

---

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ СТЕРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ, ПЛОЩАДИ СОСУДИСТОГО РУСЛА В ТКАНЯХ МАТКИ ПРИ СУБМУКОЗНЫХ МИОМАХ И ЖЕЛЕЗИСТЫХ ГИПЕРПАЗИЯХ ЭНДОМЕТРИЯ

БЕХТЕРЕВА И.А., ГУСТОВАРОВА Т.А., ЩЕРБАКОВА Л.А., ПАНТЕЛЕЕВА Т.Л., СИДОРОВ И.В.

*Смоленская государственная медицинская академия,  
кафедра патологической анатомии*

**Резюме.** На основании данных исследований показано, что рецепторный гормональный статус тканей матки зависит от вида патологии (субмукозная миома, железистая гиперплазия эндометрия или их сочетание). Выявленные изменения в системе микроциркуляторного русла, а именно уменьшение площади сосудистого русла влияют на чувствительность миомы матки к экзогенным гормонам. При выявлении сочетанной патологии матки необходимо исследование гормонального статуса и площади сосудистого русла, что должно учитываться в выборе оперативного лечения с сохранением репродуктивных органов.

**Ключевые слова:** субмукозная миома матки, железистая гиперплазия эндометрия, эстроген, прогестерон, пролиферативная активность, сосуды.

---

**Abstract.** Basing on the results of the investigations it was concluded that receptor hormonal status of the uterus tissues depended on the type of pathology (submucous myoma of the uterus, glandular endometrial hyperplasia or their combination). The determined changes in the system of microcirculatory bed and namely the decrease of the area of the vascular bed influence the sensitivity of myoma of the uterus to exogenous hormones. It is necessary to study hormonal status and the area of microcirculatory bed when combined pathology of the uterus is revealed. This fact should be considered while choosing the surgical treatment with preservation of the reproductive organs.

**С**очетанные гиперпластические процессы эндометрия и миометрия остаются одной из наиболее значимых проблем в гинекологической и патологоанатомической практике. Частота сочетания миомы с гиперплазией эндометрия достигает, по данным некоторых авторов, 30–76%, что свидетельствует о системном характере поражения матки

при сочетанных гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия [5].

Наряду с традиционными представлениями о ведущей роли эстрогенов в патогенезе гормонозависимых заболеваний [5] в последние годы пересматривается отношение к прогестерону как стимулятору опухолевого роста [6]. Утолщение эндометрия при простой форме гиперплазии эндометрия происходит преимущественно за счёт гиперплазии эпителия и стромообразования, что можно объяснить высокой чувствительностью ткани не только к эстрогенам, но и к прогестерону [1]. Эстро-

---

**Адрес для корреспонденции:** 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, Смоленская государственная медицинская академия. E-mail: biapatan@yahoo.com - Бехтерева И.А.

гены стимулируют также гиперплазию гладкомышечных клеток, прогестерон повышает митотическую активность клеток, инициирует продукцию факторов роста и их рецепторов, участвует в процессе дифференцировки гладкомышечных клеток [2, 3]. Прогестероном влиянием объясняется быстрый рост миом во время беременности [7].

В литературе большое значение в развитии гормонозависимых гиперпластических заболеваний матки придают роли тканевых рецепторов стероидных гормонов [9]. Синтез рецепторов в матке имеет гормонозависимый характер и происходит под влиянием многих факторов: количества и соотношения половых гормонов и факторов роста, фазы менструального цикла, степени поражения патологическим процессом органа-мишени, нарушения обмена веществ и дисбаланса других гормонов [4,8]. Отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии часто заканчивается гистерэктомией в репродуктивном возрасте со всеми последствиями развивающегося дефицита эстрогенов.

Целью исследования было – определить экспрессию рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), пролиферативную активность (по Ki-67) и площадь сосудистого русла в нормальной миометрии (НМ), в субмукозных миомах (СММ) и при железистой гиперплазии эндометрия (ЖГЭ) у пациенток с сочетанной патологией (субмукозная миома с железистой гиперплазией эндометрия).

### Методы

В работе использован материал СММ и ЖГЭ, полученный при гистероскопии от 30

женщин репродуктивного возраста (25-40 лет). В качестве группы относительного контроля использовали ткань нормального миометрия и эндометрия – 25 наблюдений. Оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов проводилась полуколичественным методом по D.C.Allred с соавт. (1998). Индекс пролиферации по Ki-67 рассчитывали как среднее значение количества окрашенных ядер на 100 клеток в 10 полях зрения. Площадь сосудистого русла определяли с помощью программы «ВидеоТест 4.0».

