

# ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЕНДОМЕТРІЮ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПАПІЛЯРНУ КАРЦИНОМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

## ВСТУП

Однією з актуальних проблем сучасної гінекології є вивчення етіології та патогенезу аденоміозу, оскільки сьогодні це не тільки медична, а й соціально-економічна проблема.

Аденоміоз визначається як хронічне гормонозалежне гінекологічне захворювання, що вражає близько 20% гінекологічних пацієнток [1]. Однак, незважаючи на те що традиційно аденоміоз розглядають як доброякісне гінекологічне захворювання, з'являється дедалі більше даних про взаємозв'язок між аденоміозом та неопластичними процесами різної локалізації, зокрема раком щитоподібної залози (РЩЗ) [2–4]. Згідно з результатами дослідження *Female papillary thyroid cancer survivors are at higher risk of hyperproliferative pathology of the reproductive system*, проведеного на базі ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», у жінок, які перенесли папілярну карциному щитоподібної залози (ПКЩЗ), аденоміоз було діагностовано втричі частіше порівняно з пацієнтками з необтяженим тиреоїдним статусом (64,7 проти 20,0%,  $p < 0,05$ ). Ба більше, ця група обстежуваних мала у 2,5 раза підвищений ризик аденоміозу після тиреоїдектомії (відносний ризик 2,5, 95% довірчий інтервал 1,3–4,8), зі збільшенням часового проміжку від моменту тиреоїдектомії спостерігалось подальше підвищення ризику (літературне джерело?).

Клінічні прояви аденоміозу досить неоднорідні та зазвичай включають аномальні маткові кровотечі, хронічний тазовий біль, безпліддя тощо [1, 5, 6]. За даними популяційного дослідження, у США 82% пацієнток з аденоміозом зрештою вдаються до гістеректомії, 37,6% жінок вимушені пожиттєво застосовувати знеболювальні препарати [7]. Недостатність даних щодо етіології та патогенезу цієї патології робить неможливим своєчасний вплив на патогенетичні ланки і сприяє прогресуванню захворювання, що супроводжується погіршенням якості життя й підвищеним ризиком розвитку тривожності та депресії [8, 9].

Важливо зазначити, що пацієнтки з аденоміозом і ПКЩЗ в анамнезі піддаються впливу сукупності чинників, що асоційовані не тільки з клінічними проявами цих патологій, а й з особливостями їх терапії. Так, було виявлено, що в жінок з аденоміозом, які перенесли ПКЩЗ, вірогідно нижчі показники якості життя порівняно з пацієнтками з необтяженим тиреоїдним статусом [10].

Висока частота аденоміозу серед жінок, які перенесли ПКЩЗ, і той факт, що у світі спостерігається невинне зростання захворюваності на РЩЗ, зумовлюють актуальність пошуку патогенетичних взаємозв'язків між цими нозологіями.

**Мета дослідження:** оцінити гормональний статус та стан рецепторного апарату еутопічного ендометрію в пацієнток з аденоміозом, які перенесли ПКЩЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проводили на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Всі учасниці надали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке було виконано згідно з етичними принципами Гельсінської декларації.

До дослідження було включено 63 жінки:

- до I групи ввійшла 31 пацієнтка, яка мала в анамнезі встановлений діагноз ПКЩЗ та отримала комбіноване лікування; середня тривалість періоду після тиреоїдектомії становила  $8,64 \pm 7,09$  року;
- до II групи ввійшло 32 пацієнтки з необтяженим тиреоїдним статусом.

Проведено детальний аналіз анамнестичних даних учасниць дослідження, особливу увагу приділяли менструальній і репродуктивній функції. Усім жінкам було встановлено діагноз «аденоміоз» на підставі клінічних даних та результатів трансвагінального УЗД органів малого таза згідно з критеріями морфологічної сонографічної оцінки матки MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment) [11, 12].

Оцінювання ступеня вираженості тазового болю здійснювали за візуально-аналоговою

**А.О. ДАНИЛОВА**  
лікар – акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-7921-169X

**Л.В. КАЛУГІНА**  
д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-2263-6627

**Н.В. КОСЕЙ**  
д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-3085-3285

**А.М. КВАЧЕНЮК**  
д. мед. н., професор, віцепрезидент Асоціації ендокринологів України, головний науковий співробітник і заступник директора з клінічної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-6886-3804

**І.Л. АВЕТІС'ЯН**  
к. мед. н., лікар-патологоанатом, завідувачка патоморфологічної лабораторії КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», м. Київ

**І.П. МАНЮЛЯК**  
к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0002-9449-6486

Контакти:  
Данилова Анна Олександрівна  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
Тел.: +38 (097) 532-05-56  
Email: daniilovaannalex@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.101-106>

шкалою: пацієнткам пропонували позначити на смужці завдовжки 10 см вираженість їхнього відчуття болю, де крайні точки 0 та 10 означали відповідно відсутність болю та нестерпний біль. Ступінь вираженості больового синдрому оцінювали за такими параметрами: 0,1–2,5 см – слабкий біль, 2,6–5,0 см – помірний біль, 5,1–7,5 см – сильний біль, 7,6–10,0 см – нестерпний біль.

