ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК У ПРЕМЕНОПАУЗІ

Н.М. РОЖКОВСЬКА
д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0001-7860-3272

І.С. ЛОМАКІНА
лікар акушер-гінеколог, аспірант кафедри акушерства та гінекології №1, Одеський національний медичний університет, м. Одеса
ORCID: 0000-0002-7987-2893

Контакти:
Рожковська Наталя Миколаївна
ОНМедУ, кафедра акушерства і гінекології № 1
65082, Одеса, пер. Валіховський 2
Тел.: +38 (067) 764 63 50
email: nrozhkovska@ukr.net

DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.39-45

ВСТУП

У структурі гінекологічної патології значне місце займають гіперпроліферативні захворювання ендометрія, які являють собою спектр нерегулярних морфологічних змін, внаслідок чого патологічна проліферація ендометріальних залоз призводить до збільшення співвідношення залози до строми порівняно з ендометрієм у проліферативну фазу циклу [1, 2]. Проліферуючі залози при цьому можуть сильно відрізнятися за розміром і формою, а у ряді випадків може мати місце й клітинна атипія [3]. У розвинених країнах реєструється приблизно 200 тис. нових випадків гіперплазії ендометрія щороку [4]. Однак реальні дані можуть бути ще більшими, оскільки уніфікованого епідеміологічного реєстру в світі досі не існує.

Припускається, що більшість випадків гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) розвиваються на фоні хронічної стимуляції ендометрія естрогенами за несприйняття впливів гестагенів, тобто можуть виникати вторинно при низці можливих станів. Основними клінічними проявами ГПЕ є аномальні маткові кровотечі (АМК). За оцінками фахівців, 15–20% усіх пременопаузальних кровотеч обумовлені ГПЕ [4, 23, 24].

Особливо несприятливими щодо виникнення даної патології є наявність ожиріння (активна периферична ароматизація андрогенів естрогенами у жировій тканині) та синдрому полікістозних яєчників (гіперандрогенна ановуляція, гіперестрогенія), а надто в пременопаузальний період. Втім, хоча стимуляція ендометрія естрогенами вважається головним фактором ризику розвитку ендометріальної гіперплазії, обговорюються й інші причини проліферації ендометрія, такі як імуносупресія [5–7].

Значна кількість фенотипів ГПЕ пояснюється тим, що ендометрій – це динамічна багатоклітинна тканинна структура, що зазнає гормонально обумовленого циклічного росту, руйнування з видаленням із порожнини матки та швидким загоєнням. Особливо складною є оцінка фенотипових характеристик ГПЕ у пременопаузальних пацієнток за наявності нестабільного менструального циклу. З урахуванням того, що при ГПЕ можуть мати місце вогнищеві або дифузні ураження з різноманітними цитоархітектурними структурними та клітинними відмінностями, діагностика та прогнозування перебігу ГПЕ залишається складним завданням [1, 8, 9].

Протягом останніх років відбулась своєрідна «революція» в поглядах на природу гіперплазії ендометрія, яку класифікують на доброякісну та атипову (інтраепітеліальну ендометріальну неоплазію) [13, 15]. Доброякісна гіперплазія ендометрія (проста, комплексна) – це нормальна тканина ендометрія, яка відповідає на анормальне гормональне мікрооточення дифузними поліклональними естроген-індукованими змінами: збільшенням розмірів, щільності залоз, тромбозами, розривами строми. Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія або атипова гіперплазія ендометрія – це патологічна, генетично пошкоджена тканина, що має клональні мутації (інактивація PTEN – тумор-супресорного білка, PAX-2 – транскрипційного фактора тощо) [20, 22].

При супутніх гіперпроліферативних захворюваннях міометрія, наприклад, аденоміозі, цитоархітектоніка ендометрія також зазнає змін. Наявність гетеротопічних ендометріальних включень у міометрії з порушенням його гістологічної будови супроводжується гладком'язовою гіперплазією і змінами локального імунітету [10, 25]. Гетеротопії при аденоміозі є похідними базального, а не функціонального шару ендометрія, і відповідно гірше реагують на гормональну терапію, ніж гетеротопії зовнішнього ендометріозу [10, 11].

На жаль, у клінічній практиці недостатньо уваги приділяється оцінці імуногістохімічних особливостей (фенотипів) гіперпроліферативних захворювань ендометрія. Відтак, **метою дослідження** стала оцінка імуногістохімічних особливостей (фенотипових варіантів) доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок пременопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету (Багатопрофільний медичний центр, Центр реконструктивної та відновної медицини). Всього обстежено 33 пацієнтки пременопаузального віку з АМК та гістологічно верифікованою доброякісною гіперплазією ендометрія. Проводили гістологічне дослідження з мікроморфометрією та розрахунком критерію D-score = 0,6229 + 0,0439 × (об'ємний % строми) - 3,9934 × Ln (SD найкоротшого діаметру ядра) - 0,1592 × (щільність клітин залозистого епітелію).

Проведений аналіз експресії α-рецепторів до естрогенів типу 1 (ER1), рецепторів до прогестерону (PR) та ядерного білка Ki-67 у стромі та залозистому епітелії ендометрія імуногістохімічним методом (Dako, клони EP1, PgR 636, MIB-1, Велика Британія). Зразки тканин отримували під час гістероскопії з приводу АМК та через 6 місяців після проведеного лікування (шляхом пайпель-біопсії). Лікування проводили згідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676, уніфікованим клінічним протоколом (наказ МОЗ України № 353 від 13.04.2016 р.) та рекомендаціями Королівського коледжу акушерів та гінекологів Великої Британії (2016) шляхом застосування гестагенів (дидрогестерон з 5 по 25 день менструального циклу протягом 6 міс).

