

О. М. Носенко¹, К. П. Головатюк¹, В. Е. Дорошенко², Г. В. Рутинська¹

ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ЙОГО НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЯК ПРИЧИНА РОЗЛАДІВ ЖІНОЧОЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ ТА НЕВДАЧ ГОРМОНОТЕРАПІЇ

¹Одесский национальный медицинский университет Министерства здравоохранения Украины;

²Медичний центр іляа (Ілая), м. Київ.

Summary. Nosenko O. M., Golovatyuk K. P., Doroshenko V. E., Rutinskaya G. V. **EXPRESSION OF RECEPTORS TO STEROID HORMONES IN ENDOMETRIUM WITH ITS NON-ATYPICAL HYPERPLASIA AS THE CAUSE OF IMPAIRED WOMEN'S FERTILITY AND FAILURE OF HORMONOTHERAPY.** – *Odessa National Medical university, e-mail:office@odmu.edu.ua; Medical Centre Ilaya, Kiev.* In non-atypical hyperplasia of endometrium (GE) in women of reproductive age in 94,4% cases infertility is observed, in 31,5% - miscarriages. The aim of the study was to assess the status of the steroid receptor expression in the endometrium with its non-atypical hyperplasia in patients with impaired fertility. 72 women with GE and fertility disorders and 30 healthy women were examined. The expression of estrogen- α (RE- α) and progesterone (RP) receptors in the endometrium was determined by the immunohistochemical method on the day of the implantation window. It was found that at the non-atypical ET a significant increase in the expression of receptors to RE- α and RP in the endometrial glands is noticeably uneven in intensity and concentration, compared with the stroma, with an increase in the expression of RP. But in 27.78% of women with non-atypical GE there is a lack or traces of immune staining in the endometrial glands RE- α and in 15,28% - RP, in the stroma - 41,67% and 45,83% respectively. The authors conclude that the violation of the expression of RE- α and RP in non-atypical GE can lead to violations of decidualization, implantation and placentation, as well as failure of hormone therapy.

Key words: non-atypical endometrial hyperplasia, fertility disorders, receptors for estrogens- α , receptors for progesterone, failure of hormone therapy.

Реферат. Носенко Е. Н., Головатюк Е. П., Дорошенко В. Э., Рутинская А. В. **ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ ЕГО НЕАТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ ЖЕНСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ И НЕУДАЧ ГОРМОНОТЕРАПИИ.** При неатипической гиперплазии эндометрия (ГЭ) у женщин репродуктивного возраста в 94,4% наблюдается бесплодие, в 31,5% - невынашивание беременности. Целью исследования стала оценка состояния стероидного рецепторного статуса эндометрия при его неатипической гиперплазии у пациенток с нарушениями фертильности. Обследовано 72 женщин с ГЭ и нарушениями фертильности и 30 здоровых женщин. Проведено определение экспрессии рецепторов эстрогенов- α (RE- α) и прогестерона (RP) в эндометрии иммуногистохимическим методом в день предполагаемого окна имплантации. Обнаружено, что при неатипической ГЭ наблюдается значимое, неравномерное по интенсивности и концентрации увеличение экспрессии рецепторов к RE- α и RP в железах эндометрия по сравнению со стромой, при этом преобладает повышение экспрессии RP. Но у 27,78% женщин с неатипической ГЭ наблюдается отсутствие или следы иммунного окрашивания в железах эндометрия RE- α и у 15,28% – RP, в строме – соответственно – у 41,67% и у 45,83%. Авторы делают вывод о том, что нарушение экспрессии RE- α и RP при неатипической ГЭ может приводить к нарушениям децидуализации, имплантации и плацентации, а также неудачам гормонотерапии.

Ключевые слова: простая неатипическая гиперплазия эндометрия, нарушения фертильности, рецепторы к эстрогенам- α , рецепторы к прогестерону, неудачи гормонотерапии.