З метою визначення рівня гормонів у сироватці периферичної крові кров забирали натще з кубітальної вени в кількості 10 мл в одноразовий шприц в умовах асептики та антисептики. Лютеїнізувальний і фолікулостимулювальний гормони, естрадіол, пролактин, тиреотропний гормон визначали на 3–5-й день менструального циклу (МЦ), прогестерон – на 21-й день МЦ. Кров центрифугували протягом 30 хв при 3000 обертів за хвилину. Сироватку крові заморожували і зберігали за температури -20 °С. Імунохімічне дослідження проводили на базі медичної лабораторії «Діла» з використанням аналізатора Atellica IM 1600 (Siemens) та оригінальних тест-систем.

Морфологічне дослідження проводили на 30 біоптатах еутопічного ендометрію (15 зразків – пацієнтки I групи та 15 зразків – пацієнтки II групи). Матеріал було отримано за допомогою пайпель-біопсії ендометрію в секреторну фазу МЦ.

Отриманий біологічний матеріал фіксували в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну. Проводку біоматеріалу (дегідратацію та просочування парафіном) виконували в автоматизованих гістопроекторах (Milestone LOGOS Microwave Hybrid Tissue Processor, Milestone, Італія). Після цього здійснювали заливку матеріалу в парафін із виготовленням парафінових блоків на станціях заливки та виготовлення парафінових блоків Thermo Scientific HistoStar (Thermo Fisher Scientific, США). Гістологічні зрізи завтовшки 4 мкм виготовляли на напівавтоматизованому ротаційному мікромомі Thermo Scientific HM 340E.

Препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином із використанням автоматизованого коверстейнера Dako CoverStainer (Agilent, США). Гістохімічне забарвлення проводили мануально. При мікроскопічному дослідженні матеріалу використовували мікроскоп Nikon Eclipse E200 (Nikon Corporation, Японія).

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження виконували на 20 парафінових зрізах (10 зразків – пацієнтки I групи та 10 зразків – пацієнтки II групи) з використанням моноклональних антитіл відповідно до стандартного протоколу й рекомендацій виробників антитіл. Після депарафінізації та регідратації зрізів проводили високотемпературне демаскування антигенів нагріванням на водяній бані в Трис-ЕДТА (pH = 9,0) буфері, пригнічували активність ендогенної пероксидази 3% розчином перекису водню та наносили блокувальну сироватку. Інкубацію з первинними антитілами здійснювали відповідно до інструкцій виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції DAKO EnVision+System із діамінобензидином (DAKO, США). Зрізи дозбарвлювали гематоксиліном Маєра та занурювали в канадський бальзам.

Було проведено ІГХ дослідження з використанням моноклональних антитіл до таких клітино-специфічних маркерів:

ER – рецептори естрогенів (DAKO, клон ER1), PgR – прогестеронові рецептори (DAKO, клон PgR 636). Патоморфологічні та імуногістохімічні дослідження виконано в медичній лабораторії CSD (Київ, Україна).

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою статистичного пакета Stata 12 (ліцензійна версія). Первинна база за досліджуваними клінічними характеристиками пацієнток створена в Microsoft Excel. Для описової характеристики клінічних параметрів дослідження застосовували методи варіаційної статистики з визначенням характеристик частоти виявлення якісних ознак (кількість випадків та розподіл у %), середньої арифметичної (M) та стандартного відхилення (SD) для кількісних ознак. Оцінювання суттєвості (достовірності) різниці між групами за їх частотними характеристиками проводили за критерієм Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) і точним критерієм Фішера. Порівняння кількісних параметрів здійснювали за критерієм Вілкоксона – Манна – Вітні та t-критерієм. Вірогідність різниці між групами визначали при заданому максимальному рівні похибки не більше ніж 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз вікової структури обстежуваних пацієнток не виявив вірогідної різниці між групами. Так, середній вік пацієнток I групи становив  $39,3 \pm 5,53$  року, а пацієнток II групи –  $38,2 \pm 5,17$  року ( $p > 0,05$ ). Оцінювання антропометричних показників продемонструвало переважання нормостенічного конституціонального морфотипу пацієнток. Вірогідної різниці між показниками індекса маси тіла (ІМТ) не зафіксовано: середні рівні ІМТ становили  $24,7 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> та  $25,3 \pm 4,0$  кг/м<sup>2</sup> у групах I та II відповідно ( $p > 0,05$ ). Оцінювання менструальної та репродуктивної функції пацієнток не виявило вірогідної різниці між групами (таблиця).

