

УДК: 618.14-006.55
DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5

РЕЦЕПТОРНИЙ СТАТУС ЕНДОМЕТРІЮ
ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ
У ЖІНОК ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

О.Л. Громова¹, В.О. Потапов²,
Д.А. Хасхачих², О.В. Гапонова²,
Г.О. Кукіна²

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
(м. Київ, Україна)¹
ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»
(м. Дніпро, Україна)²

Резюме

Вступ. Гіперпластичні процеси ендометрію є однією з найпоширеніших патологій у жінок пременопаузального віку та в залежності від наявності цитологічної атипії поділяються на неатипові форми (НГЕ) та атипові (АГЕ). Незважаючи на досить сприятливий прогноз НГЕ, тим не менше ризик розвитку атипії складає близько 2% на рік, ще одна проблема зумовлена тим, що клініцисти й досі не мають чітких критеріїв – у якому ж випадку реалізується несприятливий сценарій розвитку подій та НГЕ прогресує до АГЕ та раку ендометрію. Також недостатньо визначені показники чутливості або нечутливості НГЕ та АГЕ до лікувальних заходів першої лінії, а саме – прогестинів. Визначення експресії рецепторів до естрадіолу (ER) та прогестерону (PGR) нормального (НЕ) та гіперплазованого ендометрію може бути корисним для подальшої розробки алгоритмів лікування при різних морфотипах гіперплазії та прогнозу відповіді на лікування прогестинами.

Мета дослідження. Визначення особливостей експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону в клітинах залоз та стромі ендометрію в нормі та при різних морфотипах його гіперплазії.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 137 жінок: 40 – з НЕ, 61 – з НГЕ, 36 – АГЕ. Проводилось стандартне гістологічне дослідження та імуногістохімічне дослідження (ІГХ) в зразках ендометрію. ІГХ дослідження виконували в парафінових зрізах з використанням моноклональних або поліклональних антитіл та системи візуалізації. Досліджували експресію ER та PGR в залозах та стромальних клітинах з підрахуванням усередненого його значення або Н-індексу, який розраховували в залежності від інтенсивності забарвлення та кількості позитивних клітин. Значення від 0 до 50 балів за Н-індексом сприймали за відсутність експресії ER та PGR, від 50 до 100 – експресію антигенів до рецепторів вважали слабко позитивною; 100 балів та більше – позитивною. Статистичну обробку результатів проводили з використанням ліцензійної статистичної програми Statistica (версія 6.1; Statsoft, США).

Результати дослідження. Клітини залоз і стромі в НЕ мали високі показники експресії ER в проліферативну фазу циклу (відповідно 193,1±12,2 і 166±9,7 балів), але в секреторній фазі циклу активність експресії ER суттєво знижувалася (залози 125,4±5,7, строма – 122,4±4,8 бали). Активність експресії PGR зберігалася на високому рівні в обидві фази циклу (в залозах 193,2±8,5 та 178,7±6,3, в стромі 140,2±4,4 та 116,6±3,1 балів відповідно). При НГЕ активність експресії ER як в епітелії залоз (180±8,3), так і в стромі (170,5±4,1) майже не відрізнялася від нормального ендометрію проліферативної фази циклу, але перевищувала показники секреторної фази. Експресія PGR в залозистому епітелії при НГЕ була практично на рівні цього показника в НЕ. Експресія PGR в клітинах стромі НГЕ складала 197,5±9,3 бали та достовірно перевищувала показники НЕ. Навпаки, при АГЕ експресія ER і PGR значно зменшувалася. У залозах Н-індекс ER (74,6±3,9) був в 2,6 рази нижчим, ніж в проліферативному ендометрії здорових жінок ($p<0,05$) і в 2,4 рази нижчим, ніж при НГЕ ($p<0,05$); в стромі АГЕ знизився до 30,3±2,8, що в 5,5 рази нижче ніж в НЕ проліферативної фази ($p<0,002$) і в 5,6 рази нижче, ніж при НГЕ ($p<0,002$). Експресія PGR також значно знизилась. В залозах АГЕ експресія PGR (71,1±2,3) була в 2,7-2,5 рази меншою, ніж цей показник в зразках НЕ у проліферативну і секреторну фази відповідно ($p<0,05$). Суттєві відмінності знайдено між експресією PGR при АГЕ та НГЕ. Так, Н-індекс PGR в залозах АГЕ був в 2,8 разів меншим, ніж при НГЕ ($p<0,05$), в стромі – в 2,4 рази нижчим ($p<0,05$).

