

© Копійка І.В., Чайковський Ю.Б.

УДК 618.145-018+618.145-007.61-018]:577.171.6:[577.175.64+577.175.632

РОЗПОДІЛ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНІВ І ПРОГЕСТЕРОНУ В ЕНДОМЕТРІЇ В НОРМІ ТА ПРИ ГІПЕРПЛАЗІЯХ

І.В.Копійка, Ю.Б.Чайковський

Кафедра гістології та ембріології (зав. – член-кор. АМН України, проф. Ю.Б.Чайковський) Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Резюме. У роботі досліджували вміст рецепторів естрогенів (РЕ) і прогестерону (РП) на гістологічних зрізах тканин ендометрія в нормі, при залозистій та атипівій гіперплазіях за допомогою імуногістохімічного методу з використанням моноклональних антитіл. Встановлено наявність великої кількості РЕ у незміненому ендометрії та значне їх зниження при гіперплазіях. Серед різних співвідношень рецепторів найпоширенішими виявились типи РЕ-/РП+ та РЕ+/РП+, які трапляються як у незміненому ендометрії, так і при гіперплазіях. Аналіз інтенсивності забарвлення ядерного апарату не виявив суттєвої різниці розподілу РЕ та РП у хворих на атипіву гіперплазію від такої в жінок з незміненим ендометрієм при слабкій та помірній реакціях.

Ключові слова: ендометрій, гіперплазія, рецептори, естрогени, прогестерон.

Залозиста та атипіву гіперплазії ендометрія (Ем) залишаються однією з актуальних проблем сучасної гінекології у зв'язку з ростом їх частоти [1, 2]. У науковій літературі передпуклинні зміни Ем охарактеризовані недостатньо. Більшість авторів до передракових змін відносять гіперпластичні процеси Ем, залозисту, залозисто-кістозну та аденоматозну гіперплазії [3, 4]. Останнім часом поряд з традиційними морфологічними методами ширше застосовують імуногістохімічний метод з використанням широкого спектру тканино-, лінійноспецифічних та пухлинно-асоційованих моноклональних антитіл (МКА) [5-7].

Мета дослідження. Вивчити вміст рецепторів естрогенів (РЕ) і прогестерону (РП) в незміненому Ем при залозистій та атипівій гіперплазіях за допомогою імуногістохімічного методу з використанням МКА.

Матеріал і методи. Обстежено 29 жінок віком 27-59 років, які лікувалися в клінічній лікарні "Феофанія". Діагноз "залозиста" та "атипіву гіперплазія" встановлений у 9 та 11 жінок відповідно. Контроль становили 9 здорових жінок. Досліджували гістологічні блоки незміненого Ем та хворих жінок. Матеріал поділено на 3 групи відповідно до контролю (незмінений Ем) та встановлених діагнозів. На зрізах визначали вміст РЕ та РП за допомогою імуногістохімічної реакції з використанням МКА.

Протокол забарвлення. Проводили депарафіні-

зацію зрізів товщиною 4-5 мкм та демаскування антигену у цитратному буфері рН 6,0 у мікрохвильовій печі. Як первинні антитіла використовували естроген клон 1D5 (Ready-to-Use) та прогестерон клон PgR 636 (Ready-to-Use) фірми DAKO (Данія). Візуалізацію продуктів реакції проводили із застосуванням системи En Vision та діамінобензидину (ДАБ). Препарати дозабарвлювали гематоксином, фіксували бальзамом та оцінювали результати імуногістохімічного забарвлення за допомогою світлового мікроскопа. РЕ і РП є виключно ядерними антигенами, при оцінці імунозабарвлення враховували тільки ядерну реакцію. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених ядер з різною інтенсивністю забарвлення, яку оцінювали візуально. У кожному випадку аналізували від 1000 до 1400 клітин. Оцінку результатів імуногістохімічної реакції визначали ступенем експресії (в балах): 0 – відсутність забарвлення, 1 – слабе, 2 – помірне, 3 – сильне забарвлення. Мікроскопію проводили за допомогою мікроскопа Zetorane (фірма Reichert, Австрія). Числові результати досліджень обробляли за допомогою адекватних методів (Ю.П.Лисицин, Н.Я.Копьта, 1984; Г.С.Катинас и др., 1969). Враховували t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали результати при $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили за допомогою програми "Microsoft Excel".