Все полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики. Среднюю статистическую величину  $M$ , среднее квадратичное отклонение, ошибку средней  $m$  вычисляли с помощью компьютерной программы EpiInfo, версия 6.0. Достоверность отличий оценивали непараметрическими критериями Вилкоксона-Манна-Уитни для несвязанных совокупностей и методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Вероятность ошибки, соответствующую данному числу наблюдений и значению доверительного коэффициента  $t$ , определяли по таблице Стьюдента. Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился с использованием процедуры корреляции по Спирману. Все приводимые в работе данные являются значимыми: коэффициент корреляции  $> 0,5$  и уровень значимости  $P < 0,05$ .

### Результаты исследования

Как видно из таблицы 1, в тканях СММ рецепторная зависимость по эстрогену имела

Таблица 1

#### Показатели рецепторной зависимости стероидных гормонов в тканях субмукозных миом матки

Рецепторная зависимость (в баллах по D.C. Allred)	Экспрессия эстрогена (в%)	Экспрессия прогестерона (в%)
Отсутствие (0-2)	56,1%	6,6%
Слабая (3-4)	26,4%	19,8%
Умеренная (5-6)	9,9%	36,3%
Сильная (7-8)	6,6%	36,3%

**Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в тканях СММ**

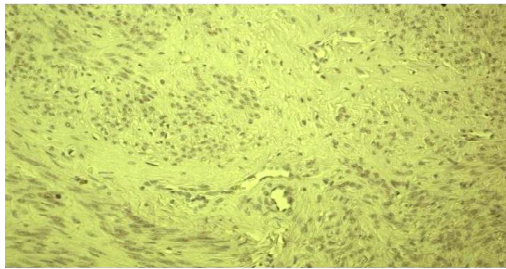


Рис. 1. Ткань СММ. Отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона x 100.

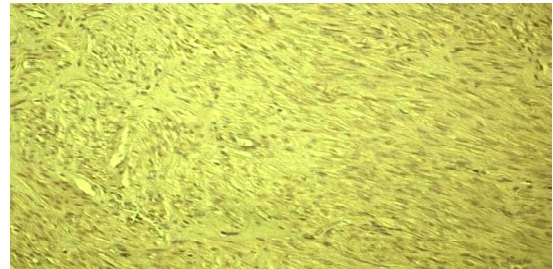


Рис. 2. Ткань СММ. Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена x 100.

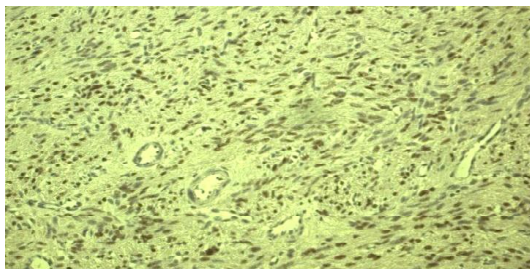


Рис. 3. Ткань СММ. Слабая экспрессия рецепторов прогестерона x 100.

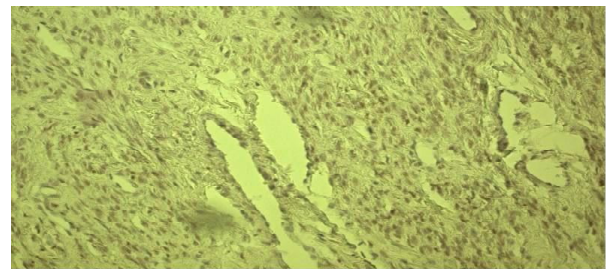


Рис. 4. Ткань СММ. Слабая экспрессия рецепторов эстрогена x 100.

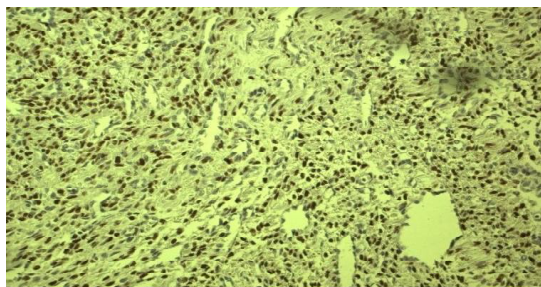


Рис. 5. Ткань СММ. Сильная экспрессия рецепторов прогестерона x 200.

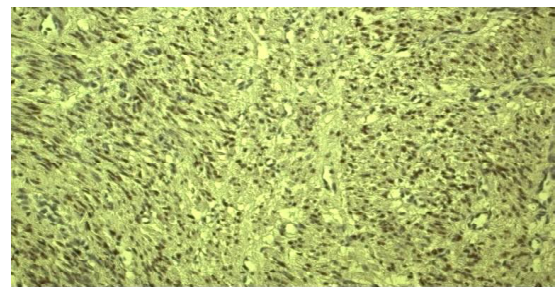


Рис. 6. Ткань СММ. Сильная экспрессия рецепторов эстрогена x 200.

