



О. Г. КУРИК

О. Г. Курик, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, професор кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, завідувач патогістологічного центру медичного центру «Універсальна клініка "Оберіг"», доктор медичних наук



О. В. КАЛЕНСЬКА

О. В. Каленська, завідувач патологоанатомічного відділення клінічної лікарні «Феофанія», кандидат медичних наук

Імуногістохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі

Вступ

Ендометріоз на сучасному етапі стає медико-соціальною проблемою, оскільки є одним з найпоширеніших захворювань жіночої репродуктивної системи. Нині він посідає за частотою третє місце серед гінекологічних захворювань і вражає від 12 до 50 % жінок репродуктивного віку [1]. Найчастіше (70–90 % випадків) зустрічається внутрішній ендометріоз, який визначається терміном «аденоміоз» [8]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених різним аспектам ендометріозу, багато питань етіології та патогенезу захворювання залишаються нез'ясованими.

Розвиток ендометріозу пов'язують з порушенням імунітету і гормональної регуляції [9, 17]. Численні дослідження доводять, що при ендометріозі спостерігається порушення як місцевих факторів імунітету, так і імунологічних компонентів в циркулюючій крові. Встановлено,

що при ендометріозі відзначають Т-клітинний імунодефіцит, пригнічення функції Т-супресорів і зниження функції природних кілерів [6, 7]. Також в організмі виникає порушення вмісту і співвідношення стероїдних і гонадотропних гормонів, що зумовлює сприятливий фон для розвитку ендометріозу [3].

При вивченні естроген- і прогестерон-рецепторної систем ендометрія у жінок, хворих на ендометріоз, встановлено зменшення кількості зв'язаних рецепторів до естрогенів, зміна кількості сумарних рецепторів до прогестерону, а також порушення співвідношення рецепторів до естрогенів і прогестерону [14].

Існує два варіанти внутрішньоклітинних рецепторів стероїдних гормонів: цитоплазматичні, які вважаються посередниками в транслокації гормонів з цитоплазми в ядро, і ядерні, при взаємодії з якими інформація передається на генетичний апарат клітини. Є дані, що

найбільш висока кількість рецепторів до естрогенів і прогестерону визначається у функціональному шарі ендометрія в дні матки, а найбільш низька — у базальному шарі ендометрія, особливо в зонах, ближчих до шийки матки [11].

При вивченні естроген- і прогестерон-рецепторної систем протягом менструального циклу встановлено, що відбуваються зміни показників як сумарного вмісту рецепторів, так і кількості рецепторів до естрадіолу і прогестерону в цитоплазмі і в ядрах клітин ендометрія. Кількість цитоплазматичних рецепторів до естрадіолу підвищується у фолікуліновій фазі, а в лютеїновій поступово знижується. Щодо кількості цитоплазматичних рецепторів до прогестерону, максимум відзначають у середині циклу, мінімум — у середині лютеїнової фази. Кількість ядерних рецепторів до естрадіолу та прогестерону змінюється за аналогічною динамікою, однак максимальних показників вони досягають на кілька днів пізніше [4]. При ендометріозі кількість цитоплазматичних рецепторів до естрадіолу в ендометрії виявляють значно менше порівняно з ендометрієм здорових жінок. Кількість ядерних рецепторів до естрадіолу у хворих на ендометріоз вірогідно нижча порівняно з рецепторами нормального ендометрія [12]. У жінок з ендометріозом вміст естрадіолу в клітинах ендометрія перевищує кількість рецепторів до естрогенів, зв'язаних з гормоном, тобто має місце гіперестрогенія — надлишок вільного естрадіолу [15].

Згідно з даними більшості авторів, рівень цитоплазматичних і ядерних рецепторів до естрогенів в ендометріюїдних вогнищах нижчий, аніж у внутрішньоматковому ендометрії [1, 9, 10].

Відзначено також, що у вогнищах ендометріозу з локалізацією в яєчниках у фолікуліновій фазі циклу вміст вільних рецепторів до естрогенів виявляється вірогідно нижчим, аніж у матковому ендометрії. У вогнищах ендометріозу ретроцервікальної локалізації вміст ядерних рецепторів до естрогенів і прогестерону вірогідно нижчий (в 3 рази) порівняно з внутрішньоматковим ендометрієм. В ендометріюїдних кістах яєчників в лютеїновій фазі циклу кількість стероїдних рецепторів практично не відрізняється від показників маткового ендометрія. У ретроцервікальних

ендометріюїдних вогнищах в клітинах визначається значно вищий вміст як вільних (в 4 рази), так і зв'язаних (в 11 разів) цитоплазматичних рецепторів порівняно з матковим ендометрієм [1].

