УДК 612.621.31.+618.146+578.27+618.177

КІНДРАТІВ Е.О.
ДВНЗ «Івано-Франківський національний університет»

ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ ШИЙКИ МАТКИ ПРИ ЦЕРВІКАЛЬНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ, АСОЦІЙОВАНІЙ ІЗ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ

Резюме. *У статті наведені результати імуногістохімічного дослідження рецепторів естрогену та прогестерону шийки матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії (ЦІН), асоційованій із папіломавірусною інфекцією (ПВІ), у 157 жінок із розладами репродуктивної функції. Залежно від ступеня тяжкості ЦІН усі хворі розподілені на три групи: перша група — 62 пацієнтки з ЦІН легкого ступеня (ЦІН-I); друга група — 53 жінки з помірною ЦІН (ЦІН-II); третя група — 42 пацієнтки з тяжкою ЦІН (ЦІН-III).*

Як первинні використовували моноклональні антитіла до естрогенових (ER) (клон 6F11, Novocastra) та прогестеронових рецепторів (PgR) (клон 1A6, Novocastra).

При вивченні рецепторного статусу тканини шийки матки при ЦІН відзначаються суттєві зміни вираженості експресії рецепторів ER і PgR. Позитивна імуногістохімічна реакція щодо ідентифікації рецепторів естрогену виявляється у 29,9 % випадків, негативна реакція — у 70,1 %. Позитивна експресія PgR встановлена у 31,2 % жінок із ЦІН, негативна експресія — у 68,8 %. При ЦІН на тлі ПВІ відзначається перерозподіл експресії стероїдних рецепторів. Так, ER характеризується зниженням епітеліальної та появою стромальної позитивної реакції. Експресія PgR відрізняється появою позитивної епітеліальної ексцинції, при вираженій неспецифічній реакції у стромальному компоненті шийки матки. Оцінка гормонально-рецепторного апарату шийки матки показала значне зниження ($p < 0,05$) об'ємного вмісту ER (вдвічі) порівняно з PgR (в 1,3 раза). При ЦІН, асоційованій із ПВІ, відзначається вірогідне зниження співвідношення ER/PgR з найнижчим показником у групі пацієнток із ЦІН-III ($p < 0,05$). Отже, визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів при цервікальній неоплазії, асоційованій із ПВІ, у жінок із безпліддям може бути використано як додатковий критерій встановлення ступеня диспластичного процесу епітелію шийки матки.

Ключові слова: *стероїдні гормони, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи людини, безпліддя.*

Вступ

Необхідною умовою реалізації повноцінної репродуктивної функції жінки є адекватна реакція ендокринної системи [1, 6]. Циклічні зміни, що спостерігаються у статевому тракті жінки, залежать від рівня та переважання типу основних гормонів жіночого організму — естрогену та прогестерону. Ці зміни виражені різною мірою, що визначається функціональною спеціалізацією і рецепторним оснащенням епітелію, але відрізняються синхронністю та постійністю. Внутрішньоклітинна концентрація рецепторів до естрогенів (ER) і прогестеронів (PgR) сприяє здійсненню регуляції відношень між паренхімою та стромою шийки матки [2, 8].

Численні дослідження вказують на те, що злоякісні новоутворення жіночої репродуктивної системи у більшості випадків є гормонозалежними [4, 9]. Особливе місце в цьому процесі займають естрогени, що відіграють важливу роль у стимуляції клітинної проліферації в органах-мішенях [3, 7, 10].

