

## РОЛЬ ЕСТРОГЕНОВИХ І ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ АДЕНОМІОЗУ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІО В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Ситнікова В.О., Гончаренко Г.Ю.

*Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом, м. Одеса, Україна, ORCID ID: 0000-0002-2111-669X, ORCID ID: 0000-0003-3399-2910, e-mail: 270916gr@gmail.com*

**Резюме. Мета.** Встановлення ролі естрогенових (ER) і прогестеронових (PR) рецепторів у патогенезі аденоміозу (AM) у поєднанні з гіперплазією ендометрію (ГПЕ) у жінок в постменопаузі.

**Матеріали та методи.** Досліджено 18 випадків AM за наявності ГПЕ у жінок 51–70 років. Критерії відбору: діагноз AM і ГПЕ, постменопауза. Здійснено імуногістохімічне (ІГХ) дослідження ER і PR у- та ектопічного ендометріїв.

**Результати дослідження.** Епітелій ендометрію з ГПЕ мав виражену активність ER і помірну та виражену – PR. У стромі виявлено помірні та високі показники експресії ER і переважно високі – PR. Встановлено переважання експресії ER над PR у ендометрії з неатиповою ГПЕ. У жінок з атипичною спостерігалася переважно протилежна ситуація. У складових фокусів AM спостерігали у більшості пацієнток помірну активність PR. Епітелій вогнищ AM характеризувався зниженням експресії ER. У епітелії фокусів AM у більшості спостережень виявлено переважання PR над ER. Для клітин стромы AM характерний рівномірний розподіл кількості випадків за фенотиповими варіантами співвідношення ER і PR.

**Висновки.** Патогенетично важливі для AM і ГПЕ – позивні активності ER і PR. Рівень експресії ER і PR знижується по мірі прогресування ГПЕ. Позитивна експресія достатньої кількості ER і PR і співвідношення ER/PR < 1 у вогнищах AM грають ключову роль у патогенезі даної патології.

**Ключові слова:** аденоміоз, гіперплазія ендометрію, постменопауза, естрогенові і прогестеронові рецептори.

**Вступ.** За останній час спостерігається зростання поєднаної доброякісної патології жіночої репродуктивної системи, до якої належать міома матки, гіперплазія ендометрію (ГПЕ) й аденоміоз (AM) [11]. Частота співіснування лейоміоми матки і ГПЕ сягає 18,7-32,9 %, міоми матки і AM – 11-15 %, а подекуди і 50-85 % [4, 9, 11]. Висока вірогідність поєднання AM і ГПЕ – 16,2-90 % [4, 11]. Не виключена можливість «сусідства» AM і ендометріозу інших локалізацій, яка, за даними окремих джерел, зустрічається у 25,2 % жінок з AM [4, 9, 11].

Випадки поєднаної патології потребують більш ретельної діагностики та удосконалення комплексного підходу до лікування. У наукових працях багатьох авторів висвітлено окремі молекулярно-біологічні аспекти та етіопатологічні фактори існування AM і ГПЕ, але і досі не встановлено, які саме процеси перебігають на локальному рівні при зазначених станах [3, 5, 11].

**Обґрунтування дослідження.** Більшість дослідників надають перевагу вивченню ізольованої патології статевих систем [4, 5, 11]. Однак висока частота співіснування і наявності однакових клініко-морфологічних проявів даних захворювань свідчать про можливі спільні патогенетичні механізми їх розвитку та існування [6, 11]. Так, AM, будучи ектопією ендометріальної тканини, супроводжується гіперплазією стромальних і залозистих

клітин, що вказує на можливу коморбідність даної патології і ГПЕ [2, 9].

Переважно перебіг зазначених захворювань вивчають у жінок репродуктивного і пременопаузального віку, залишаючи поза увагою жінок періоду постменопаузи [5, 6, 8]. Можливо, дослідження поєднаних захворювань у постменопаузі дозволить детальніше встановити патогенетичні механізми розвитку та «сусідства» зазначених процесів.

**Мета дослідження.** Встановлення ролі естрогенових (ER) і прогестеронових (PR) рецепторів у патогенезі AM у поєднанні з ГПЕ у жінок в постменопаузі.

