УДК 616.621:616.33

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА КЛЕТКАМИ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ МИОМАХ

Тощиева Г.А.

Ассистент кафедры «Патологической анатомии»

Государственный медицинский университет Туркменистана имени Мырата Гаррыева

Туркменистан, г. Ашхабад

Аннотация. Актуальность проблемы заболеваний шейки матки обусловлена их неблагоприятными влияниями на репродуктивное здоровье женщины. Необходимость ранней диагностики и своевременного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки не вызывает сомнений. Цель работы изучить характер экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона клетками эпителия шейки матки при миомах. Исследование выполнено на биопсийном материале. Материал составили две группы: I группа – ткань шейки матки при ее миомах (70 наблюдения), II группа - ткань шейки матки без миомы (70 наблюдения). Морфологическое исследование выявило патологию шейки матки в виде хронического воспаления, более выраженного в I группе (66,7%) и осложненного развитием полипов и эндоцервикозов, диагностированных соответственно в 18,2% и 15,5% случаях. Иммуногистохимическое (окраска с антителами против ER и PR, Ki-67 и Bcl-2) исследование показало при миомах в шейке матки более высокие уровни экспрессии рецепторов эстрогена клетками базального и парабазального слоев МПЭ, а также железистыми клетками очагов с признаками псевдоплоскоклеточной метаплазии. Высокая экспрессия рецепторов половых гормонов клетками эпителия шейки матки сочеталась с их повышенной пролиферативной активностью и устойчивостью к апоптозу. Эстроген-прогестероновый индекс указывал на преобладание

влияния эстрогенов на процессы в шейки матки при миомах. Полученные нами данные демонстрируют, что определение рецепторов эстрогенов и прогестерона в сочетании с другими иммуногистохимическими маркерами может быть использовано в качестве диагностического и прогностического критерия исхода патологии шейки матки при миоме.

Ключевые слова: шейки матки, миома матки, рецепторы эстрогена, экспрессия, пролиферация, метаплазия.

FEATURES OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTOR EXPRESSION BY CERVICAL EPITHELIAL CELLS IN FIBROIDS

Toshiyeva G.A.

Assistant of the Department of "Pathological Anatomy"

Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan

Turkmenistan, Ashgabat

Abstract. The relevance of the problem of cervical diseases is due to their adverse effects on women's reproductive health. The need for early diagnosis and timely treatment of background and precancerous diseases of the cervix is beyond doubt. The purpose of the work is to study the nature of the expression of estrogen and progesterone receptors by cervical epithelial cells in fibroids. The study was performed on biopsy material. The material consisted of two groups: Group I - cervical tissue with fibroids (70 observations), Group II - cervical tissue without fibroids (70 observations). Morphological examination revealed cervical pathology in the form of chronic inflammation, more pronounced in group I (66.7%) and complicated by the development of polyps and endocervicosis, diagnosed in 18.2% and 15.5% of cases, respectively. Immunohistochemical (staining with antibodies against ER and PR, Ki-67 and Bcl-2) study showed higher levels of expression of estrogen receptors in cells of the basal and parabasal layers of the MPE, as well as

glandular cells of foci with signs of pseudosquamous metaplasia in the cervix of the uterus. High expression of sex hormone receptors by cervical epithelial cells was combined with their increased proliferative activity and resistance to apoptosis. The estrogen-progesterone index indicated the predominance of the effect of estrogens on the processes in the cervix of the uterus in fibroids. Our data demonstrate that the determination of estrogen and progesterone receptors in combination with other immunohistochemical markers can be used as a diagnostic and prognostic criterion for the outcome of cervical pathology in myoma.
Key words: cervix, uterine myoma, estrogen receptors, expression, proliferation, metaplasia.

Актуальность проблемы заболеваний шейки матки обусловлена их неблагоприятными влияниями на репродуктивное здоровье женщины [2]. Шейка матки в силу своих структурно-функциональных особенностей занимает особое место в репродуктивной системе, во многом определяя перспективы полноценного оплодотворения, неосложненного вынашивания беременности и своевременных родов [4]. Исходя из этого, необходимость ранней диагностики и своевременного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, приводящих, по мнению многих авторов, к раку шейки матки (РШМ), не вызывает сомнений [4]. Частота выявления предраковых изменений шейки матки при профилактических осмотрах пациенток с миомой колеблется от 3% до 16,2% [Роговская С. И. 2008]. Отмечают связь некоторых предраковых и неопластических процессов с уровнем эстрогенов [5]. Имеются данные об экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолях шейки матки и их взаимосвязь с возрастом пациенток, стадией и прогнозом заболевания [1]. Актуальным является исследование при миоме рецепторного статуса эпителия шейки матки в связи с его морфологическими проявлениями нарушений пролиферации и дифференцировки клеток.

