

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

ГОНЧАРЕНКО ГАННА ЮРІЇВНА

УДК 618.14-007.215-053.87-076/078

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АДЕНОМІОЗУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

14.03.02 – патологічна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Ситнікова Варвара Олександрівна,
Одеський національний медичний університет МОЗ України,
професор кафедри нормальної та
патологічної клінічної анатомії з секційним курсом.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Яковцова Ірина Іванівна,**
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
завідувач кафедри патологічної анатомії;
- доктор медичних наук, професор **Давиденко Ігор Святославович,**
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України,
завідувач кафедри патологічної анатомії.

Захист відбудеться « 29 » листопада 2019 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Автореферат розісланий « 28 » жовтня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

О.М. Плітень

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. У світі на ендометріоз страждає близько 176 млн жінок репродуктивного віку (Gemmell L. C. et al., 2017). Найчастіша форма ендометріозу – аденоміоз (АМ), який становить 70–90 % усіх випадків ендометріозу (Афиногенова Е. А., Черствый Е. Д., 2016). Переважно хворіють жінки репродуктивного віку. Однак захворювання не оминуло жінок у постменопаузі, поширеність серед яких сягає 3,2 % (Акопян Р. А., Печеникова В. А., 2014).

Аденоміоз має медико-соціальний характер, завдаючи шкоди фізичному і психічному здоров'ю жінки (Tingthanatikul Y. et al., 2018). Висока частота АМ вказує на необхідність дослідження деяких аспектів цієї проблеми: пізня діагностика, недостатня ефективність гормональної терапії і, як наслідок, вимушеність застосування хірургічних методів, відсутність необхідної профілактики, наявність рецидивів (Адамян Л. В., 2015). Для вирішення питань, пов'язаних з даною патологією, доцільно дослідити особливості патогенезу захворювання як ключового моменту становлення патологічного процесу. Провідну роль у розвитку АМ відіграють гормональні та імунологічні порушення (Rizner T. L., 2016; Tetikkurt S. et al., 2018).

Визначення імуногістохімічних (ІГХ) показників експресії рецепторів еу- та ектопічного ендометріїв надає можливість зрозуміти механізми виникнення і прогресування АМ. Не існує єдиного погляду на прояв активності рецепторного апарату ектопічних вогнищ, проте думки авторів збігаються в одному: стромальний та епітеліальний компоненти еутопічного ендометрія за наявності ендометріозу відрізняються від таких у здорових жінок за будовою, рівнем активності процесів проліферації, інвазії, апоптозу, неоангіогенезу, функціонуванням протеолітичної системи (Афиногенова Е. А., Черствый Е. Д., 2016; Leyendecker G. et al., 2015).

Перспективний напрям у вивченні етіології й патогенезу АМ – дослідження молекулярно-біологічних особливостей еу- й ектопічного ендометрія: експресії рецепторів естрогенів і прогестерону, маркерів проліферації, апоптозу, адгезії, ангіогенезу, клітинної інвазії (Шкляр А. А., 2015).

Встановлення окремих ланок патогенезу АМ, як ізольованої форми, так і за наявності супутньої патології статевої системи, у жінок постклімактеричного періоду дозволить сформуванню групи ризику АМ жінок репродуктивного віку. У жінок з АМ в постменопаузі високий ризик супутньої патології ендометрія. Дослідження цих жінок може надати теоретичного підґрунтя для прогнозування розвитку АМ і ризику супутньої патології жіночої статевої системи, формування превентивних заходів у групах ризику і розуміння патогенезу внутрішнього ендометріозу у жінок репродуктивного віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету МОЗ України (ОНМедУ) «Оптимізація патоморфологічних досліджень з метою удосконалення діагностики, профілактики, лікування та реабілітації жінок з екстрагенітальною та

генітальною патологією та ускладненнями перинатального періоду» (держреєстрація № 0115U006638, 2016–2020 рр.). Автор була співвиконавцем вказаної НДР. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ОНМедУ (протокол № 7 від 11.04.2019 р.).

Мета і завдання дослідження. *Метою* дисертаційного дослідження є визначення ланок патогенезу з урахуванням особливостей рецепторного стану тканини ендометрія, яєчників і фокусів аденоміозу у хворих жінок і жінок без аденоміозу в постменопаузі.

Досягнення поставленої мети передбачає розв'язання таких *завдань*:

1. Проаналізувати медико-статистичні дані стосовно характеру уражень жінок з аденоміозом у постменопаузі за результатами вивчення медичної документації пацієнток Університетської клініки ОНМедУ.

2. Дослідити стан рецепторного апарату до маркерів естрогенових рецепторів у жінок з аденоміозом за наявності гіперпластичних процесів ендометрія та без них у постменопаузі.

3. З'ясувати стан рецепторного апарату до маркерів прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом за наявності гіперпластичних процесів ендометрія та без таких у постменопаузі.

4. Встановити стан рецепторного апарату до маркерів андрогенових рецепторів у жінок з аденоміозом за наявності гіперпластичних процесів ендометрія та без них у постменопаузі.

5. Визначити роль естрогенових, прогестеронових і андрогенових гормонів у патогенезі аденоміозу в постменопаузі.

Об'єкт дослідження – аденоміоз у жінок у постменопаузі.

Предмет дослідження – морфологічні зміни ендометрія, міометрія та яєчників за наявності аденоміозу у жінок у постменопаузі.

Методи дослідження – гістологічний, імуногістохімічний, статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі показано, що хворі на АМ становлять групи ризику розвитку фіброматозу і міоми матки. У постменопаузі дифузний фіброматоз спостерігається у кожної другої пацієнтки з АМ і ендометріальною карциномою ендометрія (ЕКЕ) або гіперплазією ендометрія (ГПЕ) і у кожній четвертій з атрофічними змінами в ендометрії і АМ, а міома матки – більш ніж у 20,0 % жінок з АМ.

На клінічному матеріалі доповнені й уточнені існуючі відомості щодо гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик структурних компонентів ендометрія, міометрія, вогнищ АМ та яєчників у жінок з АМ. У дисертаційній роботі вперше проведено порівняльний аналіз експресії естрогенових (ER), прогестеронових (PR) та андрогенових (AR) рецепторів між самими рецепторами у тканинах, між компонентами еу- та ектопічного ендометріїв у кожній окремій групі та між групами жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії, без гіперпластичних процесів у ендометрії і без АМ.

Показано, що компоненти еу- та ектопічного ендометріїв за наявності супутньої патології ендометрія зберігають свою естрогенову і прогестеронову активність у постменопаузі, незважаючи на пригнічення гормональної функції

яєчників.

Встановлено прямий взаємозв'язок між рівнями рецепторної активності фокусів АМ і еутопічним ендометрієм. Вищим показникам активності естрогенових рецепторів еутопічного ендометрія (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за ГПЕ – $7,33 \pm 0,31$ і $7,15 \pm 0,27$, за ЕКЕ – $6,20 \pm 0,71$ і $4,17 \pm 0,60$, за атрофії – $4,43 \pm 0,77$ і $4,57 \pm 0,74$) відповідають вищі показники експресії естрогенових рецепторів у вогнищах АМ (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за ГПЕ – $5,15 \pm 0,73$ і $5,52 \pm 0,63$, за ЕКЕ – $4,67 \pm 0,53$ і $3,80 \pm 0,6$, за атрофії $3,43 \pm 1,07$ і $4,43 \pm 0,79$). Вищому рівню диференціації клітин еутопічного ендометрія відповідає вища експресія ER як в еу-, так і в ектопічному ендометрії. Фокуси АМ характеризуються автономним ростом з певною активністю ER, що, в свою чергу, впливає на еутопічний ендометрій, стимулюючи в ньому активність естрогенових рецепторів. Високі показники експресії ER в еутопічному ендометрії є вагомим приводом для очікування високої експресії цих же рецепторів і у вогнищах АМ. Аналогічна ситуація спостерігається для PR.