Таблиця. Характеристика менструальної та репродуктивної функції обстежуваних пацієнток

Категорії	Група I	Група II	p
Менархе, роки (M ± SD)	12,3 ± 0,9	12,6 ± 0,6	0,1236
Тривалість МЦ, дні (M ± SD)	30,1 ± 3,3	29,4 ± 2,8	0,3670
Тривалість менструальної кровотечі, дні (M ± SD)	6,3 ± 1,2	6,1 ± 1,5	0,5619
Варіантності (M ± SD)	2,3 ± 1,4	2,4 ± 1,5	0,7855
Пологи (M ± SD)	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,5	0,4745
Кесарів розтин, n (%)	2 (6,5%)	3 (9,4%)	0,9999
Аборти (M ± SD)	1,9 ± 1,1	2,1 ± 0,8	0,4113
Самовільні аборти (M ± SD)	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,7	0,1981
Первинне безпліддя, n (%)	4 (12,9%)	3 (9,4%)	0,7078

Аналіз порушень МЦ показав, що 4 (12,9%) пацієнтки I групи та 3 (9,4%) пацієнтки II групи ( $p > 0,05$ ) мали нерегулярний МЦ, 14 (45,2%) жінок I групи та 15 (46,8%) жінок II групи – рясні менструальні кровотечі ( $p > 0,05$ ), 20 (64,5%) та 21 (65,6%) осіб I та II групи відповідно ( $p > 0,05$ ) – міжменструальні масткі кров'янисті виділення.

Важливо зазначити, що серед порушень МЦ провідною скаргю був менструальний біль. Детальний аналіз болювого синдрому виявив, що у 100% осіб I та II груп була наявна вторинна дисменорея, 7 (22,6%) жінок I групи та 7 (21,9%) учасниць II групи ( $p > 0,05$ ) повідомляли про появу тазового болю під час фізичного навантаження, диспареунія турбувала 8 (25,8%) пацієток I групи та 8 (21,9%) пацієток II групи ( $p > 0,05$ ). Оцінювання інтенсивності болювого синдрому за візуально-аналоговою шкалою продемонструвало однорідність вираженості болювого синдрому. Так, показники інтенсивності тазового болю в менструальний період відповідали рівню сильного болю і становили  $6,9 \pm 0,8$  та  $6,7 \pm 0,8$  у пацієток I та II групи відповідно ( $p > 0,05$ ). У міжменструальний період вираженість болювого синдрому була дещо нижча, однак також відповідала рівню сильного болю –  $5,9 \pm 1,0$  та  $5,5 \pm 0,9$  у групах I та II відповідно ( $p > 0,05$ ).

Вивчення показників гормонального профілю учасниць I та II груп не виявило порушень гормонального гомеостазу, досліджувані показники перебували в межах референтних значень. Однак у пацієток I групи спостерігався вірогідно нижчий рівень прогестерону в секреторну фазу порівняно з пацієтками II групи:  $0,3 \pm 0,2$  нг/мл та  $0,8 \pm 0,3$  нг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). Вірогідної різниці рівня естрадіолу ( $75,9 \pm 57,4$  та  $58,9 \pm 18,5$  пг/мл,  $p > 0,05$ ), фолікулостимулювального гормону ( $7,1 \pm 0,8$  та  $6,5 \pm 0,4$  мМоль/мл,  $p > 0,05$ ), лютеїнізуювального гормону ( $6,65 \pm 3,14$  та  $5,3 \pm 1,8$  мМоль/мл,  $p > 0,05$ ), пролактину ( $11,4 \pm 7,7$  та  $8,7 \pm 2,8$  нг/мл,  $p > 0,05$ ) між групами виявлено не було. Середній рівень тиреотропного гормону становив  $1,63 \pm 1,3$  мкОд/мл і  $2,2 \pm 0,7$  мкОд/мл у групах I та II відповідно ( $p > 0,05$ ).

Згідно з результатами морфологічного оцінювання 30 біоптатів еутопічного ендометрію, у 12 пацієток I групи та у 13 пацієток II групи структура ендометрію відповідала секреторній фазі МЦ, у 3 осіб I групи та 2 осіб II групи виявлено ациклічний гіпопластичний ендометрій. Серед зразків, які відповідали фазі МЦ, у 2 пацієток I групи та в 1 пацієтки II групи встановлено зміни, характерні для гіперплазії ендометрію без атипії, у 2 пацієток II групи виявлено функціональні поліпи ендометрію на тлі вогнищового хронічного ендометриту. Матеріал, що не відповідав структурі ендометрію секреторної фази МЦ або мав гіперпластичні зміни, було виключено з подальшого дослідження. Отже, подальше ІГХ дослідження проводили на 20 біоптатах еутопічного ендометрію: 10 зразків – пацієтки I групи та 10 зразків – пацієтки II групи.

ІГХ дослідження еутопічного ендометрію продемонструвало високий рівень експресії ER- $\alpha$  клітинами залозистого епітелію у 80% біоптатів пацієток I групи та 50% біоптатів пацієток II групи ( $p < 0,05$ ) і клітинами ендометріальної строми в 50% зразків еутопічного ендометрію пацієток I та II груп (рис. 1, 2 А, Б).

У 20% зразків ендометрію пацієток I групи та у 50% пацієток II групи було зафіксовано слабкий рівень експресії ER- $\alpha$  залозистими клітинами, однак кількість імунопозитивних клітин була значно більшою в ендометрії пацієток II групи – 7,5 (3,7%) і 28,8 (8,2%) відповідно в групах I та II ( $p < 0,05$ ). Слабкий рівень експресії ER- $\alpha$  клітинами ендометріальної строми було зафіксовано в 30% зразків ендометрію пацієток I групи та у 25% II групи (28,3 (22,5%) і 45,0 (35,4%) відповідно в групах I та II) ( $p > 0,05$ ).