Цель работы. Оценить особенности экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) клетками эпителия шейки матки при миомах.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на биопсийном материале, присланном в лабораторию патоморфологии Международного учебно-научного центра МЗ и МП из различных клиник города Ашхабада. Материал составил две группы: I группа – ткань шейки матки при ее миомах (70 наблюдений), II группа - ткань шейки матки без миомы (70 наблюдений). Средний возраст женщин I группы составил 41,47±12,63 лет, II группы - 43,53±12,18 лет. Для исследований материал заливался в парафин по общепринятой методике, срезы окрашивались гематоксилин-эозином. Патогистологический диагноз выставлялся в соответствии с критериями Н.И. Кондрикова патология матки руководство для врачей [6]. После стандартного патоморфологического исследования была проведена иммуногистохимическая окраска с антителами против ER и PR, Ki-67 и Bcl-2. Для визуализации ИГХ-реакции использовали DAB+ систему [DAKO]. Результаты ИГХ-окраски (Score-показатель) оценивались по методу Remmele and Stegner, где Score является полуколичественным показателем произведения количества окрашенных клеток (от 0 до 4) на интенсивность их окраски (от 0 до 3). Статистическая обработка проводилась с помощью стандартного пакета программ Excell 2010 года. За статистически достоверный результат принимался показатель P<0,05 и ниже. Также использовался способ оценки степени и характера воздействия миомы матки на развитие патологических процессов в эктоцервиксе, включающий в себя патоморфологическую оценку тканей экстирпированной матки (включая ткани миомы и шейки матки с зоны трансформации). Проводился корреляционный анализ с статистической обработкой иммуногистохимических срезов. Полученные количественные данные, отличаются тем, что цель объективизации полученных при патоморфологическом исследовании

результатов и определения степени влияния миомы матки на развитие фоновых и диспластических процессов в эктоцервиксе шейки матки. Вычислялся взаимодополняющие друг друга индексы эстроген-прогестероновой и пролиферативно-антиапоптотической активности эпителиоцитов по формулам, предложенным в изобретении № 283:

$$\text{ЦЭПИ} = \frac{\text{Score РЭ}_{\text{ц}} : \text{Score РЭ}_{\text{мм}}}{\text{Score РП}_{\text{ц}} : \text{Score РП}_{\text{мм}}} \quad \text{и} \quad \text{ЦПАИ} = \frac{\text{Score Ki67}_{\text{ц}} : \text{Score Ki67}_{\text{мм}}}{\text{Score Bcl2}_{\text{ц}} : \text{Score Bcl2}_{\text{мм}}}$$

Результаты исследования. При морфологическом исследовании в обеих группах в шейке матки выявлена патология шейки в виде хронического воспаления, более выраженного в I группе (66,7%) и осложненного образованием полипов и эндоцервицитов, диагностированных соответственно в 18,2% и 15,5% случаях. Кроме того, в I группе была диагностирована псевдоплоскоклеточная метаплазия как оригинального плоского, так и железистого эпителия (в 48,2% наблюдений. В II группе (без миомы) хроническое воспаление – 10,9%, псевдоплоскоклеточная метаплазия обеих эпителий – 8,1%. Анализ иммуногистохимического исследования уровня экспрессии рецепторов эстрогена (ER) в клетках многослойного плоского эпителия (МПЭ) показал достоверные отличия показателя с преобладанием в клетках базального слоя в I группе, по сравнению со II (I группа - 8,61±1,34; II группа - 5,30±1,04:P <0,05). Увеличение уровня экспрессии рецепторов эстрогена отмечалось также при миоме в клетках парабазального слоя МПЭ (I группа -8,10±1,42; II группа -3,68±0,37:P <0,01). Со стороны железистого эпителия достоверные отличия между группами были обнаружены только по экспрессии ER со стороны железистых клеток в очагах с признаками псевдоплоскоклеточной метаплазии (I группа -4,11±0,63; II группа -2,53±0,47:P<0,05) *(Рисунок1)*.