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті кількісного аналізу виявлено, що найбільшу кількість РЕ – $70,91 \pm 0,79\%$ – міс-

Таблиця 1

Частота виявлення рецепторів естрогенів (РЕ) і прогестерону (РП) в незміненому ендометрії та при гіперплазіях (M±m)

Тип тканини	Кількість спостережень				Частота виявлення, %	
	загальна кількість хворих / кількість хворих, у яких відмічалась позитивна реакція, n		кількість забарвлених ядер, n		РЕ	РП
	РЕ	РП	РЕ	РП		
Нормальний ендометрій	9/3	9/9	2350	4927	70,91±0,79	51,95±0,51
Залозиста гіперплазія	8/2	8/8	764	4954	37,80±1,08	56,84±0,53
Атипова гіперплазія	9/4	9/9	1972	6996	42,95±0,73	72,49±0,45

тив незмінений Ем. Суттєве їх зменшення (до 37,8±1,08%) спостерігали при залозистій та (до 42,95±0,73%) при атиповій гіперплазіях (рис. 1). Слід зазначити, що РЕ виявлялися далеко не у всіх хворих. Як випливає з таблиці 1, лише у 3-х хворих із 9 обстежених були виявлені РЕ у незміненому Ем, у 2-х із 8 – при залозистій, у 4-х із 9 – при атиповій гіперплазіях. Інша картина спостерігалася щодо РП. У цих випадках ядра

чітко забарвлювалися майже у всіх хворих. При цьому найбільша майже однакова кількість РП виявлена при атиповій гіперплазії (рис. 2) – у 72,49±0,45% випадків.

Нами також проведено аналіз одночасної наявності чи відсутності даних рецепторів у тканинах Ем за різних умов патологічного стану. Як випливає з даних таблиці 2, найбільша кількість досліджуваних рецепторів у нормі

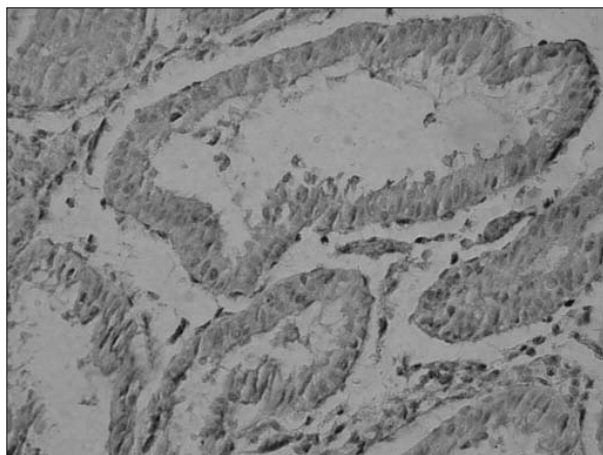


Рис. 1. Експресія рецепторів естрогенів при атиповій гіперплазії ендометрія. Ядра клітин зі слабкою та помірною реакцією. Об. 40, ок. 10.

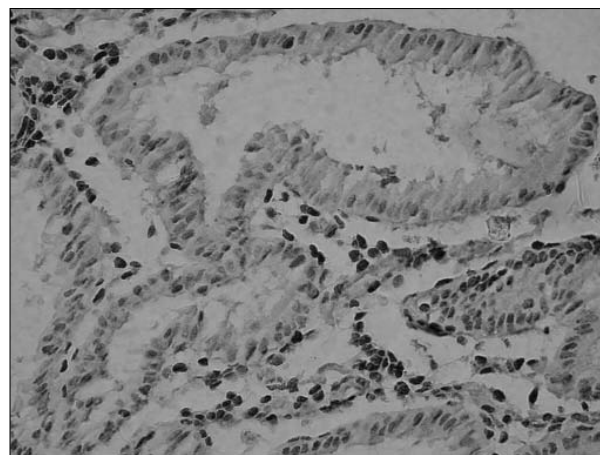


Рис. 2. Експресія рецепторів прогестерону при атиповій гіперплазії ендометрія. Ядра клітин переважно зі слабкою та сильною реакцією. Об. 40, ок. 10.