Показано, що вогнища АМ, володіючи певним прогестероновим потенціалом (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі ендометріюїдних фокусів за ГПЕ – $6,15 \pm 0,66$ і $6,26 \pm 0,62$, за ЕКЕ – $5,30 \pm 0,81$ і $5,17 \pm 0,85$, за атрофії – $6,17 \pm 0,70$ і $6,17 \pm 0,60$), здійснюють регуляторний вплив на еутопічний ендометрій у вигляді стимуляції PR. На користь цього свідчить наявність прямого кореляційного зв'язку між показниками експресії PR компонентів еутопічного ендометрія та вогнищ АМ (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,66$, $r_{\max}=0,81$ та показниками поширеності забарвлення $r_{\min}=0,51$, $r_{\max}=0,88$; у стромальному компоненті – $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,79$ і $r_{\min}=0,68$, $r_{\max}=0,73$ відповідно). Фокуси АМ зберігають свою незалежність від зворотного впливу еутопічного ендометрія, що дозволяє розглядати ендометріюїдні гетеротопії як автономну систему, що володіє не тільки естрогенсинтезувальною, а і прогестеронсинтезувальною функціями.

Збереження андрогенпродукуючої функції яєчниками у постменопаузі відіграє провідну роль у патогенезі АМ як можливого джерела подальшого синтезу естрогенів.

Уточнені та доповнені дані про патогенетичні ланки перебігу АМ та встановлено взаємозв'язок між вогнищами ендометріозу і еутопічним ендометрієм. Запропоновано концепцію патогенезу АМ у постменопаузі як автономної системи, яка може бути джерелом продукції естрогенових і прогестеронових гормонів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані у даному дослідженні результати є теоретичною основою для проведення клінічних розробок з діагностування АМ у жінок, у тому числі репродуктивного віку, з пошуку оптимальних способів ведення даної категорії пацієнтів.

Виявлені особливості перебігу АМ і супутньої патології ендометрія можуть бути основою для формування диспансерних груп хворих на АМ із підвищеним ризиком розвитку фіброматозу і міоми матки. Найвищий ризик розвитку патології міометрія у жінок з АМ і ГПЕ, у кожної другої пацієнтки діагностовано міому матки. За поєднаної патології матки існує вищий ризик розвитку онкопатології цього органа в пременопаузі, такі жінки становлять групу ризику за розвитком

злаякісної патології матки. Зважаючи на те, що у жінок в постменопаузі реєструється висока частота поєднаної патології матки, до групи ризику слід включати не тільки осіб пременопаузального, а і постменопаузального періодів. Проведення активного пошуку і виявлення жінок з АМ, міомою матки та доброякісною патологією ендометрія із зарахуванням їх до груп ризику і подальшим наглядом дозволить запобігти розвитку онкопатології матки.

Визначення рецепторного профілю до маркерів стероїдних гормонів (естрогенових і прогестеронових) дозволить клініцистам підібрати більш ефективну гормональну терапію залежно від чутливості рецепторного апарату патологічних фокусів. Зважаючи на показаний у роботі взаємозв'язок за рівнями експресії ER і PR між еутопічним ендометрієм і фокусами АМ, гістологічне та ІГХ дослідження еутопічного ендометрія допоможуть спрогнозувати перебіг АМ і підібрати більш оптимальне лікування для даної групи жінок.

Запропонована схема патогенезу АМ, згідно з якою АМ розглядається як автономна система, яка може бути джерелом продукції прогестеронових і естрогенових гормонів, дозволить розробити більш адекватні запобіжні заходи щодо рецидиву даної патології, поліпшити кінцеві результати лікування хворих. Це покращить прогноз перебігу АМ і збереже якість життя пацієнтів.

Результати дослідження патологічної анатомії фокусів АМ і супутньої патології ендометрія у постменопаузі можуть бути використані в педагогічному процесі у вищих медичних навчальних закладах при вивченні патологічної анатомії, патологічної фізіології, акушерства і гінекології, гістології.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної анатомії Тернопільського державного медичного університету (ТДМУ) ім. І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії, Харківського національного медичного університету та в практичну діяльність Одеського обласного патологоанатомічного бюро, КНП «Білгород-Дністровська міська багатопрофільна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно розроблено план роботи і методику проведення дослідження, здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження. Самостійно опрацьовано первинний матеріал, проведено гістологічне, імуногістохімічне дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, порівняльний аналіз результатів гістологічного та імуногістохімічного досліджень у жінок з АМ і супутньою патологією ендометрія та жінок без аденоміозу з віковими змінами в ендометрії, сформовано основні положення та висновки роботи, написано розділи дисертації та статті, що стосувалися теми дисертації. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені й обговорені на науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» на базі ОНМедУ (Одеса, 2016), XIII Міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2016»

ВНМУ ім. М. І. Пирогова (Вінниця, 2016), всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського (Тернопіль, 2016), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена (Одеса, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні практичні та теоретичні аспекти медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження С. І. Корхова (Одеса, 2018), всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2018), X Конгресі патологів України (Івано-Франківськ, Яремче, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2018), The Third international scientific congress of scientists of Europe (Відень, Австрія, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, із них: 10 статей, з яких 5 – у наукових фахових виданнях України, що реферуються міжнародними наукометричними базами даних, 3 – у закордонних періодичних виданнях, у тому числі 4 – одноосібно, 9 тез у матеріалах наукових форумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 181 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 4 розділів з результатами власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 185 джерел (обсягом 19 сторінок), з них 138 кирилицею, 47 латиницею, і додатків (обсягом 11 сторінок). Робота ілюстрована 43 таблицями, 33 рисунками з фотографіями та схемами, 16 рисунками з діаграмами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети і розв'язання відповідних завдань на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету за період 2015–2018 рр. були проведені аналіз даних реєстраційних журналів патологоанатомічного відділення та комплексне дослідження гістологічного матеріалу (видалених маток з придатками) 87 жінок постменопаузального періоду з АМ із супутньою патологією і без патологічних змін і 30 жінок з віковими змінами, але без АМ.

Критерії відбору для основних груп: вік (постменопауза – відсутність менструацій більше року) і гістологічно верифікований діагноз АМ, встановлений на основі аналізу клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних даних. Критерії відбору для групи порівняння: вік (постменопауза), відсутність АМ і супутньої патології ендометрія.

Показання для оперативного втручання:

– для жінок з віковими змінами ендометрія без АМ і за безсимптомного АМ –

опущення або випадіння статевих органів;

– для жінок з АМ і ГПЕ та АМ з віковими змінами ендометрія – основне захворювання (АМ) або супутня патологія (міома матки);

– для жінок з АМ і ЕКЕ – злоякісне новоутворення ендометрія (ЕКЕ).

В залежності від морфологічного стану ендометрія виділено 4 групи: 27 жінок з АМ і ГПЕ; 30 жінок з АМ і ЕКЕ; 30 жінок з віковими змінами й АМ; 30 жінок з віковими змінами без АМ (група порівняння).

Морфологічне дослідження являло собою макро- та мікроскопічну діагностику взятого матеріалу. Макроскопічна діагностика полягала у морфологічному вивченні видалених маток з придатками.

Було взято необхідну кількість фрагментів для подальшої мікроскопічної діагностики. Відібрані фрагменти досліджуваного матеріалу фіксувалися в 10 % нейтральному формаліні. Подальша обробка здійснювалася за стандартною загальноприйнятою уніфікованою методикою. Забарвлення проводили за стандартною методикою гематоксиліном і еозином (готовими розчинами гематоксиліну Майєра і еозину виробництва БіоОптика, Італія). Зрізи покривалися БіоМаунтом (БіоОптика, Італія), покривним склом. Вивчалися гістологічні препарати на мікроскопі LeicaDM750.