**Матеріали і методи.** Матеріалом для дослідження слугував операційний матеріал (видалені матки) від 18 пацієнток з діагнозом AM у поєднанні з гіперплазією ендометрію у віці від 51 до 70 років. Критеріями відбору були: морфологічно верифікований діагноз AM, постменопауза (відсутність менструації більше року) і наявність ГПЕ. Дослідження проводилося на базі патогістологічної лабораторії Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

Фрагменти матеріалу, що досліджували, фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 годин за температури 37°C. Імуногістохімічна (ІГХ) реакція проводилася з використанням моноклональних мишачих антитіл естроген-рецептор альфа (клон SP1) і прогестеронових антитіл (клон YR85). Фонове фарбування тканин здійснювали гематоксиліном Майєра.

Результати ІГХ реакцій оцінювали наступним чином: 0 – відсутність реакції; + - слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію і стромы; ++ - слабка або помірна реакція у великій кількості, або виражена реакція менш як у чверті поля зору; +++ - виражена реакція більш як у чверті поля зору [7].

Для створення діаграм використовували програмне забезпечення MS Office Excel 2010.

**Результати дослідження.** Результати ІГХ дослідження з естрогеновими маркерами для епітеліального компоненту еутопічного ендометрію з ГПЕ свідчать про виражену рецепторну активність у 11 з 18 жінок, помірну – у 6 і лише в 1 випадку виявлено слабку (рис. 1). PR залозистих клітин проявили помірну і виражену експресивну активність.

У стромальних клітинах ендометрію з ГПЕ спостерігали помірні і високі показники експресії ER у однаковій кількості пацієнток по 9 з 18, на відміну від PR, які мали переважно високі показники (у 15 з 18 випадків). Слабкий рівень або відсутність ІГХ реакції взагалі не виявлено в жодному випадку.

Для вогнищ ендометріюїдних гетеротопій характерною була не менш різноманітна картина результатів активності ER (рис. 1). Щодо прогестеронової активності рецепторного апарату фокусів AM, то у 12 з 18 пацієнток виявлено помірну ІГХ реакцію, а у 6 – виражену як у стромі, так і у залозах.

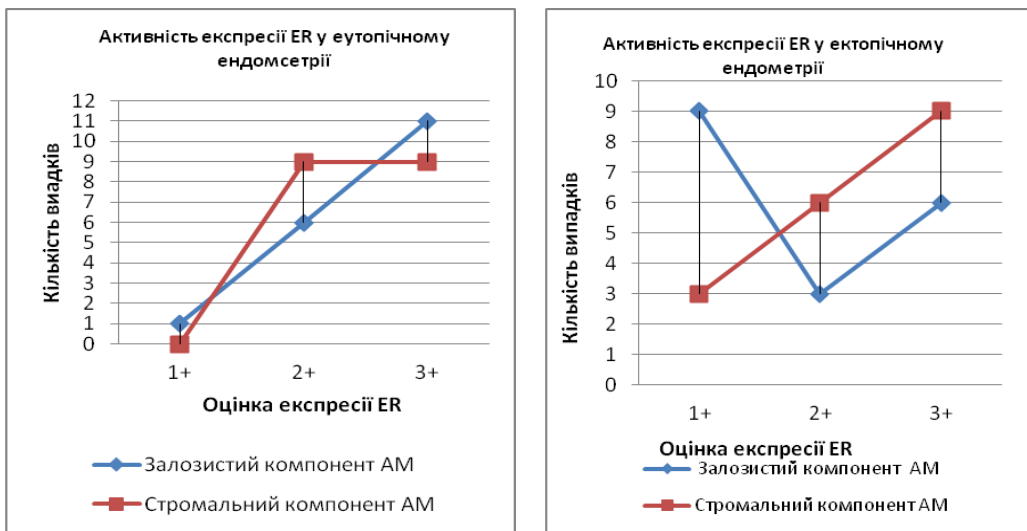


Рис. 1. Розподіл пацієнток за кількістю випадків відповідно до ступеню активності ER у еу- та ектопічному ендометрії

На основі отриманих результатів встановлено 3 варіанти співвідношення ER і PR: ER/PR < 1, ER/PR = 1, ER/PR > 1 (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення ER і PR в еу- і ектопічному ендометріях, n=18

Фенотиповий варіант	Еутопічний ендометрій		Ектопічний ендометрій	
	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	6	9	9	6
ER/PR = 1	5	6	3	6
ER/PR > 1	7	3	6	6

Аналіз співвідношення ER і PR у ендометрії з неатиповою ГПЕ показав перевагу експресивної активності ER над PR. У жінок з атиповою спостерігалася переважно протилежна ситуація.