Традиційно рак шийки матки вважається нечутливим до стероїдів, дослідження культури ракових клітин *in vitro* показали, що додавання естрогену підвищує клітинну проліферацію, яка, у свою чергу, інгібується прогестероном

Адреса для листування з автором:
Кіндратів Е.О.
E-mail: Kindrativ@mail.ru

© Кіндратів Е.О., 2014
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014
© Заславський О.Ю., 2014

[12]. У літературі існує також велика кількість суперечностей щодо експресії цих маркерів у нормі та при різних патологічних змінах шийки матки. За результатами деяких авторів, середній рівень експресії естрогенових рецепторів у клітинах багатошарового плоского епітелію незміненої шийки матки перебуває в межах від 13 до 100 % [13]. Щодо прогестеронових рецепторів, то суперечності авторів виявляються ще більше: показники експресії коливаються від 0 до 100 % [11, 14]. Не було знайдено статистично доведеної кореляції між рівнем рецепторів до стероїдних гормонів та фазою менструального циклу, менопаузою тощо [13]. Існує припущення, що розвиток папіломавірусної інфекції (ПВІ) залежить від рівня статевих гормонів [5]. Щодо рівня та варіанта експресії рецепторів до естрогену при патологічних змінах шийки матки у деяких дослідженнях було визначено зниження експресії ER при різних ступенях цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (ЦІН). Так, наприклад, при ЦІН-II спостерігалось зниження експресії ER, тоді як при ЦІН-III та інвазивних раках експресія рецепторів була негативною [15].

Матеріали та методи дослідження

Нами проведене комплексне клініко-морфологічне дослідження за участю 250 жінок із ЦІН при розладах репродуктивної функції. Діагностування ЦІН здійснювали з використанням класифікації пухлин Всесвітньої організації охорони здоров'я — «Патологія і генетика пухлин молочної залози і жіночих статевих органів», Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (1995) та Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ВООЗ № 13.

Залежно від ступеня тяжкості ЦІН усі жінки розподілені на три дослідні групи: перша група — 110 хворих із легким ступенем ЦІН (ЦІН-I); друга група — 86 пацієнток із ЦІН помірного ступеня (ЦІН-II); третя група — 54 хворі з ЦІН тяжкого ступеня (ЦІН-III). Середній вік жінок становив 29,4 ± 1,3 року. Від первинного безпліддя страждали 58,4 % жінок, від вторинного — 41,6 %. Серед причин первинного безпліддя переважав трубно-перитонеальний фактор (46,6 %), що виявлений у 68 жінок. Серед обстежених жінок трубно-перитонеальний фактор як первинний трапляється у 27,2 %, гормональне безпліддя діагностовано у 37 пацієнток (14,8 %), поєднані фактори спостерігалися у 24 випадках (9,6 %). У структурі вторинного безпліддя значно переважає трубний фактор (60,6 %), перитонеальне безпліддя спостерігається у 24,0 % пацієнток. При вторинному безплідді не спостерігали жінок із розладами репродуктивної функції, пов'язаними з ендометріозом, імунним генезом та з розладами неуточнених форм. У загальній кількості обстежених жінок вторинне трубне безпліддя становить 25,2 %, перитонеальне — 10,0 %, поєднане спостерігається у 3,6 % пацієнток.

Контрольну групу становили 30 жінок із розладами репродуктивної функції, у яких при гістологічному дослідженні цервікальних біоптатів не виявлено жодної патології шийки матки. Середній вік пацієнток контрольної групи становив 23,90 ± 0,82 року.

Усі пацієнтки були обстежені на предмет виявлення папіломавірусної інфекції. Для виявлення ПВІ як найбільш чутливий метод застосовувалась полімеразна ланцюгова реакція з гібридизаційно-флюоресцентною детекцією в реальному часі. Ідентифікували ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику (ВКР) 12 типів (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типів). Обрані типи мають високу онкогенну властивість щодо непластичної трансформації та розвитку карциноми шийки матки.

У 157 (62,8 %) жінок досліджуваних груп ідентифіковані ДНК ВПЛ ВКР. Встановлена присутність ДНК ВПЛ ВКР у 62 пацієнток (56,4 %) при ЦІН-I, у 53 (61,2 %) — при ЦІН-II та у 42 (77,7 %) — при ЦІН-III. Аналізуючи дані кількісного визначення ВПЛ, ми встановили три варіанти вірусного навантаження (копій Ig ВПЛ/10^5 клітин). У 52 жінок (33,1 %) виявлено ВПЛ із вірусним навантаженням < 3 копій Ig ВПЛ/10^5 клітин, 3–5 копій Ig ВПЛ/10^5 клітин встановлено у 65 пацієнток (41,4 %) та у 40 обстежених (25,5 %) виявлене вірусне навантаження > 5 копій Ig ВПЛ/10^5 клітин.