Гістологічні висновки формували згідно із сучасними стандартами (Рекомендації ВООЗ і протоколи CAP) та з урахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ 10).

Для ІГХ дослідження з архівних парафінових блоків були виготовлені спеціальні блоки-реципієнти за методикою, яка є спрощеним варіантом виготовлення блоків Tissue Microarray (ТМА) – тканинних мікрочіпів (мультиблоків).

Проведено стрептавідин-біотинову пероксидазну ІГХ реакцію з використанням комерційної імуногістохімічної системи LSAB2 SystemHRP (Dako, США). Як первинні антитіла застосовувались: Estrogen Receptor клон SP1 (титр 1:400, LabVision Corporation, США), Progesterone Receptor клон YR85 (титр 1:200, LabVision Corporation, США), Androgen Receptor клон AR411 (титр 1:100, Dako, Данія). Імуногістохімічна реакція проводилася згідно з рекомендаціями фірми-виробника.

Результат ІГХ реакцій оцінювали за бальною системою методу суцільного забарвлення для визначення ER-, PR-, AR-статусу (Allred D. C. et al., 1998) (табл. 1).

Сумарний бал отримували шляхом додавання бала поширеності забарвлення до бала інтенсивності. Якщо сума балів становила 0–2, вважалось що ER-, PR-, AR-статус є негативним, за суми балів вище 2 – ER-, PR-, AR-статус був позитивним.

Групування, аналіз і статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної та кореляційної статистики. Усі обчислення виконували на персональному комп'ютері "ASUSK501" з операційною системою Windows XP, пакетом програм "Microsoft Office" та програмними засобами SPSS for Windows v. 7.5. Проведено кореляційний аналіз між показниками експресії досліджуваних рецепторів. Оцінка отриманих коефіцієнтів кореляції за ступенем взаємозв'язку здійснювалася за такою градацією:

дуже високий стійкий зв'язок – коефіцієнт кореляції в межах від 0,9 до 1;
 високий стійкий зв'язок – коефіцієнт кореляції в межах від 0,8 до 0,89;
 середній стійкий зв'язок – коефіцієнт кореляції в межах від 0,7 до 0,79;
 помірний нестійкий зв'язок – коефіцієнт кореляції від 0,6 до 0,69;
 низький нестійкий зв'язок – коефіцієнт кореляції від 0,5 до 0,59;
 дуже нестійкий зв'язок – коефіцієнт кореляції від 0 до 0,5.

Таблиця 1

**Оцінка ступенів інтенсивності та поширеності забарвлення клітин
у результаті імуногістохімічної реакції (бали)**

Інтенсивність	Поширеність забарвлення
0 – немає	0 – немає забарвлених клітин
1 – слабка	1 – забарвлених клітин менше ніж 1/100
2 – проміжна	2 – кількість забарвлених клітин від 1/100 до 1/10
3 – сильна	3 – кількість забарвлених клітин від 1/10 до 1/3
	4 – кількість забарвлених клітин від 1/3 до 2/3
	5 – кількість забарвлених клітин більше ніж 2/3

Результати дослідження та їх обговорення. Здійснено аналіз випадків АМ за віком на час проведення оперативного втручання. Більшість жінок (91,95 %) на момент проведення оперативного втручання з приводу екстирпації матки з придатками перебували у віці до 69 років включно. Це можна пояснити вищою зацікавленістю пацієнток більш молодого віку в позитивних результатах лікування і кращим перебігом оперативного втручання, що пов'язане із загальним станом здоров'я.

Помічено, що групу з АМ і ГПЕ в основному становили пацієнтки у віці до 60 років, а групу з АМ і ЕКЕ – від 60 до 69 років, що можна пояснити можливою малігнізацією ГПЕ у старших пацієнток з подальшим переходом ГПЕ в ЕКЕ.

Встановлено, що у хворих на АМ була достовірно більша можливість розвитку і наявності супутньої патології міометрія, ніж у жінок без АМ. Частота одночасно морфологічно верифікованих діагнозів АМ і міоми матки або дифузного фіброматозу у жінок в постменопаузі може сягати більше 20,0 %. Аналізуючи виявлені в міометрії зміни, встановили, що частота міоми матки у групі з АМ і ГПЕ – 55,56 % – була вищою, ніж у пацієнток групи з АМ і ЕКЕ – 20,0 % ($p < 0,05$). Дифузний фіброматоз спостерігався у кожній другій пацієнтки з АМ і ЕКЕ або ГПЕ і у кожній четвертій з атрофічними змінами в ендометрії і АМ.

Таким чином, у хворих на АМ можливість розвитку і наявності супутньої патології міометрія більша, ніж у жінок без АМ ($p < 0,05$). Це свідчить про виражений системний характер АМ, що проявляється високою частотою співіснування АМ і патології ендометрія і міометрія.

Отже, випадки з АМ і міомою матки потребують ретельної діагностики у зв'язку з високою частотою поєднання зазначених патологій. Застосування комплексного підходу до обстеження пацієнток з діагнозами АМ і міоми матки

(загальноклінічний огляд і використання інструментальних та лабораторних методів) дозволить підібрати більш оптимальну тактику лікування зазначеної категорії жінок.

Для пацієнок у постменопаузі характерні певні відмінності у рівнях експресії ER, PR, AR не тільки між складовими еу- й ектопічного ендометріїв відповідних груп, а й між самими групами.

Наявність високих балів активності ER (у залозах – $7,33 \pm 0,31$ і в стромі – $7,15 \pm 0,27$) у складових ендометрія з ГПЕ підтверджує роль гіперестрогенемії у патогенезі даної патології.

При вивченні рецепторної активності еутопічного ендометрія з ГПЕ найвищі показники експресії ER у стромі спостерігалися за простої та комплексної форм ГПЕ без атипії. За атипової – ІГХ реакція була менш виражена і супроводжувалася зниженням обох груп рецепторів, що вказує на порушення рецепції досліджуваних рецепторів.

В еутопічному ендометрії з ЕКЕ виявлено збільшення рецепторної активності ER від G3 до G1 ЕКЕ. Експресія ER в епітелії і стромі була відсутня лише у випадку низькодиференційованої карциноми ендометрія. Зменшення експресії ER або їхня відсутність свідчать про втрату регуляторного впливу естрогенових гормонів і автономність росту пухлинного процесу.

Аналіз результатів ІГХ реакції в ендометрії жінок групи порівняння у постменопаузі показав низьку гормональну залежність компонентів ендометрія у даної категорії жінок, про що свідчать низькі сумарні бали експресії рецепторного апарату залозистих ($2,53 \pm 0,89$) і стромальних ($2,90 \pm 0,93$) клітин до маркерів ER.

Виявлено достовірне переважання рівня експресії ER у залозистому і стромальному компонентах еутопічного ендометрія за наявності АМ і гіперпластичних процесів порівняно з групою порівняння ($p < 0,01$) (табл. 2).

Наявність нижчих балів інтенсивності та поширеності забарвлення ER у стромальному компоненті порівняно із залозистим ($p < 0,05$) вказує на нерівномірний вплив одних і тих же гормонів на відповідні структури та їхню різну гормональну залежність.

Вищий рівень експресії ER характерний для епітеліальних клітин в ендометрії з ГПЕ – ($7,33 \pm 0,31$) бала і ЕКЕ – ($6,20 \pm 0,71$) бала, ніж для ендометрія з атрофічними змінами за наявності АМ – ($4,43 \pm 0,77$) бала. У стромальних клітинах достовірно вищі показники рецепторної активності ER за ГПЕ – ($7,15 \pm 0,27$) бала порівняно з ендометрієм з атрофічними змінами – ($4,57 \pm 0,74$) бала і ЕКЕ – ($4,17 \pm 0,60$) бала.

