

Г.Ю. Гончаренко

Одеський національний медичний університет

Надійшла: 30.07.2018  
Прийнята: 28.08.2018

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.51-55>

УДК 618.145-007.415/61-092:577.175.6]-053.87

## АКТИВНІСТЬ СТЕРОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ В ЯЄЧНИКАХ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ І ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІУ ТА БЕЗ У ПОСТ МЕНОПАУЗИ

*Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Оптимізація патоморфологічних досліджень з метою удосконалення діагностики, профілактики, лікування та реабілітації жінок з екстрагенітальною та генітальною патологією та ускладненнями перинатального періоду» (номер державної реєстрації 0115U006638).*

© Morphologia. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 51-55.

© Г.Ю. Гончаренко (ORCID 0000-0003-3399-2910), 2018  
✉ 270916gr@gmail.com

**Goncharenko G.Yu. Activity of steroid receptors in the ovaries in women with and without adenomyosis and hyperplastic processes of the endometrium in menopause.**

**ABSTRACT. Background.** Adenomyosis (AM) is a relevant problem in modern medicine. Manifestations of AM do not subside against the background of hypoestrogens. Some studies indicate local hyperterrogenicity and autonomous growth of AM foci. However, there are no reliable data on the activity and effect of the steroid hormones of the ovaries on the pathogenesis of AM. Of especial importance is this problem in women in menopause. It is of interest to study immunohistochemical (IHC) features of the ovarian tissue cells in women in the presence of AM and associated pathology of the endometrium. **Objective.** Investigation of IHC activity of the steroid receptors in the ovaries of women with AM and hyperplastic endometrial processes (endometrial hyperplasia (HPE) and endometrioid endometrium carcinoma (ECE)) without menopause and its role in the pathogenesis of this existence. **Materials and methods.** The material included removed ovaries of 30 patients (52-73 years) diagnosed with AM in combination with and without hyperplastic processes of the endometrium. The IHC studies were conducted for markers ER, PR and AR. **Results.** IHC studies have found that there was no reaction to ER markers with IHC among most women. On assessing the expression of ovarian cancer in women with AM and HPE a weak intensity level and moderate - the prevalence of coloration was more often revealed. The similar situation was observed in other groups of women. The analysis of IHC of the reaction with AR showed that in cases of AM and HPE the intensity of 1 point and the prevalence of coloration in 2 points, in contrast to the group of ECE was more frequent, where the most common were 2 and 4 points, respectively. Intermediate position was occupied by women with age-related changes in the endometrium. **Conclusions.** In postmenopausal women, due to the noticeable decrease in estrogen synthesizing function, the ovaries do not affect the pathogenesis of AM as a source of hyperestrogenism. The ability of the ovaries to develop progesterones indicates its need as one of the elements of AM development. In postmenopause, the preservation of the androgene-producing ovarian function plays a leading role in the pathogenesis of AM as a source of further synthesis of estrogen.

**Key words:** steroid receptors, ovaries, adenomyosis, postmenopause.

### Citation:

Goncharenko GYu. [Activity of steroid receptors in the ovaries in women with and without adenomyosis and hyperplastic processes of the endometrium in menopause]. Morphologia. 2018;12(3):51-5. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.51-55>.

### Вступ

Аденоміоз є однією з найактуальніших і нерозв'язаних проблем сучасної медицини. Не зважаючи на те, що ще у 1860 році Carl von Rokitansky був описаний перший випадок аденоміозу, деякі ланки етіології та патогенезу даного захворювання залишаються не з'ясованими [1].