Висновок. Найбільш активну експресію рецепторів як до естрадіолу, так і прогестерону було визначено в першій фазі менструального циклу нормального ендометрію та при неатиповій гіперплазії ендометрію. Для другої фази менструального циклу характерно помірне зниження рецепторів як естрадіолу, так і прогестерону. Рецепторний статус атипової гіперплазії ендометрію характеризує значне та достовірне зниження експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів порівняно як з нормальним ендометрієм, так і неатиповою гіперплазією ендометрію.

Ключові слова: проліферативний ендометрій; секреторний ендометрій; неатипова гіперплазія ендометрію; атипова гіперплазія ендометрію; експресія рецепторів до естрадіолу та прогестерону.

Вступ

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) – захворювання, що являє собою широкий спектр морфологічних змін, які переважно характеризуються збільшен-

ням співвідношення залозистого компонента ендометрію до стромального порівняно з нормальним ендометрієм. При неатиповій гіперплазії ендометрію (НГЕ) характерно збільшення залозистих клітин, але відсутня ядерна атипія. При

атипових формах (АГЕ) основною ознакою є наявність ядерної атипії. Вважається, що при НГЕ ризик розвитку раку ендометрію невеликий та становить менше 5% за 20 років спостереження, але в той же час існують дані, що проста гіперплазія може прогресувати в атипову в 9% випадків протягом 24 тижнів спостереження. Атипова ж гіперплазія являє собою істинний предрак ендометрію, при якій карцинома ендометрію розвивається у 27,9% випадках протягом 20 років [11, 13]. Незважаючи на досить сприятливий прогноз НГЕ, занепокоєність клініцистів зумовлена тим, що ми й досі не маємо чітких критеріїв – в якому ж випадку реалізується несприятливий сценарій розвитку подій та НГЕ прогресує до АГЕ та раку ендометрію. Підступність атипової гіперплазії ендометрію ще й в тому, що до 43% видалених маток в жінок з попереднім діагнозом АГЕ мали вогнища недиагностованої до операції аденокарциноми ендометрію [8, 10]. Як за даними ВООЗ, так і вітчизняних науковців, більшість випадків раку ендометрію може бути попереджена за умови раннього виявлення передпухлинної патології ендометрію, визначення її канцерогенного ризику і раціонального лікування [2, 9].

Гормональна терапія на підставі використання прогестинів як шляхом внутрішньоматкового введення, так і шляхом традиційного перорального прийому є найпоширенішою тактикою лікування гіперпластичних процесів ендометрію при неатипових формах [2, 5, 8, 9]. Але ж реалізація як ендогенного, так і екзогенного впливу стероїдних гормонів відбувається шляхом зв'язування з відповідним рецептором, та в свою чергу вже комплекс гормон+рецептор із залученням низки сигнальних молекул та факторів проліферації, клітинної адгезії та диференціювання відповідає за проліферативний чи антипроліферативний вплив на ендометрій. Тобто наявність рецепторів до відповідних стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону) та активність їх експресії можуть бути факторами певного прогнозу щодо ефективності гормонального впливу на ендометрій з метою запобігання його гіперпластичної та неопластичної трансформації [3, 6, 12].

Метою даної роботи стало визначення особливостей експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону в клітинах залоз та стромі ендометрію в нормі та при різних морфотипах його гіперплазії.