Реферат. Носенко О. М., Головатюк К. П., Дорошенко В. Е., Рутинська Г. В. **ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ДО СТЕРОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ЙОГО НЕАТИПОВІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЯК ПРИЧИНА РОЗЛАДІВ ЖІНОЧОЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ ТА НЕВДАЧ ГОРМОНОТЕРАПІЇ.** При неатиповій гіперплазії ендометрія (ГЕ) у жінок репродуктивного віку в 94,4 % спостерігається безпліддя, в 31,5 % – невиношування вагітності. Метою дослідження стало оцінка стану стероїдного рецепторного статусу ендометрія при його неатиповій гіперплазії у пацієток з порушеннями фертильності. Обстежено 72 жінки з ГЕ і розладами фертильності і 30 здорових жінок. Проведено визначення експресії рецепторів естрогенів- α (RE- α) і прогестерону (RP) в ендометрії імуногістохімічним методом в день передбачуваного вікна імплантації. Виявлено, що при неатиповій ГЕ спостерігається значуще, нерівномірне по інтенсивності та концентрації збільшення експресії рецепторів до RE- α і RP в залозах ендометрія, ніж в стромі, при цьому переважає підвищення експресії RP. Але у 27,78 % жінок з неатиповою ГЕ спостерігається відсутність або сліди імунозабарвлення в залозах ендометрія RE- α і 15,28 % – RP, в стромі – відповідно 41,67% і 45,83 %. Автори роблять висновок, що порушення експресії RE- α і RP при неатиповій ГЕ може приводити до порушень децидуалізації, імплантації та плацентації, а також невдач гормонотерапії.

Ключові слова: проста неатипова гіперплазія ендометрія, порушення фертильності, рецептори до естрогенів- α , рецептори до прогестерону, невдачі гормонотерапії.

Введення. Гіперплазія ендометрію (ГЕ) – це передракова нефізіологічна неінвазивна проліферація ендометрія, що призводить до збільшення об'єму тканини ендометрія зі змінами залозистої архітектури (форма та розмір) та співвідношення ендометріальні залози до стромі більше 1 : 1 [6]. Відповідно сучасній класифікації, виділяють ГЕ без атипії та атипову ГЕ / ендометріюїдну інтраепітеліальну неоплазію [7]. Неатипова ГЕ представляє собою нормальний поліклональний ендометрій, який відповідає на аномальні гормональні впливи [3-7]. При неатиповій ГЕ у жінок репродуктивного віку в 94,4 % спостерігається безпліддя, в 31,5 % – невиношування вагітності (22,6%) [1, 3]. Тому актуальним є вивчення рецепторного статусу ендометрія при цій патології.

Метою дослідження стало оцінка стану стероїдного рецепторного статусу ендометрія при його неатиповій гіперплазії у пацієток з порушеннями фертильності.

Матеріал і методи

Основну групу І склали 72 жінки репродуктивного віку з неатиповою ГЕ. Контрольну групу К склали 30 умовно здорових жінок з регулярним овуляторним менструальним циклом (МЦ), що обстежувалися в програмах ДРТ. Всім жінкам виконували трансвагінальну ехографію динаміці МЦ з доплерівським картуванням і визначенням кутнезалежних індексів (пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне співвідношення) кровотоку в маткових, аркуатних, радіальних, базальних та спіральних артерій. Гістероскопія виконувалася на 22-й день МЦ в день передбачуваного вікна імплантації.