За наявності атрофії і АМ виявлено позитивну естрогенову експресію елементів еутопічного ендометрія. Це свідчить про збереження рецепторної активності та регуляторного впливу естрогенових гормонів у постменопаузі за відсутності гіперпластичних процесів у ендометрії.

Наявність позитивної ІГХ реакції з ER компонентів ендометріюідних гетеротопій у жінок в постменопаузі вказує на гормональну залежність фокусів АМ і ключову роль стероїдних гормонів у розвитку та збереженні вогнищ АМ у жінок в постменопаузі.

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових рецепторів у еутопічному ендометрії (M±δ, бали)

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	2,44± ±0,23**	4,89± ±0,12***	7,33± ±0,31***	2,44± ±0,19***	4,78± ±0,16***	7,15± ±0,27***
ЕКЕ	2,37± ±0,32**	3,83± ±0,42**	6,20± ±0,71**	1,40± ±0,29*	2,77± ±0,35*	4,17± ±0,60*
Атрофія	1,45± ±0,29*	2,95± ±0,66*	4,43± ±0,77*	1,70± ±0,39*	2,75± ±0,53*	4,57± ±0,74*
Вікові зміни	0,97±0,32	1,57±0,58	2,53±0,89	0,77±0,26	1,50±0,51	2,90±0,93

Примітки: 1. * – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи порівняння ($p<0,05$); 2. ** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і атрофією ендометрія та групи порівняння ($p<0,05$); 3. *** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від груп жінок з АМ і атрофією ендометрія, з АМ і ЕКЕ та групи порівняння ($p<0,05$).

Встановлено, що у залозистому компоненті вогнищ АМ нижчі показники експресії ER спостерігалися за атрофії – (3,43±1,07) бала порівняно з фокусами АМ за ЕКЕ – (4,67±0,53) бала і ГПЕ – (5,15±0,73) бала. У стромі ендометріюїдних вогнищ експресія ER вища за ГПЕ, ніж за ЕКЕ і атрофії (табл. 3).

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу (M±δ, бали)

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	1,81± ±0,31*	3,44± ±0,48*	5,15± ±0,73*	2,0± ±0,3**	3,48± ±0,38***	5,52± ±0,63***
ЕКЕ	1,67±0,24	3,00±0,34*	4,67±0,53*	1,43±0,24	2,37±0,49	3,8±0,6
Атрофія	1,23±0,38	2,2±0,7	3,43±1,07	1,70±0,34	2,70±0,47	4,43±0,79

Примітки: 1. * – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і атрофією ($p<0,05$); 2. ** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і ЕКЕ ($p<0,05$); 3. *** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від груп жінок з АМ і атрофією ендометрія, з АМ і ЕКЕ ($p<0,05$).

При зіставленні результатів експресивної активності стероїдних рецепторів еу- та ектопічного ендометріїв суттєвих відмінностей між показниками не виявлено ($p > 0,05$), за винятком групи жінок з АМ і ГПЕ. У групі пацієток з АМ і ГПЕ встановлено переважання за сумарними балами експресії ER в еутопічному ендометрії порівняно з ектопічним як у стромі ($7,15 \pm 0,27$ проти $5,52 \pm 0,63$), так і в залозах ($7,33 \pm 0,31$ проти $5,15 \pm 0,73$) ($p < 0,01$).

Інакше кажучи, ендометріюїдні вогнища мають певний естрогеновий потенціал, який, у свою чергу, впливає на еутопічний ендометрій. Таку залежність підтверджує і факт нижчої експресивної активності ER у ендометрії групи порівняння щодо еутопічного ендометрія у групі пацієток з атрофією та АМ як у стромі, так і в залозах. Звертає увагу, що вищий естрогеновий потенціал еутопічного ендометрія, то вищі показники експресії ER у вогнищах АМ. Дане явище добре відображалось в групі з ЕКЕ, оскільки саме у цій групі були наявні пацієтки в залежності від рівня диференціювання клітин – як з високими, так і з низькими показниками експресії ER в еутопічному ендометрії. Що вищим був рівень диференціації клітин ЕКЕ, то вищою була естрогенова активність як в ендометрії за ЕКЕ, так і в ендометріюїдних гетеротопіях. Цю закономірність підтверджує і наявність прямого стійкого кореляційного зв'язку між показниками експресії ER в еу- й ектопічному ендометріях за ЕКЕ (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r = 0,74$ та поширеності забарвлення $r = 0,9$ і у стромальному – $r = 0,73$ і $r = 0,8$ відповідно). Подібна тенденція виявлена і в еутопічному ендометрії інших груп жінок. Крім того, все це підтверджується наявністю вищих показників експресії ER за ГПЕ, ніж за атрофії як в еутопічному ендометрії, так і у фокусах АМ.

В міометрії поза зоною АМ у групі з ГПЕ виявлено вищі бали експресії ER, ніж у групах з ЕКЕ і атрофією, що вказує на більшу естрогенову залежність міометрія за відповідної патології.

Відмінності між показниками експресії рецепторного апарату міометрія та ендометріюїдних вогнищ відповідно до наявності супутньої патології свідчать про різну гормональну залежність, а з урахуванням прямого кореляційного зв'язку, і про спільні етапи розвитку зазначених змін.

У жінок в постменопаузі продукція естрогенів клітинами яєчників значно падає незалежно від наявності АМ або гіперпластичних процесів у ендометрії.

На підставі отриманих даних можна стверджувати про зниження, а подекуди і повну відсутність, естрогенпродукуючої функції яєчників у жінок в постменопаузі. Це все вказує на відсутність впливу яєчників як провідного безпосереднього джерела синтезу естрогенів на патогенез фокусів АМ і свідчить про існування інших джерел продукції естрогенів у постменопаузі. Саме таким джерелом можуть бути вогнища АМ.

Клітини складових еутопічного ендометрія та ендометріюїдних гетеротопій володіють не тільки естрогеновою, а й прогестероновою активністю, PR виявляли не меншу активність, ніж ER, в ендометрії з ГПЕ, а подекуди навіть і більшу.

У пацієток з АМ і ЕКЕ спостерігалася аналогічна закономірність з експресією PR, що і для ER: у міру зниження ступеня диференціації клітин ЕКЕ (від G1 до G3 ЕКЕ) відбувалося зменшення експресії PR.

У групі порівняння мінімальні середні бали експресії рецепторного апарату залозистих ($3,00 \pm 0,97$) і стромальних ($3,10 \pm 0,87$) клітин до маркерів PR свідчили про низьку гормональну залежність компонентів ендометрія у жінок без АМ і гіперпластичних процесів у ендометрії в постменопаузі (табл. 4).

Таблиця 4

**Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення
прогестеронових рецепторів у еутопічному ендометрії ($M \pm \delta$, бали)**

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	$2,56 \pm 0,19^{**}$	$4,59 \pm 0,19^{***}$	$7,15 \pm 0,29^{**}$	$2,81 \pm 0,15^{***}$	$4,48 \pm 0,26^{***}$	$7,30 \pm 0,36^{***}$
ЕКЕ	$2,38 \pm 0,29^*$	$4,0 \pm 0,39^*$	$6,40 \pm 0,66^{**}$	$2,07 \pm 0,30^*$	$3,55 \pm 0,47^*$	$5,53 \pm 0,76^*$
Атрофія	$1,95 \pm 0,43^*$	$3,50 \pm 0,75^*$	$5,17 \pm 0,91^*$	$2,05 \pm 0,45^*$	$3,50 \pm 0,71^*$	$5,47 \pm 0,94^*$
Вікові зміни	$1,10 \pm 0,39$	$1,90 \pm 0,59$	$3,00 \pm 0,97$	$1,00 \pm 0,28$	$2,10 \pm 0,59$	$3,10 \pm 0,87$

Примітки: 1. * – статистично значущі відмінності за балами експресії PR від групи порівняння ($p < 0,05$); 2. ** – статистично значущі відмінності за балами експресії PR від групи жінок з АМ і атрофією ендометрія та групи порівняння ($p < 0,05$); 3. *** – статистично значущі відмінності за балами експресії PR від груп жінок з АМ і атрофією ендометрія, з АМ і ЕКЕ та групи порівняння ($p < 0,05$).