Стероїдні рецептори знайдені не лише в залозистих клітинах ендометрія, але й у клітинах стромі. Причому концентрація цитоплазматичних рецепторів до естрогенів в клітинах стромі аналогічна концентрації цих рецепторів у залозистих клітинах, а рівень цитоплазматичних рецепторів до прогестерону в стромі нижчий, аніж у залозистих клітинах. Рівень рецепторів як у залозистих клітинах, так і в клітинах стромі — макрофагах, лімфоцитах — змінюється залежно від фаз менструального циклу, і це може означати, що статеві гормони можуть мати вплив на імунокомпетентні клітини.

Рецептори до естрогенів і прогестерону знаходяться також у стромі ендометріюїдних вогнищ, причому рівень рецепторів до прогестерону в таких вогнищах вищий, ніж в стромі маткового ендометрія [12]. Це може свідчити про те, що порушення регуляції статевих гормонів, що передують розвитку ендометріозу або є проявами його, можуть мати вплив на рівень активності імунокомпетентних клітин стромі, і, опосередковано, на стан імунологічного статусу в цілому [10].

Зміни морфофункціональних особливостей різних популяцій імунокомпетентних клітин та їх оптимального балансу призводять до порушення нормального імунореагування і прогресування патологічного процесу. Морфологічні зміни передують функціональним і можуть бути прогностичним критерієм рівня імунної відповіді при розвитку захворювання.

Метою нашого дослідження стало вивчення стану рецепторів до естрогенів і прогестерону у вогнищах ектопічного й еутопічного ендометрія при аденоміозі.

Матеріали та методи

Нами досліджено 25 випадків операційного матеріалу — матки після ампутації і резекції з аденоміозом. В 17 випадках у матках також спостерігались лейоміоми. Середній вік пацієнток був $(41,6 \pm 3,9)$ років. У групі порівняння досліджували фрагменти ендометрія 15 жінок (середній вік $(38,6 \pm 1,54)$ років) з лейоміомами матки.

Фрагменти міометрія з вогнищами ендометріозу і фрагменти ендометрія фіксували у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну. В серійних парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів до естрогенів і прогестерону з використанням первинних антитіл до естрогенів — Estrogen Receptor (SP1) і прогестерону — Progesteron Receptor (SP2) (Lab Vision), а також системи візуалізації EnVision з діамінобензидином (DAB). Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Результат імуногістохімічних реакцій оцінювали наступним чином [2, 5]: 0 — відсутність реакції, + — слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелія і стромі; ++ — слабка або помірною реакція у великій кількості, або виражена реакція менш як у чверті поля

зору; +++ — виражена реакція більш як у чверті поля зору.

Результати досліджень та їх обговорення

У досліджуваних матках вогнища ектопічного ендометрія в міометрії (аденоміоза) спостерігались у вигляді поодиноких або множинних гетеротопій різних розмірів і форми (рис. 1–4).

При дослідженні рецепторів до естрогенів в ендометрії у групі порівняння виражена (+++) експресія спостерігалась лише в 1 випадку (6,7%), помірною (++) — у 8 (53,3%) і слабка (+) — у 6 (40,0%). В ендометрії пацієнток, хворих на аденоміоз, виражена експресія (рис. 5) спостерігалась в 1 (4,0%) випадку, помірною — в 9 (36,0%), слабка — у 13 (52,0%), і у 2 (8,0%) експресія рецепторів до

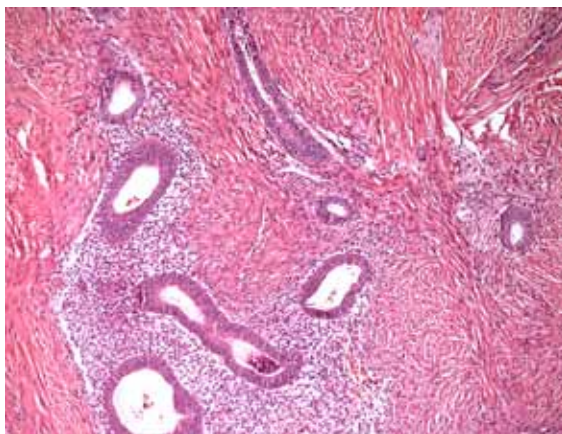


Рис. 1. Вогнище ектопічного ендометрія в міометрії. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 100$

