только этого заболевания, но также для предупреждения малигнизации ГЭ и профилактики онкологических заболеваний матки.

Таблица. Результаты морфометрического анализа для оценки лечебно-профилактического действия низкомолекулярного хитозана на модели ГЭ у мышей [таблица составлена авторами] / Morphometric analysis of the therapeutic and prophylactic effects of low-molecular-weight chitosan in an endometrial hyperplasia mouse model [table compiled by the authors]

Показатель	Контроль	Опыт
Объемная плотность гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии	93,87 $\pm$ 0,39	80,45 $\pm$ 0,59
Высота эндометрия	20,44 $\pm$ 0,47	15,56 $\pm$ 0,33
Плотность желез на поперечном срезе рога матки	25,58 $\pm$ 0,55	17,50 $\pm$ 0,44

Выводы

Низкомолекулярный хитозан при пероральном введении эффективно профилактирует ГЭ и повреждения печени, вызванные гиперэстрогемией. Низкомолекулярный хитозан при пероральном введении может быть эффективным средством профилактики гормонозависимых пролиферативных заболеваний матки, включая профилактику онкологических заболеваний. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Sanderson P. A., Critchley H. O., Williams A. R., Arends M. J., Saunders P. T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Humereproductionupdate*. 2017; 2 (23): 232-254. DOI: 10.1093/humup/dmww042.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. «Гиперплазия эндометрия». 35 с.
Ministry of Health of the Russian Federation. (2021). Clinical guidelines (treatment protocol): Endometrial hyperplasia. 35 p. (In Russ.)
3. Nees L. K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C. B., Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2022; 2 (306): 407-421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5.
4. Ордианц И. М., Куулар А. А., Ямурзина А. А., Новгин Д. С. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5 (1): 57-63.
Ordians I. M., Kuular A. A., Yamurzina A. A., Novginov D. S. Predicting the risk of malignisation of endometrial hyperplasia in reproductive age. *Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 5 (1): 57-63. (In Russ.)
5. Протасова А. Э., Солнцева И. А., Цыпурдеева А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б., Юренина С. В., Якушевская О. В. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018; 67 (6): 69-78.
Protasova A. E., Solntseva I. A., Tsypurdeeva A. A., Semiglazova T. Yu., Stenina M. B., Yureneva S. V., Yakushevskaya O. V. Substantiated approaches to the diagnosis and treatment of tamoxifen-induced endometrial conditions in patients with breast cancer. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2018; 67 (6): 69-78. (In Russ.)
6. Su D., Li L., Zhong M., Xia Y. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*. 2021; 10 (10): 10840-10848. DOI: 10.21037/apm-21-2516.
7. Vinklerová P., Felsinger M., Frydová S., Ovesná P., Hausnerová J., Weinberger V. Is the finding of endometrial hyperplasia or corporal polyp an mandatory indication for biopsy? *Ceskagynecologie*. 2020; 2 (85): 84-93. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527101/>.

8. Vinklerová P., Ovesná P., Bednaříková M., Minář L., Felsinger M., Hausnerová J., Weinberger V. Does an Endometrial Cancer Diagnosis among Asymptomatic Patients Improve Prognosis? *Cancers*. 2021; 1 (14): 115. DOI: 10.3390/cancers14010115.
9. Hwang W. Y., Suh D. H., Kim K., No J. H., Kim Y. B. Aspiration biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagnosticpathology*. 2021; 1 (16): 7. DOI: 10.1186/s13000-020-01065-0.

Сведения об авторах:

Троицкий Александр Васильевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; pharm2008@yandex.ru

Быстрова Татьяна Николаевна, научный сотрудник лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Научно-исследовательского Института экспериментальной и клинической медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; tanibi1@rambler.ru

Рожкова Кристина Андреевна, научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «Иновационные технологии здоровья»; Россия, 630007, Новосибирск, ул. Фабричная, 55; Rozhkovak2607@gmail.com

Мамонтова Наталья Николаевна, научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «Иновационные технологии здоровья»; Россия, 630007, Новосибирск, ул. Фабричная, 55; 3340035@mail.ru

Information about the authors:

Aleksander V. Troitskii, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Biocompatible Nanoparticles, Nanomaterials and Targeted Delivery Facilities at the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russia; pharm2008@yandex.ru

Tatyana N. Bystrova, Researcher of the Laboratory of Biocompatible Nanoparticles, Nanomaterials, and Targeted Delivery Systems, Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russia; tanibi1@rambler.ru

Kristina A. Rozhkova, Researcher, Innovative Technologies of Health Limited Liability Company; 55 Fabrichnaya str., Novosibirsk, 630007, Russia; Rozhkovak2607@gmail.com

Natalya N. Mamontova, Researcher, Innovative Technologies of Health Limited Liability Company; 55 Fabrichnaya str., Novosibirsk, 630007, Russia; 3340035@mail.ru

Поступила/Received 20.04.2026

Поступила после рецензирования/Revised 25.05.2026

Принята в печать/Accepted 28.05.2026