Існує думка, що прояви аденоміозу, як гормонально залежного захворювання, мали б згаса-

ти на фоні гіпоестрогенових стані [2]. За окремими літературними даними, з початком менопаузи вогнища ендометріоїдних гетеротопій підлягають інволюції без подальших рецидивів. Подібні процеси пов'язані з віковими змінами гормональної активності яєчників і згасанням продукції естрогенів [3]. Однак описані випадки у постменопаузі не тільки рецидиву раніше діагностованого АМ, а і вперше виявленого без засто-

сування замісної гормональної терапії [1, 3]. Згідно окремих наукових робіт, частота внутрішнього ендометріозу у жінок постменопаузального періоду сягає 3,2%, а за окремими даними – 15%, від загальної кількості хворих на АМ [3, 4]. Деякі дослідження свідчать про локальну гіперестрогенемію і автономний ріст ендометріюїдних фокусів [3, 5]. Однак немає достовірних даних про активність і вплив стероїдних гормонів яєчників на патогенез АМ. Особливо актуальне дане питання стосовно жінок у пост менопаузі, коли на фоні атрофічних змін в ендометрії у зв'язку віковими змінами в яєчниках ендометріюїдні гетеротопії продовжують своє існування. Таким чином, залишаються досі нез'ясованими окремі механізми, що лежать в основі патогенезу АМ у жінок постменопаузального періоду. Розвиток і існування АМ у даної категорії жінок обумовлене автономним ростом патологічних вогнищ або яєчники не втрачають остаточно свою гормон продукуючу функцію?

Не менш цікавим є вивчення молекулярно-біологічних особливостей клітин тканини яєчників у жінок за наявності АМ і супутньої патології ендометрію. За результати окремих досліджень, «сусідство» внутрішнього ендометріозу і гіперпластичних процесів ендометрію спостерігається у 16-90% хворих на АМ. АМ. Частота виявлення аденокарциноми матки у пацієток з АМ сягає 1,6 – 19,4% [6, 7]. Актуальним є питання, чи впливають яєчники у пост менопаузі на існування АМ за наявності гіперпластичних процесів ендометрію, якщо так, то яким чином?

## Мета

Дослідження імуногістохімічної активності стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом (АМ) і гіперпластичними процесами ендометрію (гіперплазія ендометрію (ГПЕ) і ендометріюїдна карцинома ендометрію (ЕКЕ)) у пост менопаузі та встановлення її ролі у патогенезі подібного існування.

## Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження слугував операційний матеріал (видалені яєчники) від 30 пацієток з діагнозом АМ у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію та без у віці від 52 до 73 років. Критерії відбору були морфологічно верифікований діагноз АМ, постменопауза (відсутність менструації більше року) і наявність гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ, ЕКЕ). Окрему групу становили жінки з АМ і віковими змінами ендометрію.

Фрагменти матеріалу, що досліджували, фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 годин за температури 37 °С. Проводилася імуногістохімічна (ІГХ) реакція. В якості первинних антитіл 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). Фонове фарбування тканин здійснювали гематоксиліном Майєра.

Результат імуногістохімічних реакцій до маркерів естрогену (ER), прогестерону (PR) і андрогену (AR) оцінювали за бальна системою методу суцільного забарвлення для визначення ER-, PR-, AR-статусу (табл. 1) [8].

Таблиця 1  
Оцінка ступенів інтенсивності та поширення забарвлення клітин в результаті імуногістохімічної реакції (бали)

Інтенсивність	Поширення 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

ІГХ дослідження встановило, що серед жінок з АМ і ГПЕ у більшості пацієток реакція з маркерами ER була відсутня. Аналогічну картину спостерігали і в групах з ЕКЕ і віковими змінами ендометрію. Як наслідок, саме при оцінці експресивної активності ER отримано найнижчі середні бали інтенсивності і поширеності забарвлення (табл. 2).

Все це свідчить про явне зниження, а переважно і відсутність, естроген продукуючої функції яєчників у жінок в пост менопаузі. Дані ре-

зультати відповідають висновкам інших науковців, які в ході лабораторних досліджень спостерігали зниження показників естрогенів у крові пацієток постменопаузального (125-0 пмоль/л) відносно жінок репродуктивного віку (550-90 пмоль/л) [9]. Таким чином, це все це вказує відсутність впливу яєчників, як джерела естрогенів, на існування фокусів АМ. Також свідчить про існування інших джерел синтезу естрогенів в пост менопаузі і, можливо, є непрямим підтвердження автономності росту ендометріюїдні вогнища. Коган Е.А. і співавторів (2011) стверджу-

ють про те, що локальний синтез естрогенів є одним з головних факторів, що забезпечують автономний ріст фокусів АМ [10]. Цієї думки дотримуються і інші вчені, які займаються дослідженням ендометріїдних гетеротопій у жінок різних вікових категорій [1, 3, 5].

