

# ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНІВ І ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ: КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

## В.М. ЗАПОРОЖАН

д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, ректор Одеського національного медичного університету, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1

## Н.М. РОЖКОВСЬКА

д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету

## К.П. КРОТЕНКО

аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету

Незважаючи на численні дослідження, етіологія та патогенез ендометріозу продовжують залишатися предметом наукових дискусій [1-3]. Ендометріоз – це дисгормональне, імунозалежне й генетично зумовлене захворювання, що характеризується доброякісним розростанням тканини, подібної за морфологічною будовою та функцією до ендометрія, що перебуває за межами матки [1]. Згідно із сучасними уявленнями, ендометріоз є не лише медичною, але і соціальною проблемою. Це захворювання, що призводить до порушення репродуктивної функції та інвалідизації, спричиняє відчуття неповноцінності, завдаючи фізичної та моральної шкоди жінкам віком 20-40 років [1, 2]. Вислів М.Р. Cohen: «Ендометріоз є епідемією ХХ сторіччя, що вражає жінок від менархе до менопаузи» [4], – є актуальним і сьогодні. За різними даними, частота виникнення ендометріозу в популяціях варіює від 7 до 65% [1].

Ендометріоз відноситься до естрогензалежних гінекологічних захворювань, рідко зустрічається у дівчаток до менархе та у жінок у постменопаузальному періоді. Відзначаються його стабілізація або регрес під час вагітності та при медикаментозній аменореї. Поряд із класичними даними щодо ролі естрогенів, у розвитку ендометріозу велике значення мають пара- і аутокринні механізми [1, 2].

Існує припущення, що у хворих на ендометріоз порушений механізм цитоплазматичного зв'язування стероїдних гормонів, що призводить до зміни їхньої біологічної дії [5]. За даними деяких дослідників, кількість рецепторів естрадіолу та прогестерону в ендометріюїдних вогнищах менша, ніж у внутрішньоматковому ендометрії. При цьому за кількістю рецепторів андрогенних стероїдів ендометріюїдні вогнища істотно не відрізняються від внутрішньоматкового ендометрія [5, 6]. Виявлені також деякі особливості динаміки змісту рецепторів в ендометріюїдних вогнищах, що залежать від їхньої локалізації. Для зовнішнього ендометріозу характерною є менша середня

кої форми захворювання рівень прогестеронзв'язуючих рецепторів у вогнищах ендометріозу майже в дев'ять разів є нижчим за норму [5].

Гіпотеза стосовно впливу естрогенів і прогестерону на ріст перитонеальних ендометріюїдних імплантатів була перевірена ще 30 років тому під час проведення експериментів із кастрованими мавпами (Di Zerega, 1980) [8]. Естрогени та прогестерон підтримували ріст ендометріюїдної тканини на очеревині. При гіпоестрогенії та гіпопрогестеронемії спостерігалася атрофія тканини ендометрія. Саме ці гормональні відповіді ендометріюїдної тканини формують фізіологічну основу для медикаментозної (гормональної) терапії [2, 3, 5]. Однак у значній кількості випадків консервативна терапія ендометріозу не досягає своєї мети. У цьому зв'язку пошук діагностичних та прогностичних критеріїв, які б полегшили вибір оптимальної схеми лікування, є надзвичайно актуальним завданням.

Виходячи з актуальності проблеми, метою викладеного в цій публікації дослідження є оцінка експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону при ендометріозі. Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання:

- вивчити особливості експресії  $\alpha$ -та  $\beta$ -рецепторів до естрогенів у тканині ендометріюїдних ектопій;
- визначити рівень експресії рецепторів прогестерону у вогнищах ендометріозу;
- виявити залежність клінічного перебігу та виходів ендометріозу від імуногістохімічного профілю ектопічного ендометрія.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на базі клінічних підрозділів кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету протягом 2009-2011 рр. за участю 50 жінок, хворих на зовнішній генітальний ендометріоз. Усі пацієнтки були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів [9, 10].