Таблиця 2

Частота виявлення рецепторів естрогенів і прогестерону в їх різних співвідношеннях у тканинах ендометрія в нормі та при гіперплазіях

Тип тканини	Типи рецепторів, кількість хворих з даним типом рецепторів / загальна кількість хворих, n (%)			
	РЕ+/РП+	РЕ+/РП-	РЕ-/РП+	РЕ-/РП-
Нормальний ендометрій	3/9 (33,33)	0/9 (0)	6/9 (66,67)	0/9 (0)
Залозиста гіперплазія	2/9 (22,22)	0/9 (0)	6/9 (66,67)	1/9 (11,11)
Атипова гіперплазія	4/11 (36,36)	0/11 (0)	5/11 (45,45)	2/11 (18,18)

(66,6%) та за умов гіперплазій (66,6% – при залозистій, 45,4% – при атиповій) була виявлена у їх співвідношенні PE-/ПП+. Рідше виявлено тип PE+/ПП+: у 33,3% – у незміненому Ем, 22,2% – при залозистій, 36,3% – при атиповій гіперплазіях. За цих умов не виявлено жодного випадку тканинних зрізів, у яких би рецептори розподілилися на зразок PE+/ПП-. В одиничних препаратах траплявся тип, що характеризується відсутністю як PE, так і ПП.

Отже, кількісний аналіз показав наявність великої кількості PE у незміненому Ем та значне їх зниження при гіперплазіях. Виявлене нами збільшення кількості ПП за цих умов можна пояснити зменшенням вмісту PE у тканинах Ем. Серед різних співвідношень досліджуваних рецепторів найпоширенішими виявилися типи PE-/ПП+ та PE+/ПП+, які трапляються як в незміненому Ем, так і при гіперплазіях.

В результаті імуногістохімічного аналізу виявлено, що в незміненому Ем більшість PE (53,4%) мали слабе забарвлення, менша їх кількість (33,5%) – помірне і тільки 13,0% – сильне. ПП майже в однаковій кількості проявляли як слабку (у 42,3%), так і помірну (у 44,2%) реакцію і таку ж кількість (13,4%), як і PE, – сильну реакцію (рис. 3).

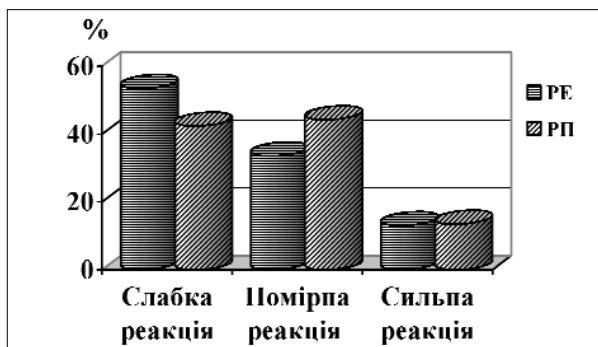


Рис. 3. Розподіл рецепторів естрогенів (PE) та прогестерону (PP) в незміненому ендометрії при слабкій, помірній та сильній реакціях.

Суттєво відрізнялася від незміненого Ем картина розподілу PE при залозистій гіперплазії, експресія яких у 84,7% клітин проявляла слабку та в 15,3% – помірну реакції (рис. 4, А). Сильно експресованих PE у даній групі нами не виявлено, в той час як ПП розподілилися подібно до розподілу у незміненому Ем, а саме: 66,3% клітин зі слабкою, 25,9% – з помірною та 7,75% – із сильною реакціями (рис. 4, Б).