Критеріями включення в імуногістохімічне дослідження були: вік пацієнток від 19 до 40 років та наявність генітальної папіломавірусної інфекції.

У нашому дослідженні зрізи товщиною 4–6 мкм наносили на спеціальні адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus, потім депарафінізовували відповідно до прийнятих стандартів. У зв'язку з тим, що при фіксації у формаліні відбувається порушення структури антигенних детермінант, яке призводить до зниження їх імуногенності, необхідним етапом імуногістохімічного дослідження було проведення теплової індукції епітопного (антигенного) звороту (HIER — heat induction of epitope retrieval), у результаті якого відновлювались антигенні властивості тканини. Ми використовували нагрівання в цитратному буфері з pH = 6,0 в автоклаві (8 хвилин при температурі +121 °C) із симетричним розташуванням скелець у кюветі. Показник pH буферного розчину має важливе значення і для деяких антитіл може мати різні показники, наприклад 6,3 або 9,0. Крім того, повинні витримуватись параметри експозиції та температури демаскування, порушення яких може призвести до неповного відтворення антигенів або, навпаки, неспецифічного зв'язування антитіл, а також зморщування та відпадання зрізів.

Як первинні використовували моноклональні антитіла до естрогенових (клон 6F11, Novocastra) та прогестеронових рецепторів (клон 1A6, Novocastra). Для кожного маркера виконувалися контрольні дослідження з метою виключення хибнопозитивних або хибнонегативних результатів.

Важливими умовами специфічних та якісних імуногістохімічних реакцій є правильно підібраний титр антитіл, а також час і температура інкубації. Ми використовували інкубацію зрізів із первинними антитілами у вологих камерах при температурі 23–25 °C протягом 30 хвилин. Титр антитіл підбирався індивідуально для кожного маркера з використанням як розчинника спеціального розчину antibody diluent (Lab Vision).

Наступний етап імуногістохімічного дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (Lab Vision). Вторинні антитіла, що містили велику кількість молекул пероксидази хрону, наносили на зрізи та інкубували у вологих камерах протягом 30 хвилин із промиванням у ТРИС-буферному розчині

між кожним етапом протягом 10 хвилин. Ідентифікація реакції проводилась завдяки нанесенню хромогену (DAB (Lab Vision)) під контролем мікроскопа протягом від 20 секунд до 3 хвилин, із проявом у вигляді темно-коричневого забарвлення специфічних структур залежно від маркера (ядерна, цитоплазматична, мембранна реакція).

Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1–3 хвилин. Подальша дегідратація і включення в бальзам здійснювалися згідно з поширеними методиками. Клітини з позитивною експресією вивчали у 4–6 випадкових полях зору мікроскопа.

Після підрахунку 300 гістологічно ідентифікованих клітин обчислювали показники експресії за результатами всіх вивчених ділянок, враховуючи реакції в нормальних, а також диспластично змінених клітинах епітеліального шару. Експресія рецепторів стероїдних гормонів оцінювалась також у стромальному компоненті.

Ступінь інтенсивності визначали за загальноприйнятою шкалою: 0 — відсутність експресії; + — слабка експресія; ++ — помірна експресія; +++ — інтенсивна експресія.

Для оцінки експресії стероїдних рецепторів використовували таку шкалу: негативна реакція — 0–10 % позитивно забарвлених клітин; позитивна реакція — понад 10 % позитивно забарвлених клітин.

Вірогідність відмінностей порівнюваних величин визначалася за допомогою критерію Стьюдента (t). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакета Statistica 7. Відмінності вважали статистично вірогідними при рівні надійності 0,05 і вище.