Отриманий гістологічний матеріал фіксували в 10% розчині холодного нейтрального формаліну протягом 24 годин. Після дегідратації матеріал заливали у високо очищений парафін з полімерними добавками (Richard-Allan Scientific, США) при $t \leq 60^\circ\text{C}$. Визначення стероїдних рецепторів проводили на депарафінізованих і дегідратованих зрізах товщиною 5 мкм проводили імуногістохімічним (ІГХ) методом з використанням тест-систем «Pakocytomation En Vision» (США), пероксидази хрину по інструкціях фірми. Використовували мишині моноклональні антитіла (МАТ) до рецепторів естрогенів- α (RE- α) (клон 1D5, «ДАКО», Данія), рецепторів прогестерону (RP) (клон 16&SAN27, «Novocastra»). Для візуалізації гістологічної структури ендометрія ІГХ препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам. Для оцінки експресії рецепторів розраховували індекс імунореактивності за формулою $IRS = SI \times PP$, де IRS – індекс імунореактивності, SI – оптична інтенсивність фарбування, PP – відсоток позитивно

пофарбованих ядер. Вивчення препаратів в світлі проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX70 (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50, з персональним комп'ютером. Мікрофотографування і морфометричне вивчення препаратів виконувалося з використанням програми ANALYSIS Pro 3.2 (SoftImaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми EXCEL на комп'ютері IBM PC/AT Pentium.

Результати та їх обговорення

Середній вік жінок з ГЕ склав $31,94 \pm 0,23$ років, контролю – $32,05 \pm 0,37$ ($p > 0,05$). Пацієнтки не відрізнялися за антропометричними даними, характером менструальної функції, соматичним та інфекційним анамнезом. Серед жінок групи I у 40 (55,56%) спостерігали безпліддя і у 32 (44,44%) – невиношування вагітності.

Аналіз даних ехографії ендометрія показав, що у пацієток з неатиповою ГЕ була збільшена товщина М-ехо порівняно з контролем на 7-й день МЦ в 1,51 раза ($p < 0,05$) ($9,52 \pm 0,23$ проти $6,31 \pm 0,15$ мм, $p < 0,01$), а на 22-й день – в 1,33 ($16,43 \pm 0,21$ проти $12,14 \pm 0,26$ мм, $p < 0,015$). У групі I при доплерографії ендометрія відмічали зниження індексу пульсативності, індексу резистентності кровотоку та систоло-діастолічного відношення в маткових та радіальних артеріях, і в більшості випадків реєстрували інтраендометріальний кровоплин (рис. 1).

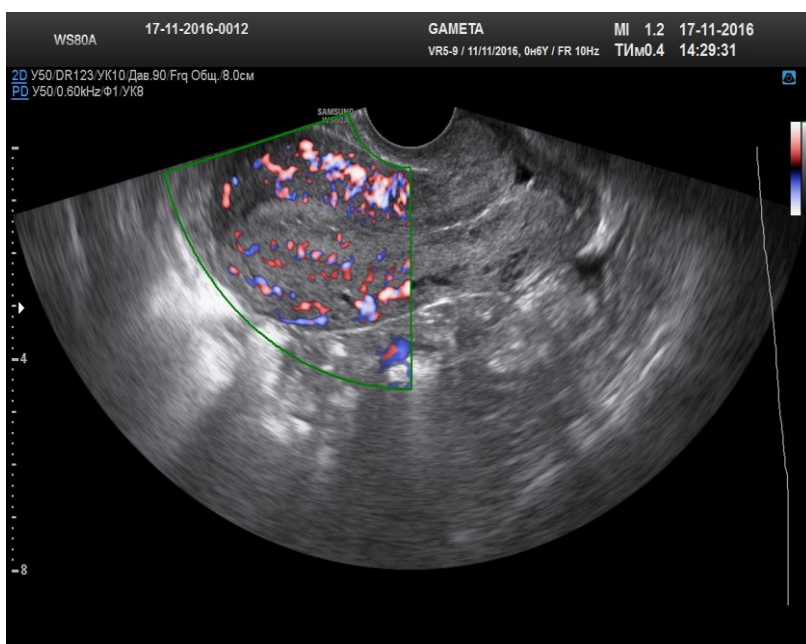


Рис. 1 Кольорова доплерограма матки пацієнтки з гіперплазією ендометрія на 5-у добу МЦ з ендометріальним кровоплином.