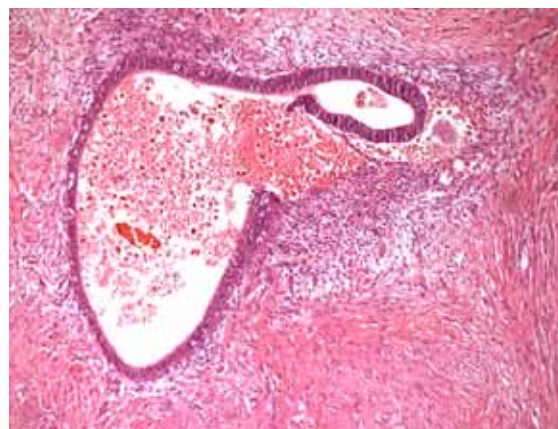


Рис. 2. Вогнище ектопічного ендометрія в міометрії. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 100$

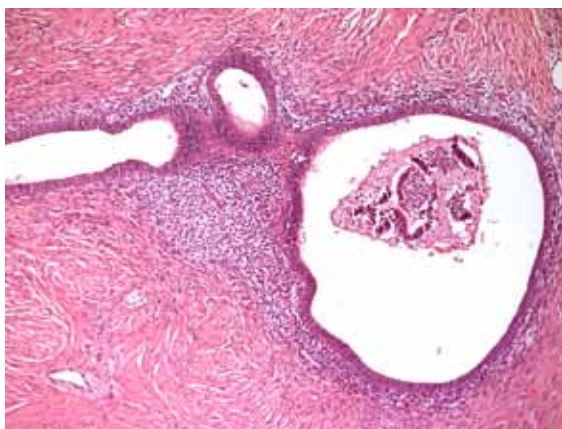


Рис. 3. Вогнище ектопічного ендометрія в міометрії. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 100$



Рис. 4. Вогнище ектопічного ендометрія в міометрії. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 100$

естрогенів в ендометрії не визначалась. У вогнищах аденоміоза виражена експресія рецепторів до естрогенів не спостерігалась, помірна експресія відзначалась у 7 (28,0 %) випадках, слабка (рис. 6) — у 16 (64,0 %), відсутньою експресія була у 2 (8,0 %). Таким чином, прослідковується зниження експресії рецепторів до естрогенів у пацієнок із ендометріозом в еутопічному і ектопічному ендометрії порівняно з ендометрієм жінок без ендометріозу. Відзначено також зниження рівня експресії рецепторів до естрогенів у вогнищах аденоміоза порівняно з еутопічним ендометрієм.

Рівень експресії рецепторів до прогестерону в ендометрії у групі порівняння був вираженим у 2 (13,3 %) випадках, помірним — у 5 (33,3 %), слабким — у 7 (46,7 %), і у 1 (6,7 %) відсутній. У досліджуваній групі в еутопічному ендометрії

у 7 (28,0 %) пацієнок спостерігалась виражена експресія рецепторів до прогестерону (рис. 7), у 14 (56,0 %) — помірна і у 4 (16,0 %) — слабка. У вогнищах аденоміозу цих пацієнок виражену експресію рецепторів до прогестерону (рис. 8) знаходили у 6 (24,0%), помірну — у 14 (56,0 %) і слабку у 5 (20,0 %) випадках. Отже, ми бачимо, що рівень експресії рецепторів до прогестерону в еутопічному ендометрії у групі пацієнок з ендометріозом вищий, ніж у групі порівняння, а рівень експресії рецепторів в ендометрії і у вогнищах аденоміоза групи пацієнок з ендометріозом суттєво не відрізнявся.

Отримані нами дані співпадають з даними інших авторів, які при вивченні естроген- і прогестерон-рецепторної системи ендометрія у жінок, хворих на ендометріоз, встановили зменшення кількості зв'язаних рецепторів до естрогенів,

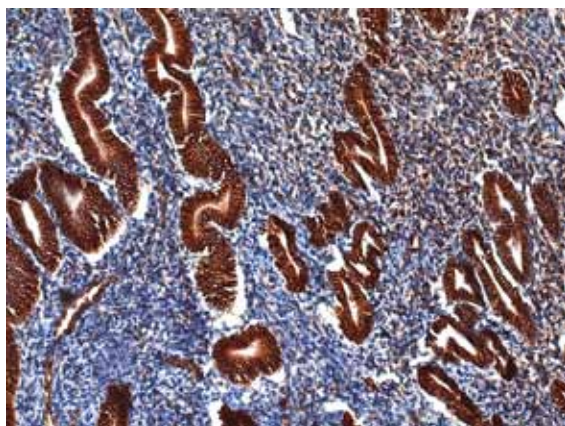


Рис. 5. Виражена експресія рецепторів естрогену в еутопічному ендометрії пацієнтки з аденоміозом. Імуногістохімічне забарвлення, система візуалізації EnVision, хромоген DAB, $\times 100$