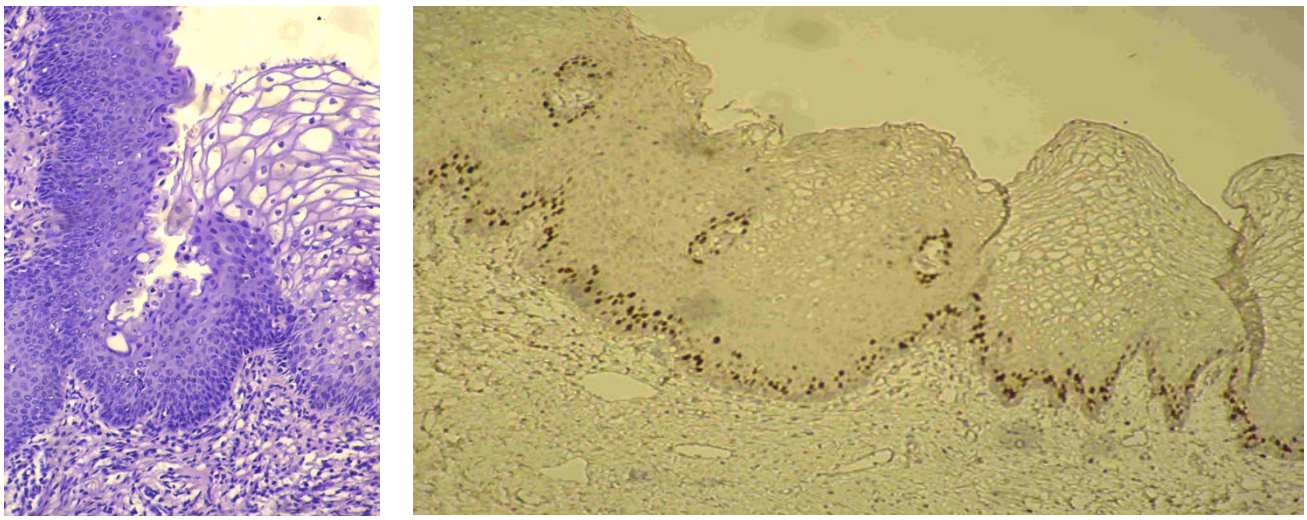

Рисунок 1. Различия в экспрессии рецепторов эстрогена в оригинальной зоне. ***Справа*** – «оригинальный» МПЭ ИГХ-окраска с антителом против рецептора эстрогена, х80., ***слева*** – зрелый псевдоплоскоклеточный (метплазированный) эпителий. Окраска гематоксилином и эозином для сравнения х240.

Уровень экспрессии клетками шейки матки рецептора прогестерона (PR) был выше в клетках парабазального слоя МПЭ (I группа - 3,42±0,63; II группа - 1,96±0,29: P <0,05). Со стороны железистого эпителия достоверные отличия были обнаружены только по экспрессии PR со стороны железистых клеток (I группа - 2,38±0,20; II группа -1,59±0,31: P <0,05). По результатам ИГХ-окраски с антителом против Ki-67 в многослойном плоском эпителии (МПЭ) выявлена достоверная разница между группами в экспрессии протеина клетками парабазального слоя, указывая на преобладание показателя в I группе (I группа - 9,07±1,31; II группа - 6,74±1,02; p<l0,05). Это проявлялось в зоне оригинального МПЭ и в местах псевдоплоскоклеточной метаплазии. Score-показатель ИГХ-окраски устойчивости клеток к апоптозу (Bcl-2) характеризовался более высокой величиной в I группе (I группа - 5,79±0,64; II группа - 2,41±0,31; P<0,01), разница отмечалась практически в тех же случаях, что и при окраске на Ki-67. Однако интенсивность ее была выше по сравнению с интенсивностью окраски на маркер пролиферативной активности

в клетках парабазального слоя МПЭ эктоцервикса, особенно в участках с псевдоплоскоклеточным эпителием (P<0,01).