Отримані результати за наявність доплерівської реєстрації інтраендометріального кровоплину при ГЕ співпадають з даними дослідження В.Г. Дубініної, К.М. Візір (2016) [2]. Виявлені зміни кровотоку можуть лежати в основі порушень фертильності.

При вивченні експресії рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії у групі К в період передбачуваного вікна імплантації виявлено, що кількість імунореактивних клітин до МАТ до RE- α в залозах варіювала від 7,01 до 21,20 %, в стромі – від 24,49 до 97,20 % і в середньому склала відповідно $14,68 \pm 0,65$ % і $51,19 \pm 3,36$ %; до RP – в залозах коливалася від 10,60 до 29,78 %, в стромі – від 38,20 до 96,70 % і в середньому дорівнювала відповідно $24,16 \pm 0,81$ % і $61,56 \pm 2,87$ %.

У пацієток з ГЕ кількість імунореактивних клітин до МАТ к RE- α в залозах варіювала від 0,00 до 77,70 %, в стромі – від 0,00 до 61,40% і в середньому склала відповідно $32,54 \pm 2,39$ % ($p < 0,01$) і $24,72 \pm 1,58$ % ($p < 0,01$) (рис. 2А, 2В); до RP – в залозах коливалася від 0,00 до 88,00 %, в стромі – від 0,00 до 66,00 % і в середньому дорівнювала відповідно $48,46 \pm 1,95$ % ($p < 0,01$) і $36,98 \pm 1,63$ % ($p < 0,01$) (рис. 2Б, 2Г).