Матеріал і методи дослідження

Для дослідження експресії рецепторів до естрадіолу та прогестерону було відібрано 137 морфологічних зразків ендометрію, у тому числі, 61 – з гіперплазією ендометрію без атипії (НГЕ), 36 – з гіперплазією ендометрію з атипією (АГЕ), а також 40 зразків з нормальною морфологічною структурою у відповідності до I або II фази менструального циклу. Матеріал було отримано у 137 жінок пременопаузального віку під час діагностичної біопсії ендометрію з приводу аномальних маткових кровотеч або збільшення товщини ендометрію вище нормативних значень при ультразвуковому дослідженні. Слід зазначити, що з 97 жінок

з гіперплазією ендометрію в 83 (85,6 %) випадках це було ізольоване захворювання, в 14 (14,4 %) випадках – у сполученні з лейоміомою матки. 19 (19,5 %) жінок раніше отримували різні види КОК з метою контрацепції, яку припинили не менш, як за 2 роки до включення у дослідження. Вік жінок у дослідженій вибірці був від 45 до 50 років, а його середнє значення суттєво не різнилося між групами здорових пацієнтів та хворих на НГЕ або АГЕ.

Морфологічні дослідження біоптатів ендометрію виконували в сертифікованій за міжнародним стандартом ISO 9001-2000 лабораторії патоморфології та імуногістохімії діагностичного центру ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження ядерних антигенів виконували в парафінових зрізах біологічних зразків ендометрію з використанням моноклональних або поліклональних антитіл виробництва компаній «DakoCytomation» (Данія), «TermoScientific» (США) та системи візуалізації UltraVision LP (LabVision) та LSAB2, EnVision (Dako) [4].

Активність гормонозалежних шляхів проліферації визначали за експресією рецепторів до естрадіолу (ER) та прогестерону (PGR). Оскільки ER та PGR виключно ядерні антигени, при оцінці імунозабарвлення враховували тільки ядерну реакцію (не менш як в 10 полях зору при збільшенні $\times 400$) за наступними критеріями: відсутність забарвлення (відсутність експресії), слабка забарвлення (слабка експресія), помірне забарвлення (помірна експресія) та інтенсивне забарвлення (значна експресія). Враховуючи, що клітини з позитивною реакцією на ER і PGR мають значні розбіжності в інтенсивності ІГХ-забарвлення, ми використовували усереднене його значення або Н-індекс, який розраховували за формулою: $H = (\% \text{ клітин, що слабо прореагували} \times 1) + (\% \text{ клітин із помірно вираженою реакцією} \times 2) + (\% \text{ клітин із інтенсивною реакцією} \times 3)$. Значення від 0 до 50 балів за Н-індексом сприймали за відсутність експресії ER та PGR, від 50 до 100 – експресію антигенів до рецепторів вважали слабо позитивною; 100 балів та більше – позитивною [4].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням ліцензійної статистичної програми Statistica (версія 6.1; Statsoft, США) [1].

Дизайн дослідження та всі методики, які були використані в дослідженні, схвалені експертною комісією з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», про що є експертне рішення від 28.01.2021 і відповідають вимогам Хельсінської декларації.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що клітинна проліферація в репродуктивних органах пов'язана головним чином із впливом статевих гормонів на геном, опосередкованим через взаємодію з ядерними ER та PGR, від стану експресії яких залежить формування сигнальної відповіді у вигляді активації клітинного циклу [12, 14].

Результати дослідження експресії ER та PGR демонструє рис.1. Як свідчать отримані дані, в зразках НГЕ показник експресії ER за Н-індексом

в епітелії залоз майже не відрізнявся від його значення в нормальному ендометрії в I (проліферативну) фазу циклу ($180 \pm 8,3$ і $193,1 \pm 12,2$ відповідно), але в 1,43 рази перевищував цей показник II (секреторної) фази циклу (відповідно $180 \pm 8,3$ і $125,4 \pm 5,7$; $p < 0,05$). У стромальних клітинах ендометрію була відзначена подібна картина стану експресії ER, де Н-індекс в зразках НГЕ був практично ідентичним в ендометрії проліферативної фази циклу ($170,5 \pm 4,1$ проти $166 \pm 9,7$ відповідно), але був в 1,39 рази більшим, ніж Н-індекс в стромальних клітинах нормальному ендометрію в секреторну фазу (відповідно $170,5 \pm 4,1$ і $122,4 \pm 4,8$; $p < 0,05$).