У всіх трьох групах жінок з АМ виявлено позитивні ІГХ реакції з маркерами до прогестерону у клітинах внутрішнього ендометріозу, що доводить гормональну залежність ендометріюїдних гетеротопій і ключову роль зазначених гормонів у виникненні та існуванні фокусів АМ в постменопаузі. Не виключено, це є наслідком локального синтезу прогестеронових гормонів у вогнищах АМ.

Наявність помірних, а подекуди і високих, показників експресії PR у фокусах АМ вказує на їхню прогестеронову залежність. Випадки зі слабкою і помірною експресією PR пов'язані зі зменшенням прогестеронової залежності (табл. 5).

Встановлено переважання сумарних балів експресії PR в еутопічному ендометрії за ГПЕ щодо ектопічного як у залозистому ($7,15 \pm 0,29$ проти $6,15 \pm 0,66$), так і в стромальному ($7,30 \pm 0,36$ проти $6,26 \pm 0,62$) компонентах ($p < 0,01$).

У випадках з АМ і атрофією ендометрія виявлені позитивні результати ІГХ реакції у вогнищах АМ з максимальними значеннями експресії PR, що підтверджує збереження регуляторного впливу прогестеронів на тканину патологічних фокусів у постменопаузі за відсутності гіперпластичних процесів в ендометрії.

Відмінностей між показниками експресії стероїдних рецепторів еу- та ектопічного ендометріїв не виявлено ($p > 0,05$).

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення прогестеронових рецепторів у фокусах аденоміозу (M±δ, бали)

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	2,15±0,25	4,00±0,46*	6,15±0,66	2,26±0,31	4,00±0,35*	6,26±0,62
ЕКЕ	2,00±0,34	3,31±0,51	5,30±0,81	2,00±0,34	3,31±0,51	5,17±0,85
Атрофія	2,20±0,29	3,97±0,43	6,17±0,70	2,40±0,28	3,73±0,34	6,17±0,60

Примітка. * – статистично значущі відмінності за балами експресії PR від групи жінок з АМ і ЕКЕ ($p < 0,05$).

Підтверджено збереження активності PR фокусів АМ у постменопаузі як епітеліальними, так і стромальними клітинами незалежно від супутньої патології. Однак суттєві відмінності між середніми сумарними балами експресії PR у стромі ектопічних вогнищ були відсутні. Це вказує на відсутність закономірності між рівнями експресії PR еу- та ектопічного ендометріїв залежно від рівня диференціювання клітин, яка була властива ЕР. Варто зазначити, що рецепторна активність PR різнилася в еутопічному ендометрії залежно від наявності АМ. Пацієнтки з атрофією і АМ мали вищі бали експресії PR в еутопічному ендометрії, ніж жінки групи порівняння. Крім того, було встановлено наявність у більшості груп прямого стійкого кореляційного зв'язку (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,66$, $r_{\max}=0,81$ та поширеності забарвлення $r_{\min}=0,51$, $r_{\max}=0,88$; у стромальному компоненті – $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,79$ і $r_{\min}=0,68$, $r_{\max}=0,73$ відповідно). Отже, вогнища АМ, володіючи певним прогестероновим потенціалом, здійснюють регуляторний вплив на еутопічний ендометрій. Однак вони зберігають свою незалежність від зворотного впливу еутопічного ендометрія.

В міометрії поза зоною АМ у всіх досліджуваних групах відмінностей між показниками експресії PR залежно від супутньої патології ендометрія не виявлено ($p > 0,05$).

Спостерігалось зниження прогестеронсинтезувальної функції яєчників, що підтверджувалося мінімальними та низькими показниками активності PR.

При зіставленні показників експресії ЕР і PR виявлено як збалансоване співвідношення ЕР і PR, так і перевагу ЕР над PR, про що свідчить наявність виключно 2 фенотипових варіантів розподілу рецепторів ЕР і PR: $ER > PR$ і $ER = PR$. Таким чином, у патогенезі простої неатипової ГПЕ важливі не тільки гіперестрогенемія, а і гіперпрогестеронемія та підтримання нормального співвідношення ЕР і PR. Отже, провідну роль у проліферативних процесах в ендометрії відіграють не тільки ЕР, а і рівень PR. Перехід неатипової форми в атипову супроводжується не лише зменшенням чутливості рецепторного апарату, а подекуди і перевагою PR над ЕР. Наявне порушення рецепції до обох видів рецепторів.

Встановили, що у епітеліальних клітинах в еутопічному ендометрії за наявності атрофії більше ніж у 60 % жінок було нормальне співвідношення ER і PR, що прямувало до 1 ($p < 0,05$). Таким чином, даний факт вказує на те, що умовою існування залозистих елементів еутопічного ендометрія за АМ і без гіперпластичних процесів є збереження балансу між ER і PR. Дещо відмінна ситуація спостерігалася у стромальних клітинах: у більшості випадків (60,0 %) помічено зменшення ER на фоні збільшення PR ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$). Це свідчить про перевагу прогестеронового впливу.

У групі жінок з АМ і ЕКЕ встановлено, що у 53,3 % пацієток у стромі еутопічного ендометрія спостерігається вища активність PR, ніж ER ($p < 0,05$). Це вказує на більший регуляторний вплив PR, ніж ER. Саме у стромі ендометрія з ЕКЕ спостерігалася зменшення рецепторів до естрогену на фоні збільшення рецепторів до прогестерону ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$).

У клітинах залозистого компонента ектопічного ендометрія за наявності ЕКЕ переважав більш збалансований варіант співвідношення ER і PR ($ER=PR$) – у 63,33 % випадків ($p < 0,05$). Наявність високої експресії PR у клітинах стромі не тільки підтверджує прогестеронову залежність клітин ендометріюїдних гетеротопій, а й свідчить про її перевагу над естрогеновою. Це підтверджується також наявністю нижчої кількості випадків (6,67 %) з фенотиповим варіантом розподілу рецепторів у стромі фокусів АМ – $ER/PR > 1$ ($p < 0,05$).

У групі жінок з АМ і атрофією ендометрія спостерігалася протилежна ситуація: у вогнищах АМ експресія PR була вищою, ніж ER ($p < 0,05$), а в більшості випадків був наявний фенотиповий варіант співвідношення рецепторів з переважанням PR над ER ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$). Таким чином, для фокусів АМ у постменопаузі патогенетично важливою є перевага прогестеронового впливу над естрогеновим.

Різний рівень ER і PR, що спостерігався у вогнищах АМ, є результатом різної гормональної залежності клітин вогнищ АМ. Для розвитку та існування ендометріюїдних гетеротопій у постменопаузі необхідні достатні естрогеновий і прогестероновий впливи. Реалізація клітинної відповіді – наслідок взаємодії гормону і відповідного рецептора. Можливо, в умовах постменопаузи на фоні згасання функції яєчників достатня кількість необхідних гормонів може бути синтезована локально – у фокусах АМ. Однак не варто забувати, що у жінок АМ співіснував з ГПЕ і ЕКЕ, ендометрій яких мав певний гормональний потенціал і рецепторну активність. Таким чином, у патогенезі АМ в постменопаузі провідну роль відіграють локальні естрогенова і прогестеронова рецепторна активність складових вогнищ АМ.