Гінекологічне обстеження виконували неодноразово в динаміці менструального циклу. Додатково проводили УЗД органів малого таза, цитологічне дослідження вагінальних мазків з екзо- та ендocerвіксу, кольпоскопічне дослідження, тести функціональної діагностики, загальноклінічні та біохімічні дослідження крові та сечі; за показаннями – діагностичне вишкрібання матки, штрих-біопсію. У разі необхідності хворих направляли на консультацію до терапевта,

ТАБЛИЦЯ.

Показники	Інтенсивність забарвлення (абс., %)				
	«-»	«+/-»	«+»	«++»	«+++»
$\alpha$ -рецептори естрогенів	29 (58,0)	11 (22,0)	7 (14,0)	3 (6,0)	-
$\beta$ -рецептори естрогенів	26 (52)	9 (18,0)	4 (8,0)	5 (10,0)	1 (2,0)
Рецептори прогестерону	30 (60,0)	13 (26,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	-

ТАБЛИЦЯ.  
ЕКСПРЕСІЯ  
РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ  
ТА ПРОГЕСТЕРОНУ

кількість стероїдних рецепторів в ендометріюїдних гетеротопіях ніж для аденоміозу [1, 7]. Слід зазначити, що в осіб із класичними проявами тяж-

хірурга, уролога та інших спеціалістів. При порушеннях репродуктивної функції проводили обстеження на генітальні інфекції. Після виключення людського фактора остаточний висновок щодо причин неплідності робили після діагностичної лапароскопії.

Діагноз ендометріозу встановлювали на основі гістологічного дослідження біоптатів ендометріюїдних гетеротопій, взятих у процесі оперативного втручання.

Усі пацієнтки в післяопераційному періоді отримували терапію агоністом гонадотропін-релізинг гормону 1 раз на 28 днів протягом 3 міс. Під час лапароскопічного втручання у всіх хворих брали матеріал для імуногістохімічного дослідження.

Вилучені з операційного матеріалу шматочки тканини фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні та заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм, отримані за допомогою мікротому Leica (Німеччина), зафарбовували гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за методом Ван Гісона. Гістологічним методом визначали характер, локалізацію, поширеність та інші морфологічні особливості патологічних процесів.

Для імуноморфологічного дослідження використовували непрямий імунопероксидазний метод із застосуванням специфічних моноклональних антитіл FLEX ID5, FLEX PGR 636 і PPG 5/10 виробництва Dako (США). Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм розміщали на предметне скло, покрите спеціальним адгезивом (APES-ацетон). Ендогенну пероксидазу в депарафінованих зрізах блокували за допомогою 3% перекису водню. Демаскування антигенів проводили за стандартною схемою у мікрохвильовій печі протягом 20 хв при 600 В у 0,1 М розчині цитратного буфера (рН = 6,0).

Після інкубації гістологічних зрізів з первинними антитілами (робоче розведення антисироваток 1:50-1:100, час інкубації 45-60 хв при температурі 37 °С) виконували обробку вторинними біотильованими антикролячими імуноглобулінами.

Для наступної візуалізації результату реакції зв'язування антигену з антитілом використовували систему детекції Ultra Vision LP Value HRP Polymer (Lab Vision, США). Застосовували фермент (пероксидазу хрому) при наявності субстрату (перекису водню) і спеціального реактиву (3,3-діамінобензидину). Кінцевим продуктом реакції є дрібні гранули коричневого кольору в ділянках локалізації антигену – ядрах клітин.

Насамкінець виконували загальноприйняті негативні та позитивні контрольні процедури на використовуваних реагентах і тканинах при обробці паралельних зрізів. Негативний контроль полягав у проведенні реакції з виключенням первинних, специфічних антитіл (шляхом їх заміни неімунним реактивом – бичачою сироваткою) або специфічних антигенів. Позитивний контроль здійснювали з використанням гістологічних препаратів раку молочної залози. Після проведення імунопероксидазної реакції гістологічні препарати дофарбовували гематоксиліном, вивчали та фотографували, використовуючи світловий мікроскоп DM-LB (Leica, Німеччина).