Серед всіх досліджуваних випадків ГПЕ у 15 з 18 встановлено просту або комплексну форму ГПЕ без атипії, лише у 3 з 18 – комплексну атипичну форму ГПЕ. Суттєвих відмінностей у показниках активності рецепторного апарату складових стромі і залоз, як еу-, так і ектопічного ендометріїв між формами неатипової ГПЕ, не виявлено. Атипична форма ГПЕ характеризувалася переважно помірною і слабкою активністю еутопічного ендометрію ER на фоні помірної ІГХ реакції PR.

**Обговорення дослідження.** Наявність високих показників активності ER у складових ендометрію з ГПЕ підтверджує роль гіперестрогенемії у патогенезі даної патології. Проліферації ендометріальних клітин сприяє тривалий вплив естрогенів. Таких висновків дотримується більшість науковців [3, 5, 9, 10]. PR проявляти не меншу експресивну активність ніж ER у ендометрії з ГПЕ, а подекуди навіть і більшу. Перевагу ER над PR при неатиповій ГПЕ у своєму дослідженні встановили Туманський В. О. і Баударбекова М. М. (2009) [10].

Найвищі показники експресії ER і PR у стромі еутопічного ендометрію спостерігалися за простої та комплексної форм ГПЕ без атипії. За атипичної – ІГХ реакція була менш виражена і супроводжувалася зниженням обох груп рецепторів, що вказує на порушення рецепції досліджуваних рецепторів. На думку В.О. Бенюк і співавторів (2013), це свідчить погіршення перебігу патоло-

гічного процесу і вірогідність подальшої малігнізації [5]. Згідно робіт Туманського В.О. і Баударбекова М.М. (2009), виражену активність ER виявлено за неатипової ГПЕ, помірно і слабко – за атипичної ГПЕ [10]. Протилежної думки дотримуються Чумак З.В. із співавторами (2014): для атипичної ГПЕ характерно вищі результати експресії ER, ніж для неатипичної ГПЕ. Активність PR знижується від простої неатипичної до комплексної атипичної ГПЕ [8]. Однак всі зазначені вище результати стосувалися жінок переважно репродуктивного і пременопаузального віку.

Таким чином, у патогенезі неатипичної ГПЕ важливі не тільки гіперестрогенемія і гіперпрогестеронемія, а і перевага ER над PR. Перехід неатипичної форми у атипичну супроводжується не тільки зменшення чутливості рецепторного апарату, а і перевагою PR над ER.

Стероїдна залежність залозистих клітин ендометрію з ГПЕ не викликає сумнівів. Стромальні клітини також проявляють активність ER і PR, що підтверджується роботами інших науковців [5, 8, 10].

Позитивна ІГХ реакція ER і PR ендометрію свідчить про їх гормональний потенціал і стероїдну залежність. Акоюн Р.А. і Печеникова В.А. (2014), Курик О.Г. і Каленська О.В. (2014) підтверджують наявність позитивної експресії ER і PR у вогнищах AM у жінок репродуктивного і постменопаузального віку [1, 7]. Окремі автори у своїх роботах висловлюють думку про локальне підвищення рівня естрогенів у фокусах AM у жінок у постменопаузі, однак дані роботи стосувалися пацієнток з ізольованою патологією – AM. Локальна гіперестрогенемія може бути результатом місцевого синтезу гормонів, що свідчить про автономність вогнищ AM [1].

Клітини залоз патологічних вогнищ безперечно володіють стероїдною рецепторною активністю. А наявність позитивної активності ER і PR клітин стромі (макрофаги, лімфоцити) еу- та ектопічного ендометріїв вказує на гормональну залежність відповідних клітин. До подібних результатів прийшли у своїх роботах Акоюн Р.А. і Печеникова В.А. (2014), Курик О.Г. і Каленська О.В. (2014) [1, 7].

Різниця між показниками ІГХ реакції ER і PR є результатом різної гормональної залежності клітин ендометрію гетеротопій. Випадки зі слабкою активністю ER і помірною – PR пов'язані з втратою регулярного впливу естрогенів і зменшення прогестеронової залежності.

Патогенетично важливими для епітеліального компоненту АМ є перевага співвідношення простероно-вих рецепторів над естрогеновими, що підтверджується виявленням у залозах більшості випадків співвідношення ER/PR <1. Для розвитку та існування ендометріодних гетеротопій необхідні обмежений естрогеновий і більш виражений прогестероновий впливи. Реалізація клітинної відповіді – наслідок взаємодії гормону і відповідного рецептора. Можливо, в умовах постменопаузи на фоні згасання функції яєчників достатня кількість необхідних гормонів може бути синтезована локально – у фокусах АМ. Однак не варто забувати, що у всіх досліджуваних жінок АМ «сусідствував» з ГПЕ, ендометрій якої також володіє гормональним потенціалом і рецепторною активністю. Таким чином, у патогенезі АМ за наявності ГПЕ провідну роль грають не тільки локальна гіперестрогенемія і перевага відносної гіперпрогестеронемії.

