

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНОВ ТИПА β (ЭР- β) В ЛЕЙОМИОМАХ ТЕЛА МАТКИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ С АДЕНОМИОЗОМ

Давыдов Д.А.

Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии

Ключевые слова: рецептор эстрогенов типа β , лейомиома, аденомиоз.

Резюме: в ходе настоящего исследования иммуногистохимическим методом определена и количественно оценена экспрессия ЭР- β в парафиновых срезах ткани лейомиом различной локализации в группе пациенток с сочетанием лейомиом тела матки и аденомиоза. Выявлены значимые различия по уровню экспрессии ЭР- β между субмукозными, интрамуральными и субсерозными узлами.

Resume: in this study ER- β expression was determined by immunohistochemical assay and quantitatively evaluated in paraffin-embedded leiomyoma tissue sections in patients with combined leiomyoma of uterine corpus and adenomyosis. Significant differences in the expression levels of ER- β were found between submucosal, intramural and subserosal leiomyomas.

Актуальность. Частота встречаемости лейомиомы матки достигает 50%, варьируя в зависимости от метода диагностики и возрастной структуры исследуемой группы женщин. В 15% - 85% случаях, лейомиома сочетается с аденомиозом [1]. Вариабельность данных, полученных различными исследователями, обусловлена различиями в критериях диагностики аденомиоза. Аденомиоз и лейомиома матки являются гормонозависимыми заболеваниями. Возникновение, рост очагов аденомиоза и лейомиоматозных узлов обусловлен как уровнем половых стероидных гормонов, так и рецепторным статусом клеток [1]. Ключевую роль в патогенезе гормонзависимой патологии матки играют эстрогены и прогестерон. Являясь половыми стероидными гормонами, они реализуют свои функции через ядерные рецепторы. Ядерные рецепторы эстрогенов представлены двумя основными типами: ЭР- α , ЭР- β . Недавно открыт новый, негеномный, механизм действия эстрогенов через связанные с G-белком ЭР. Данные литературы, касающиеся особенностей экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов в лейомиоматозных узлах немногочисленны и, часто, противоречивы. Понимание нюансов рецепторного статуса лейомиом представляется исключительно важным, поскольку рецепторы половых стероидных гормонов являются одной из мишеней для медикаментозной терапии гормонзависимой патологии матки.

Цель: определить характер и уровень экспрессии ЭР-β в лейомиоматозных узлах при сочетании лейомиомы тела матки с аденомиозом.

Задачи: определить иммуногистохимическим методом и количественно оценить экспрессию ЭР-β в парафиновых срезах ткани лейомиом различной локализации в группе пациенток с сочетанием лейомиом тела матки и аденомиоза.

Материал и методы. Материал исследования был представлен операционными биоптатами 15 пациенток, которым выполнялась плановая гистерэктомия. Во всех случаях диагноз сочетанной патологии (лейомиома + аденомиоз) верифицирован морфологически. У всех пациенток лейомиома тела матки сочеталась с диффузным или диффузно-очаговым аденомиозом I-III степени. Возраст пациенток варьировал от 38 до 54 лет ($48,8 \pm 4,6$ лет). Исследовались серийные срезы парафиновых блоков ткани тела матки, окрашенных гематоксилином и эозином.

Экспрессия ЭР-β определялась иммуногистохимически (ИГХ) с применением непрямого иммунопероксидазного метода. В качестве первичного антитела использовали поликлональное кроличье антитело к рецептору ЭР-β (Biogenex) в разведении 1:750. Визуализация реакции при помощи полимерной системы (EnVision, Dako), диаминобензидина. В качестве положительного контроля использованы образцы ткани рака молочной железы. Отрицательный контроль – исключение этапа инкубации с первичным антителом.

Результаты иммуногистохимической реакции в 5 полях зрения в каждом срезе при увеличении микроскопа 400 с использованием программы AperioImageScope v11.2.0.780. При оценке результатов учитывался показатель позитивности – отношение площади изображения (выраженной в пикселях), имеющих положительное (коричневое) окрашивание после визуализации результата ИГХ-реакции, к общей площади изображения. Для статистического анализа полученных данных применялись χ^2 -критерий Краскела-Уоллиса и U -критерий Манна-Уитни. Статистическая обработка данных выполнена при помощи программного обеспечения Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. При макроскопическом исследовании во всех случаях обнаружены множественные белесые слоистые узлы, имеющие четкую границу с окружающим миометрием. В зависимости от локализации узлы разделены на субмукозные, интрамуральные и субсерозные. Миометрий сетчатого вида, в некоторых случаях с красно-бурыми очажками.