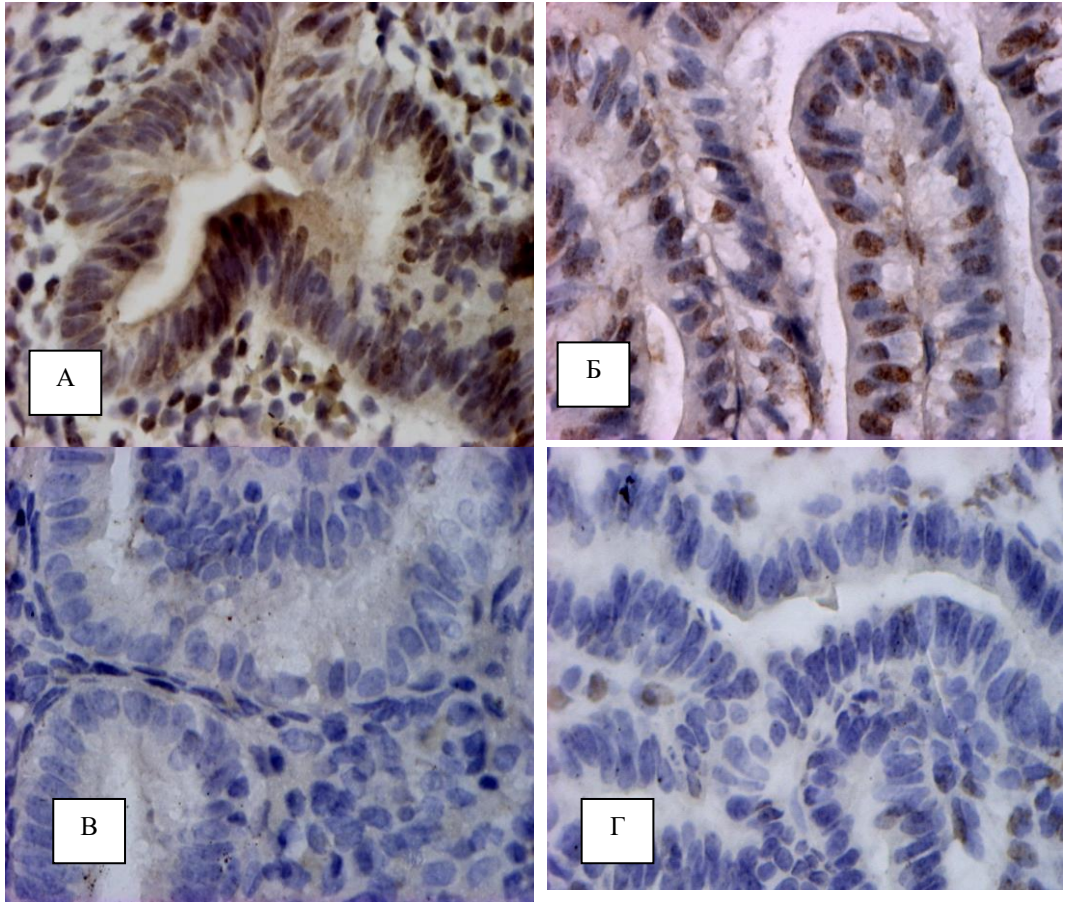


Рис. 2 Від відсутності до інтенсивної нерівномірної експресія рецепторів RE- α (А) і RP (Б) та відсутність імунозабарвлення клітин MAT до RE- α (В) та RP (Г) в залозах і в стромі ендометрія на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення MAT до RE- α та RP. $\times 400$.

Слід зазначити, що рівень IRS стероїдних рецепторів при ГЕ широко варіював як у різних залозах, і в різних ділянках стромі ендометрія. Відзначено мозаїцизм імунозабарвлення і значне коливання відсотка позитивних клітин і інтенсивності фарбування як у різних пацієнток, так і в межах одного випадку, як в залозах, так і в стромі. Найчастіше характер розподілу позитивних клітин був нерівномірний, відрізнявся за інтенсивністю забарвлення і за кількістю імунозабарвлених клітин в окремих залозах (див. рис. 2 А, 2Б).

В окремих спостереженнях у жінок з ГЕ відзначалося осередкове забарвлення епітелію залоз з високою інтенсивністю в ділянках багатозаровості епітеліальних клітин при іноді повній відсутності забарвлення в залозах з однорядним епітелієм. У частини пацієнток спостерігали виражене порушення стану рецепторного апарату ендометрія з відсутністю або слідами імунозабарвлення рецепторів в залозах до RE- α – в 27,78 % випадках і до RP – в 15,28 % (рис. 2В і 2Г), в стромі – відповідно 41,67% і 45,83 %.

Наявність експресії RP призводить до зниження ризику персистенції / прогресії ГЕ після прогестинової терапії, має клінічний і біологічний зміст. ГЕ стимулюється естрогенами. Хоча складний механізм дії прогестинів на молекулярному рівні невідомий, прогестини можуть потенціювати регресію ГЕ через антагонізм естроген-індукованої проліферації за рахунок зниження синтезу RE- α та / або сприяння ферментативному перетворенню естрадіолу в естрон [9]. Прогестини також можуть діяти через естроген-незалежні шляхи. Ці можливі біологічні ефекти прогестинів вимагають наявності RP. Слабка експресія RP може ідентифікувати неопластичну субпопуляцію ендометріальних клітин, схильну до стійкості до прогестинів [9], і пояснити невдачі гормональної терапії. Ця

думка підтверджується даними метааналізу С.С. Gunderson et al. (2012) [8], за результатами якого показано, що лише 77,7 % пацієток з ГЕ демонструють відповідь на гормональну терапію.

Висновки

1. Для кожної пацієнтки характерна своя індивідуальна експресія рецепторів статевих гормонів в ендометрії при його гіперплазії.

2. Порушення рецепторного статусу ендометрія при неатиповій гіперплазії ендометрія характеризуються нерівномірною експресією рецепторів до статевих стероїдів як у різних пацієток, так і в різних залозах і ділянках стромі, як в різних залозах, так і в межах однієї залози, тобто характерна мозаїчність експресії рецепторів до стероїдних гормонів, що грає безпосередню роль в порушеннях децидуалізації, імплантації та плацентації і приводить до порушень фертильності.