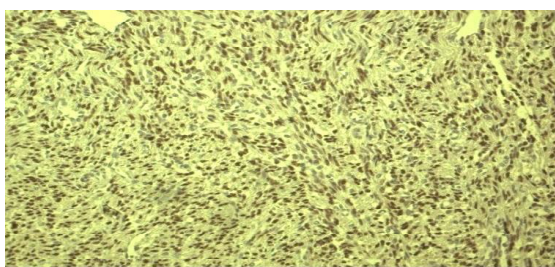


Рис. 7. Ткань СММ. Умеренная экспрессия рецепторов прогестерона x 200.

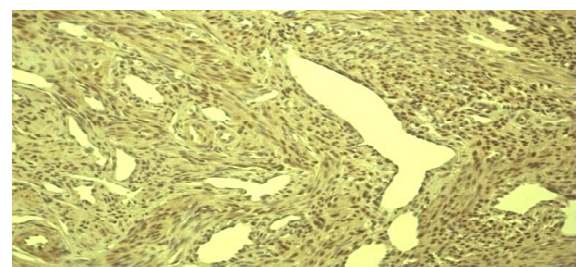


Рис. 8. Ткань СММ. Умеренная экспрессия рецепторов эстрогена x 200.

следующие показатели: в 56,1% случаев таковая отсутствовала (рис. 2), в 26,4% случаев наблюдалась слабая рецепторная зависимость (рис. 4), умеренная (рис. 8) и сильная (рис. 6) составляли 9,9% и 6,6% соответственно. Ана-

лиз экспрессии прогестерона (табл. 1) в тканях СММ показал преобладание умеренной (рис. 7) и сильной (рис. 5) рецепторной зависимости, которые составили по 36,3%; слабая рецепторная зависимость (рис. 3) наблюдалась

Таблица 2

**Показатели рецепторной зависимости стероидных гормонов  
в тканях нормального миометрия**

Рецепторная зависимость (в баллах по D.C. Allred)	Экспрессия эстрогена (в %)	Экспрессия прогестерона (в %)
Отсутствие (0-2)	78,6%	78,6%
Слабая (3-4)	10,0%	21,1%
Умеренная (5-6)	10,0%	0,65%
Сильная (7-8)	1,4%	0,65%

**Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани НМ**

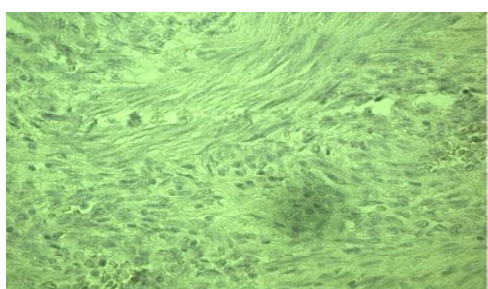


Рис. 9. Ткань НМ. Отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона x 200.

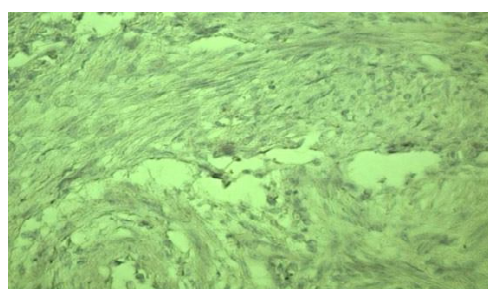


Рис. 10. Ткань НМ. Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена x 200.

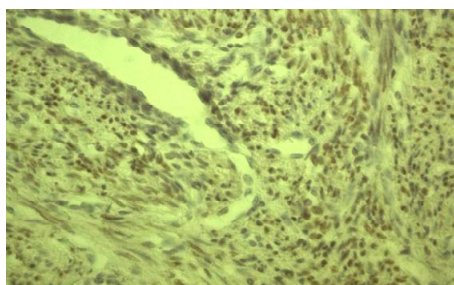


Рис. 11. Ткань НМ. Умеренная экспрессия рецепторов прогестерона x 200.