Статистичну обробку виконували за допомогою програмного забезпечення Statistica 13.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок склав 43,4 ± 1,2 року. У хворих мала місце супутня патологія ендо- і міометрія (рис. 1) – наявність гіперплазії ендометрія та інтрамуральної міоми матки (51,4%), субмукозної міоми матки (13,5%), поліпів ендометрія (8,1%), комбінації ГПЕ та зовнішнього перитонеального ендометріозу (10,8%), аденоміозу та міоми матки (8,1%). Анемія середнього ступеня тяжкості діагностована у 3 (9,1%) випадків, больовий синдром різного ступеня вираженості – у 10 (30,3%) випадків.

При розрахунку критерію D встановлено, що до оперативного втручання в усіх випадках його значення було більше 1 (в середньому 1,78 ± 0,11), що свідчить про малий ризик малігнізації (доброякісна гіперплазія ендометрія). Мікроскопічно визначалася надмірна кількість залоз із їх нерівномірним розподілом, деякі залози були кістозно розширені, визначалися стратифіковані гіперхромні ядра.

При подальшому аналізі встановлено, що після видалення патологічного ендометрія та наступного лікування спостерігається зменшення щільності рецепторів ER1, а також експресії білка Ki-67 – високочутливого маркера проліферації. Під час інтерфази антиген Ki-67 можна виявити виключно в ядрі клітини, тоді як при мітозі більша частина білка переміщується на поверхню хромосом [11]. Білок Ki-67 присутній у всіх активних фазах клітинного циклу (G1, S, G2 та мітоз), але відсутній у клітинах, що перебувають у спокої (G0) [5]. Клітинний вміст білка Ki-67 помітно збільшується під час прогресії впродовж S фази клітинного циклу.

Як видно з наведених у таблиці даних, після проведеного лікування відбулися зміни кількісної презентації досліджуваних білків як у стромі, так і в залозах ендометрія. Так, до лікування в залозах визначалося до 100% клітин, що містять ER1 у великій кількості, тоді як після проведеного лікування їх кількість зменшилася в середньому на 20%. Подібна динаміка спостерігалася й стосовно активності PR [14, 21].

Експресія Ki-67 на початку лікування була значно вищою у залозах (до 90%) при 40% у стромі, а після лікування зменшилася до 30% у залозах та до 15% у стромі. Описані відмінності мали характер тенденції, що, можливо, пояснюється малим розміром вибірки [17].

Нами були визначені наступні імуногістохімічні особливості (фенотипи) доброякісної гіперплазії ендометрія (як для залоз, так і для строми):

1. Низька експресія ER1, PR та Ki-67.
2. Помірна експресія ER1, низька експресія PR та Ki-67.
3. Помірна експресія ER1 та Ki-67, низька експресія PR.
4. Висока експресія ER1, низька експресія PR та Ki-67.
5. Висока експресія ER1, низька експресія PR, помірна експресія Ki-67.
6. Висока експресія ER1 та PR, помірна експресія Ki-67.

Невелика кількість випадків високої експресії PR (рис. 2), можливо, пояснюється особливостями функціонування рецепторів ендометрія при його гіперплазії. Відсутність випадків високої експресії Ki-67 як у клітинах строми, так і в залозах пояснюється виключенням із вибірки хворих з атиповою гіперплазією та карциномою ендометрія [18]. В жодному з досліджень не було випадків «нульової» активності досліджуваних рецепторів, що можна розглядати як прогностично сприятливу ознаку позитивної відповіді на терапію.

Ключовим чинником у регуляції проліферації клітин ендометрія, ангіогенезу та запалення є вплив естрогенів. Більшість авторів погоджуються, що втрата експресії ER1 є

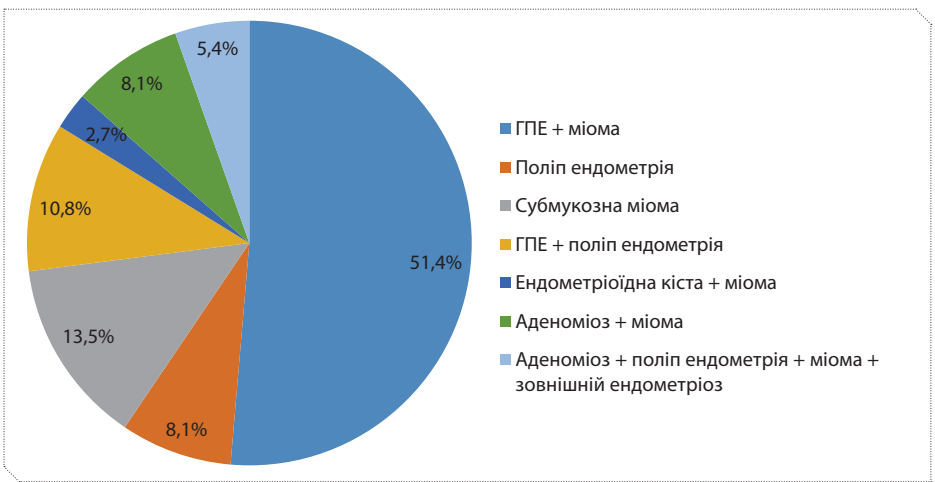

Рисунок 1. Структура патології ендо- та міометрія в обстежених пацієнток

Таблиця. Функціональний стан рецепторного апарату ендометрія обстежених жінок (% клітин з позитивною реакцією, Me (1q; 3q))

Показники	До лікування		Після лікування	
	Залози	Строма	Залози	Строма
ER1	100 (80; 100)	80 (60; 90)	80 (60; 90)	70 (60; 80)
PR	80 (50; 90)	80 (50; 90)	70 (50; 90)	70 (50; 90)
Ki-67	90 (70; 100)	40 (30; 50)	30 (20; 40)	15 (5; 20)

ISSN 2309-4117

ознакою прогресування проліферативної патології. Водночас зменшення експресії PR асоціюється з високим ризиком пухлинної прогресії. Таким чином, визначені нами фенотипи є відносно сприятливими у плані прогнозу рецидивування ГПЕ. Крім того, експресія PR може бути використана для прогнозування відповіді на терапію гестагенами [16, 19].