Результати та їх обговорення

При імуногістохімічному дослідженні зразків незміненого епітелію шийки матки контрольної групи відзначається наявність рецепторів до естрогенів у клітинах базального та парабазального шарів. Відомо, що клітини цих шарів ектоцервікса мають мітотичну активність, що збільшується зі зростанням рівня естрогенів у крові.

При вивченні рецепторного статусу тканини шийки матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії відзначаються істотні зміни вираженості експресії рецепторів естрогену. Позитивна імуногістохімічна реакція щодо ідентифікації рецепторів естрогену виявляється у 29,9 % випадків, натомість негативна реакція — у 70,1 %. Такий розподіл пацієнток характерний і при дослідженні PgR. Позитивна експресія PgR встановлена у 31,2 % жінок із ЦІН, негативна експресія — у 68,8 %.

При ЦІН-I встановлено, що в 37,1 % випадків є позитивна експресія ER (> 10 %). Негативна експресія ER у даній групі дослідження відмічається у 62,9 % пацієнток (табл. 1). Позитивна прогестеронова реакція спостерігається в 66 випадках (42,03 %), негативна — у 91 пацієнтки, що становить 57,96 %.

Найвищий відсоток (81,8 %) із негативною експресією ER при ЦІН-I спостерігається при вірусному навантаженні > 5 копій Ig ВПЛ/10^5 (табл. 2). Позитивна експресія ER виявляється у 63,6 % у пацієнток із ВПЛ високого канцерогенного ризику > 3. Аналіз результатів дослідження експресії PgR щодо вірусного навантаження показав найвищий відсоток (59,1 %) спостережень при позитивній експресії у групі пацієнток із найнижчим показником копій ВПЛ. У групі з негативною експресією цього ж маркера найбільша кількість випадків виявляється при середньому значенні вірусного навантаження (86,2 %).

При ЦІН-II знижується кількість клітин із позитивною імуногістохімічною реакцією до рецепторів естрогену. Позитивна експресія ER виявляється у 28,3 % пацієнток. У 71,7 % пацієнток із помірною дисплазією відмічається негативна експресія, причому в переважній більшості (42,1 %) виявлено вірусне навантаження 3–5 копій Ig ВПЛ/10^5 клітин. Як і при ЦІН-I, при ЦІН-II позитивна ек-

Таблиця 1. Експресія стероїдних гормонів залежно від ступеня цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок із розладами репродуктивної функції (абс., %)

Групи дослідження	Експресія ER				Експресія PgR			
	< 10 %		> 10 %		< 10 %		> 10 %	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЦІН-I (n = 62)	39	62,9	23	37,1	42	67,7	20	32,3
ЦІН-II (n = 53)	38	71,7	15	28,3	34	64,2	19	35,8
ЦІН-III (n = 42)	33	78,5	9	21,4	15	35,7	27	64,3
Контроль (n = 15)	0	0,0	15	100,0	0	0,0	15	100,0

Таблиця 2. Експресія стероїдних гормонів покривного епітелію шийки матки залежно від вірусного навантаження при ЦІН-I

Копій Ig ВПЛ/10^5 клітин	Експресія ER				Експресія PgR			
	< 10 % (n = 39)		> 10 % (n = 23)		< 10 % (n = 42)		> 10 % (n = 20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
< 3 (n = 22)	8	36,4	14	63,6	9	40,9	13	59,1
3–5 (n = 29)	22	75,9	7	24,1	25	86,2	4	13,8
> 5 (n = 11)	9	81,8	2	18,2	8	72,7	3	27,3

Таблиця 3. Експресія естрогенових рецепторів покривного епітелію шийки матки залежно від вірусного навантаження при ЦІН-II