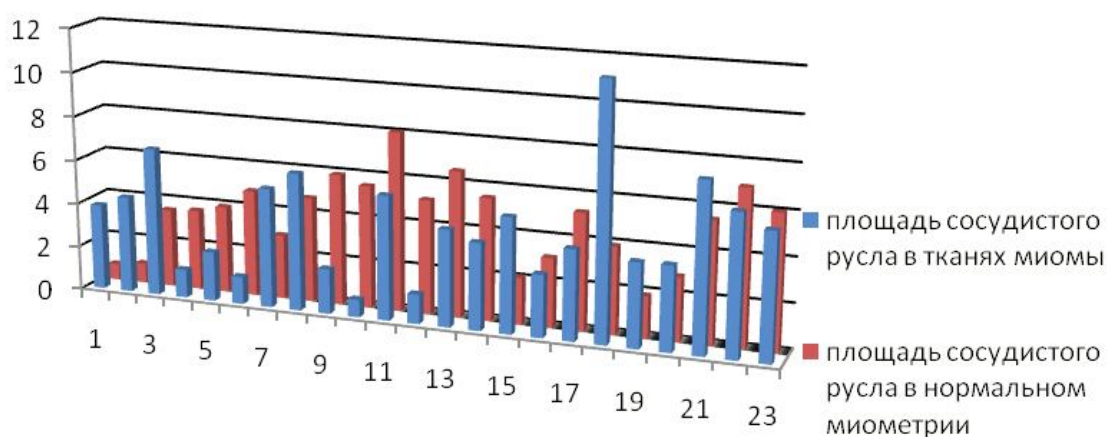


Рис. 12. Показатели площади сосудистого русла в тканях СММ и НМ.

**Экспрессия CD-31 в тканях субмукозных миом матки и нормального миометрия**

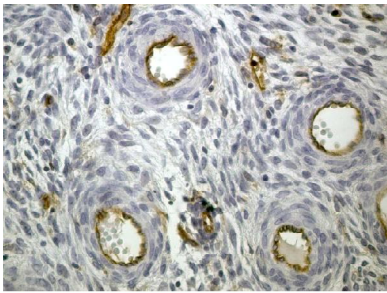


Рис. 13. Ткань СММ. Экспрессия CD-31 в эндотелии x 200.

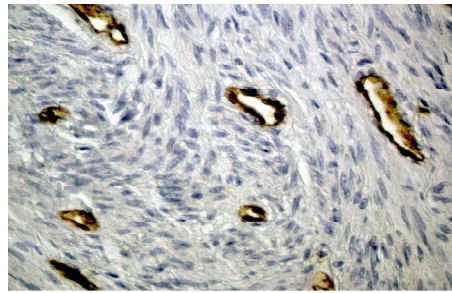


Рис. 14. Ткань СММ. Экспрессия CD-31 в эндотелии x 200.

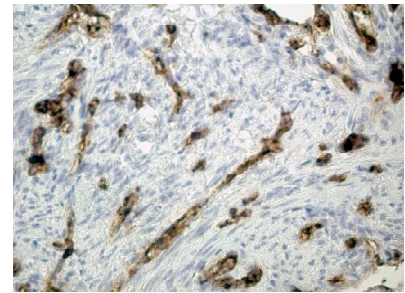


Рис. 15. Ткань нормального миометрия CD-31 в эндотелии x 200.

Таблица 3

**Показатели рецепторной зависимости стероидных гормонов в тканях ЖГЭ**

Рецепторная зависимость (в баллах по D.C. Allred)	Экспрессия эстрогена (в %)		Экспрессия прогестерона (в %)	
	строма	железы	строма	железы
Отсутствие (0-2)	13,9	16,3	3,3	26,3
Слабая (3-4)	6,9	3,3	10,3	0,1
Умеренная (5-6)	36,9	16,3	33,3	23,3
Сильная (7-8)	40,9	63,9	53,1	50,3

Таблица 4

**Показатели пролиферативной активности в тканях ЖГЭ**

Пролиферативная активность в %	Строма	Железы
Низкая (0-25%)	95,7	89,1
Средняя (26-50%)	3,3	3,3
Умеренная (51-75%)	0	3,3
Сильная (76-100%)	0	3,3

в 19,8%, отсутствие рецепторной зависимости (рис. 1) – в 6,6%.

В тканях нормального миометрия показатели экспрессии стероидных гормонов (табл. 2) были следующими: в 78,6% имело место отсутствие рецепторной зависимости (рис. 9, 10), слабая рецепторная зависимость к прогестерону составила 21,1%, на долю умеренной (рис.11) и сильной рецепторной зависимости пришлось менее 1% (по 0, 65% на каждую).

Обзорная микроскопия показала типичное гистологическое строение сосудов в суб-

мукозных миомах матки (рис. 13, 14, 15). Вокруг сосудов отмечалось формирование муфт из пролиферирующих гладкомышечных клеток (рис. 13). При этом площадь сосудистого русла СММ была в среднем меньше на 8,78% по сравнению с тканью НМ.