На рисунку 3 наведено основні етапи прогресування проліферативних захворювань ендометрія. За наявності чинників ризику естроген (естрадіол), виступаючи промотором, стимулює проліферацію залоз ендометрія. Цей процес може бути зворотним, наприклад, при терапії прогестином, що діє як супресор, але за певних умов можуть виникати мутації в межах фенотипово нормальних залоз ендометрія. З часом із накопиченням подальших генетичних пошкоджень, ще не повністю з'ясованих, мутантний клон клітин проліферує, що призводить до гістологічних змін та появи клінічних проявів (АМК, характерні ультрасонографічні зміни). З продовженням накопичення подальших генетичних пошкоджень, механізм яких ще не до кінця з'ясований, можлива малігнізація [12].

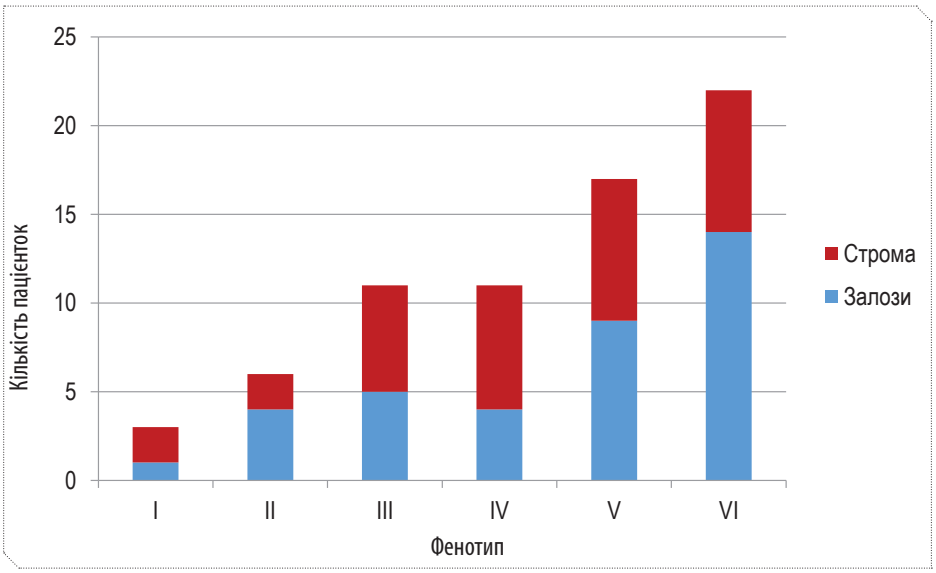

Рисунок 2. Розподіл хворих за фенотипами функціонального стану рецепторів ендометрія

ВИСНОВКИ

1. Дослідження фенотипових характеристик ендометрія при його гіперпроліферативних захворюваннях у жінок пременопаузального віку є доцільним для клінічного моніторингу, прогнозування перебігу та вибору методу лікування, особливо за наявності коморбідної гінекологічної патології.

2. Після видалення патологічного ендометрія з наступним лікуванням дидрогестероном протягом 6 місяців відбувається зменшення щільності рецепторів ER1, а також експресії білка Ki-67, що може сприяти попередженню рецидиву ГПЕ в пременопаузі.

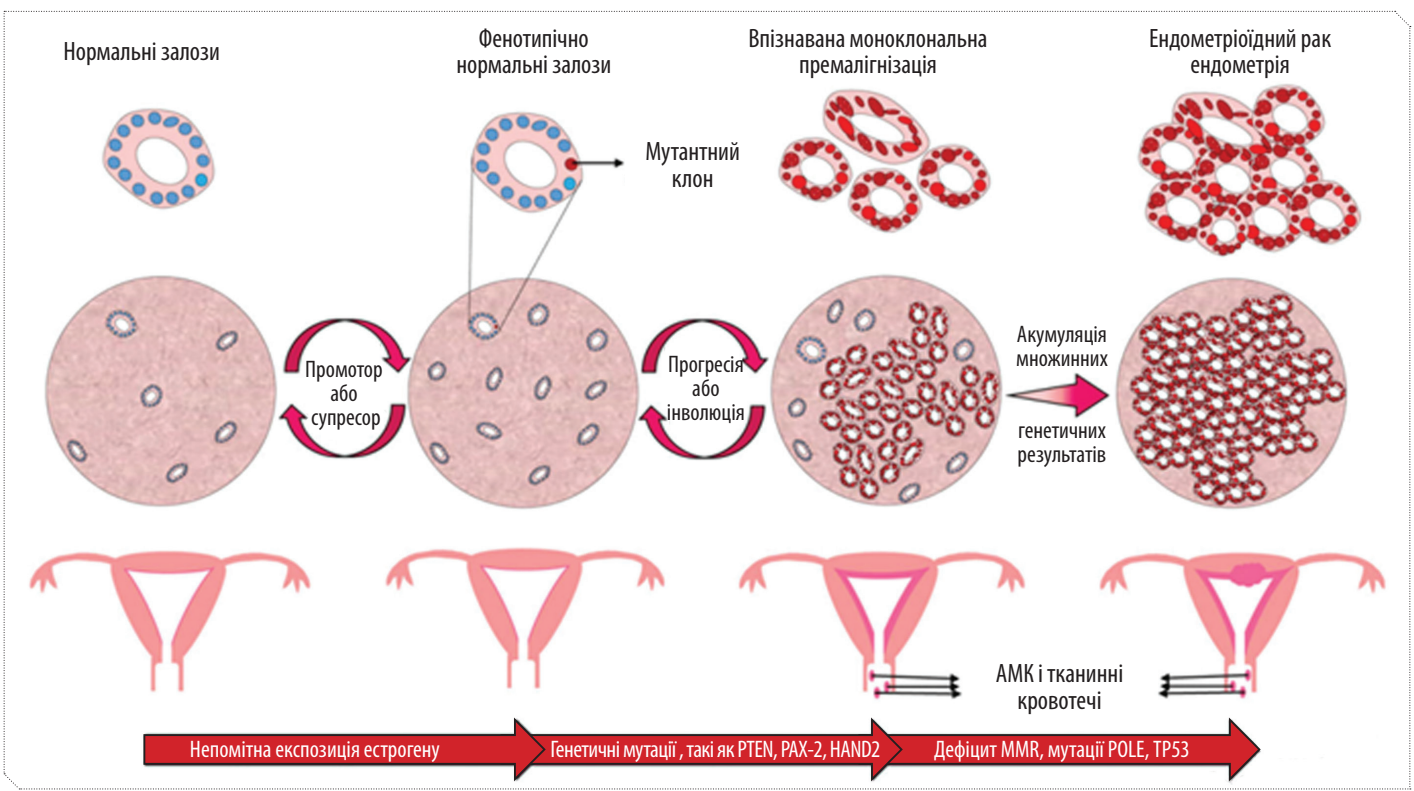

Рисунок 3. Патогенез проліферативних захворювань ендометрія [11]