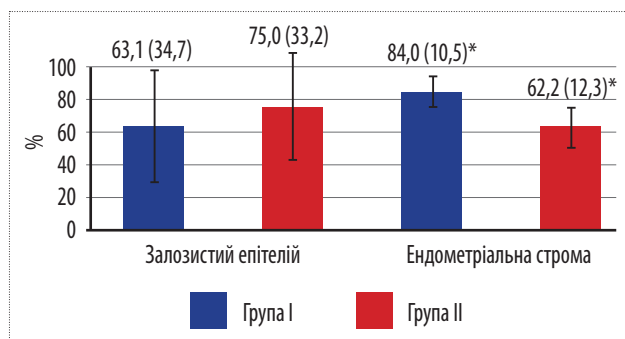


Рисунок 1. Експресія ER- $\alpha$  в еутопічному ендометрії, М ( $\pm$  SD)

\* різниця вірогідна між групами I та II,  $p < 0,05$

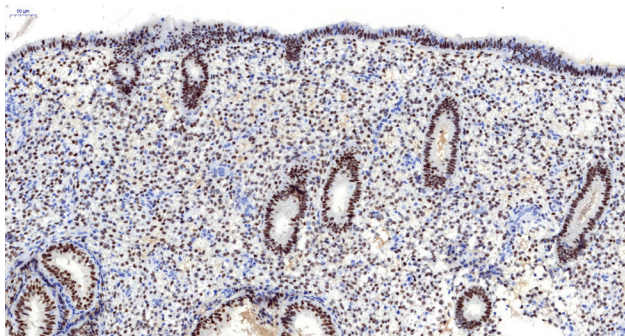


Рисунок 2А. Імуногістохімічний аналіз рівня експресії ER- $\alpha$  в еутопічному ендометрії пацієток I групи.

Результати продемонстровані при 20-разовому збільшенні. Масштабна смуга – 50 мкм.

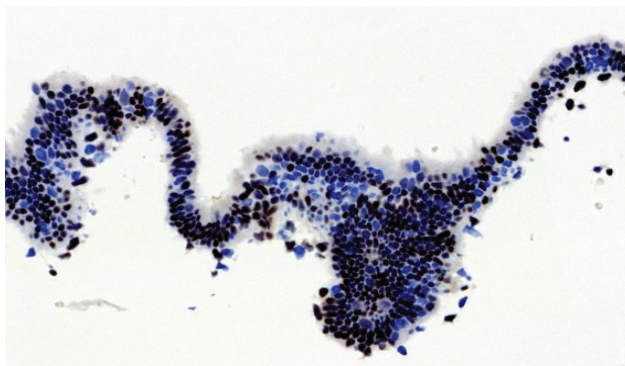


Рисунок 2Б. Імуногістохімічний аналіз рівня експресії ER- $\alpha$  в еутопічному ендометрії пацієток II групи.

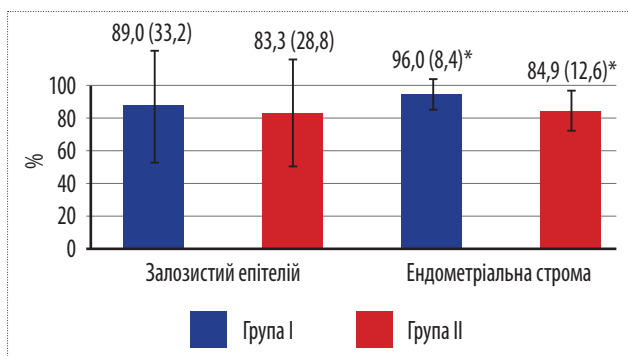
Результати продемонстровані при 20-разовому збільшенні. Масштабна смуга – 50 мкм.

тріальної строми було зафіксовано в 30% зразків ендометрію пацієток I групи та у 25% II групи (28,3 (22,5%) і 45,0 (35,4%) відповідно в групах I та II) ( $p > 0,05$ ).

Виражена експресія PgR спостерігалася в ендометрії пацієток обох груп. Кількість імунопозитивних клітин залозистого епітелію істотно не відрізнялась, однак у жінок I групи високий рівень експресії реєструвався значно частіше (90 і 75% у групах I та II відповідно,  $p < 0,05$ ). Тоді як клітини ендометріальної строми експресували PgR у 100% випадків, вірогідно більшою була кількість імунопозитивних клітин у стромальному епітелії пацієток I групи (рис. 3, 4 А, Б).

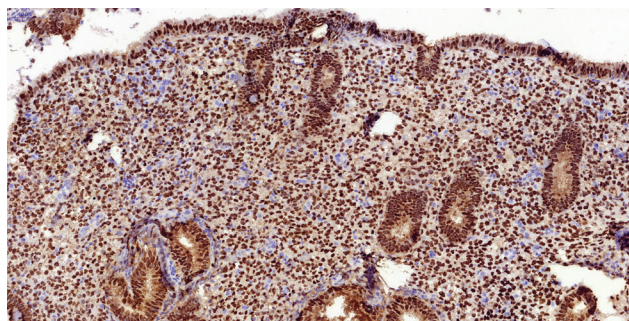
Слабкий рівень експресії PgR зафіксовано у 12,5% зразків еутопічного ендометрію пацієток II групи, середня кількість імунопозитивних клітин становила 70,0%.