Таблиця 2  
Середні показники інтенсивності та забарвлення ER в тканині яєчників у жінок з АМ і гіперпластичними процесами ендометрію та без (M±δ, бали)

Супутня патологія ендометрію	Інтенсивність	Забарвлення
ГПЕ	0,3±0,46	0,8±1,25
ЕКЕ	0,2±0,4	0,3±0,46
Вікові зміни	0,3±0,46	0,9±1,37

При оцінці експресивної активності рецепторного апарату яєчників до маркерів прогестерону у жінок з АМ і ГПЕ частіше виявлено слабкий рівень інтенсивності (1 бал) і помірний – поширеності забарвлення (3 бали). Схожу ситуацію спостерігали і в інших двох досліджуваних групах жінок. Як результат, у всіх групах пацієнток PR мали низькі і помірні середні бали інтенсивності і поширеності забарвлення відповідно (табл. 3).

Таблиця 3  
Середні показники інтенсивності та забарвлення PR в тканині яєчників у жінок з АМ і гіперпластичними процесами ендометрію та без (M±δ, бали)

Супутня патологія ендометрію	Інтенсивність	Забарвлення
ГПЕ	1,1±0,3	2,4±0,66
ЕКЕ	1,4±0,49	3,0±0,77
Вікові зміни	1,5±0,67	2,5±1,02

Отримані результати підтверджують факт зниження рівня синтезу прогестерону у даної вікової групи жінок. Згідно окремих наукових джерел, рівень прогестерону падає від 5-40 нмоль/л (залежно від фази менструального циклу) у репродуктивного віку до 2 нмоль/л у постменопаузі [9].

Таким чином у постменопаузі продукція естрогенів і прогестеронів клітинами яєчників значно падає. Однак, на відміну від помітного зниження, а інколи навіть і повної відсутності, естроген синтезуючої функції яєчників, утворення прогестерону продовжується, хоча подекуди й у мінімальній кількості. Існують відомості, що вогнища АМ можуть продукувати прогестерон у

значній кількості [4]. Акопян Р.А. і Печеникова В.А. (2014) у своїй роботі підтвердили той факт, що у жінок постменопаузального віку наявна позитивна експресія PR у ендометріїдних вогнищах. Це може бути свідченням їх місцевого синтезу у фокусах внутрішнього ендометріозу [3, 4]. Можливо саме продукція прогестерону, як антипроліферативного і антиапоптичного гормону, у яєчниках і клітинах АМ перешкоджають подальшій прогресії АМ і його можливій малигнізації.

Аналіз ІГХ реакції з AR показав, що у випадках АМ і ГПЕ частіше зустрічалися інтенсивність у 1 бал і поширеність забарвлення у 2 бали, на відміну від груп ЕКЕ, де найрозповсюдженішими були 2 і 4 бали відповідно. Проміжне місце між зазначеними групами займали жінки з віковими змінами ендометрію. Однак середні рівні експресивної активності мали у всіх групах мали схожі показники (табл. 4).

Таблиця 4  
Середні показники інтенсивності та забарвлення ER в тканині яєчників у жінок з АМ і гіперпластичними процесами ендометрію та без (M±δ, бали)

Супутня патологія ендометрію	Інтенсивність	Забарвлення
ГПЕ	1,1±0,54	2,5±1,12
ЕКЕ	1,6±1,02	2,8±1,6
Вікові зміни	1,4±0,49	2,4±0,66

Згідно літературних даних, «порівняно з вираженим зниженням синтезу естрадіола і прогестерона в постменопаузі довше зберігається здатність до продукції стромою яєчників незначної кількості андростендіону та тестостерону (менше 0,7 нмоль/л)» [9]. Відомо, що андрогени здатні під впливом ферменту ароматази цитохрому P450 перетворюватися в естрогени [5]. Таким чином збереження андрогенсинтезуючої функції яєчників і присутність ароматази грають провідні ролі у патогенезі АМ, особливо у в постменопаузі.