Копій Ig ВПЛ/10^5 клітин	Експресія ER				Експресія PgR			
	< 10 % (n = 38)		> 10 % (n = 15)		< 10 % (n = 34)		> 10 % (n = 19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
< 3 (n = 17)	10	26,3	7	46,7	8	47,1	9	52,9
3–5 (n = 21)	16	42,1	5	33,3	15	72,4	6	28,6
> 5 (n = 15)	12	31,6	3	20,0	11	73,3	4	26,7

Таблиця 4. Експресія естрогенових рецепторів покривного епітелію шийки матки залежно від вірусного навантаження при ЦІН-III

Копій Ig ВПЛ/10^5 клітин	Експресія ER				Експресія PgR			
	< 10 % (n = 33)		> 10 % (n = 9)		< 10 % (n = 15)		> 10 % (n = 27)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
< 3 (n = 13)	7	21,2	6	66,7	4	26,7	9	33,3
3–5 (n = 15)	12	36,4	3	33,3	5	33,3	10	37,04
> 5 (n = 14)	14	42,4	0	0,0	6	40,0	8	29,6

спресія виявляється у 46,7 % при мінімальному вірусному навантаженні. Експресія PgR відмічається як позитивна у 35,8 % жінок із ЦІН-II, як негативна — у 64,8 %.

Розподіл результатів експресії PgR стосовно навантаження ВПЛ ВКР показав певні особливості. Так, більша кількість жінок із ЦІН-II (52,9 %) характеризується позитивною експресією PgR та вірусним навантаженням < 3 копій Ig ВПЛ/10^5 клітин. Близькі за значенням показники характерні для середнього та високого вірусного навантаження і відповідно становлять 72,4 та 73,3 %.

Позитивна експресія PgR виявляється переважно у стромальному компоненті, у залозистому епітелії вогнищ ендоцервікозу, особливо в ділянках резервно-клітинної проліферації, а також у ділянках із завершеною плоскоклітинною метаплазією. Позитивна інтрануклеарна реакція відмічається в багатошаровому плоскому епітелії з наявністю морфологічних маркерів ПВІ: койлоцитарної атипії, двоядерних клітин, акантозу, гіпер- та/або паракератозу. Незважаючи на наявність епітеліальної реакції, інтенсивність реакції стромального компонента значно вища (+++).

Тенденція щодо зменшення кількості клітин із позитивною імуногістохімічною реакцією щодо ER характерна і для тяжкого ступеня неопластичного процесу. Негативна експресія ER відзначається у 78,5 % випадків, з яких у 42,4 % встановлені високі показники вірусного навантаження. Дещо різняться значення показників експресії PgR при ЦІН-III. Більша частка зразків шийки матки (64,3 %) характеризується позитивною експресією. З яких найвищий відсоток (37,04 %) відмічається у пацієнток із вірусним навантаженням 3–5 копій Ig ВПЛ/10^5 клітин. Вищий показник із негативною експресією відмічений у пацієнток із > 5 копій Ig ВПЛ/10^5 клітин і становить 40 % (табл. 4).

У всіх випадках досліджуваних груп при ЦІН на фоні ПВІ відзначається перерозподіл експресії стероїдних рецепторів. Так, ER характеризується зниженням епітеліальної та появою стромальної позитивної реакції, натомість експресія PGR відрізняється появою позитивної епітеліальної ексцинції, при вираженій неспецифічній реакції у стромальному компоненті шийки матки.

Оцінка компонентів гормонально-рецепторного апарату багатошарового плоского епітелію шийки матки показала значне зниження об'ємного вмісту рецепторів до естрогену (вдвічі), ніж до прогестерону (в 1,3 раза). При ЦІН, асоційованій із ПВІ, відзначається вірогідне зниження індексу ER/PGR з найнижчим показником у групі пацієнток із тяжкою дисплазією (табл. 5).

Оцінивши компоненти гормонально-рецепторного апарату слизової оболонки шийки матки, ми встановили такі типи експресі: ER+PgR+, ER+PgR-, ER–PgR+, ER–PgR–. Розподіл експресії стероїдних гормонів до ступеня тяжкості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії наведений у табл. 6.