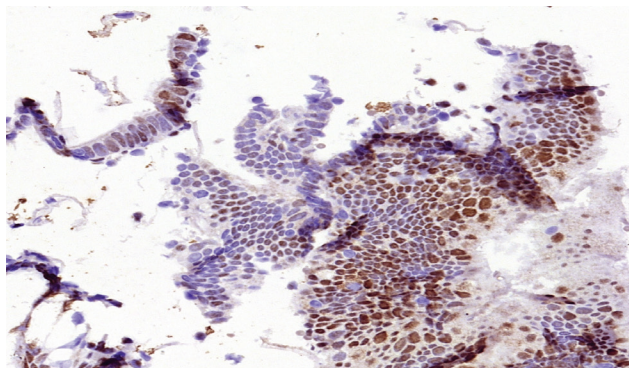
**Рисунок 3.** Експресія PgR в еутопічному ендометрії, М (± SD)

\* різниця вірогідна між групами I та II,  $p < 0,05$



**Рисунок 4А.** Імуногістохімічний аналіз рівня експресії PgR в еутопічному ендометрії пацієнток I групи

Результати продемонстровані при 20-разовому збільшенні. Масштабна смуга – 50 мкм.



**Рисунок 4Б.** Імуногістохімічний аналіз рівня експресії PgR в еутопічному ендометрії пацієнток II групи

Результати продемонстровані при 20-разовому збільшенні. Масштабна смуга – 50 мкм.

## ОБГОВОРЕННЯ

Етіологія та патогенез аденоміозу й досі залишаються не до кінця вивченими, однак безперечним є факт, що це естрогенозалежне захворювання [1, 6, 13, 14].

За результатами нашого дослідження, у пацієнток обох груп сироваткові рівні стероїдних гормонів, гонадотропнів та пролактину перебували в межах референтних значень, що узгоджується із сучасною концепцією патогенезу аденоміозу. За даними літератури, у жінок з аденоміозом спостерігається підвищений рівень естрадіолу в менструальній крові без супутнього підвищення його значення в периферичній крові, що свідчить про те, що саме місцева, а не системна гіперестрогенія відіграє ключову роль у патогенезі захворювання [15]. Згідно із сучасною концепцією,

локальна паракринна активність еутопічного та ектопічного ендометрію призводить до місцевої супрафізіологічної продукції естрогенів і розглядається як один із пускових механізмів розвитку захворювання [16]. Крім того, важливо зазначити, що в пацієнток із диференційованим РЩЗ, згідно з даними дослідження Unbalanced Estrogen Metabolism in Thyroid Cancer, спостерігається незбалансований метаболізм естрогенів. Автори цього дослідження припускають, що розвиток РЩЗ ініціюється внаслідок дії естрогенів як хімічних речовин, які метаболічно трансформуються до канцерогенних метаболітів – естроген-3,4-хінонів, що, взаємодіючи з ДНК, депуринуються, залишаючи апуринові ділянки в ДНК, які здатні генерувати онкогенні мутації [17]. Підвищене співвідношення депуринованих естрогенових ДНК-аддуктів до метаболітів і кон'югатів естрогену в крові може сприяти активній проліферації клітин із незворотно пошкодженою ДНК і розглядатись як один із патогенетичних механізмів розвитку як тиреоїдного канцерогенезу, так і гіперпроліферативної патології репродуктивної системи, зокрема аденоміозу.

Вплив естрогену на ендометрій реалізується переважно шляхом зв'язування з ER- $\alpha$  та ER- $\beta$ . За даними літератури, у пацієнток з аденоміозом спостерігається аберантна експресія ER, що призводить до дисрегуляції дії естрогену в ендометрії, про що свідчить транскриптомний аналіз [18]. Доповідається про зниження експресії ER- $\alpha$  клітинами еутопічного ендометрію в середню секреторну фазу МЦ у жінок з аденоміозом [19], однак, згідно з нашими результатами ІГХ дослідження еутопічного ендометрію у пацієнток з РЩЗ в анамнезі, високий рівень експресії ER- $\alpha$  залозистими клітинами було зафіксовано значно частіше порівняно з контролем. Ба більше, спостерігався значно вищий відсоток імунопозитивних клітин ендометріальної стромі, що вказує на високу естрогенову чутливість еутопічного ендометрію в цієї когорти пацієнток. Відомо, що ER- $\alpha$ , окрім геномної дії, здатні реалізувати вплив естрогену швидким негеномним шляхом завдяки екстрацелюлярним сигнал-регульованим кіназам та мітоген-активованим протеїнкіназам [20, 21]. Зокрема, на лінії епітеліальних клітин людини було показано, що ER- $\alpha$  індують клітинну проліферацію саме цим шляхом. Дослідження на тваринних моделях продемонстрували здатність ER- $\alpha$  реалізувати свій вплив на проліферацію епітелію ендометрію незалежно від класичної геномної передачі сигналів, що свідчить про роль некласичної активності ER- $\alpha$  у проліферації епітелію [22].