У групі осіб, хворих на атипову гіперплазію

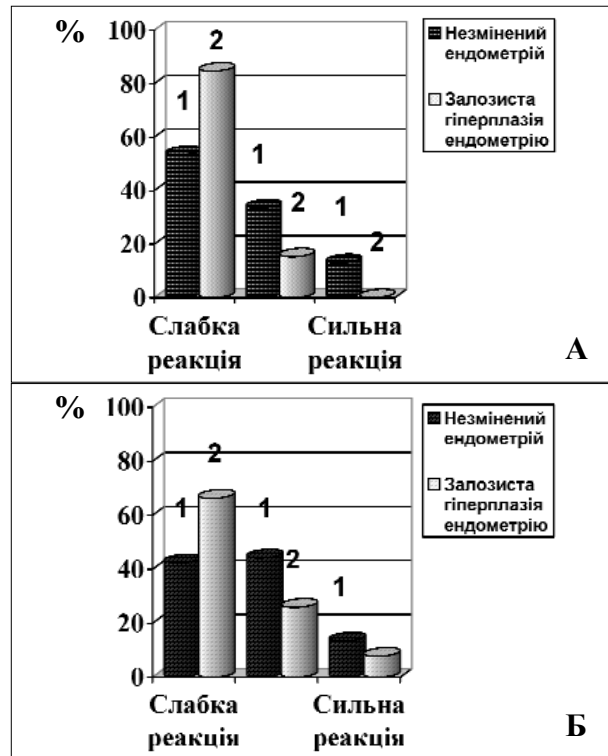


Рис. 4. Розподіл рецепторів естрогенів (А) та прогестерону (Б) при залозистій гіперплазії (2) ендометрія у порівнянні з незміненим ендометрієм (1) при слабкій, помірній та сильній реакціях.

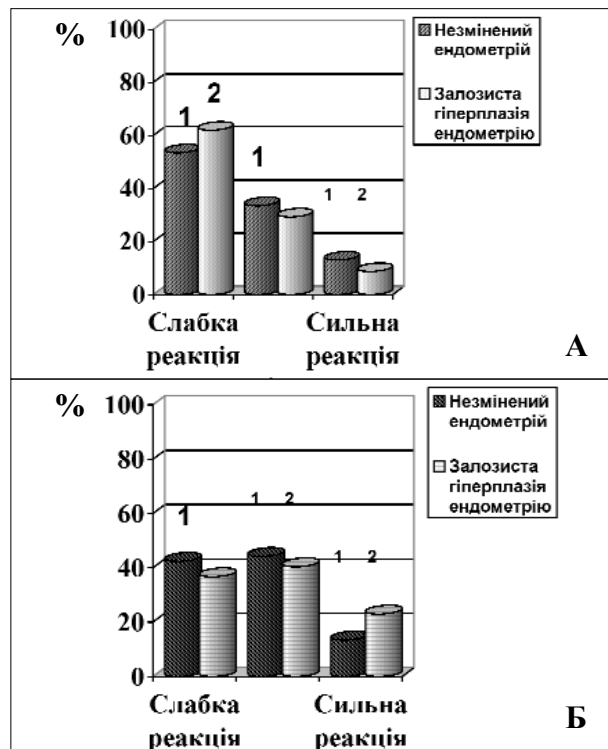


Рис. 5. Розподіл рецепторів естрогенів (А) та прогестерону (Б) при атиповій гіперплазії ендометрія (2) у порівнянні з незміненим ендометрієм (1) при слабкій, помірній та сильній реакціях.

Ем (рис. 5), звертало на себе увагу суттєве збільшення (до 22,9%) експресованих РП із сильною реакцією порівняно з незмінним ендометрієм та їх зниження (до 36,7%) зі слабкою реакцією і до 40,4% – з помірною. Розподіл РЕ виявився подібним до такого у незміненому Ем, а саме: 61,9% клітин проявили слабе забарвлення, 29,3% – помірно, 8,7% – сильне.