**Висновки.** Патогенетично важливими для АМ і ГПЕ є позивні естрогенова і прогестеронова активності рецепторного апарату. Рівень експресії ER і PR знижується по мірі прогресування ГПЕ (від неатипової до атипової). Атипова ГПЕ є менш гормонально залежною патологією, ніж неатипова ГПЕ. Позитивна експресивна реакція достатньої кількості ER і PR і наявність співвідношення ER/PR <1 у ендометріодних вогнищах грають ключову роль у патогенезі АМ.

#### References:

1. Adamyan L.V., redaktor. Sochetannyye dobrokachestvennyye opuholi i giperplasticheskie protsessyi matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometrit). Moskva; 2015. 92 s.
2. Akopyan R.A., Pechenikova V.A. Klinikomorfologicheskie osobennosti adenomioza u zhenshin razlichnykh vozrastnykh grupp. Vestnik rosiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2014;1(45):65-70.
3. Benyuk V.O., Vinyarskiy Ya.M., Goncharenko V.M., Kalenska O.V., u R.M. Diagnostichne znachennya viznachennya ekspresiyi retseptoriv gormoniv ta markeriv apoptozu pri giperplastichnih protsesah endometriyu. UkraYina. Zdorov'ya natsiyi. 2013;3(27):14-20
4. Benyuk V.O., Goncharenko V.M. Individualizatsiya Ikhuvannya zhlnok reproduktyvnoho ta premenopauzalnogo vlku z giperplastichnimi protsesami endometriya. Zdorove zhenschiny. 2014;10(96):125-9.
5. Damirov M.M., Oleynikova O.N., Mayorova O.V. Genitalnyy endometrioz: vzglyad praktikuyushchego vracha. Moskva: BINOM; 2013. 152 s.
6. Kolesnik A.V. Morfologicheskie osobennosti sochetannoy patologiyi matki u zhenshin reproduktivnoho vozrasta. Zdorove zhenschiny. 2013;8(84):113-116.
7. Kurik O.G., Kalenska O.V. ImugIstohImIchne dosIdzhennya gormonalnoYi aktivnostI ektopIchnogo I eutopIchnogo endometriya pri adenomIozI. Naukoviy zhurnal MOZ UkraYini. 2014;1(5):100-5.
8. Tumanskiy V.A., Baudarbekova M.M. Issledovanie rentseptorov estrogenov i progesterona pri zhelezistoy giperplazii, atipichnoy giperplazii i adenokartsinome endometriya. Patologiya. 2009;6(2):111-3.
9. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Demura T.A., Demura S.A. Aktivnyiy i neaktivnyiy adenomioz: voprosy patogeneza i patogeneticheskoy terapii. Akusherstvo i ginekologiya. 2013 Apr 28;4:10-3.
10. Chumak Z.V., Zelinskiy A.A., Shapoval N.V., Shapoval N.V., Isterin N.S. Otsenka gormonalno-retseptornogo statusa i proliferativnoy aktivnosti giperplazirovannogo endometriya. Odeskiy medichniy zhurnal. 2014;2(142):66-70.
11. Shklyar A.A. Diagnostika, hirurgicheskoe lechenie i reabilitatsiya enschin reproduktivnoho vozrasta s uzlovoy formoy adenomioza [avtoreferat dissertatsii]. Moskva; 2015. 113 s.

УДК 618.145-007.415/61-092 : 577.175.6

## РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВЫХ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АДЕНОМИОЗА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ситникова В.А., Гончаренко А.Ю.

*Одесский национальный медицинский университет, кафедра патологической анатомии с секционным курсом, г. Одесса, Украина, ORCID ID: 0000-0002-2111-669X, ORCID ID: 0000-0003-3399-2910, e-mail: 270916gr@gmail.com*

**Резюме. Цель.** Установление роли эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в патогенезе аденомиоза (АМ) в сочетании с гиперплазией эндометрия (ГПЭ) у женщин в постменопаузе.

**Материалы и методы.** Исследовано 18 случаев АМ при наличии ГПЭ у пациенток 51-70 лет. Критерии отбора: диагноз АМ и ГПЭ, постменопауза. Осуществлено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ER и PR эу- и эктопического эндометрия.