Отримано мінімальні показники, а інколи і повну відсутність, експресії AR в еу- й ектопічному ендометріях за наявності АМ, що свідчить про відсутність безпосереднього регуляторного впливу на розвиток АМ андрогенів.

Однак незважаючи на це, середній сумарний бал експресії AR у стромі ЕКЕ вищий у фокусах внутрішнього ендометріозу ($2,27 \pm 0,48$), ніж в еутопічному ендометрії ($1,40 \pm 0,55$) ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей між рівнями експресії AR в еутопічному ендометрії досліджуваних груп жінок не виявлено ($p > 0,05$).

В ектопічному ендометрії були наявні нижчі показники експресії AR в стромі AM за ГПЕ порівняно з іншими досліджуваними групами пацієнток ($p < 0,05$). Однак рівень активності AR у всіх досліджуваних групах був мінімальним.

Оскільки суттєвих відмінностей у балах ІГХ реакції з андрогеновими маркерами в еутопічному ендометрії не виявлено, то можна припустити відсутність андрогенового потенціалу вогнищ AM і їхнього впливу на рівень AR в еутопічному ендометрії.

Результати дослідження свідчать про збереження позитивної активності AR яєчників у постменопаузі. Варто зазначити, що для AR тканини яєчників, незважаючи на невисокі бали, були властиві вищі, ніж для ER, показники експресії ($p < 0,05$).

Враховуючи можливість синтезу естрогенів у фокусах AM, відсутність у більшості випадків гормонально активних структур в яєчниках і негативні показники експресії ER у яєчниках, ендометріюїдні гетеротопії можна розглядати не тільки як автономне ураження міометрія, а і як джерело синтезу естрогенів для еутопічного ендометрія. Дана гіпотеза підтверджується і наявністю вищих показників експресії ER в еутопічному ендометрії за наявності AM, у тому числі і з атрофічними змінами, ніж у жінок без AM. Наявність низьких показників експресії ER у яєчниках і позивних в еу- та ектопічному ендометріях свідчить про існування «проміжного пункту» синтезу естрогенів, яким і може бути жирова тканина. У подальшому естрогени, синтезовані у такому «проміжному пункті», спрямовуються в еутопічний ендометрій і фокуси AM. Однак рівень їх незначний. Надалі естрогени, які потрапили у вогнища AM, потенціюють значно більшу продукцію естрогенів у ендометріюїдних гетеротопіях. Потім частина таких естрогенів залишається у фокусах AM, а частина прямує в еутопічний ендометрій.

Отримані результати підтверджують факт зниження рівня синтезу прогестерону у даної вікової групи жінок незалежно від супутньої патології ендометрія. У постменопаузі яєчники зберігають прогестеронову активність, хоча і на невисокому рівні. Зважаючи на відомості, що вогнища AM можуть продукувати прогестерон, і невисокі бали ІГХ PR у тканині яєчників, можна запропонувати розглядати фокуси AM як автономну систему, що володіє прогестеронсинтезувальною функцією. Зіставляючи одержані результати з даними літератури, доходимо висновку, що, можливо, саме продукція прогестерону як антипроліферативного і антиапоптичного гормону в яєчниках і клітинах AM перешкоджає подальшій прогресії AM і його можливій малігнізації.

З літератури відомо, що андрогени здатні під впливом ферменту ароматази цитохрому P-450 перетворюватися в естрогени (Денисова В. М., 2014). Отже, збереження андрогенсинтезувальної функції яєчників і присутність ароматази відіграють провідну роль у патогенезі AM, особливо в постменопаузі.

Тканина яєчників здатна до вироблення прогестеронів у постменопаузі незалежно від наявності супутньої гінекологічної патології. Даний факт нашою думкою про необхідність збереження яєчниками прогестеронсинтезувальної функції як одного з елементів розвитку AM. А збереження андрогепродукуючої функції яєчниками у постменопаузі відіграє провідну роль у патогенезі AM як

можливого джерела подальшого синтезу естрогенів.

Отже, гормональна теорія патогенезу АМ, основою якої є гіперестрогенія, поступається місцем теорії порушення гормонального метаболізму, що базується на порушенні чутливості гормонально залежних тканин до впливу стероїдів і вираженому дисбалансі естрогенів, прогестеронів і андрогенів.

Підбиваючи підсумки, можна запропонувати таку схему патогенезу АМ у жінок в постменопаузі (рис. 1).

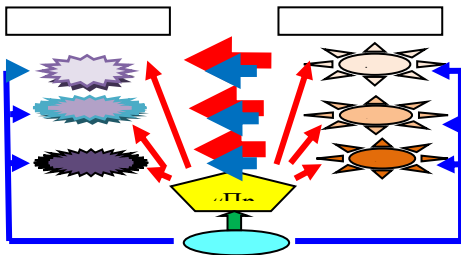





Рис. 1 Схема патогенезу аденоміозу у жінок в постменопаузі

 естрогеновий вплив
 прогестероновий вплив
 андрогеновий вплив

Яєчники здійснюють безпосередній вплив на синтез прогестеронів і опосередкований – на синтез естрогенів. Естрогени, утворюючись у «проміжному пункті» з андрогенів, впливають на еу- та ектопічний ендометрій. Ендометріодні вогнища, будучи автономною системою, в свою чергу, стимулюють наявність позитивної естрогенової і, меншою мірою, прогестеронової експресії в еутопічному ендометрії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено новий погляд у галузі важливої частини науково-медичної проблеми патоморфології – екстрагенітальної та генітальної патології у жінок, а саме аденоміозу, що дозволило окреслити окремі ланки патогенезу внутрішнього ендометріозу, як ізольованої форми, так і за наявності супутньої патології жіночої статеві системи, уточнити механізми гормональних змін та сформувані групи ризику з розвитку фіброматозу та міоми матки для жінок з аденоміозом.

1. У жінок з аденоміозом ризик виникнення патології міометрія вищий, ніж у жінок без аденоміозу. У постменопаузі у жінок з аденоміозом дифузний фіброматоз діагностований більш ніж у 25,0 % і міома матки – більш ніж у 20,0 % випадків. Найвищий ризик наявності супутньої патології міометрія у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія (більше ніж у 50,0 % пацієток з аденоміозом і гіперплазією ендометрія діагностовано міому матки).

2. Вищим показникам активності естрогенових рецепторів еутопічного ендометрія (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за гіперплазією ендометрія – $7,33 \pm 0,31$ і $7,15 \pm 0,27$, за ендометріальною карциномою ендометрія – $6,20 \pm 0,71$ і $4,17 \pm 0,60$, за атрофії – $4,43 \pm 0,77$ і $4,57 \pm 0,74$) відповідають вищі показники експресії естрогенових рецепторів в ендометріодних вогнищах (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за гіперплазією ендометрія – $5,15 \pm 0,73$ і $5,52 \pm 0,63$, за ендометріальною карциномою ендометрія – $4,67 \pm 0,53$ і $3,8 \pm 0,6$, за атрофії – $3,43 \pm 1,07$ і $4,43 \pm 0,79$). Вищому рівню диференціації клітин

еутопічного ендометрія відповідає вища естрогенова активність як в еу-, так і в ектопічному ендометрії. Фокуси аденоміозу володіють автономним ростом з певною активністю естрогенових рецепторів, що, в свою чергу, впливає на еутопічний ендометрій, стимулюючи в ньому активність естрогенових рецепторів. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками експресії компонентів еутопічного ендометрія і вогнищ аденоміозу (у залозах між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,74$, $r_{\max}=0,81$ та показниками поширеності забарвлення $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,9$; у стромі – $r_{\min}=0,71$, $r_{\max}=0,85$ і $r_{\min}=0,62$, $r_{\max}=0,83$ відповідно).