Статистичну обробку проводили непараметричними методами за допомогою програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Середній вік обстежуваних жінок становив  $37,2 \pm 1,2$  року, перебіг захворювання був стереотипним. Переважали скарги на біль у нижній частині живота (76%), причому у 74% пацієнток больові відчуття виникли у період настання менархе. У 80% осіб ін-

тенсивність больового синдрому посилювалася з віком. Гіперполіменорея мала місце у 66% жінок, у двох осіб – менометрорагії. Ще у двох пацієнток спостерігалися порушення функції тазових органів у вигляді полакіурії та інших проявів дизурії. На неплідність страждали 23 (46%) жінки. На невиношування вагітності вказували три пацієнтки. Тривалість захворювання становила в середньому  $7,6 \pm 0,3$  року, причому у 46% випадків жінки неодноразово лікувалися у різних лікувально-профілактичних закладах.

Під час ендоскопічного втручання оцінювали топографо-анатомічні особливості локалізації вогнищ зовнішнього ендометріозу та стадій захворювання. Найчастіше у пацієнток зустрічався ендометріоз I і II стадії – у 28 (56%) і 14 (28%) випадків відповідно. Ендометріоз III стадії був виявлений у шести (12%) жінок, IV – лише у двох (4,0%). Ендометріюїдні гетеротопії підлягали ексцизії, одержані біопрепарати надалі аналізували з використанням морфологічного та імуногістохімічного методів.

При аналізі результатів дослідження експресії рецепторів естрогену та прогестерону встановлено значне її зменшення у більшості обстежених пацієнток (таб.).

При співставленні результатів імуногістохімічного дослідження з іншими клінічними характеристиками встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між ступенем тяжкості та експресією рецепторів естрогенів та прогестерону. Так, для кореляційної пари «експресія  $\alpha$ -рецепторів естрогену – ступінь тяжкості за AFS» значення коефіцієнта кореляції становило  $r_s = -0,64$  ( $p < 0,05$ ), а для пар «експресія  $\beta$ -рецепторів естрогену – ступінь тяжкості за AFS» «експресія рецепторів прогестерону – ступінь тяжкості» відповідно  $-0,59$  та  $-0,77$  ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Для ектопічного ендометрія характерним є зниження експресії рецепторів естрогенів та прогестерону як епітелієм, так і стромою вогнища.

2. Наявність негативного кореляційного зв'язку між рівнем експресії рецепторів естрогенів і прогестерону та клінічного перебігу і виходів ендометріозу дозволяє розглядати пошук генетичних маркерів, які детермінують експресію рецепторів стероїдних гормонів, як перспективний підхід до вибору оптимальної схеми лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баскаков В.П. Эндометриодная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.В. Кира. – СПб., 2002. – 452 с.
2. Mitchell L.A. Endometriosis: Symptoms, Diagnosis & Treatments / L.A. Mitchell N.Y., Nova Science Publishers Inc – 2010. – 272 p.
3. Запорожан В.М., Венцівський Б.М., Іванюта Л.І. та ін. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування) / – Методичні рекомендації. – К., 2005. – 34 с.
4. M. Cohen, J. Quilichini, L. Boubli, B. Blanc // Localisations de l'endometriose / Rev Prat. – 1990 – Vol. 40(12). – P. 1091-1096.
5. Rizner T.L. Estrogen metabolism and action in endometriosis / T.L. Rizner // Mol Cell Endocrinol. – 2009. – Vol. 307(1-2). – P. 8-18.
6. Йен С.К. Репродуктивная эндокринология / С.К. Йен, П.Б. Джаффе. М.: Медицина. – 1998. – 168 с.
7. Мовтаева Х.Р. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза: дис. к.мед.н.: 14.00.15 / Мовтаева Х.Р. – М., 2010. – 126 с.
8. Побединский Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология. – 2000. – №3. – С. 5-8.
9. Наказ МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20031215\\_582.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html)
10. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказів МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 та від 31.12.2004 р. № 676». [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20081103\\_624.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20081103_624.html)