#### Підсумок

У жінок в постменопаузі у зв'язку зі зниженням, а переважно і відсутністю, естроген синтезуючої функції яєчники не впливають на патогенез АМ у якості джерела розвитку гіперестрогенізму. Наявність здатності тканини яєчників до вироблення прогестеронів у всіх досліджуваних групах вказує на її необхідність, як одного з елементів розвитку АМ. У постменопаузі збереження андрогенпродукуючої функції яєчників грає провідну роль у патогенезі АМ, як джерела подальшого синтезу естрогенів.

## Літературні джерела References

1. Adamyan LV, Andreeva EN, Apolihina IA, Bezhenar VF, Gevorkyan MA, Gus AI, et al. [Endometriosis: diagnostics, treatment and rehabilitation: federal clinical recommendations about maintaining patients]. Moskva; 2013. 65 p. Russian.
2. Zaharenko NF, Kovalenko NV, Manolyak IP. [To the question of complex treatment of endometriosis]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2015;3(23):28-33. Ukrainian.
3. Akopyan RA, Pechenikova VA. [Clinical and morphological features of adenomyosis in women of different age groups]. *Vestnik rosiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2014;1(45):65-70. Russian.
4. Adamyan LV, editor. [Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, hyperplasia endometritis)]. Moskva; 2015. 92 p. Russian.
5. Adamyan LV, Sonova MM, Loginov HE, Arslanian CN. [The role of aromatase in the development of genital endometriosis]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktologiya*. 2016;10(4):39-48. Russian.
6. Ignatieva NN. [Clinico-morphological features of a combination of adenomyosis with pathological processes of endometrium (thesis)]. Moskva: First Moscow State Medical University; 2010. 125 p. Russian.
7. Kogan EA, Sidorova IS, Nizyaeva NV, Demura TA, Ezhova LS, Unanyan AL. [Clinical-morphological and molecular-biological features of adenomyosis when combined with endometrial adenocarcinoma]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;7(2):46-50. Russian.
8. Samsonova EA. [The clinical significance of immunoistohimicheskogo definition of steroid hormone receptors, HER2 and proliferative activity of cells in cancer endometriya]. Extended abstract of candidate's thesis. Sankt-Peterburg; 2004. Russian.
9. Yarygina VN, Melentjeva AS, editors. [Guide to gerontology and geriatrics. Volume 2. Introduction to clinical geriatrics]. Moskva: GEOTAR-Media; 2010; 784 p. Russian.
10. Kogan EA, Nizyaeva NV, Demura TA, Ezhova LS, Unanyan AL. [Autonomy of growth of foci of adenomyosis: immunohistochemical features of expression of markers]. *Immunologiya*. 2011;12:311-25. Russian.