Значення Н-індексу PGR в залозистому епітелії в зразках НГЕ ($201,7 \pm 11,5$) суттєво не відрізнялося від свого показника в нормальному ендометрії здорових жінок в I фазу циклу ($193,2 \pm 12,2$) та незначно перевищувало значення Н-індексу PGR в залозистому епітелії ендометрію II фази циклу

($178,7 \pm 6,3$). Звертає на себе увагу, що в експресія PGR за Н-індексом в клітинах строми в зразках НГЕ була в 1,4 рази більшою, ніж в нормальному ендометрії в I фазу циклу (відповідно $197,5 \pm 9,3$ і $140,2 \pm 4,4$; $p < 0,05$), та в 1,69 рази більшою ніж в стромальних клітинах нормальному ендометрію в II фазу циклу (відповідно $197,5 \pm 9,3$ і $116,6 \pm 3,1$; $p < 0,05$). Отже, при НГЕ експресія ER, як в залозистих, так і стромальних клітинах, відбувалася на рівні рецепторної активності в нормальному ендометрії в проліферативну фазу циклу, але істотно перевищувала ці показники в нормальному ендометрії II фази менструального циклу. Така ж тенденція відмічена і щодо експресії PGR в залозистому епітелії НГЕ, але в стромальних клітинах, на відміну від експресії ER, Н-індекс PGR істотно перевищував аналогічні показники в нормальному ендометрії в обидві фази менструального циклу.

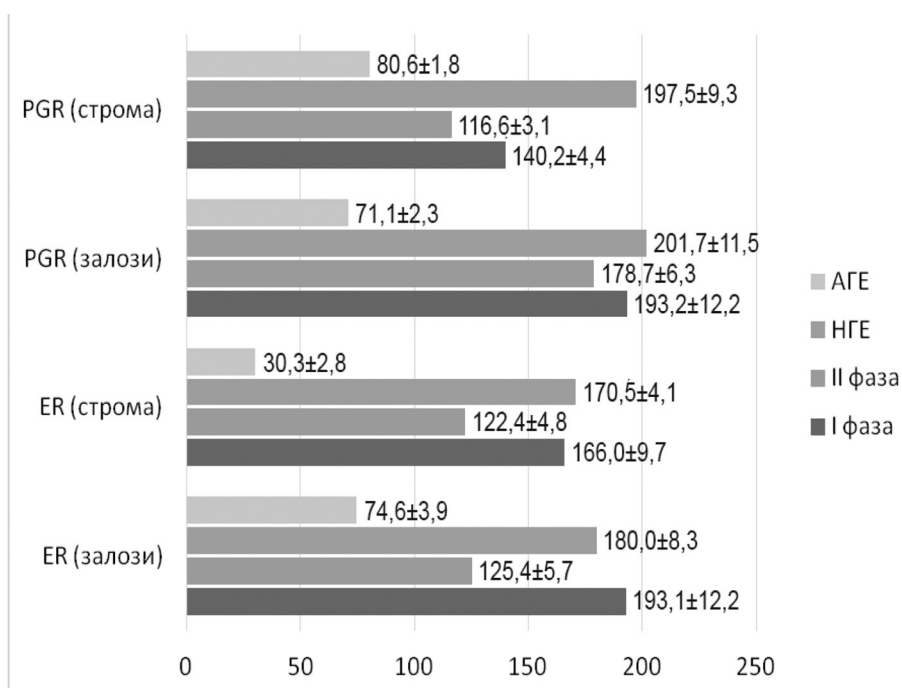


Рис. 1. Показники експресії ER та PGR в клітинах нормальному ендометрію (I і II фази менструального циклу), неатипової (НГЕ) та атипової (АГЕ) гіперплазії ендометрію (Н-індекс)

Навпаки, при АГЕ експресія ER і PGR значно зменшувалася (рис.1). Так, в епітелії залоз Н-індекс ER був нижчим в 2,6 рази цього показника в нормальному ендометрії I фази (відповідно $74,6 \pm 3,9$ і $193,1 \pm 12,2$; $p < 0,036$) і в 1,68 рази – II фази менструального циклу здорових жінок (відповідно $74,6 \pm 3,9$ і $125,4 \pm 5,7$; $p < 0,05$) та в 2,4 рази нижчим, ніж при НГЕ (відповідно $74,6 \pm 3,9$ і $180,0 \pm 8,3$; $p < 0,04$). Та ще більш значна редукція експресії ER була відзначена в клітинах строми, де значення Н-індексу було в 5,5 рази меншим відносно аналогічного показника в нормальному ендометрії I фази менструального циклу (відповідно $30,3 \pm 2,8$ і $166 \pm 9,7$; $p < 0,002$) і в 4 рази меншим у порівнянні з нормальним ендометрієм II фази циклу (відповідно $30,3 \pm 2,8$ і $122,4 \pm 4,8$; $p < 0,05$), та в 5,6 рази нижче, ніж при НГЕ (відповідно $30,3 \pm 2,8$ і $170,5 \pm 4,1$; $p < 0,002$). Редукції зазнала також експресія PGR, як в залозистому