Исследование экспрессии рецепторов ER и PR при ЖГЭ выявило их различия в стро-ме и железах эндометрия (табл. 3). Сильная экспрессия ER наблюдалась в стро-ме в 40,9% (рис. 30), в железах – в 63,9% (рис. 29). Отсутствие экспрессии к ER в стро-ме наблюдалось

### Особенности экспрессии стероидных гормонов при ЖГЭ

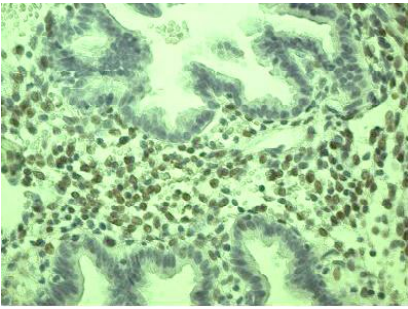


Рис. 16. Ткань ЖГЭ. Отсутствие рецепторной зависимости к прогестерону в строме x 400.

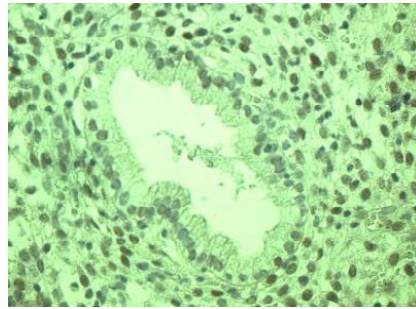


Рис. 17. Ткань ЖГЭ. Отсутствие рецепторной зависимости к прогестерону в железах x 400.

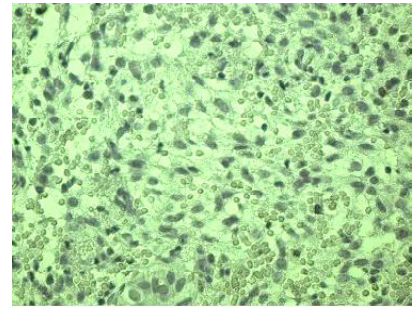


Рис. 18. Ткань ЖГЭ. Отсутствие рецепторной зависимости к эстрогену в железах x 400.

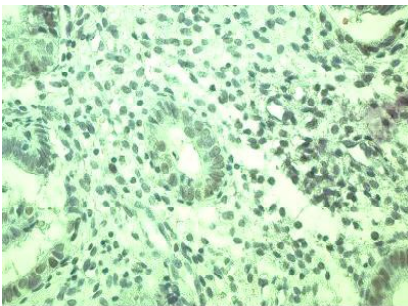


Рис. 19. Ткань ЖГЭ. Отсутствие рецепторной зависимости к эстрогену в строме x 400.

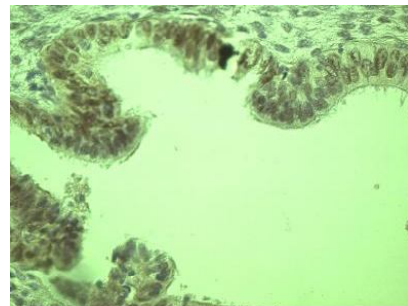


Рис. 20. Ткань ЖГЭ. Слабая рецепторная зависимость к прогестерону в железах x 400.

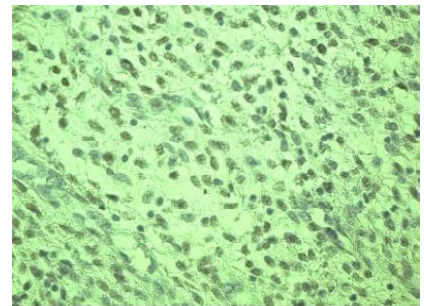


Рис. 21. Ткань ЖГЭ. Слабая рецепторная зависимость к прогестерону в строме x 400.

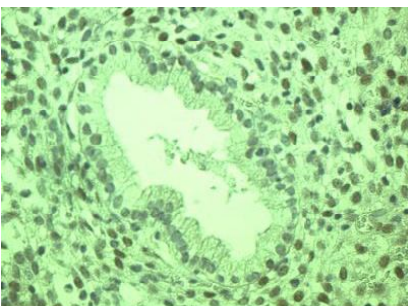


Рис. 22. Ткань ЖГЭ. Слабая рецепторная зависимость к эстрогену в железах x 400.

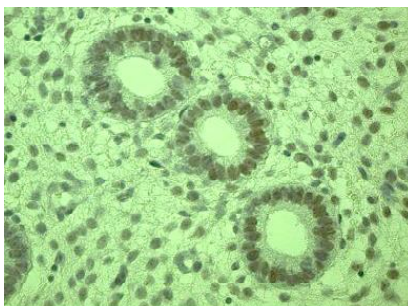


Рис. 23. Ткань ЖГЭ. Слабая рецепторная зависимость к эстрогену в строме x 400.