Резистентність ендометрію до прогестерону є важливою ланкою в патогенезі аденоміозу, однак точні механізми до кінця не з'ясовані [23, 24]. Вважається, що хронічне гіперестрогенне запальне середовище та подальші епігенетичні зміни сприяють недостатній прогестероновій відповіді [25], що призводить до зниження експресії 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, що є необхідним ферментом для окислення естрадіолу до менш активного естрогену й конверсії гідроксипрогестерону в активну форму і, як наслідок, посилює локальну гіперестрогенію та резистентність до прогестерону [26, 27]. Крім того, є дані про зниження експресії PgR у базальній стромі та міометрії [19]. Згідно з результатами нашого ІГХ дослідження, високий рівень експресії PgR залозистими клітинами еутопічного ендометрію

зистими клітинами еутопічного ендометрію значно частіше фіксувався в пацієнок із РЦЗ в анамнезі порівняно з контролем, а стромальні клітини експресували PgR у 100% випадків, що може свідчити про високу чутливість еутопічного ендометрію пацієнок з аденоміозом і ПКЦЗ в анамнезі до дії прогестерону.

## ВИСНОВКИ

Результати оцінювання гормонального гомеостазу й рецепторного апарату еутопічного ендометрію жінок з аденоміозом та ПКЦЗ в анамнезі продемонстрували поєднання вірогідно нижчого рівня прогестерону в сироватці периферичної крові з високим рівнем експресії естрогенових і про-

гестеронових рецепторів, що, ймовірно, впливає на процеси проліферації та апоптозу клітин еутопічного ендометрію та подальшої інвазії ендометріюідних гетеротопій.

Враховуючи збереження експресії до прогестерону на тлі відносної гіпопрогестеронемії, можна припустити ефективність гестагенів у лікуванні аденоміозу в жінок із ПКЦЗ, що зумовлює доцільність вивчення клінічної ефективності препаратів прогестеронової групи в цієї категорії пацієнок.

## Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів і зв'язку з фармацевтичними компаніями.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stratopoulou, C.A., Donnez, J., Dolmans, M.M. "Origin and Pathogenic Mechanisms of Uterine Adenomyosis: What Is Known So Far." *Reprod Sci* 28 (2021): 2087–97. DOI: 10.1007/s43032-020-00361-w
- Yeh, C.-C., Su, F.-H., Tzeng, C.-R., et al. "Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study." *PLoS One* 13.3 (2018): e0194011. DOI: 10.1371/journal.pone.0194011
- Heikinheimo, O., But, A., Lassus, H., et al. "A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis." *Int J Cancer* 143.11 (2018): 2725–31. DOI: 10.1002/ijc.31721
- Guenego, A., Mesrine, S., Dartois, L., et al. "Relation between hysterectomy, oophorectomy and the risk of incident differentiated thyroid cancer: The E3N cohort." *Clin Endocrinol (Oxf)* 90.2 (2019): 360–8. DOI: 10.1111/cen.13899
- Chapron, C., Vannuccini, S., Santulli, P., et al. "Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach." *Hum Reprod Update* 26.3 (2020): 392–411. DOI: 10.1093/humupd/dmz049
- García-Solares, J., Donnez, J., Donnez, O., Dolmans, M.-M. "Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia?" *Fertil Steril* 109.3 (2018): 371–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
- Yu, O., Schulze-Rath, R., Grafton, J., et al. "Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015." *Am J Obstet Gynecol* 223.1 (2020): 94.e1–94.e10. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954156/], last accessed May 25, 2022. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.01.016
- Alcalde, A.M., Martínez-Zamora, M.Á., Gracia, M., et al. "Impact of Adenomyosis on Women's Psychological Health and Work Productivity: A Comparative Cross-Sectional Study." *J Women's Health* 30.11 (2021): 1653–9. Available from: [https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2020.8789], last accessed Jan 5, 2022. DOI: 10.1089/jwh.2020.8789
- Alcalde, A.M., Martínez-Zamora, M.Á., Gracia, M., et al. "Assessment of Quality of Life, Sexual Quality of Life, and Pain Symptoms in Deep Infiltrating Endometriosis Patients with or Without Associated Adenomyosis and the Influence of a Flexible Extended Combined Oral Contraceptive Regimen: Results of a Prospective, Observational Study." *J Sex Med* 19.2 (2022): 311–8. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974988/], last accessed Feb 12, 2022. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.11.015
- Danylova, A. "Quality of life of women with a history of adenomyosis and papillary thyroid carcinoma." *Reproductive health of woman* 1 (2022): 63–8. Available from: [http://repro-health.com.ua/article/view/258143], last accessed Jun 12, 2022. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2022.258143
- Van Den Bosch, T., Dueholm, M., Leone, F.P.G., et al. "Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group." *Ultrasound Obstet Gynecol* 46.3 (2015): 284–98. DOI: 10.1002/uog.14806
- Harmsen, M.J., Van den Bosch, T., Leeuw, R.A., et al. "Consensus on revised definitions of morphological uterus sonographic assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of a modified Delphi procedure." *Ultrasound Obstet Gynecol* (2021). Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34587658/], 10.1002/uog.24786, last accessed May 25, 2022. DOI: 10.1002/uog.24786
- Zhai, J., Vannuccini, S., Petraglia, F., Giudice, L.C. "Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis." *Semin Reprod Med* 38.2–03 (2020): 129–43. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7932680/], last accessed May 21, 2022. DOI: 10.1055/S-0040-1716687
- Kitawaki, J. "Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 20.4 (2006): 493–502. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010
- Takahashi, K., Nagata, H., Kitao, M. "Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis." *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 41.11 (1989): 1849–50. PMID: 2592808.
- Yen, C.F., Huang, S.J., Lee, C.L., et al. "Molecular Characteristics of the Endometrium in Uterine Adenomyosis and Its Biochemical Microenvironment." *Reprod Sci* 24.10 (2017): 1346–61. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183227/], last accessed Jul 5, 2021. DOI: 10.1177/1933719117691141
- Zahid, M., Goldner, W., Beseler, C.L., et al. "Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer." *Int J Cancer* 133.11 (2013): 2642–9. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686454], last accessed Mar 30, 2019. DOI: 10.1002/ijc.28275
- Herndon, C.N., Aghajanova, L., Balayan, S., et al. "Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium from Women with Adenomyosis." *Reprod Sci* 23.10 (2016): 1289–1303. DOI: 10.1177/1933719116650758
- Mehasseb, M.K., Panchal, R., Taylor, A.H., et al. "Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis." *Fertil Steril* 95.7 (2011): 2228–35.e1. Available from: [http://www.fertstert.org/article/S0015028211003608/fulltext], last accessed May 28, 2021. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051
- Migliaccio, A., Di Domenico, M., Castoria, G., et al. "Tyrosine kinase/p21ras/MAP-kinase pathway activation by estradiol-receptor complex in MCF-7 cells." *EMBO J* 15.6 (1996): 1292–300. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00471.x