епітелії, так і в стромальних клітинах. У залозистому епітелії Н-індекс PGR був в 2,7 і 2,5 рази меншим, ніж цей показник в зразках ендометрію здорових жінок в I фазу (відповідно $71,1 \pm 2,3$ і $193,2 \pm 12,2$; $p < 0,04$) і II фазу (відповідно $71,1 \pm 2,3$ і $178,7 \pm 6,3$; $p < 0,045$) менструального циклу. В клітинах строми Н-індекс PGR був менше в 1,7 і 1,4 рази, ніж цей показник в нормальному ендометрії відповідно у I фазу (відповідно $80,6 \pm 1,8$ і $140,2 \pm 4,4$; $p < 0,05$) і II фазу (відповідно $80,6 \pm 1,8$ і $116,6 \pm 3,1$; $p < 0,05$) фази циклу. Та навіть ще більші відмінності, ніж з нормальним ендометрієм, були знайдені між експресією PGR при АГЕ та НГЕ. Так, Н-індекс PGR в залозах АГЕ був меншим в 2,8 рази у порівнянні з НГЕ (відповідно $71,1 \pm 2,3$ і $201,7 \pm 11,5$; $p < 0,05$), а в клітинах строми – в 2,4 рази ($80,6 \pm 1,8$ та $197,5 \pm 9,3$; $p < 0,05$). Таким чином, за отриманими результатами експресії ER і PGR в епітелії залоз і клітинах строми при

АГЕ (яку відносять до передракових станів) відбувається істотне зменшення рецептивності клітин, наслідком якої можна очікувати зменшення як промоторного, так і антипроліферативного впливу ендогених і екзогених статевих гормонів на клітинні цикли при цьому морфотипі гіперплазії.

Процес проліферації і диференціювання клітин ендометрію регулюється статевими гормонами в комплексі з відповідними ядерними рецепторами в зоні регуляції естроген-залежних генів, а також низкою білків, які утворюють центральну систему контролю за проходженням клітинного циклу [14, 15]. Зростання експресії PGR як в залозах, так і в стромі ендометрію при НГЕ, на нашу думку, можна вважати своєрідним компенсаторним механізмом, який також є передумовлює чутливість цього виду гіперплазії до гормональної терапії. При АГЕ спостерігали суттєве та достовірне зниження експресії як ER, так і PGR в залозах та стромі, порівняно з нормальним ендометрієм, так і ще більші розбіжності - з НГЕ. Ми припускаємо, що АГЕ, можливо, є окремим патологічним процесом з автономними шляхами проліферації клітин, а не наступним кроком в розвитку патологічного процесу від НГЕ. З нашої точки зору, низька експресія ER і PGR, навіть при НГЕ, повинна розглядатися як несприятливий фактор щодо прогресу або співіснування АГЕ. Потребує подальшого вивчення кореляції успішного або неуспішного гормонального лікування та схильності до рецидивів ГЕ в залежності від активності ER і PGR, зміни експресії цих рецепторів впродовж лікування з урахуванням застосованих терапевтичних та/або хірургічних опцій. Відмічені нами розбіжності в показниках експресії ER і PGR у жінок з НГЕ і АГЕ свідчать, що вказані морфотипи є різними захворюваннями з певним рецепторним статусом, що треба враховувати при розробці індивідуальної стратегії їх лікування та профілактики рецидиву гіперпластичного процесу. Інформація про рецепторний статус гіперпластичних процесів ендометрію може бути застосована не тільки для оцінки ризиків прогресу канцерогенезу в клітинах ендометрію на ранніх етапах його розвитку, вияв-

лення осіб з підвищеним ризиком розвитку злоякісного процесу, але й для вибору оптимального впливу на індивідуальний патологічний процес в ендометрії, оцінки успішності терапії, а в ряді випадків, для перегляду терапевтичної стратегії.