3. Ендометріюідні вогнища є автономною структурою, володіють певним прогестероновим потенціалом (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі ендометріюідних фокусів за гіперплазії ендометрія – $6,15\pm 0,66$ і $6,26\pm 0,62$, за ендометріюідної карциноми ендометрія – $5,30\pm 0,81$ і $5,17\pm 0,85$, за атрофії – $6,17\pm 0,70$ і $6,17\pm 0,60$) і здійснюють регуляторний вплив на еутопічний ендометрій у вигляді стимуляції прогестеронових рецепторів. Наявний прямий кореляційний зв'язок між показниками експресії прогестеронових рецепторів компонентів еутопічного ендометрія та вогнищ аденоміозу (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,66$, $r_{\max}=0,81$ та показниками поширеності забарвлення $r_{\min}=0,51$, $r_{\max}=0,88$; у стромальному компоненті – $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,79$ і $r_{\min}=0,68$, $r_{\max}=0,73$ відповідно). Фокуси аденоміозу зберігають свою незалежність від зворотного впливу еутопічного ендометрія, що дозволяє розглядати ендометріюідні гетеротопії як автономну систему, яка володіє не тільки естрогенсинтезувальною, а і прогестеронсинтезувальною функціями.

4. Показано відсутність андрогенового потенціалу вогнищ аденоміозу (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі ендометріюідних фокусів за гіперплазії ендометрія – $0,93\pm 0,51$ і $1,26\pm 0,56$, за ендометріальної карциноми ендометрія – $1,37\pm 0,60$ і $2,27\pm 0,48$, за атрофії – $1,00\pm 0,55$ і $2,37\pm 0,82$) і їхнього впливу на рівень андрогенових рецепторів у еутопічному ендометрії. Збереження андрогенпродукуючої функції яєчниками у постменопаузі відіграє провідну роль у патогенезі аденоміозу як можливого джерела подальшого синтезу естрогенів.

5. Вогнища аденоміозу можна розглядати як автономне джерело продукції естрогенових і прогестеронових гормонів. Яєчники здійснюють безпосередній вплив на синтез прогестеронів і опосередкований – на синтез естрогенів. Ендометріюідні вогнища, в свою чергу, стимулюють наявність позитивної естрогенової та, меншою мірою, прогестеронової експресії в еутопічному ендометрії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані у даному дослідженні результати доцільно використовувати для проведення клінічних розробок з діагностики АМ і пошуку оптимальних способів ведення даної категорії пацієнтів.

Виявлені особливості перебігу АМ і супутньої патології ендометрія можуть бути основою для формування груп хворих на АМ із підвищеним ризиком розвитку фіброматозу і міоми матки та злоякісної патології матки. Зважаючи на те, що у жінок в постменопаузі реєструється висока частота поєднаної патології матки, до

групи ризику слід включати не тільки осіб пременопаузального, а і постменопаузального періодів. Виявлення жінок з АМ, міомою матки та доброякісною патологією ендометрія із зарахуванням їх до груп ризику і подальшим наглядом дозволить у більш ранні терміни виявити онкопатологію матки.

Визначення рецепторного профілю до маркерів стероїдних гормонів (естрогенових та прогестеронових) є перспективним для підбору більш ефективної гормональної терапії залежно від чутливості рецепторного апарату патологічних фокусів. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія допоможе спрогнозувати перебіг АМ і підібрати більш оптимальне лікування для зазначеної категорії жінок.

Запропонована схема патогенезу аденоміозу буде доречною при розробці більш адекватних запобіжних заходів щодо рецидиву даної патології у жінок.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічний аналіз генітального ендометріозу. Досягнення біології та медицини. 2016;1(27):57-60.
2. Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23):148-52. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26.
3. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнток у постменопаузі. Патологія. 2016;3(38):73-8. *(Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних).*
4. Honcharenko GY, Sitnikova VA, Rosha LG. Receptor activity of the eutopic and ectopic endometrium to estrogen and progesterone markers in case of adenomyosis available during postmenopause. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science. 2017;6:34-40. *(Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, обробці архівного матеріалу та узагальненні отриманих результатів).*
5. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічна активність прогестеронових рецепторів еутопічного і ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в постменопаузі. Досягнення біології та медицини. 2017;1(29):49-53. *(Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, обробці архівного матеріалу та узагальненні отриманих результатів).*
6. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості перебігу внутрішнього ендометріозу у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію у жінок в постменопаузі. Science Review. 2018 Feb;2(9):58-60. *(Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних).*
7. Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію. World science. 2018 June;6(34):50-3.

8. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в постменопаузі. *Art of medicine*. 2018;3(7):123-6. *(Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних)*.

9. Гончаренко ГЮ. Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у постменопаузі. *Morphologia*. 2018;12(3):51-5.

10. Honcharenko GY. The role of steroid receptors in the pathogenesis of adenomyosis in the presence of concomitant endometrial pathology in postmenopause. *Reports of morphology*. 2019;1(25):45-54.

11. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі. В: Корда ММ, редактор. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2016 бер 03–04; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Вектор; 2016, с. 47-8. *(Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, узагальненні отриманих результатів, підготовці тез до друку)*.

12. Гончаренко ГЮ. Аденоміоз і патологія ендометрію в постменопаузі. В: Корда ММ, редактор. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2016 бер 03–04; Тернопіль, Україна. Тернопіль: Вектор; 2016, с. 17-8.

13. Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості поєднання аденоміозу з патологічними процесами ендометрію. В: Мороз ВМ, редактор. Перший крок в науку – 2016. Матеріали XIII Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених; 2016 квіт 7–8; Вінниця, Україна. Вінниця: ВНМУ; 2016, с. 21-2.

14. Гончаренко ГЮ. Актуальність проблем ендометріозу й аденоміозу. В: Запорожан ВМ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного; 2016 квіт 21–22; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2016, с. 25.

15. Гончаренко ГЮ. Морфологічні особливості, активність естрогенових рецепторів ендометрія та фокусів аденоміозу в пацієток у постменопаузі. В: Запорожан ВМ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена; 2017 квіт 27–28; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2017, с. 25.

16. Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічна активність прогестеронових рецепторів еу- та ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в постменопаузі. В: Запорожан ВМ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю з дня народження С. І. Корхова; 2018 квіт 19–20; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2018, с. 25.

17. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ. Активність естрогенових, прогестеронових і андрогенових рецепторів еу- і ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в

постменопаузі. В: Гичка СГ, Михайлюк ІО, редактор. Матеріали Х Конгресу патологів України; 2018 вер 27–28; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: Симфонія форте; 2018, с. 165-6. (*Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, узагальненні отриманих результатів, підготовці тез до друку*).

18. Гончаренко ГЮ. Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у постменопаузі. В: Твердохліб ІВ, редактор. Теорія та практика сучасної морфології. Матеріали ІІ всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2018 жовт 10–12; Дніпро, Україна. Дніпро: Morphologia; 2018, с. 46-7.

19. Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічні особливості аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в постменопаузі. В: Koenig L, editor. The third international scientific congress of scientists of europe as part of the III International Scientific Forum of Scientists East – West (Austria – Russia – Kazakhstan – Canada – Ukraine – Czech Republic); 2019 Jan 11th; Vienna, Austria. Vienna: Premier Publishing; 2019, p. 276-8.

АНОТАЦІЯ

Гончаренко Г. Ю. Морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 «Патологічна анатомія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

У дисертації встановлена роль стероїдних рецепторів у патогенезі аденоміозу за наявності супутньої патології ендометрія в постменопаузі. Матеріал дослідження – видалені матки з придатками від 117 пацієнток 49–76 років. Проведено гістологічне, імуногістохімічне дослідження з первинними антитілами до естрогенових, прогестеронових і андрогенових рецепторів із статистичним аналізом.

У жінок з аденоміозом дифузний фіброматоз діагностовано більш ніж у 25 % і міому матки – більш ніж у 20,0 % випадків.