### **Гончаренко Г.Ю. Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у постменопаузі.**

**РЕФЕРАТ.** Аденоміоз (АМ) – актуальна проблема сучасної медицини. Прояви АМ не згасають на фоні гіпоестрогенових станів. Деякі дослідження свідчать про локальну гіперестрогемію і автономний ріст фокусів АМ. Однак немає достовірних даних про активність і вплив стероїдних гормонів яєчників на патогенез АМ. Особливо актуальне дане питання стосовно жінок у пост менопаузі. Цікавим є вивчення імуногістохімічних (ІГХ) особливостей клітин тканини яєчників у жінок за наявності АМ і супутньої патології ендометрію. **Мета.** Дослідження ІГХ активності стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з АМ і гіперпластичними процесами ендометрію (гіперплазія ендометрію (ГПЕ) і ендометріюїдна карцинома ендометрію (ЕКЕ)) та без у пост менопаузі та встановлення її ролі у патогенезі подібного існування. **Методи.** Матеріалом слугували видалені яєчники від 30 жінок (52-73 років) з діагнозом АМ у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію та без. Проведено ІГХ дослідження до маркерів ER, PR і AR. **Результати.** ІГХ дослідження встановило, що серед у більшості жінок ІГХ реакція з маркерами ER була відсутня. При оцінці експресії PR яєчників у жінок з АМ і ГПЕ частіше виявлено слабкий рівень інтенсивності і помірний – поширеності забарвлення. Схожу ситуацію спостерігали і в інших групах жінок. Аналіз ІГХ реакції з AR показав, що у випадках АМ і ГПЕ частіше зустрічалися інтенсивність у 1 бал і поширеність забарвлення у 2 бали, на відміну від групи з ЕКЕ, де найрозповсюдженішими були 2 і 4 бали відповідно. Проміжне місце займали жінки з віковими змінами ендометрію. **Висновки.** У жінок в пост менопаузі у зв'язку з помітним зниженням естроген синтезуючої функції яєчники не впливають на патогенез АМ у якості джерела розвитку гіперестрогенізму. Здатність яєчників до вироблення прогестеронів вказує на її необхідність, як одного з елементів розвитку АМ. У пост менопаузі збереження андрогенпродукуючої функції яєчників грає провідну роль у патогенезі АМ, як джерела подальшого синтезу естрогенів.

**Ключові слова:** стероїдні рецептори, яєчники, аденоміоз, постменопауза.

### **Гончаренко Г.Ю. Активность стероидных рецепторов в яичниках у женщин с аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия и без в постменопаузе.**

**РЕФЕРАТ.** Аденомиоз (АМ) - актуальная проблема современной медицины. Проявления АМ не исчезают при гипострогеновых состояниях. Некоторые исследования свидетельствуют о локальной гиперэ-

строгенемии и автономном росте фокусов АМ. Однако нет достоверных данных об активности и влиянии стероидных гормонов яичников на патогенез АМ. Особенно актуален этот вопрос в отношении женщин в постменопаузе. Интересным является изучение иммуногистохимических (ИГХ) особенностей клеток ткани яичников у женщин при наличии АМ и сопутствующей патологии эндометрия. **Цель.** Исследование ИГХ активности стероидных рецепторов в яичниках у женщин с АМ и гиперпластическими процессами эндометрия (гиперплазия эндометрия (ГПЭ) и эндометриоидная карцинома эндометрия (ЭКЭ)) и без в постменопаузе и установления их роли в патогенезе подобного существования. **Методы.** Материалом послужили удаленные яичники от 30 пациенток (52-73 лет) с диагнозом АМ в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия и без. Проведено ИГХ исследование к маркерам ER, PR и AR. **Результаты.** ИГХ исследование установило, что среди большинства женщин ИГХ реакция с маркерами ER отсутствовала. При оценке экспрессии PR яичников у женщин с АМ и ГПЭ чаще обнаружено слабый уровень интенсивности и умеренный - распространенности окраски. Похожую ситуацию наблюдали и в других группах женщин. Анализ ИГХ реакции с AR показал, что в случаях АМ и ГПЭ чаще встречались интенсивность в 1 балл и распространенность окраски в 2 балла, в отличие от группы с ЭКЭ, где самыми распространенными были 2 и 4 балла соответственно. Промежуточное место занимали женщины с возрастными изменениями эндометрия. **Выводы.** У женщин в постменопаузе в связи с заметным снижением эстроген синтезирующей функции яичники не влияют на патогенез АМ в качестве источника развития гиперэстрогенизма. Способность яичников к выработке прогестерона указывает на ее необходимость, как одного из элементов развития АМ. В постменопаузе сохранения андрогенпродуцирующей функции яичников играет ведущую роль в патогенезе АМ, как источника дальнейшего синтеза эстрогены.

**Ключевые слова:** стероидные рецепторы, яичники, аденомиоз, постменопауза.