Интерпретация результатов, при получении значений индекса 1,0 можно говорить о равном влиянии эстрогена и прогестерона. Значение выше единицы показало преобладающее влияние эстрогении, ниже единицы – преобладающее влияние прогестерона. При этом определили и степень влияния половых стероидов. значение индекса от 1,01 до 1,33 выявило слабое влияние эстрогении, 1,34-1,67 – умеренное, 1,68-2,0 – сильное, 2,01-4,0 - очень сильное, встречался индекс критического значения >4,01. Приблизительно одинаково рассматривались показатели и для экспрессии рецептора прогестерона. В работе определены значение слабого индекса 0,68-0,99, умеренного 0,34-0,67 и сильного 0,1-0,33. Полученные результаты показали значение индекса пролиферативно-антиапоптотической активности эпителиоцитов от 1,01 до 1,33 это говорит, о слабом преобладании процессов пролиферации, 1,34-1,67 – умеренном, 1,68-2,0 – сильном, 2,01-4,0 - очень сильном, а при индексе >4,01 – о критическом. Приблизительно аналогично рассматривались показатели и для экспрессии антиапоптотического фактора – Bcl2. При значениях индекса 0,68-0,99 говорят о слабом влиянии угнетения апоптоза, 0,34-0,67 – умеренном, 0,1-0,33 – сильном, 0,05-0,09 – очень сильном, а при индексе <0,05 – о критическом. В итоге, исследование позволяет выявить закономерности развития (возникновения/прогрессирования) патологии шейки матки, а именно метапластических и диспластических процессов в многослойном плоском эпителии эктоцервикса у пациенток с миомой матки, выработать тактику ведения больной, перенесшей экстирпацию матки по поводу миомы матки.

Выводы. Таким образом, по сравнению с эпителием шейки матки без миомы, при миомах в шейке матки выявлены более высокие уровни экспрессии рецепторов ER клетками базального и парабазального слоев МПЭ, а также железистыми клетками очагов с признаками псевдоплоскоклеточной

метаплазии. Достоверные отличия по группам отмечены и по уровню экспрессии рецептора PR клетками парабазального слоя МПЭ и железистыми клетками цилиндрического эпителия шейки матки. Высокая экспрессия рецепторов половых гормонов клетками эпителия шейки матки сочеталась с их повышенной пролиферативной активностью и устойчивостью к апоптозу. Известно, что эстрогены оказывают существенное влияние на пролиферативную активность клеток эпителия ШМ и являются основным звеном, играющим важную роль в развитии неопластических процессов в так называемых эстрогеночувствительных тканях, в том числе в эпителии ШМ. В неизмененном эпителии ШМ имеются рецепторы к эстрогенам, которые локализуются в ядрах базального и парабазального слоев, обладающих митотической активностью, зависящей от уровня эстрогенов в крови. Патология ШМ с увеличением уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам сопровождается высокой пролиферативной активностью клеток МПЭ и соответственно высокой экспрессией Ki-67. Показано, что максимально высокий уровень экспрессии Ki-67 в сочетании с увеличением продукции гена Bcl-2 отмечается при раке шейки матки с прогрессированием заболевания и является показателем неблагоприятного прогноза [3]. PR является важным ингибитором клеточной пролиферации, индуцируемой эстрогенами. Однако уровень экспрессии рецептора PR в сочетании с повышенной резистентностью клеток к апоптозу (Bcl-2) и высоким уровнем экспрессии маркера пролиферации клеток (Ki-67) позволяет считать его недостаточным и рассматривать в совокупности с другими звеньями в процессе неопластических поражений шейки матки. Полученные нами данные демонстрируют, что определение рецепторов эстрогенов и прогестерона в сочетании с другими иммуногистохимическими маркерами, может быть использовано в качестве диагностического и прогностического критерия исхода патологии шейки матки при миоме.

Библиографический список:

1. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Ломнева Г.М., Маккавеев Е.П., Вологдин Е.В., Вершинин О.В. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в нормальных и опухолевых тканях шейки матки // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН , 2005, 1, 39.

2. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика. // Метод. рекомендации. - Запорожье, 2007. - 36 с.

3.Пономарева Ю.Н. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки // Сборник статей по материалам 5-го конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. Томск: СИБГМУ, 2004. 413 с.

4.Прилепская В.Н., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки // Акушерство и гинекология. - 2013. - №9. - С. 90-96.

5.Фролова И.И. Аспекты этиологии и патогенеза цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, №1. — С. 78–86.

6. Гельдыев.А., Оразалиева А., Тощиева Г. Патент на изобретение № 823. Способ оценки степени и характера воздействия миомы матки на развитие диспластических процессов в эктоцервиксе. 2020 г.

Оригинальность 76%