Висновки. 1. Кількісний аналіз розподілу естрогенових та прогестеронових рецепторів в ендометрії показав наявність великої кількості рецепторів естрогенів у незміненому ендометрії та значне зниження їхньої кількості при гіперплазіях. 2. Серед різних співвідношень ре-

цепторів естрогенів та прогестерону найпоширенішими виявилися типи РЕ-/РП+ та РЕ+/РП+, які трапляються як у незміненому ендометрії, так і при гіперплазіях. 3. Аналіз інтенсивності забарвлення ядерного апарату не виявив суттєвої різниці розподілу рецепторів естрогенів та прогестерону в жінок, хворих на атипову гіперплазію, від такого в жінок з незмінним ендометрієм при слабкій та помірній реакціях.

Перспективи наукового пошуку. Подальші дослідження передбачають вивчення вмісту рецепторів естрогенів та прогестерону в аденокарциномах ендометрія різного ступеня диференціювання.

Література

1. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 2003. – 295 с.
2. Rakow B.W., Arici A. Endometrial cancer and fertility // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – V. 18, № 3. – P. 245-252.
3. Руденко А.В. Аденоматоз эндометрия: морфологические элементы. – К.: Изд. дом "Соборна Україна", 1999. – 186 с.
4. Степанковская Г.К., Борода А.Н. Современные принципы гормонального лечения больных с гиперпластическими состояниями эндометрия // *Международ. мед. ж.* – 2001. – № 2. – С. 29-33.
5. Берштейн Л.М. Роль экстрагонадных эстрогенов и гормональный канцерогенез // *Вестник РАМН.* – 1997. – № 8. – С. 54-58.
6. Hu K., Zhong G., He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – V. 15, № 3. – P. 537-541.
7. Riggs B.L., Hartmann L.C. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 348, № 8. – P. 618-629.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА В ЭНДОМЕТРИИ В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРПЛАЗИЯХ

И.В.Копийка, Ю.Б.Чайковский

Резюме. В работе исследовали наличие рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) на гистологических срезах тканей эндометрия в норме, при железистой и атипической гиперплазиях с помощью иммуногистохимического метода с использованием моноклональных антител. Установлено наличие большого количества РЭ в неизменённом эндометрии и значительное их снижение при гиперплазиях. Среди различных соотношений рецепторов наиболее распространёнными оказались типы РЕ-/РП+ и РЕ+/РП+, которые встречаются как в неизменённом эндометрии, так и при гиперплазиях. Анализ интенсивности окрашивания ядерного аппарата не выявил существенной разницы распределения РЭ и РП у больных на атипическую гиперплазию от такового у женщин с неизменённым эндометрием при слабой и умеренной реакциях.

Ключевые слова: эндометрий, гиперплазия, рецепторы, эстрогены, прогестерон.

THE DISTRIBUTION OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN THE ENDOMETRIUM IN HEALTH AND HYPERPLASIAS

I.V.Kopiyka, Yu.B.Chaikovsky

Abstract. The research studied the content of the receptors of estrogens (RE) and progesterones (RP) on histological sections of the endometrial tissussin health, in glandular and atypical hyperplasias by means of the immunohistochemical method, using monoclonal antibodies. The presence of a great number of RE in the unchanged endometrium as well as their significant decrease in case of hyperplasias have been determined. The ER-/PR+ and ER+/PR+ ratios proved to be the most prevalent types among different types of ratios that are common both in the unchanged endometrium and hyperplasias. The analysis of the intensity of staining the nuclear apparatus did not detect any significant difference in the distribution of RE and RP in the patients with atypical hyperplasia from that in the women with unchanged endometrium in case of weak and moderate reactions.

Key words: endometrium, hyperplasia, receptors, estrogen, progesterone.

O.O.Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Надійшла 12.10.2006 р.