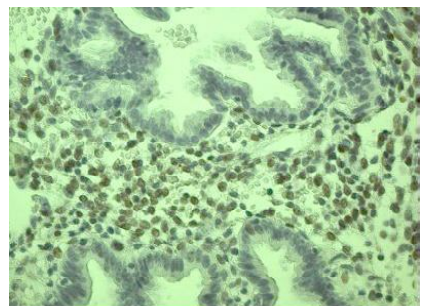


Рис. 24. Ткань ЖГЭ. Умеренная рецепторная зависимость к прогестерону в строме x 400.

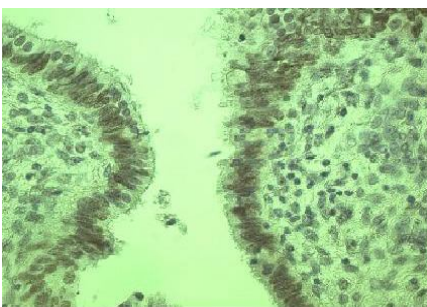


Рис. 25. Ткань ЖГЭ. Умеренная рецепторная зависимость к прогестерону в железах x 400.

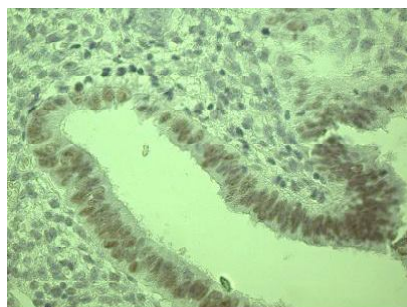


Рис. 26. Ткань ЖГЭ. Умеренная рецепторная зависимость к эстрогену в железах x 400.

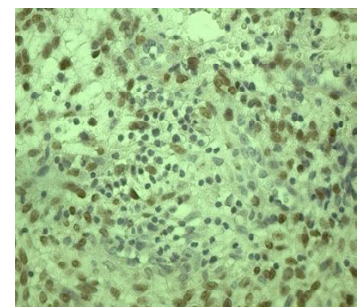


Рис. 27. Ткань ЖГЭ. Умеренная рецепторная зависимость к эстрогену в строме x 400.

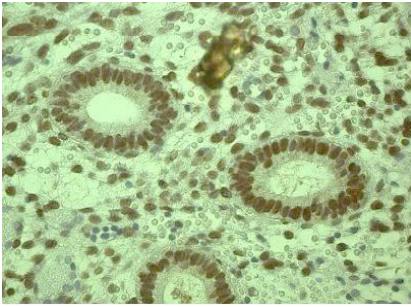


Рис. 28. Ткань ЖГЭ. Сильная рецепторная зависимость к прогестерону в железах и в строме x 400.

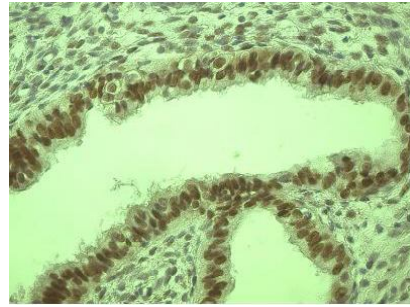


Рис. 29. Ткань ЖГЭ. Сильная рецепторная зависимость к эстрогену в железах x 400.

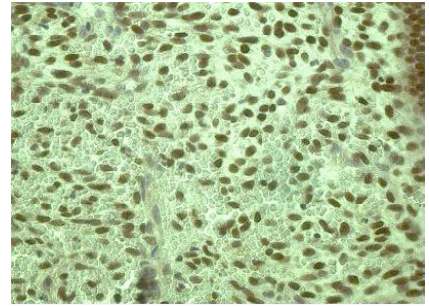


Рис. 30. Ткань ЖГЭ. Сильная рецепторная зависимость к эстрогену в строме x 400.

**Ткани нормального эндометрия. Экспрессия стероидных гормонов**



Рис. 31. Средняя рецепторная зависимость к эстрогену в железах и в строме в нормальном эндометрии строме x 400.

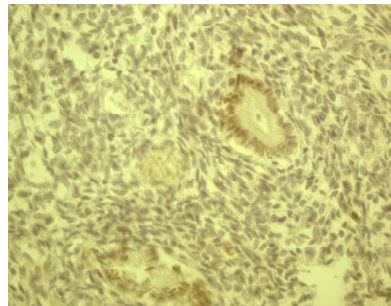


Рис. 32. Средняя рецепторная зависимость к прогестерону в железах и в строме в нормальном эндометрии строме x 400.