При микроскопическом исследовании вокруг очагов аденомиоза определялась лейомиоматозная гиперплазия и гипертрофия. Участки лейомиоматозной гипертрофии/гиперплазии представлены гладкомышечными клетками с обильной цитоплазмой, расположенными плотнее, чем в окружающем миометрии. Лейомиоматозные узлы были, в основном, представлены простой лейомиомой с различной выраженностью дистрофических изменений.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия ЭР-β в ядрах эндотелиоцитов, некоторых периваскулярных клеток и гладкомышечных клеток лейомиоматозных узлов. Учитывая гормонзависимую природу аденомиоза и лейомиомы, экспрессия рецепторов эстрогенов перицитами и эндотелиоцитами может играть важную роль в патогенезе сочетанной патологии.

Тест Краскела-Уоллиса выявил значимые различия между лейомиоматозными узлами различной локализации по уровню экспрессии ЭР-β (N=16,93; p=0,0002). Субмукозные узлы характеризуются наименьшим уровнем экспрессии ЭР-β (медиана показателя позитивности 0,08). Максимальный уровень экспрессии ЭР-β наблюдался в субсерозных узлах (медиана показателя позитивности 0,19). Интрамуральные узлы занимают промежуточное положение по уровню экспрессии ЭР-β (медиана показателя позитивности 0,14). Значимость различий по уровню экспрессии ЭР-β между лейомиоматозными узлами в зависимости от их локализации подтверждена тестом Манна-Уитни. При попарном сравнении уровней экспрессии ЭР-β в субмукозных и интрамуральных, субмукозных и субсерозных, интрамуральных и субсерозных узлов все выявленные различия оказались статистически значимыми (p=0,001; p=0,0006; p=0,0488 соответственно).

Общим ключевым свойством для лейомиомы и аденомиоза является гормонзависимость. Эстрогены преимущественно действуют через два типа эстрогеновых рецепторов: ЭР-α и ЭР-β [7]. ЭР представляют собой лиганд-зависимые регуляторы транскрипции [4]. Эффекты эстрогенов, опосредуемые рецепторами α и β, зависят как от абсолютного содержания изоформ рецепторов в гормонзависимом субстрате, так и от их соотношения. Оба типа ЭР способны связываться с факторами транскрипции в виде гомо- и гетеродимеров. Гомодимер ЭР-α и гетеродимер обладают сходным сродством к ДНК. Сродство гомодимеров ЭР-β к ДНК ниже. Таким образом, ЭР-β может действовать как антагонист ЭР-α [8,3]. ЭР-α – доминантный рецептор эстрогенов во взрослой матке и именно через него реализуется большинство эффектов эстрогенов, а именно стимуляция пролиферации и индукция экспрессии рецептора прогестерона [5].

Рост лейомиомы возможен только при одновременном воздействии эстрадиола и прогестерона. Непосредственно увеличение размеров опухоли связано с воздействием прогестерона через его рецепторы [6]. Эстрогены, действуя через ЭР-α, увеличивают содержание рецепторов прогестерона (ПР) в клетке. Увеличение количества ЭР-β приводит к снижению количества ПР в клетках лейомиомы, что в свою очередь ведет к снижению пролиферативной активности. По данным литературы, более высокие показатели пролиферации характерны для субмукозных узлов, наименьшие – для субсерозных [2]. В доступной литературе не обнаружено данных о различиях экспрессии ЭР-β в узлах лейомиомы в зависимости от локализации. В ходе настоящего исследования выявлен более высокий уровень экспрессии ЭР-β в субсерозных лейомиомах, по сравнению с интрамуральными и субмукозными. Полученные данные, в целом, соотносятся с современными представлениями о функционировании рецепторов половых стероидных гормонов [3].

Выводы: уровень экспрессии ЭР-β максимален в субсерозных узлах лейомиомы. Субмукозные узлы характеризуются наименьшим уровнем экспрессии ЭР-β. Выявление высоких уровней экспрессии ЭР-β в опухолевых узлах, вероятно, может являться благоприятным прогностическим признаком – предиктором более медленного роста. Представляется необходимым проведение дальнейших исследований для определения степени влияния рецепторного статуса лейомиомы на индивидуальный прогноз и выбор оптимального метода терапии.

Литература

1. ГуриевТ.Д., СидороваИ.С., УнанянА.Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза. – М., 2012, 256 с.
2. ЗайратьянцО.В., СидороваИ.С., ЛеваковС.А., ЛевинЕ.М., ОпаленовК.В.Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиом матки. // Архив патологии. - 2005, №3, с. 29-31.
3. BakasPet al. Estrogen receptor a and b in uterine fibroids: a basis for altered estrogen responsiveness// Fertility and Sterility, 2008; Vol. 90, №. 5, p. 1878-1885.
4. Beato M., Klug J. Steroid hormone receptors: an update//Hum Reprod, 2000, Update 6, p. 225–236.
5. Bulun S.E. et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. // Semin Reprod Med., 2010;28, p. 36–43.
6. IchimuraT, et al. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens // Fertility and sterility, 1998, Vol. 70, №. 5, p. 967-971.
7. Matsuzaki S.et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis //Fertility and sterility, 2001, 75, p. 1198–1205.
8. Weihua Z. et al. Estrogen receptor (ER) beta, a modulator of ERalpha in the uterus //Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2000, 97, p. 5936–5941.