3. При неатиповій гіперплазії ендометрія спостерігається значуще збільшення порівняно із здоровими жінками експресії рецепторів до RE- α і RP в залозах ендометрія, чим в стромі, при цьому переважає підвищення експресії RP. Але у 27,78 % жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія спостерігається відсутність або сліди імунозабарвлення в залозах ендометрія RE- α і 15,28 % пацієток до RP, в стромі – відповідно 41,67% і 45,83 %, що може привести до невдач лікування таких пацієток гормональними препаратами.

Література:

1. Гюльмамедова И. Д. Значение эндометриального фактора при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 9(4): 496-500.

2. Дубініна В.Г., Візір К.М. Стан маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. Здоровье женщины. 2016; 7: 141-143.

3. Носенко Е.Н., Саенко А.И., Постолук И.Г. Рецепторный статус эндометрия у бесплодных женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 16(2); 2 (62): 80-82.

4. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. Журнал Гроденского государственного медицинского университета. 2015; 2(50):123-7.

5. Чумак З.В., Зелинский А. А., Шаповал Н. В., Истерин Н. С. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. Одеський медичний журнал. 2014; 2: 66-70.

6. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016; 27(1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.

7. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Feb; 75(2): 135–136. doi: 10.1055/s-0034-1396256. Trimble CL, Method M, Lu K, et al. Management of Endometrial Precancers. Obstet Gynecol. 2012; 120(5): 1160-1175.

8. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol. 2012; 125(2):477-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.

9. Upson K, Allison KH, Reed SD et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207(1): 36.e1-36.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.012.

References:

1. Gulmamedova ID. Importance of the endometrial factor in the treatment of infertility by methods of assisted reproduction. Herald of urgent and reconstructive medicine. 2008; 9 (4): 496-500.

2. Dubinina VG, Vizir KM Condition of uterine blood flow in hyperplasia of endometrium in women of reproductive age. Health of a woman. 2016; 7: 141-143.

3. Nosenko OM, Sayenko AI, Postoluk I.G. Receptor status of endometrium in infertile women with unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies. *Taurian Medical and Biological Journal*. 2013; 16 (2); 2 (62): 80-82.
4. Pavlovskaya MA. Hyperplasia of the endometrium in women of fertile age: clinic, diagnosis, pathogenesis and treatment options. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2015; 2 (50): 123-7.
5. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV, Isterin NS Estimation of the hormonal-receptor status and proliferative activity of hyperplastic endometrium. *Odessa medical journal*. 2014; 2: 66-70.
6. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27(1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
7. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(2): 135–136. doi: 10.1055/s-0034-1396256. Trimble CL, Method M, Lu K, et al. Management of Endometrial Precancers. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(5): 1160–1175.
8. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(2): 477-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
9. Upson K, Allison KH, Reed SD et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(1): 36.e1–36.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.05.012.

Робота поступила в редакцію 25.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-006-036.66-053.4-071:4-071:616-036.82:615.838

Г. А. Шаповалова

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО ЗНАХОДИЛИСЬ НА РЕАБІЛІТАЦІЇ В УМОВАХ ДИТЯЧОГО САНАТОРІЮ м. ТРУСКАВЕЦЬ

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ
України», м. Одеса

Summary. Shapovalova G. A. **CLINICAL FEATURES OF CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES WHO HAD REHABILITATION IN CHILDREN SANATORIUM OF TRUSKAVETS.** – *Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology*”, Odessa. – e-mail: nymba.od@gmail.com. Urgency of the research: the comorbid pathology in the children at remission of oncodiseases is numerous and it requires differential approach during health resort treatment. The objective: to gloss clinically over the children with oncological diseases who had been rehabilitated in children sanatorim of Truskavets. Methods: general clinical examination, definition of leukocytal intoxication index (LII), cardiac output, nonspecific adaptive response (NAR), psychological testing. Results: boys and girls (equally) of