**Результаты исследования.** Эпителий эндометрия с ГПЭ имел выраженную активность ER и умеренную и выраженную PR. В строме обнаружены умеренные и высокие показатели экспрессии ER, и преимущественно высокие – PR. Установлено преобладание экспрессии ER над PR в эндометрии с неатипической ГПЭ. У женщин с атипичной наблюдалась преимущественно противоположная ситуация. В составляющих фокусов АМ наблюдали у большинства пациенток умеренную активность PR. Эпителий очагов АМ характеризовался снижением экспрессии ER. В эпителии фокусов АМ в большинстве наблюдений выявлено преобладание PR над ER. Для клеток стромы АМ характерно равномерное распределение количества случаев по фенотипическим вариантами соотношения ER и PR.

**Выводы.** Патогенетически важными для АМ и ГПЭ – положительные активности ER и PR. Уровень экспрессии ER и PR снижается по мере прогрессирования ГПЭ. Положительная экспрессия достаточного количества ER и PR и соотношение ER/PR <1 в очагах АМ играют ключевую роль в патогенезе данной патологии.

**Ключевые слова:** аденомиоз, гиперплазия эндометрия, постменопауза, эстрогеновые и прогестероновые рецепторы.

UDC 618.145-007.415/61-092 : 577.175.6

## THE ROLE OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS IN COMBINATION WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

V.A. Sytnikova, G.Y. Honcharenko

*Odesa National Medical University, department of pathological anatomy with sectional course, Odesa, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-2111-669X,*

ORCID ID: 0000-0003-3399-2910,  
e-mail: 270916gr@gmail.com

**Abstract.** Objective. The establishment of the role of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the pathogenesis of adenomyosis (AM) in combination with endometrial hyperplasia (EH) in postmenopausal women.

**Materials and methods.** 18 cases of AM with the presence of EH in patients aged 51-70 years have been investigated based on the pathological laboratory of the Center for Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University. Selection Criteria: Morphologically verified diagnosis of AM, post menopause (no menstruation for more than a year), and the presence of EH.

Immunohistochemical (IHC) studies of ER and PR were performed to determine the state of the receptor apparatus of the eu- and ectopic endometrium. Immunohistochemical reaction was performed using monoclonal murine antibodies of estrogen receptor alpha (clone SR1) and progesterone antibodies (clone YR85). Expression of markers for estrogen and progesterone was evaluated according to the presence of the IHC reaction and degree of severity.

**Results.** Steroid dependence of endometrial components both eutopic with EH and ectopic in AM foci is established.

The epithelial component of the eutopic endometrium with EH was characterized by pronounced ER receptor activity in most cases - in 11 of 18 women. PR glandular cells exhibited moderate and pronounced expressive activity.

In stromal cells of the endometrium with EH, moderate and high expressions of ER expression were detected. PR showed a high prevalence rate (15 of 18 cases). The weakness or absence of the IHC reaction was not detected in any case at all. The highest expression of ER and PR in the stroma of the eutopic endometrium was observed in simple and complex forms of EH without atypia. The IHC reaction in endometrium with atypical EH was less pronounced and was accompanied by a decrease in both groups of receptors.

In the foci of endometrioid heterotopy, moderate progesterone activity of the receptor apparatus was observed both in the stroma and in the glands in the majority of patients (in 12 of 18 women) and only in six cases it was expressed. Epithelial cells of the pathological foci were characterized by decreased expression of ER.

Significant differences in the activity of the receptor apparatus of the stroma and glands constituents, both of eu- and ectopic endometria, between the forms of non-atypical EH were not detected. The atypical form of EH was characterized by predominantly moderate and weak activity of the eutopic endometrium ER on the background of moderate IHC of the PR response.

The predominance of expressive ER activity over PR in the endometrium with non-atypical EH is established. In women with atypical EH, the predominantly opposite situation was observed.

In the epithelial cells of AM foci, the majority of observations revealed a predominance of PR over ER (ER / PR <1). The uniform distribution of the number of cases by the phenotypic variants of the ratio of ER and PR is characteristic of cells of the endometrial stroma.

**Conclusions.** Positive estrogen and progesterone activity of the receptor apparatus is pathogenetically important for AM and EH. The level of expression of ER and PR decreases with the progression of EH (from non-atypical to atypical). Atypical EH is less hormonal-dependent pathology than non-atypical one. The positive expressive reaction of a sufficient amount of ER and PR and the presence of the ratio of ER / PR <1 in the endometrioid foci play a key role in the pathogenesis of AM.

**Keywords:** adenomyosis, endometrial hyperplasia, postmenopausal, estrogen & progesterone receptors.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2018 р