21. O'Brien, J.E., Peterson, T.J., Ming, H.T., et al. "Estrogen-induced Proliferation of Uterine Epithelial Cells Is Independent of Estrogen Receptor alpha Binding to Classical Estrogen Response Elements." *J Biol Chem* 281.36 (2006): 26683–92. Available from: [http://www.jbc.org/article/S0021925819351993/fulltext], last accessed Dec 9, 2021. DOI: 10.1074/jbc.M601522200
22. Stefkovich, M.L., Arao, Y., Hamilton, K.J., Korach, K.S. "Experimental Models for Evaluating Non-Genomic Estrogen Signaling." *Steroids* 133 (2018): 34–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.11.001
23. Donnez, J., Stratopoulou, C.A., Dolmans, M.M. "Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists." *Int J Environ Res Public Health* 18.19 (2021): 9941. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639243/], last accessed Nov 19, 2021. DOI: 10.3390/ijerph18199941
24. Marquardt, R.M., Kim, T.H., Shin, J.H., Jeong, J.W. "Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?" *Int J Mol Sci* 20.15 (2019): 3822. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387263/], last accessed May 25, 2022. DOI: 10.3390/ijms20153822
25. Al-Sabbagh, M., Lam, E.W.F., Brosens, J.J. "Mechanisms of endometrial progesterone resistance." *Mol Cell Endocrinol* 358.2 (2012): 208–15. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085558/], last accessed May 25, 2022. DOI: 10.1016/j.mce.2011.10.035
26. Kitawaki, J., Koshiba, H., Ishihara, H., et al. "Progesterone induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium." *J Clin Endocrinol Metab* 85.9 (2000): 3292–6. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10999824/], last accessed May 25, 2022. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6829
27. Bulun, S.E., Cheng, Y.H., Yin, P., et al. "Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol." *Mol Cell Endocrinol* 248.1–2 (2006): 94–103. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406281/], last accessed May 25, 2022. DOI: 10.1016/j.mce.2005.11.041

## ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЕНДОМЕТРІУ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПАПІЛЯРНУ КАРЦИНОМУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**А.О. Данилова**, лікар – акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
**Л.В. Калухіна**, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ  
**Н.В. Косей**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ  
**А.М. Кваченюк**, д. мед. н., професор, віцепрезидент Асоціації ендокринологів України, головний науковий співробітник і заступник директора з клінічної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
**І.Л. Аветіс'ян**, к. мед. н., лікар-патологоанатом, завідувачка патоморфологічної лабораторії КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», м. Київ  
**І.П. Маноліак**, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** оцінити гормональний статус та стан рецепторного апарату еутопічного ендометрію у пацієнток з аденоміозом, які перенесли папілярну карциному щитоподібної залози.  
**Матеріали і методи:** Обстежено 63 жінки: I групу становила 31 пацієнтка з аденоміозом і папілярною карциною щитоподібної залози в анамнезі, II групу – 32 пацієнтки з аденоміозом і необтяженим тиреоїдним статусом. Оцінювання ступеня вираженості тазового болю здійснювали за візуально-аналоговою шкалою. У сироватці периферичної крові визначали рівень лютенізувального та фолікулостимулювального гормонів, естрадіолу, пролактину, тиреотропного гормону і прогестерону. Матеріал для морфологічного дослідження було отримано за допомогою пайпель-біопсії ендометрію. Морфологічне дослідження проводили на 30 біоптатах еутопічного ендометрію (15 зразків – пацієнтки I групи та 15 зразків – пацієнтки II групи). Імуногістохімічне дослідження виконували на 20 парафінних зрізах (10 зразків – пацієнтки I групи та 10 зразків – пацієнтки II групи) з використанням моноклональних антитіл.