Окремо слід зазначити, що експресія ER і PGR в клітинах ендометрію суттєво не відрізнялися в жінок, які мали ізольовані морфотипи гіперплазії ендометрію чи у сполучені з лейоміомою матки. Застосування жінками КОК з метою контрацепції, яка була припинена за 2-3 роки до дослідження, також не вплинула на його результати.

Висновки

Найбільш активну експресію рецепторів як до естрадіолу, так і прогестерону було визначено в першій фазі менструального циклу нормально ендометрію та при неатиповій гіперплазії ендометрію. Для другої фази менструального циклу характерно помірне зниження рецепторів як естрадіолу, так і прогестерону. Рецепторний статус атипової гіперплазії ендометрію характеризує значне та достовірне зниження експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів порівняно як з нормальним ендометрієм, так і неатиповою гіперплазією ендометрію.

Перспективою подальших досліджень є пошук можливої кореляції між рецепторним статусом ендометрію та успішністю або невдачами терапії різними типами та режимами прогестинів, залежності частоти рецидивів НГЕ від рецепторного статусу. Такі дані дозволять значно покращити як короткострокові, так і віддаленні результати терапії цієї розповсюдженої патології жінок пременопаузального віку.

Фінансування дослідження: робота є фрагментом НДР «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики гінекологічної та акушерської патології» (№ державної реєстрації 0118u001277)

Конфлікт інтересів: усі автори дослідження заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Антомонов М Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: МИЦ «Мединформ»; 2017. 579 с.
2. Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубинина ВГ, Косей НВ. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. Репродуктивная эндокринология 2012;1(3):5-12.
3. Пальцев МА, Айламазян ЭК, Кветной ИМ, Печеникова ВО, Григорян ИЮ. Молекулярные механизмы заболеваний репродуктивной системы (лекционные очерки). Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2017. 256 с.
4. Петров СВ, Райхлин НТ, редактор. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань; 2012. 624с.
5. Русакевич ПС. Гиперпластические процессы эндометрия в гинекологии. Минск: Адукацыя і выхаванне; 2012. 448 с.
6. Татарчук ТФ, Коваленко ЕП, Филоненко ТГ. Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и уровень эстрогена и прогестерона в маточных смывах женщин с гиперплазиями эндометрия. Здоровье женщины. 2011;6:105-9.
7. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Пашков ВМ, Лебедев ВА. Доброкачественные заболевания матки. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 288 с.
8. Чернуха ГЕ, Думановская МР. Современные представления о гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2013; 3:26-32.
9. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 392-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can. 2019; 41(12):1789-800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.
10. Dolanbay M, Kutuk MS, Uludag S, Bulut AN, Ozgun MT, Ozelik B, Serin IS. Concurrent endometrial carcinoma in hysterectomy specimens in patients with histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia in curettage specimens. Ginekol Pol. 2015;86(10):753-8. doi: 10.17772/gp/57813.

11. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):788-92. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1315.
12. Pieczyńska B, Wojtylak S, Zawrocki A, Biernat W. Analysis of PTEN, estrogen receptor α and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia using tissue microarray. *Pol J Pathol.* 2011;62(3):133-8.
13. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-54. doi: 10.1093/humupd/dmw042.
14. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-54. doi: 10.1093/humupd/dmw042.
15. Steinbakk A, Gudlaugsson E, Aasprong OG, Skaland I, Malpica A, Feng W, Janssen EA, Baak JP. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011[cited 2021 Jan 14];204(4):357.e1-12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937810024233?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ajog.2010.12.007.
16. van der Putten LJM, van Hoof R, Tops BBJ, Snijders MPLM, van den Berg-van Erp SH, van der Wurff AAM, Bulten J, et al. Molecular profiles of benign and (pre)malignant endometrial lesions. *Carcinogenesis.* 2017;38(3):329-35. doi: 10.1093/carcin/bgx008.

**РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ЭНДОМЕТРИЯ
ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССАХ У ЖЕНЩИН
ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

*А.Л. Громова¹, В.О. Потанов², Д.А. Хасхачих²,
О.В. Гапонова², Г.О. Кукина²*

Национальный медицинский университет
им. О.О. Богомольца ¹
(г. Киев, Украина)
ДЗ «Днепропетровская медицинская
академия МОЗ Украины» ²
(г. Днепр, Украина)

Резюме

Вступление. Гиперпластические процессы эндометрия являются одной из наиболее распространенных патологий у женщин пременопаузального возраста и в зависимости от наличия цитологической атипии подразделяются на неатипичные формы (НГЭ) и атипичные (АГЭ). Несмотря на достаточно благоприятный прогноз НГЭ, риск развития атипии составляет около 2% в год. Еще одна проблема обусловлена тем, что клиницисты до сих пор не имеют четких критериев – в каком случае реализуется неблагоприятный сценарий развития событий и НГЭ прогрессирует до АГЭ и рака эндометрия. Также недостаточно изучены показатели чувствительности или нечувствительности НГЭ и АГЭ к лечебным препаратам первой линии, а именно – прогестинам. Изучение экспрессии рецепторов к эстрадиолу (ER) и прогестерону (PGR) в нормальном (НЭ) и гиперплазированном эндометрии может быть полезным для дальнейшей разработки алгоритмов лечения при различных морфотипах гиперплазий и прогнозированию ответа на лечение прогестинами.

Цель исследования: определение особенностей экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в клетках желез и стромы эндометрия в норме и при различных морфотипах его гиперплазии.

Материал и методы исследования. Обследовано 137 женщин: 40 – с нормальным состоянием эндометрия, 61 – с НГЭ, 36 – с АГЭ. Проводилось стандартное гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) в образцах эндометрия. ИГХ исследования выполняли в парафиновых срезах с использованием моноклональных или поликлональных антител и системы визуализации. Исследовали экспрессию ER и PGR в железистых и стромальных клетках с подсчетом усредненного ее значения или H-индекса, который рассчитывался в зависимости от интенсивности реакции и количества клеток с позитивной реакцией. Значения от 0 до 50 баллов по H-индексу считали как отсутствие экспрессии ER и PGR, от 50 до 100 – экспрессию антигенов рецепторов считали слабо положительной; 100 баллов и больше – положительной. Статистическую

**RECEPTORS OF ENDOMETRIUM IN
PREMENOPAUSAL WOMEN WITH DIFFERENT
MORPHOTYPES OF ENDOMETRIAL
HYPERPLASIA**

*O. Gromova¹, V. Potapov², D. Khaskhachykh²,
O. Gaponova², G. Kukina²*

Bogomolets National Medical University ¹
(Kyiv, Ukraine)
Dnipropetrovsk Medical Academy
of the Ministry
of Health of Ukraine ²
(Dnipro, Ukraine)

Summary

Introduction. Endometrial hyperplasia is a common problem among premenopausal women. There are non atypical (EH) and atypical (AH) morphotypes according to cytological atypia. Despite a mostly favorable prognosis of EH, risk of progression to atypia is nearly 2% per year. The next problem is absence of clear criteria on which case will have an unfavorable prognosis and EH will progress to AH and endometrial cancer. Markers of response of EH and AH to the first line therapy such as progestin are not well investigated either. Investigation of ER and PGR expression in normal (NE) and hyperplastic endometrium can be useful for future development of treatment algorithms in different endometrial hyperplasia morphotypes and forecasting responses to progestin therapy.

Objective: To investigate the expression of estradiol and progesterone receptors in the glandular and stromal cells of normal endometrium and in the different morphotypes of endometrial hyperplasia.