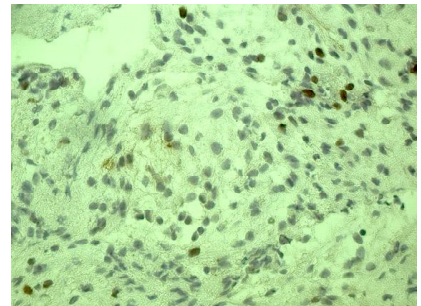


Рис. 33. Низкая пролиферативная активность по Ki-67 в строме x 400.

**Экспрессия CD-31 в тканях ЖГЭ и нормального эндометрия**

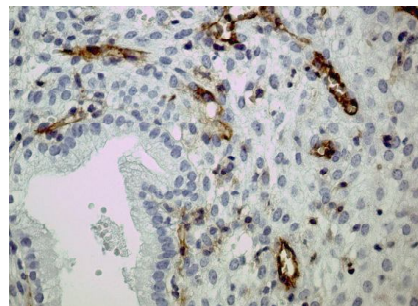
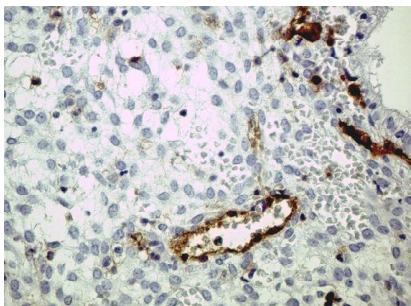


Рис. 34, 35. Экспрессия CD-31 в эндотелии сосудов в нормальном эндометрии x 400.

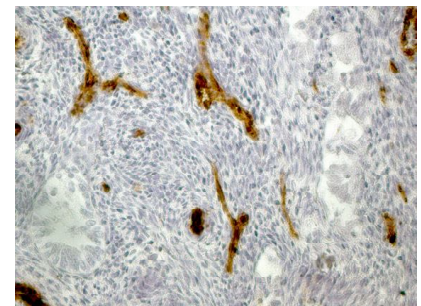


Рис. 36. Ткань ЖГЭ. Экспрессия CD-31 в эндотелии сосудов в тканях при ЖГЭ x 400.

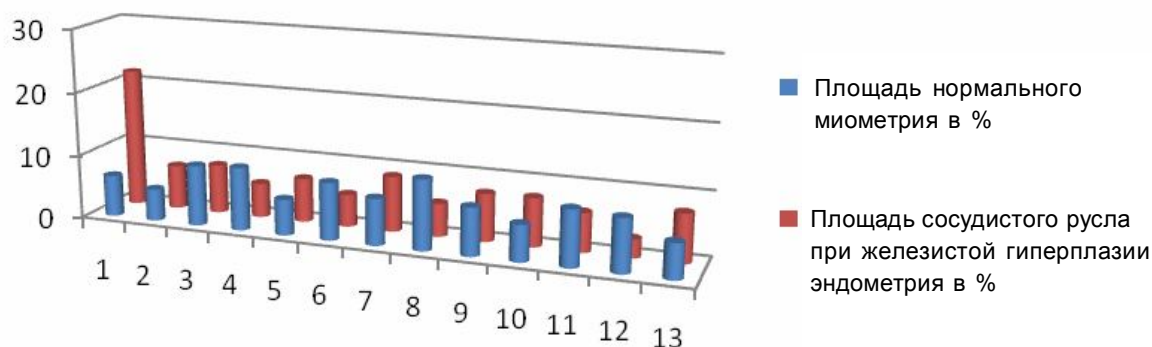


Рис. 37. Площадь сосудистого русла в тканях ЖГЭ и НЭ.

в 13,9% (рис. 19), в железах – в 16,3% (рис. 18), слабая экспрессия ER составила 6,9% в строме (рис. 23), в железах - в 3,35% (рис. 22). Умеренная экспрессия ER в тканях ЖГЭ выявлена в 36,9% в железах (рис. 26), в строме – 16,3% (рис. 27).

Обращала на себя внимание сильная рецепторная зависимость к PR, составившая 53,1% в строме (рис. 28) и 50,3% в железах (рис. 28). Негативную реакцию (отсутствие экспрессии) PR в строме мы наблюдали в 3,3% (рис. 16), в железах – 26,3% (рис. 17). Умеренная экспрессия PR в тканях ЖГЭ выявлена в 33,3% в железах (рис. 25), в строме – 23,3% (рис. 24), слабая экспрессия PR составила 10,3% в строме (рис. 21), в железах - в 0,1 % (рис. 20).

Пролиферативная активность была низкая: ПИ по Ki-67 составил 95,7% как в клетках стромы (рис. 33), так и железах (рис. 33) (табл. 4). Средняя ПА наблюдалась лишь в 3,3% случаев (рис. 31, 32), что обусловлено было, надо полагать, преобладанием в исследуемой группе простой формы железистой гиперплазии.