Дослідження встановило позитивну експресію рецепторів естрогенів і прогестеронів практично у всіх зразках шийки матки контрольної групи. Для рецепторів естрогенів характерна епітеліальна локалізація, для рецепторів прогестерону — стромальна. З прогресуванням диспластичного процесу спостерігається перерозподіл стероїдних рецепторів.

Встановлено, що естрогени та їх метаболіти здатні активувати апоптоз інфікованих ВПЛ епітеліальних клітин шийки матки. Таким чином, зниження експресії рецепторів естрогенів із прогресією передракових змін цервікального епітелію, і тим більше поява рецепторнегативних ділянок, може ініціювати прогресування патологічних змін шийки матки [13, 14]. У нашому дослідженні при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії відмічається поява рецептор-негативних ділянок, особливо в місцях із морфологічними ознаками ПВІ. При зростанні ступеня диспластичного процесу відмічається поступове зниження виявлення ER-рецепторів із переважанням PgR-рецепторів у багатошаровому плоскому епітелії. Однак при розвитку дисплазії тяжкого ступеня рівень рецепторів до естрогенів

Таблиця 5. Вміст рецепторів стероїдних гормонів у шийці матки при ЦІН у жінок із розладами репродуктивної функції (в об.%)

Групи дослідження	Рецептори стероїдних гормонів		ER/PgR
	ER	PgR	
Контрольна	3,26 ± 0,31	5,49 ± 1,34	0,59
ЦІН-I	1,85 ± 0,35*	4,28 ± 0,47*	0,43*
ЦІН-II	1,87 ± 0,38*	4,32 ± 0,46*	0,41*
ЦІН-III	1,93 ± 0,14*	6,25 ± 0,36*	0,31*

Примітка: * — p < 0,05 — вірогідна різниця з показниками контрольної групи.

Таблиця 6. Експресія рецепторів стероїдних гормонів при ЦІН, асоційованій із ПВІ, у жінок із безпліддям

Групи дослідження	Частота експресії, %			
	ER+PgR+	ER+PgR–	ER–PgR+	ER–PgR–
Контроль, n = 15	60,0 ± 15,5	30,0 ± 14,5	10,0 ± 9,5	–
ЦІН-I, n = 62	48,1 ± 9,1	37,4 ± 8,9	10,3 ± 6,2	4,1 ± 2,3
ЦІН-II, n = 53	55,7 ± 8,9	29,7 ± 7,4	14,6 ± 5,2	4,8 ± 3,3
ЦІН-III, n = 42	29,3 ± 8,2	34,3 ± 8,7	21,8 ± 5,3	21,5 ± 5,5

знижується вдвічі при дещо підвищеному рівні рецепторів до прогестерону. Зниження рівня стероїдної рецепції при неопластичній трансформації шийки матки може свідчити про формування автономного «самопідтримуючого» росту за рахунок локально продукуючих факторів росту та цитокінів. Слід зазначити, що ВПЛ-індуковані ураження шийки матки тісно пов'язані з гіперестрогенемією, яка супроводжується конверсією Е2 в агресивний метаболіт 16а-ОНЕ1, який визначає пролонгований ефект Е2 та активує експресію гена Е7 ВПЛ, що, у свою чергу, ініціює механізми патологічної проліферації клітин та блокує фактори імунного захисту й визначає пухлинну трансформацію клітин [4]. При цьому зрозумілими є домінуючі ураження естрогенчутливої зони трансформації цервікального епітелію, де відзначається найбільш високий рівень експресії стероїдних гормонів.

Висновки

1. При ЦІН на тлі ПВІ відмічається перерозподіл експресії стероїдних рецепторів, так, ER характеризується зниженням епітеліальної та появою стромальної позитивної реакції, натомість експресія PgR відрізняється появою позитивної епітеліальної ексцинції при вираженій реакції у стромальному компоненті шийки матки.