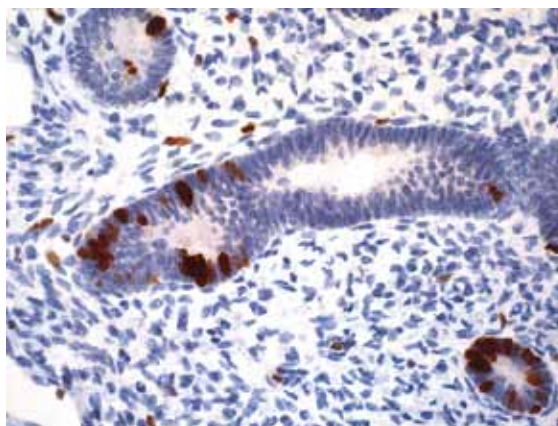


Рис. 6. Слабка експресія рецепторів естрогену у вогнищі аденоміозу. Імуногістохімічне забарвлення, система візуалізації EnVision, хромоген DAB, $\times 200$

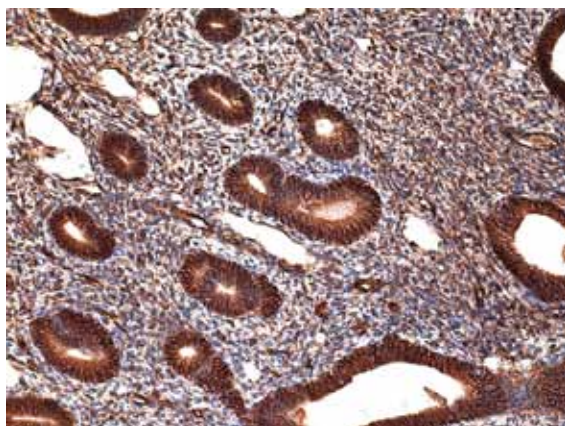


Рис. 7. Виражена експресія рецепторів прогестерону в еутопічному ендометрії пацієнтки з аденоміозом. Імуногістохімічне забарвлення, система візуалізації EnVision, хромоген DAB, $\times 100$

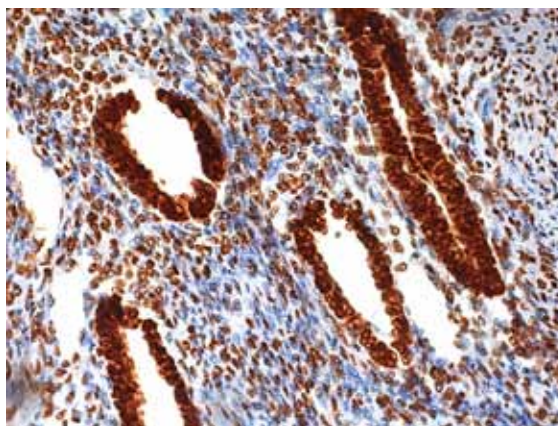


Рис. 8. Виражена експресія рецепторів прогестерону в ектопічному ендометрії пацієнтки з аденоміозом. Імуногістохімічне забарвлення, система візуалізації EnVision, хромоген DAB, $\times 200$

зміну кількості сумарних рецепторів до прогестерону, а також порушення співвідношення рецепторів до естрогенів і прогестерону [13, 16].

Висновки

Відзначається зниження експресії рецепторів до естрогенів у пацієнок в еутопічному і ектопічному ендометрії та підвищення рівня експресії рецепторів до прогестерону в еутопічному ендоме-

трії пацієнок із аденоміозом порівняно з групою порівняння пацієнок без аденоміозу.

Порушення регуляції статевих гормонів, що передують розвитку ендометріозу або є проявами його, потребують подальшого вивчення для встановлення ролі імунологічних і ендокринних факторів у генезі ендометріїдних уражень з подальшим вдосконаленням діагностики та лікування цього патологічного стану.