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF BENIGN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PREMENOPAUSAL WOMEN

DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.39-45

N.M. ROZHKOVSKA
MD, professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Odesa National Medical University, Odesa
ORCID: 0000-0001-7860-3272

I.S. LOMAKINA
obstetrician-gynecologist, graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Odesa National Medical University, Odesa
ORCID: 0000-0002-7987-2893

Contacts:
Natalia M. Rozhkovska
Odesa National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1
Valikhovskiy lane 2
65082, Odesa, Ukraine
Tel.: +38 (067) 764 63 50
email: nrozhkovska@ukr.net

INTRODUCTION

In the structure of gynecological pathology an important role is played by hyperproliferative diseases of the endometrium, which are a spectrum of irregular morphological changes, resulting in pathological proliferation of endometrial glands. It leads to an increase in the ratio of gland to stroma compared with the endometrium in proliferative phase [1, 2]. The proliferating glands may differ greatly in size and shape, and cytological atypia may occur in some cases [3]. In developed countries, approximately 200,000 new cases of endometrial hyperplasia are reported annually [4]. However, the real data may be even greater, as there is still no unified epidemiological registry in the world.

It is suggested that most cases of endometrial hyperplastic processes (EHP) develop on the background of chronic endometrial stimulation by estrogens, when the effects of gestagens are not perceived, that is, they may occur secondary to a number of possible conditions. Abnormal uterine bleeding is the main manifestation of EHP. Experts estimate that 15–20% of all perimenopausal bleeding occurs due to EHP [4, 23, 24]. Particularly unfavorable to the occurrence of this pathology is the presence of obesity (active peripheral aromatization of androgens by estrogens in adipose tissue) and polycystic ovary syndrome (hyperandrogenic anovulation, hyperestrogenia), especially in the premenopausal period. However, although endometrial stimulation by estrogens is considered to be a major risk factor for the development of EHP, other causes of endometrial proliferation, such as immunosuppression, are also discussed [5–7].

A large number of EHP phenotypes are explained by the fact that the endometrium is a dynamic multicellular tissue structure that undergoes hormone-induced cyclic growth, destruction with removal from the uterine cavity, and rapid healing. Particularly difficult is the evaluation of the phenotypic characteristics of EHP in premenopausal women in the presence of an unstable menstrual cycle. Given that EHP can occur as focal or diffuse lesions, with various structural and cytological differences, diagnosis and their prognosis remains a difficult task [1, 8, 9].

In recent years, there has been a "revolution" in the views on the nature of endometrial hyperplasia, which is classified as benign and atypical (intraepithelial endometrial neoplasia) [13, 15]. Benign endometrial hyperplasia (simple, complex) is a normal endometrial tissue that responds to abnormal hormonal microenvironment (hyperestrogenia) by diffuse polyclonal estrogen-induced changes: size increase, gland density, thrombosis, ruptures. Endometrial intraepithelial neoplasia or atypical endometrial hyperplasia is a pathological, genetically compromised tissue that has clonal mutations (inactivation of PTEN – tumor suppressor protein, PAH-2 – transcription factor, etc.) [20, 22].

Cytoarchitectonics of endometrium in adenomyosis, characterized by the presence of heterotopic endometrial inclusions in the uterine myometrium and with impaired histological structure of the myometrium, accompanied by smooth muscle hyperplasia and changes in local immunity [10, 25]. Heterotopias in adenomyosis are derivatives of the basal rather than the functional layer of the endometrium and, accordingly, respond worse to hormonal therapy than heterotopies of the external endometriosis [10–12].

Objective of the study is to evaluate the immunohistochemical features (phenotypic variants) of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women.

MATERIALS AND METHODS

The research was conducted on the basis of the Odesa National Medical University Clinic (Multidisciplinary Medical Center, Center of Reconstructive and Restorative Medicine). A total of 33 patients with abnormal uterine bleeding and verified benign endometrial hyperplasia were examined.

The expression of α-receptors to estrogens type 1 (ER1), progesterone receptors and Ki-67 nuclear protein in the stroma and glands of the endometrium was immunohistochemical (Dako, clones EP1, PgR 636, MIB-1, United Kingdom). Tissue specimens were obtained during hysteroscopic interventions and 6 months after treatment. The treatment was carried out according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 676 from 31.12.2004, the Unified Clinical Protocol (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 353 from 13.04.2016) and international recommendations (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016) by the gestagens use (dydrogesterone from 5 to 25 days of the cycle for 6 months).

Additionally, histologic examination was performed with micromorphometry and D-score = 0.6229 + 0.0439 × (stroma volume %) - 3.9934 × Ln (SD of the narrowest nucleus diameter) - 0.1592 × (glandular epithelial cell density).

Statistical analysis was performed using Statistica 13.0 software (StatSoft Inc., USA).

RESEARCH RESULTS

The average age of the surveyed women was 43.4 ± 1.2 years. Prevalence of comorbid lesions in surveyed patients (Fig. 1) was the combination of endometrial hyperplasia and fibroids (51.4%), cases of abnormal uterine bleedings against submucosal fibroids (13.5%), endometrial polyps (8.1%), combinations of EHP and peritoneal endometriosis (10.8%), adenomyosis and myoma (8.1%), or other combinations of endometrial and myometrial proliferative pathology. Anemia of moderate severity was reported in 3 (9.1%) cases, pain syndrome of different severity in 10 (30.3%) cases.