2. Оцінка компонентів гормонально-рецепторного апарату багатошарового плоского епітелію шийки матки показало значне зниження ($p < 0,05$) об'ємного вмісту ER (вдвічі), ніж PgR (в 1,3 раза). При ЦІН, асоційованій із ПВІ, відмічається вірогідне зниження індексу ER/PgR з найнижчим показником у групі пацієнток із ЦІН-3 ($p < 0,05$).

3. Визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів при цервікальній неоплазії, асоційованій із ПВІ, у жінок із безпліддям може бути використано як додатковий критерій встановлення ступеня диспластичного процесу епітелію шийки матки.

Список літератури

1. *Гончаров Н.П. Гормональная функция половых и надпочечных желез человека в различные возрастные периоды / Н.П. Гончаров, Г.В. Кация // Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 19-22.*

2. *Григорян О.Р. Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях / О.Р. Григорян, Ж.А. Ужегова, Е.Н. Андреева // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 2. — С. 15-19.*

3. *Гриневич Ю.Я. Пухлинні маркери: вимоги до проведення аналізу, інтерпретація результатів їх визначення в онкологічній клініці / Ю.Я. Гриневич, Л.Г. Югрінова // Лабораторна діагностика. — 2004. — № 1. — С. 3-9.*

4. *Киселев В.И. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов / В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 3. — С. 55-62.*

5. *Потапов В.О. Стан рецепторного апарату епітелію шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, що застосовують оральну контрацепцію / В.О. Потапов, Т.Р. Стрельцова // Медичні перспективи. — 2007. — Т. 12, № 3. — С. 55-60.*

6. *Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. — К., 2003. — 199 с.*

7. *Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и фактора пролиферации (белка Ki 67) в эндометрии женщин с первичным и вторичным бесплодием / В.С. Бессмертная, К.Г. Серебренникова, М.В.Самойлов [и др.] // Материалы IV Международного конгресса «Актуальные вопросы вспомогательных репродуктивных технологий (проблемы и решения)». — М., 2007. — С. 10.*

8. *Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / А.Р. Котиков, А.Э. Али-Риза, А.Н. Смирнов [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — № 2. — С. 7-10.*

9. Marion T.W. Current and emerging biomarkers in breast cancer : prognosis and prediction / T. Weigel Marion, Dowsett Mitch // Endocrine-Related Cancer. — 2010. — Vol. 17. — P. 245-262.

10. Henderson B.E. Hormonal carcinogenesis / B.E. Henderson, H.S. Feigelson // Carcinogenesis. — 2000. — Vol. 21. — P. 427-433.

11. Evaluation of Fetal and Maternal Genetic Variation in the Progesterone Receptor Gene for Contributions to Preterm Birth / L. Ehn Nicole, E. Margaret Cooper, Orr Kristin [et al.] // Pediatr. Res. — 2007. — Vol. 62(5). — P. 630-635.

12. Elwood V.E. The Estrogen Receptor: A Model for Molecular Medicine / V.E. Elwood, V.J. Craig // Clinical Cancer Research. — 2003. — Vol. 9. — P. 1980-1989.

13. Estrogen and progesterone receptor, human papillomavirus, and DNA ploidy analysis in invasive carcinoma of the cervix in pregnancy / D. Robertson, D. Paslawski, M. Duggan [et al.] // Am. J. of Clinic. Pathol. — 1993. — Vol. 100. — P. 18-21.

14. Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia / F. Coelho, J. Prado, Sobrinho J. Pereira [et al.] // J. Med. Biol. Res. — 2004. — Vol. 37, № 1. — P. 83-88.

15. Ikeda K. Estrogen receptors and their downstream targets in cancer / K. Ikeda, S. Inoue // Arch. Histol. Cytol. — 2004. — Vol. 67, № 5. — P. 435-442.

16. Nancy L. Weigel Steroid Receptor Phosphorylation: A Key Modulator of Multiple Receptor Functions / L. Weigel Nancy, L. Moore Nicole // Mol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 21 (10). — P. 2311-2319.