Список літератури

1. Адамян Л. В. Эндометриозы : руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева. — М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2006. — 416 с.
2. Копійка І. В. Розподіл рецепторів естрогенів і прогестерону в ендометрії в нормі та при гіперплазіях / І. В. Копійка, Ю. Б. Чайковський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 69–72.
3. Молекулярно-биологические аспекты патогенеза аденомиоза / И. Н. Волощук, Ю. А. Ромаданова, А. И. Ищенко, А. А. Бахвалова // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С. 56–61.
4. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, К. Г. Серебрянникова, И. И. Бабиченко // Архив патологии. — 2008. — № 4. — С. 31–34.
5. Туманский В. А. Исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона при железистой гиперплазии, атипичной гиперплазии и аденокарциноме эндометрия / В. А. Туманский, М. М. Баударбекова // Патология. — 2009. — Т. 6, № 2. — С. 111–113.
6. Фенотипический профиль лимфоидных клеток на системном и локальном уровне у женщин с внутренним эндометриозом / Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова, Л. В. Посисеева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2001. — № 2. — С. 28–32.
7. Эндометриоз: клинико-экспериментальные сопоставления / Л. В. Посисеева, А. О. Назарова, И. Ю. Шарбанова [и др.] // Проблемы репродукции. — 2001. — № 4. — С. 27–31.
8. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period / G. Kunz, M. Herbertz, D. Beil [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. — 2007. — Vol. 15, N 6. — P. 681–685.
9. Bulun S. E. Endometriosis / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, N 3. — P. 268–279.
10. Dmowski W. P. Immunology of endometriosis / W. P. Dmowski, D. P. Braun // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 245–263.
11. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium / G. Leyendecker, M. Herbertz, G. Kunz, G. Mall // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17, N 10. — P. 2725–2736.
12. Expression of aromatase and estrogen sulfotransferase in eutopic and ectopic endometrium: evidence for unbalanced estradiol production in endometriosis / G. Hudelist, K. Czerwenka, J. Keckstein [et al.] // *J. Reprod. Sci.* — 2007. — Vol. 14, N 8. — P. 798–805.
13. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R. O. Burney, S. Talbi, A. E. Hamilton [et al.] // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148, N 8. — P. 3814–3826.
14. Gurates B. Endometriosis: the ultimate hormonal disease / B. Gurates, S. E. Bulun // *Semin. Reprod. Med.* — 2003. — Vol. 21, N 2. — P. 125–134.
15. Leyendecker G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair / G. Leyendecker, L. Wildt, G. Mall // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2009. — Vol. 280, N 4. — P. 529–538.
16. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol / S. E. Bulun, Y. H. Cheng, P. Yin [et al.] // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2006. — Vol. 248, N 1–2. — P. 94–103.
17. The search for genes contributing to endometriosis risk / G. W. Montgomery, D. R. Nyholt, Z. Z. Zhao [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. — 2008. — Vol. 14, N 5. — P. 447–457.

Резюме

Summary

Імуногістохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі

*О. Г. Курик,
О. В. Каленська*

Досліджено 25 випадків операційного матеріалу маток з аденоміозом. Вивчено рівень експресії естрогену і прогестерону у вогнищах аденоміозу та в ендометрії цих пацієнок. У групі порівняння досліджували фрагменти ендометрія 15 жінок з лейоміомами. Встановлено, що у вогнищах аденоміозу вміст естрогенових рецепторів нижчий порівняно з ендометрієм як у даних пацієнок, так і у групі порівняння, а вміст рецепторів прогестерону в еутопічному ендометрії пацієнок з ендометріозом вищий, ніж у групі порівняння.

Ключові слова: аденоміоз, рецептори естрогену і прогестерону, ектопічний ендометрій, еутопічний ендометрій, імуногістохімічне дослідження.

Immunohistochemical study of hormonal activity of ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis

*O. G. Kuryk,
O. V. Kalenska*

Expression level of estrogen and progesterone receptors in the foci of adenomyosis and in endometrium in surgical specimens from 25 patients with adenomyosis uteri was studied. The pieces of endometrium received in 15 women with leiomyoma (comparative group) were studied. It was revealed that estrogen receptors content in the foci of adenomyosis was lower than in endometrium of uterus in patients with this disease, the same result was observed in comparative group. The progesterone receptors content was higher in endometrium of uterus in patients with adenomyosis than in endometrium of uterus in comparative group.

Key words: adenomyosis, estrogen and progesterone receptors, ectopic endometrium, eutopic endometrium, immunohistochemical study.

Иммуногистохимическое исследование гормональной активности эктопического и эутопического эндометрия при аденомиозе

*Е. Г. Курик,
О. В. Каленская*

Проведено дослідження 25 випадків операційного матеріалу маток з аденоміозом. Изучен уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в очагах аденомиоза и в эндометрии этих пациенток. В группе сравнения исследовали фрагменты эндометрия 15 пациенток с лейомиомами. Установлено, что в очагах аденомиоза содержание эстрогеновых рецепторов ниже по сравнению с эндометрием как у данных пациенток, так и в группе сравнения, а содержание рецепторов прогестерона в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом выше, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: аденомиоз, рецепторы эстрогена и прогестерона, эктопический эндометрий, эутопический эндометрий, иммуногистохимическое исследование.