Before surgery in all cases D-score value was greater than 1 (average 1.78 ± 0.11), which indicates a low risk of malignancy. Microscopically determined the excess number of glands with their uneven distribution, some glands were cystically enlarged, stratified hyperchromic nuclei were determined.

Further analysis revealed that after surgery there is a decrease in the density of ER1 receptors as well as the expression of Ki-67 protein. The latter is regarded as a highly sensitive marker of proliferation. During interphase, Ki-67 antigen can be detected exclusively in the cell nucleus, whereas during mitosis most of the protein moves to the surface of chromosomes [11]. The Ki-67 protein is present during all active phases of the cell cycle (G1, S, G2 and mitosis), but absent in resting cells (G0) [5]. The cellular content of Ki-67 protein increases markedly during progression during the S phase of the cell cycle.

As can be seen from the table below (Table), after the treatment, there were changes in the quantitative presentation of the investigated proteins in both the stroma and the glands. Thus, up to 100% of cells containing ER1 in large numbers were determined before treatment, whereas after treatment their number decreased by an average of 20%. Similar dynamics were observed with respect to PR activity [14, 21].

Regarding Ki-67 expression, it was significantly higher in glands at the beginning of treatment (up to 90%) in stromal rates of 40%, and after treatment it decreased to 30% in glands and up to 15% in stroma. The differences described were of the nature of a trend, which is explained by the small sample size [17].

We have identified the following phenotypes of proliferative endometrial pathology (both for glands and for stroma):

1. Low expression of ER1, PR and Ki-67.
2. Moderate expression of ER1, low expression of PR and Ki-67.
3. Moderate expression of ER1 and Ki-67, low expression of PR.
4. High expression of ER1, low expression of PR and Ki-67.
5. High ER1 expression, low PR expression, moderate Ki-67 expression.
6. High expression of ER1 and PR, moderate expression of Ki-67.

A small number of cases of high PR expression (Fig. 2) can be explained by the peculiarities of the functioning of the endometrial receptors in cases of hyperplasia. The absence of cases of high Ki-67 expression in both stroma and glands cells is explained by the exclusion of patients with atypical endometrial hyperplasia and carcinoma [18]. In none of the studies were there any cases of "zero" activity of the investigated receptors, which can be considered as a prognostically favorable sign as positive reaction to progestins treatment.

A key factor in regulating endometrial cell proliferation, angiogenesis, and inflammation is the influence of estrogens. Most authors agree that loss of ER1 expression is a sign of progression of proliferative pathology. At the same time, a decrease in PR expression is associated with a high risk of tumor progression. Thus, the phenotypes we identify are relatively favorable in terms of survival prognosis. In addition, PR expression can be used to predict the response to gestagen therapy [16, 19].

Figure 3 shows the main stages of progression of endometrial proliferative diseases. In the presence of risk factors, estrogen, acting as a promoter, stimulates endometrial gland proliferation. This process may be reversible, for example with progestin therapy acting as a suppressor, but mutations may occur under certain conditions within phenotypically normal endometrial glands. Over time, with the accumulation of subsequent genetic damage, not yet fully understood mutant clone of cells proliferates, which leads to histological changes and clinical mani-

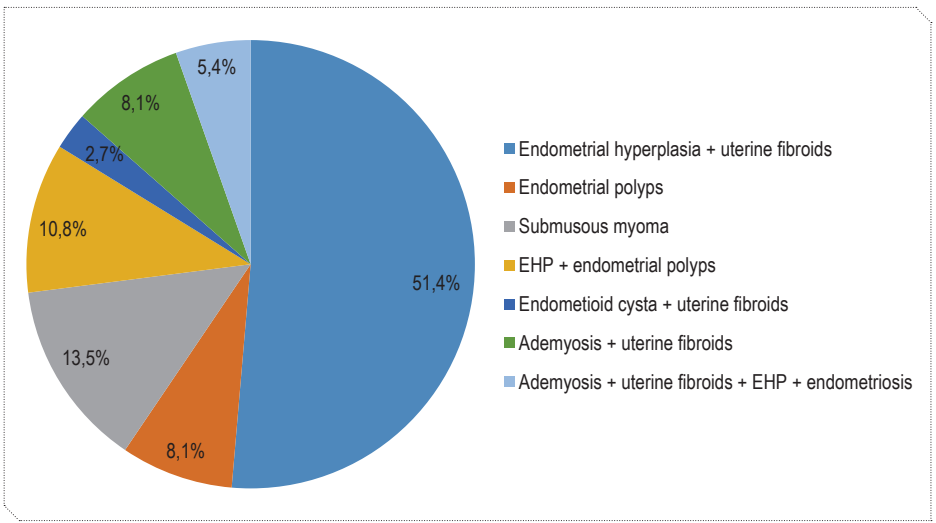

Figure 1. Structure of endo- and myometrial lesions in the examined patients

Table. Functional state of the endometrial receptor apparatus (% cells with positive reaction, Me (1q; 3q))

Indices	Before treatment		After treatment	
	Glands	Stroma	Glands	Stroma
ER1	100 (80; 100)	80 (60; 90)	80 (60; 90)	70 (60; 80)
PR	80 (50; 90)	80 (50; 90)	70 (50; 90)	70 (50; 90)
Ki-67	90 (70; 100)	40 (30; 50)	30 (20; 40)	15 (5; 20)