Отримано 25.11.14

Киндратив Э.А.
ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный университет»

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Резюме. В статье приведены результаты иммуногистохимического исследования рецепторов эстрогена и прогестерона шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), ассоциированной с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), у 157 женщин с нарушением репродуктивной функции. В зависимости от степени тяжести ЦИН все больные и разделены на три группы: первая группа — 62 пациентки с ЦИН легкой степени (ЦИН-I); вторая группа — 53 женщины с умеренной ЦИН (ЦИН-II); третья группа — 42 пациентки с тяжелой ЦИН (ЦИН-III).

В качестве первичных использовали моноклональные антитела к эстрогеновым (ER) (клон 6F11, Novocastra) и прогестероновым рецепторам (PgR) (клон 1A6, Novocastra).

При изучении рецепторного статуса ткани шейки матки при ЦИН отмечаются существенные изменения выраженности экспрессии ER и PgR. Положительная иммуногистохимическая реакция относительно идентификации ER выявляется в 29,9 % случаев, негативная реакция — у 70,1 %. Позитивная экспрессия PgR установлена у 31,2 % женщин с ЦИН, негативная экспрессия — у 68,8 %. При ЦИН на фоне ПВИ отмечается перераспределение экспрессии стероидных рецепторов. Так, ER характеризуется снижением эпителиальной и появлением стромальной положительной реакции. Экспрессия PgR отличается положительной эпителиальной эксцинцией при выраженной реакции в стромальном компоненте шейки матки. Оценка гормонально-рецепторного аппарата шейки матки показала значительное снижение ($p < 0,05$) объемного содержания ER (в 2 раза) по сравнению с PgR (в 1,3 раза). При ЦИН, ассоциированной с ПВИ, отмечается достоверное снижение соотношения ER/PgR с самым низким показателем в группе пациенток с ЦИН-III ($p < 0,05$). Таким образом, экспрессия рецепторов стероидных гормонов при ЦИН, ассоциированной с ПВИ, у женщин с бесплодием может быть использована как дополнительный критерий определения степени тяжести диспластического процесса эпителия шейки матки.

Ключевые слова: стероидные гормоны, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, бесплодие.

Kindrativ E.O.
State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

EXPRESSION OF STEROID HORMONE RECEPTORS OF THE CERVIX IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN INFERTILE WOMEN

Summary. The article presents the results of immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors of the cervix in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with human papillomavirus infection (HPI) in 157 women with impaired reproductive function. Depending on CIN severity all cases were divided into three groups: the first group — 62 patients with mild CIN (CIN-I); the second group — 53 women with moderate CIN (CIN-II); the third group — 42 patients with severe CIN (CIN-III).

Monoclonal antibodies to estrogen (ER) (clone 6F11, Novocastra) and progesterone receptors (PgR) (clone 1A6, Novocastra) were used as primary ones.

When studying receptor status of cervical tissue in CIN, there are significant changes in the intensity of ER and PgR receptors expression. Immunohistochemical reaction in terms of identification of estrogen receptors is positive in 29.9 % of cases, negative — in 70.1 %. Positive PgR expression is set in 31.2 % of women with CIN, negative expression — in 68.8 %. In CIN and HPI, the redistribution of steroid receptors expression is marked, since ER is characterized by decrease of epithelial and appearance of stromal positive reaction. PgR expression differs by positive epithelial extinction with expressed nonspecific reaction in stromal component of the cervix. Estimation of hormone-receptor system of the cervix showed a significant decrease ($p < 0.05$) in ER volume content (twice) in comparison with PgR (1.3 times). In CIN associated with HPI, a significant decrease in ER/PgR ratio is noted, with the lowest parameter in the group of patients with CIN-III ($p < 0.05$). Therefore, detection of the expression of steroid hormone receptors in cervical neoplasia associated with HPI in infertile women can be used as an additional criterion for determining the degree of dysplastic process in cervical epithelium.

Key words: steroid hormones, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, infertility.