Анализ площади сосудистого русла (рис. 34, 35) в нормальной эндометрии (рис. 34, 35) и при железистой гиперплазии (рис. 36) показал ее увеличение на 6% при ЖГЭ (рис. 37).

### Обсуждение

Таким образом, проведенное исследование рецепторного гормонального статуса по-

казало, что в тканях нормального миометрия и эндометрия, субмукозных миом и при железистой гиперплазии эндометрия имелись различия в экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона. Надо полагать, что неоднородность морфологического гормонального статуса при сочетанных дисгормональных процессах в эндометрии и миометрии может быть одной из причин отсутствия лечебного эффекта при консервативной терапии данной патологии.

Уменьшение площади сосудистого русла в субмукозных лейомиомах матки по сравнению с тканью нормального миометрия обусловлено, вероятно, тем, что в наших наблюдениях встречались преимущественно простые формы субмукозных лейомиом матки, для которых характерна зрелая строма с малым количеством сосудов и очагами гиалиноза.

Не вызывает сомнений, что изменения в системе микроциркуляторного русла, а именно уменьшение площади сосудистого русла влияет на чувствительность миомы матки к экзогенным гормонам путем нарушения доставки лекарственных препаратов к клеткам-мишеням (рецепторам стероидных гормонов).

Следует обратить внимание на то, что в наших наблюдениях субмукозная миома матки сочеталась с железистой гиперплазией эндометрия, при которых мы наоборот наблюдали увеличение площади сосудистого русла



в тканях ЖГЭ по сравнению с нормальным эндометрием и высокий уровень экспрессии стероидных гормонов. Данный факт наводит на мысль о развитии двух противоположных процессов в одном органе, которые могут быть еще одной из причин неэффективности гормонального лечения у пациенток с сочетанной патологией (субмукозная миома матки и железистая гиперплазия эндометрия). Тем самым, возникают предпосылки отказа от консервативного лечения и необходимость хирургического вмешательства.

### Заключение

Ткани нормального миометрия и эндометрия, субмукозных миом и при железистой гиперплазии эндометрия отличаются экспрессией рецепторов эстрогена, прогестерона. В наших исследованиях высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона как в строме, так и железах при ЖГЭ сочетался с низкой пролиферативной активностью по Ki-67 в клетках стромы и эпителии желез и увеличением площади сосудистого русла.

В тканях субмукозных миом матки снижение рецепторной зависимости по эстрогену и увеличение рецепторной зависимости по прогестерону сочетались с низкой пролиферативной активностью (ИПА находился в интервале от 0 до 15%) и уменьшением площади сосудистого русла по сравнению с тканью нормального миометрия.

Исследование экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, пролиферативной активности и площади сосудистого русла могут существенно повлиять на лечение сочетанной патологии субмукозной и железистой ги-

перплазии эндометрия матки и способствовать увеличению числа органосохраняющих операций.

### Литература

1. Коган, Е.А. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия / Е.А. Коган, И.В. Степанович, Е.А. Кудрина, А.И. Ищенко // *Арх. пат.* – 2007. – Том 69. – №6. – С. 21-24.
2. Ленис, Н.Е. Дифференцированный подход к лечению миом матки с учетом определения содержания рецепторов к эстрогенам и прогестерону / Н.Е. Ленис, Н.А. Корень // *Проблемы репродукции.* 2003. – №3. – С. 24–29.
3. Сидорова, И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2003. – 256 С.
4. Стрижаков, Н.В. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии в сочетании с миомой матки / Н.В. Стрижаков, П.В. Сергеев, О.Н. Лысенко // *Акушерство и гинекология.* 1998. – №3. – С. 30–33.
5. Уварова, Е.В. Сочетанная доброкачественная патология эндометрия и миометрия у больных репродуктивного возраста: автореф. дис... д-ра мед. Наук / М., 1993. – 41с.
6. Genton, Y.C. Histopathology aspect of lesions / Y.C. Genton // *Arch. Ob. Stet. Gynecol.* – 1994. – 255. Supple. 2 P. 76–79.
7. Lieberman, J.R. Estrogen and progesterone receptors in uterine artery of rats during and after pregnancy / J.R. Lieberman, A. Wiznitzer, M. Glezerman // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1993. – V.51. – P. 158–166.
8. Richards, P.A. Anatomical variation of the estrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri / P.A. Richards, A.J. Tiltman // *Virchows Arch.* – 1996. – V. 193. - № 8. – P. 265–275.
9. Wilsin, E.A. Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues / E.A. Wilsin, F. Yang, E.D. Rees // *Obstet. Gynecol.* – 1980. – V. 55. – P. 347–353.

Поступила 26.04.2011 г.  
Принята в печать 03.06.2011 г.