**Результати.** Не виявлено порушень гормонального профілю в пацієнтках I та II груп. Високий рівень експресії естрогенових рецепторів типу  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) клітинами залозистого епітелію значно частіше спостерігався у жінок I групи порівняно з II групою (80 проти 50%,  $p < 0,05$ ), але вірогідної різниці в кількості імунопозитивних клітин не виявлено. У 50% зразків еутопічного ендометрію пацієнток I та II груп зафіксовано високий рівень експресії ER- $\alpha$  стромальними клітинами, однак виявлено значно більшу кількість імунопозитивних клітин у зразках пацієнток I групи (84,0 (10,5%) і 62,2 (12,3%), для пацієнток I та II групи відповідно,  $p < 0,05$ ).

Виражену експресію прогестеронових рецепторів (PgR) зафіксовано в ендометрії пацієнток обох груп. У жінок I групи високий рівень експресії реєструвався значно частіше (90 і 75% у групах I та II відповідно,  $p < 0,05$ ), клітини ендометріальної стромы експресували PgR у 100% випадків. Вірогідно більшу кількість імунопозитивних клітин було виявлено в стромальному епітелії пацієнток I групи (96,0 (8,4%) і 84,9 (12,6%), у групах I та II відповідно,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Пацієнтки з аденоміозом і папілярною карциною щитоподібної залози в анамнезі мають високий ступень експресії рецепторів до естрогену та прогестерону, що значною мірою може впливати на процеси проліферації та апоптозу ендометріальних клітин. Враховуючи збереження експресії до прогестерону на тлі відносної гіпрогестеронемії, можна припустити ефективність гестагенів у лікуванні аденоміозу в жінок з папілярною карциною щитоподібної залози.

**Ключові слова:** аденоміоз, рак щитоподібної залози, гормональний статус, еутопічний ендометрій, рецептори до естрогену, рецептори до прогестерону.

## CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL HORMONAL HOMEOSTASIS AND RECEPTOR APPARATUS IN WOMEN WITH ADENOMYOSIS WHO HAD PAPILLARY THYROID CARCINOMA

**A.O. Danylova**, obstetrician-gynecologist, postgraduate student, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv  
**L.V. Kaluhina**, MD, leading researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv  
**N.V. Kosei**, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; head of the Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv  
**A.M. Kvacheniuk**, MD, professor, vice-president of the Association of Endocrinologists of Ukraine, chief researcher and deputy director for clinical work of the SI "V.P. Komisarlenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv  
**I.L. Avetisian**, PhD, pathologist, head of the Pathomorphological Laboratory, Municipal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Endocrinology Center", Kyiv  
**I.P. Manoliak**, PhD, researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

**Objectives:** to evaluate the hormonal status and receptor apparatus of the eutopic endometrium in patients with adenomyosis who had a history of papillary thyroid carcinoma.

**Materials and methods.** 63 women were examined: group I consisted of 31 patients with adenomyosis and papillary carcinoma of the thyroid gland in history, group II consisted of 32 patients with adenomyosis and unencumbered thyroid status. The severity of pelvic pain was assessed using a visual analog scale. The level of luteinizing and follicle-stimulating hormones, estradiol, prolactin, thyroid-stimulating hormone and progesterone was determined in the peripheral blood serum. The material for the morphological study was obtained using endometrial pipelle biopsy. Morphological research was performed on 30 biopsies of eutopic endometrium (15 samples from patients of group I and 15 samples from patients of group II). Immunohistochemical study was performed on 20 paraffin sections (10 samples from patients of group I and 10 samples from patients of group II) using monoclonal antibodies.

**Results.** High ER- $\alpha$  expression was detected in the endometrial glandular epithelial cells (EGECs) in 80 and 50% of samples of patients from groups I and II, respectively ( $p < 0,05$ ), no significant difference in the number of positive cells was found between groups. High ER- $\alpha$  expression in endometrial stromal cells (ESCs) was detected in 50% of samples in patients from both groups, the number of positive cells was significantly higher in the endometrium specimens from I group (84.0 (10.5%) in group I versus 62.2 (12.3%) in group II,  $p < 0,05$ ). High PgR expression in the EGECs was detected in 90 and 75% of samples in groups I and II respectively ( $p < 0,05$ ), ESCs expressed PgR in 100% of samples of patients from both groups. Significant difference in the number of positive cells was found between groups – 96.0 (8.4%) and 84.9 (12.6%) in groups I and II respectively,  $p < 0,05$ .

**Conclusions.** Our results suggest that the ectopic endometrium in female thyroid cancer survivors with adenomyosis has high expression of ER and PgR, that may have important implications for the survival and proliferation of the eutopic endometrial cells. Further research is needed to optimise prevention and treatment algorithms for this group of patients.

**Keywords:** adenomyosis, thyroid cancer, hormonal status, eutopic endometrium, estrogen receptors, progesterone receptors.