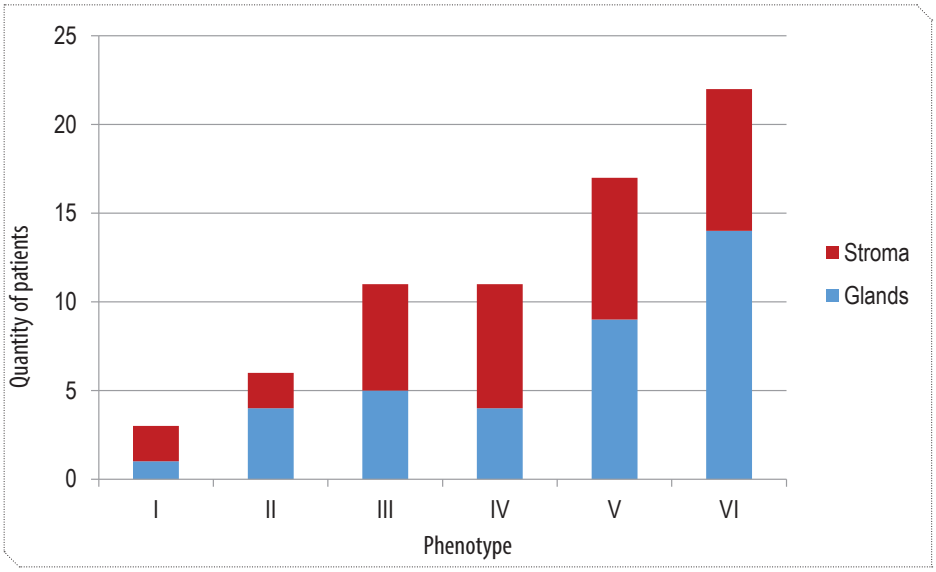

Figure 2. Distribution of patients by phenotypes of the functional state of endometrial receptors

festations (abnormal uterine bleeding, characteristic ultrasonographic changes) malignancy is possible [12].

CONCLUSIONS

1. The study of the phenotypic characteristics of the endometrium in cases of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women is useful for clinical monitoring, choice of treatment modalities and outcome prediction, especially in comorbid gynecological pathology.

2. After removing of pathologically chanced endometrium and subsequent treatment with dydrogesterone during 6 months, there is prognostically positive diminishing in the density of ER1 as well as the expression of Ki-67 protein that may decrease the risk of recurrent disease.

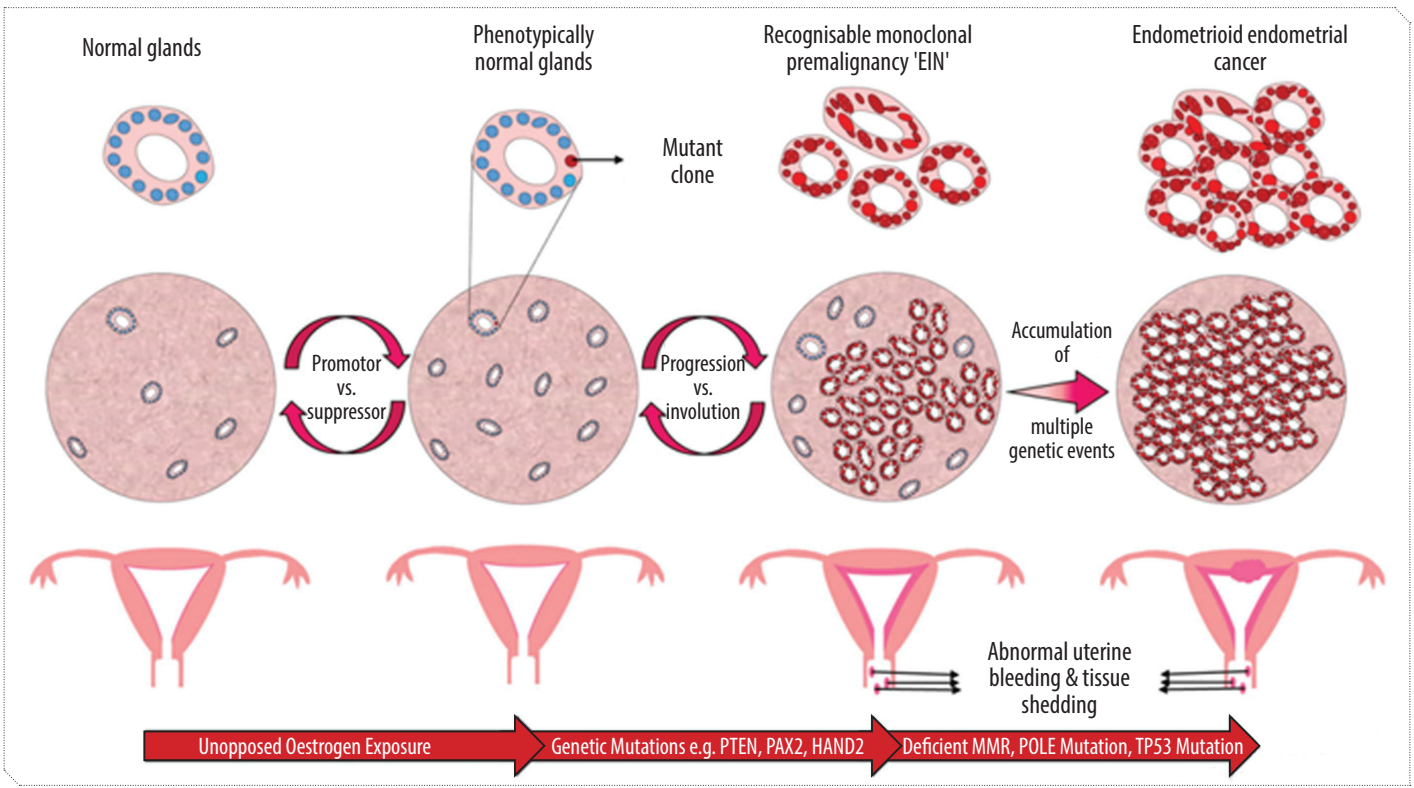

Figure 3. Pathogenesis of endometrial proliferative diseases [11]