Підтверджена гормональна залежність аденоміозу і ключова роль естрогенових і прогестеронових гормонів у його існуванні.

Вогнища аденоміозу розглядалися як автономне джерело продукції естрогенових і прогестеронових гормонів. Яєчники безпосередньо впливають на синтез прогестеронів і опосередковано – естрогену. Аденоміоз стимулює наявність позитивної естрогенової і меншою мірою прогестеренової експресії в еутопічному ендометрії і не впливає на рівень андрогенових рецепторів.

Ключові слова: аденоміоз, постменопауза, естрогенові, прогестеронові, андрогенові рецептори.

АННОТАЦІЯ

Гончаренко А. Ю. Морфологические особенности аденомиоза в постменопаузе. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальности 14.03.02 «Патологическая анатомия». – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2019.

В диссертации установлена роль стероидных рецепторов в патогенезе аденомиоза при наличии сопутствующей патологии эндометрия в постменопаузе. Материал исследования – удаленные матки с придатками от 117 пациенток 49–76 лет. Проведено гистологическое, иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к эстрогеновым, прогестероновым и андрогеновым рецепторам со статистическим анализом.

У женщин с аденомиозом диффузный фиброматоз диагностирован более чем у 25 % и миома матки – более чем в 20,0 % случаев.

Подтверждена гормональная зависимость аденомиоза и ключевая роль эстрогеновых и прогестероновых гормонов в его существовании.

Очаги аденомиоза рассматривались как автономный источник продукции эстрогеновых и прогестероновых гормонов. Яичники непосредственно влияют на синтез прогестеронов и опосредованно – эстрогенов. Аденомиоз стимулирует наличие положительной эстрогеновой и в меньшей степени прогестероновой экспрессии в еутопической эндометрии и не влияет на уровень андрогеновых рецепторов.

Ключевые слова: аденомиоз, постменопауза, эстрогеновые, прогестероновые, андрогеновые рецепторы.

SUMMARY

Goncharenko G. Yu. Morphological features of postmenopausal adenomyosis.
– Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences by specialty 14.03.02 “Pathological Anatomy”. – The Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The thesis deals with the role of steroid receptors in the pathogenesis of adenomyosis in the presence of the concomitant postmenopausal endometrium pathology. The work is based on the results of a comprehensive study of removed uteruses with appendages of 87 postmenopausal women with adenomyosis with the concomitant pathology and without pathological changes, and 30 women with age-related changes, but without adenomyosis. The cases were divided into 4 groups depending on the presence of adenomyosis and background pathology (endometrial carcinoma of the endometrium and endometrial hyperplasia): 1) 27 women with adenomyosis and endometrial hyperplasia; 2) 30 women with adenomyosis and endometrial carcinoma of the endometrium; 3) 30 women with adenomyosis and age-related changes in the endometrium; 4) 30 women with age-related changes without adenomyosis (a comparison group). The following examination methods are used in the work: histological, immunohistochemical, statistical.

Diffuse fibromatosis was diagnosed in more than 25 % and uterine myoma in more than 20.0 % of the postmenopausal women with adenomyosis. The highest risk of concomitant myometrium pathology in women with adenomyosis and endometrial

hyperplasia (uterine myoma is diagnosed in every second patient with adenomyosis and endometrial hyperplasia).

The prevalence of estrogen receptors (ER) expression in the eutopic endometrium in the presence of adenomyosis and hyperplastic processes was compared with the comparison group ($p < 0.01$). A higher level of ER expression is typical for the endometrial epithelium with endometrial hyperplasia (7.33 ± 0.31) and endometrial carcinoma of the endometrium (6.20 ± 0.71) than for the endometrium with atrophic changes in the presence of adenomyosis (4.43 ± 0.77). It is proved that the higher the level of differentiation of endometrial carcinoma cells, the higher the ER activity, both in endometrium with endometrial carcinoma of the endometrium and in the adenomyosis foci. A higher ER activity of the eutopic endometrium corresponds to higher ER expression in adenomyosis foci, which is confirmed by the presence of a direct of both medium and high and very high stable correlation between ER expression in eu- and ectopic endometrium by endometrial carcinoma of the endometrium ($r \geq 0.73$). A similar tendency is found in the eutopic endometrium of other groups of women examined. A direct correlation was established, both moderate unstable at minimum r values and very high stable at maximum r values, between the expression rates of the components eu- and ectopic endometrium. Postmenopausal production of estrogens by ovarian cells significantly decreases regardless of the presence of adenomyosis or hyperplastic processes in the endometrium.

The activity of progesterone receptors (PR) in the eutopic endometrium decreases from a simple non-atypical to a complex atypical endometrial hyperplasia, and in patients with adenomyosis and endometrioid carcinoma of the endometrium – as the degree of endometrioid carcinoma cells differentiation decreases. The PR receptor activity differed in eutopic endometrium depending on the presence of adenomyosis. Patients with atrophy and adenomyosis had higher PR expression score in the eutopic endometrium than a comparison group women.

The preservation of the expression of the PR focuses of postmenopausal adenomyosis both by epithelial and stromal cells regardless of a concomitant pathology was proved. All of three groups of women with adenomyosis, positive immunohistochemical reactions with progesterone markers in glandular endometriosis cells were detected both in glandular (with endometrial hyperplasia average score – 4.67 ± 0.53 ; with endometrial carcinoma of the endometrium – 5.30 ± 0.81 ; with endometrium atrophy – 1.37 ± 0.60), and in the stromal component (with endometrial hyperplasia average total score – 3.80 ± 0.60 ; with endometrial carcinoma of the endometrium – 5.17 ± 0.85 ; with endometrial atrophy – 2.27 ± 0.48), which proves the hormonal dependence of adenomyosis foci and the key role of these hormones in adenomyosis incidence in the postmenopausal women.

Most groups of women with adenomyosis have direct correlation between PR expression and ectopic endometrium components ($r \geq 0.66$). Therefore, adenomyosis foci are an autonomic structure, have a certain progesterone potential and exert a regulatory effect on the eutopic endometrium as PR stimulation, while maintaining their independence from feedback affect of the eutopic endometrium.

Progesterone synthetic ovarian function decreased in the ovarian tissue of the postmenopausal women, which was proved by the minimal and low rates of PR activity.

When comparing the score of ER and PR expression of the eu- and ectopic endometrium, no differences were found between the indices ($p > 0.05$). An exception is the women of the group with adenomyosis and endometrial hyperplasia, where the total PR expression in the eutopic endometrium cells dominated over the ectopic one (in glands: 7.15 ± 0.29 vs. 7.15 ± 0.29 ; in the stroma: 7.3 ± 0.36 vs. 6.26 ± 0.62) ($p < 0.01$).

Minimal indices, and sometimes a complete absence of androgen receptors (AR) receptor expression in eu- and ectopic endometrium in the presence of adenomyosis were obtained. The absence of androgenic potential of adenomyosis foci and their influence on the AR level in the eutopic endometrium are shown.

The positive ovarian AR expression preserves in postmenopausal patients, which plays a leading role in the pathogenesis of adenomyosis as a possible source of further estrogen synthesis.

So, adenomyosis foci were regarded as an autonomous sources of estrogen and progesterone hormone production. The ovaries have a direct effect on the progesterone synthesis and indirectly on the estrogen synthesis. Endometrioid foci, in its turn, stimulate the presence of positive estrogen and less progesterone expression in the eutopic endometrium.

Key words: adenomyosis, postmenopause, estrogen, progesterone, androgen receptors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

М	А	– аденоміоз
Е	ГП	– гіперплазія ендометрія
Е	ЕК	– ендометріальна карцинома ендометрія
Х	ІГ	– імуногістохімічний
	AR	– андрогенові рецептори
	ER	– естрогенові рецептори
	PR	– прогестерононі рецептори