Material and Methods: Endometrial samples taken from 137 women were investigated: 40 – with normal proliferative and secretory endometrium (NE), 61 – endometrial hyperplasia without atypia (EH), 36 – endometrial hyperplasia with atypia (AH). Routine histopathological and immunohistochemical (IHC) examination of nuclear antigens in the endometrium samples was conducted. Then, IHC examination was carried out on the paraffin blocks using monoclonal and polyclonal antibodies and systems of visualization. Expression of estradiol (ER) and progesterone (PGR) receptors was investigated. Taking into account that cells with positive reaction to ER and PGR have significant differences in the intensity of IHC coloring, we used the average value or H-index according to the number of cells with positive reaction and reaction intensity. Values from 0 to 50 on the H-index were considered for the absence of ER and PGR expression, from 50 to 100 - expression of antigens to receptors was considered as weakly positive; 100 points or more - as positive. Statistical processing of results was done using licensed program Statistics (V 6.1; Statsoft, USA).

Results: ER expression of EH both in glandular cells

обработку результатов проводили с использованием лицензионной статистической программы Statistica (версия 6.1; Statsoft, США).

Результаты исследования. При НГЭ активность экспрессии ER как в эпителии желез ($180 \pm 8,3$), так и в строме ($170,5 \pm 4,1$) практически не отличалась от нормального эндометрия пролиферативной фазы цикла ($193,1 \pm 12,2$ в железах и $166 \pm 9,7$ в строме), но превышала указанные показатели секреторной фазы в 1,43 раза в железах ($180 \pm 8,3$ и $125,4 \pm 5,7$; $p < 0,05$) и в 1,39 раза в строме ($170,5 \pm 4,1$ и $122,4 \pm 4,8$; $p < 0,05$). Экспрессия PGR в железистом эпителии при НГЭ была практически на уровне этого показателя в НЭ. Экспрессия PGR в клетках стромы НГЭ составила $197,5 \pm 9,3$ бала и достоверно превышала показатели секреторной фазы НЭ. Напротив, при АГЭ экспрессия ER и PGR значительно уменьшалась. В железах Н-индекс ER ($74,6 \pm 3,9$) был в 2,6 раза ниже, чем в пролиферативном эндометрии здоровых женщин ($p < 0,05$) и в 2,4 раза ниже, чем при НГЭ ($p < 0,05$); в строме АГЭ снизился до $30,3 \pm 2,8$, что в 5,5 раз ниже, чем в НЭ пролиферативной фазы ($p < 0,002$) и в 5,6 раза ниже, чем при НГЭ ($p < 0,002$). Экспрессия PGR так же значительно снизилась. В железах АГЭ экспрессия PGR ($71,1 \pm 2,3$) была в 2,7-2,5 раза меньше, чем этот показатель в образцах НЭ в пролиферативную и секреторную фазы соответственно ($p < 0,05$). Значительные отличия найдены так же между экспрессией PGR при АГЭ и НГЭ. Так, Н-индекс PGR в железах АГЭ был в 2,8 раза меньше, чем при НГЭ ($p < 0,05$), в строме – в 2,4 раза ниже ($p < 0,05$).

Вывод. Наиболее активная экспрессия рецепторов к эстрадиолу, так и к прогестерону определялась в первой фазе менструального цикла нормального эндометрия и при неатипичной гиперплазии эндометрия. Для второй фазы менструального цикла характерно умеренное снижение рецепторов как эстрадиола, так и прогестерона. Рецепторный статус атипичной гиперплазии эндометрия характеризуется значительным и достоверным снижением экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в сравнении как с нормальным эндометрием, так и с его неатипичной гиперплазией.

Ключевые слова: пролиферативный эндометрий; секреторный эндометрий; неатипичная гиперплазия эндометрия; атипичная гиперплазия эндометрия; экспрессия рецепторов к эстрадиолу и прогестерону.

Контактна інформація:

Громова Олександра Леонідівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.
e-mail: alex.gynecolog@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3963-3940>

Контактная информация:

Громова Александра Леонидовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета им. О.О. Богомольца, г. Киев, Украина.
e-mail: alex.gynecolog@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3963-3940>

Contact Information:

Oleksandra Gromova – MD, candidate of medical science, assistant of obstetrics and gynecology department Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
e-mail: alex.gynecolog@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3963-3940>

© О.Л. Громова, В.О. Потапов, Д.А. Хасхачих, О.В. Гапонова, Г.О. Кукина, 2021

© O. Gromova, V. Potapov, D. Hasachih, O. Haponova, G. Cukina, 2021

Надійшло до редакції 25.01.2021 р.
Підписано до друку 20.02.2021 р.