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Amălinei, C., Păvăleanu, I., Grigoraş, A., et al. "The endometrial regeneration frontiers: from mechanisms to applications in regenerative medicine." Rom J Morphol Embryol 59.2 (2018): 407–25.
2. Chiu, H.C., Li, C.J., Yiang, G.T., et al. "Epithelial to Mesenchymal Transition and Cell Biology of Molecular Regulation in Endometrial Carcinogenesis." J Clin Med 8.4 (2019).
3. Giuntoli, R.L. 2nd, Gerardi, M.A., Yemelyanova, A.V., et al. "Stage I noninvasive and minimally invasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival." Int J Gynecol Cancer 22.2 (2014): 273–9.
4. Jia, M., Sun, P.L., Gao, H. "Uterine lesions with sex cord-like architectures: a systematic review." Diagn Pathol 14.1 (2019): 129.
5. Lacheta, J. "Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment." Ceska Gynekol 84.3 (2019): 240–6.
6. MacKintosh, M.L., Crosbie, E.J. "Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma." Curr Oncol Rep 20.12 (2018): 101.
7. Munro, M.G. "Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity." Fertil Steril 111.4 (2019): 629–40.
8. Nijkang, N.P., Anderson, L., Markham, R., Manconi, F. "Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment." SAGE Open Med 7 (2019).
9. Raffone, A., Travaglino, A., Saccone, G., et al. "Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis." Acta Obstet Gynecol Scand 98.8 (2019): 976–87.
10. Salazar, C.A., Isaacson, K.B. "Office Operative Hysteroscopy: An Update." J Minim Invasive Gynecol 25.2 (2018): 199–208.
11. Sanderson, P.A., Critchley, H.O., Williams, A.R., et al. "New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia." Hum Reprod Update 23.2 (2017): 232–54.
12. Yang, S., Wang, H., Li, D., Li, M. "Role of Endometrial Autophagy in Physiological and Pathophysiological Processes." J Cancer 10.15 (2019): 3459–71.

13. Vannuccini, S., Petraglia, F.
"Recent advances in understanding and managing adenomyosis." F1000Res 8 (2019): F1000 Faculty Rev-283. DOI: 10.12688/f1000research.17242.1
14. Bajwa, P., Nielsen, S., Lombard, J.M., et al.
"Overactive mTOR signaling leads to endometrial hyperplasia in aged women and mice." Oncotarget 8.5 (2017): 7265–75. DOI: 10.18632/oncotarget.13919
15. Hosseini Nasab, S., Jooya, N., Esmaeili, A., et al.
"Using Pyruvate Kinase as a Predictor for Patient With Endometrial Cancer Having Complex Hyperplasia With Atypia to Prevent Hysterectomy and Preserve Fertility: Retrospective Immunohistochemical Study." Reprod Sci 25.8 (2018): 1286–91. DOI: 10.1177/1933719117741371
16. Yin, M., Zhou, H.J., Lin, C., et al.
"CD34 Stromal Stem Cells Contribute to Endometrial Regeneration and Repair." Cell Rep 27.9 (2019): 2709–24.e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.088
17. Owuor, T.O., Reid, M., Reschke, L., et al.
"Maternal obesogenic diet induces endometrial hyperplasia, an early hallmark of endometrial cancer, in a diethylstilbestrol mouse model." PLoS One 13.5 (2018): e0186390. DOI: 10.1371/journal.pone.0186390
18. Carmina, E., Guastella, E., Longo, R.A.
"Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS." Curr Pharm Des 22.36 (2016): 5508–14. DOI: 10.2174/1381612822666160719105808
19. Kurdoglu, M., Kucukaydin, Z., Kurdoglu, Z., et al.
"Expression of Laminin Receptor 1 in Normal, Hyperplastic, and Malignant Endometrium." Int J Gynecol Pathol 38.4 (2019): 326–34. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000535
20. Russo, M., Broach, J., Sheldon, K., et al.
"Clonal evolution in paired endometrial intraepithelial neoplasia/atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma." Hum Pathol 67 (2017): 69–77. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.07.003
21. Lauritsen, C.G., Chua, A.L., Nahas, S.J.
"Current Treatment Options: Headache Related to Menopause-Diagnosis and Management." Curr Treat Options Neurol 20.4 (2018): 7. DOI: 10.1007/s11940-018-0492-7
22. Bulsa, M., Urasińska, E.
"Triple negative endometrial cancer." Ginekol Pol 88.4 (2017): 212–4. DOI: 10.5603/GP.a2017.0040
23. Goldstein, S.R., Lumsden, M.A.
"Abnormal uterine bleeding in perimenopause." Climacteric 20.5 (2017): 414–20. DOI: 10.1080/13697137.2017.1358921
24. Bosteels, J., van Wessel, S., Weyers, S., et al.
"Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities." Cochrane Database Syst Rev 12 (2018): CD009461. DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub4
25. Gordts, S., Grimbizis, G., Campo, R.
"Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis." Fertil Steril 109.3 (2018): 380–8.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК У ПРЕМЕНОПАУЗІ

Н.М. Рожковська, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 ОНМедУ, м. Одеса
І.С. Ломакіна, лікар акушер-гінеколог, аспірант кафедри акушерства і гінекології № 1 ОНМедУ, м. Одеса

У структурі гінекологічної патології значне місце займають гіперпроліферативні захворювання ендометрія, які являють собою спектр нерегулярних морфологічних змін. З урахуванням того, що при гіперпластичних процесах ендометрія (ГПЕ) можуть мати місце вогнищеві або дифузні ураження з різноманітними цитоархітектурними структурними та клітинними відмінностями, діагностика та прогнозування перебігу ГПЕ залишається складним завданням.
Мета дослідження: оцінка імуногістохімічних особливостей (фенотипових варіантів) доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок пременопаузального віку.
Матеріали та методи. Обстежено 33 пацієнтки з аномальними матковими кровотечами та верифікованою доброякісною гіперплазією ендометрія в пременопаузі. Проведений аналіз експресії α-рецепторів до естрогенів типу 1 (ER1), рецепторів до прогестерону та ядерного білка Ki-67 у стромі та залозах ендометрія, мікроморфометрія та розрахунок критерію D-score.
Результати. В обстежених пацієнток переважали випадки коморбідного ураження – комбінація гіперплазії ендометрія та міоми (51,4%), випадки аномальних маткових кровотеч на фоні субмукозної міоми (13,5%), поліпів ендометрія (8,1%), комбінації ГПЕ та перитонеального ендометріозу (10,8%), аденоміозу та міоми (8,1%) або інших комбінацій проліферативної патології ендометрія та міометрія. D-score до оперативного втручання в середньому склав 1,78 ± 0,11, що свідчить про малий ризик малігнізації.
Після проведеного лікування відбулися зміни кількісної презентації досліджуваних білків як у стромі, так і в залозах ендометрія. Так, до лікування у залозах визначалося до 100% клітин, що містять ER1 у великій кількості, тоді як після проведеного лікування їхня кількість зменшилася в середньому на 20%. Подібна динаміка спостерігалася й стосовно активності прогестеронових рецепторів.
Висновки. Визначені основні прогностично значущі фенотипи доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. Після видалення патологічного ендометрія з наступним лікуванням дидрогестероном протягом 6 місяців відбувається зменшення щільності ER1, а також експресії білка Ki-67, що є прогностично сприятливою ознакою.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія ендометрія, аденоміоз, аномальні маткові кровотечі, рецептори, біомаркери, діагностика, дидрогестерон.

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF BENIGN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PREMENOPAUSAL WOMEN

N.M. Rozhkovska, MD, professor, Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Odesa National Medical University, Odesa
I.S. Lomakina, obstetrician gynecologist, graduate student, Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Odesa National Medical University, Odesa

Hyperproliferative diseases of the endometrium play an important role in the structure of gynecological pathology, which are a spectrum of irregular morphological changes. Particularly difficult is evaluation of the phenotypic characteristics of the endometrium hyperplastic processes (EHP) in premenopausal women in the presence of an unstable menstrual cycle. Diagnosis and EHP prognosis remains a difficult task given that it can occur as focal or diffuse lesions with various structural and cytological differences.
Objective of the study: to evaluate the immunohistochemical features (phenotypic variants) of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women.
Material and methods. 33 premenopausal women with abnormal uterine bleeding and verified benign endometrial hyperplasia were examined. Expression of the α-receptors for estrogens type 1 (ER1), progesterone receptors and Ki-67 nuclear protein in the endometrium stroma and glands was analyzed. Micromorphometry was performed and the D-score was calculated.
Results. Prevalence of comorbid lesions in patients was the combination of endometrial hyperplasia and fibroids (51.4%), cases of abnormal uterine bleedings against submucosal fibroids (13.5%), endometrial polyps (8.1%), combinations of EHP and peritoneal endometriosis (10.8%), adenomyosis and myoma (8.1%), or other combinations of endometrial and myometrial proliferative pathology. D-score for surgery averaged 1.78 ± 0.11 indicating a low risk of malignancy. There were changes after treatment in the quantitative presentation of the studied proteins in stroma and endometrial glands. Thus, before treatment in the glands was determined up to 100% of cells containing ER1 in large quantities, while after treatment their number decreased by an average of 20%. Similar dynamics was observed with progesterone receptors activity.
Conclusions. The main prognostic significant phenotypes of endometrial proliferative pathology have been identified. After removing of pathologically chanced endometrium and subsequent treatment with dydrogesterone during 6 months there is prognostically positive decreasing in the ER1 density as well as the Ki-67 protein expression.

Keywords: benign endometrial hyperplasia, adenomyosis, abnormal uterine bleedings, phenotype, receptors, biomarkers, diagnosis, dydrogesterone.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Н.Н. Рожковская, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ, г. Одесса
И.С. Ломакина, врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ, г. Одесса

В структуре гинекологической патологии значительное место занимают гиперпролиферативные заболевания эндометрия, которые представляют собой спектр нерегулярных морфологических изменений. С учетом того, что при гиперпластических процессах эндометрия (ГПЭ) могут иметь место очаговые или диффузные поражения с различными цитоархитектурными структурными и клеточными различиями, диагностика и прогнозирование течения ГПЭ остается сложной задачей.
Цель исследования: оценка иммуногистохимических особенностей (фенотипических вариантов) доброкачественной гиперплазии эндометрия у женщин пременопаузального возраста.
Материалы и методы. Обследованы 33 пациентки с аномальными маточными кровотечениями и верифицированной доброкачественной гиперплазией эндометрия в пременопаузе. Проведены анализ экспрессии α-рецепторов к эстрогенам типа 1 (ER1), рецепторов к прогестерону и ядерного белка Ki-67 в строме и железах эндометрия, микроморфометрия и расчет критерия D-score.
Результаты. У обследованных пациенток преобладали случаи коморбидного поражения – комбинация гиперплазии эндометрия и миомы (51,4%), случаи аномальных маточных кровотечений на фоне субмукозной миомы (13,5%), полипов эндометрия (8,1%), комбинации ГПЭ и перитонеального эндометриоза (10,8%), аденомиоза и миомы (8,1%) или других комбинаций пролиферативной патологии эндометрия и миометрия. D-score до оперативного вмешательства в среднем составил 1,78 ± 0,11, что свидетельствует о малом риске малигнизации.
После проведенного лечения произошли изменения количественной презентации исследуемых белков как в строме, так и железах эндометрия. Так, до лечения в железах определялось до 100% клеток, содержащих ER1 в большом количестве, тогда как после проведенного лечения их количество уменьшилось в среднем на 20%. Подобная динамика наблюдалась и в отношении активности прогестероновых рецепторов.
Выводы. Определены основные прогностически значимые фенотипы доброкачественной гиперплазии эндометрия у женщин в пременопаузе. После удаления патологического эндометрия с последующим лечением дидрогестероном в течение 6 месяцев происходит уменьшение плотности ER1, а также экспрессии белка Ки-67, что является прогностически благоприятным признаком.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия эндометрия, аденомиоз, аномальные маточные кровотечения, рецепторы, биомаркеры, диагностика, дидрогестерон.