

РЕЦЕПТОРЫ К ЭСТРОГЕНАМ И ПРОГЕСТЕРОНУ В ЭНДОМЕТРИИ ЖЕНЩИН ПРИ БЕСПЛОДИИ

В.С. Бессмертная, М.В. Самойлов

Кафедра патологической анатомии лечебного факультета
Российский государственный медицинский университет
Ул. Островитянова, 1, 117997 Москва, Россия

Отделение патологической анатомии ЦКБ РАН
Литовский бульвар, 1а, 117593 Москва, Россия

И.И. Бабиченко

Кафедра патологической анатомии медицинского факультета
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

К.Г. Серебrenникова, М.Г. Мусаева

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
ФППОП ММА им. И.М.Сеченова
Ул. Трубецкая, 8, стр. 2, 119992 Москва, Россия

Исследовали соскобы и биопсии эндометрия 32 женщин с первичным и вторичным бесплодием, проявлениями недостаточности лютеиновой фазы, гиперплазии, полипов эндометрия, хронического эндометрита и 14 практически здоровых женщин. Иммуногистохимическим методом с использованием количественной оценки H-score изучали экспрессию рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Выявлены существенные изменения экспрессии этих рецепторов, что может быть важным как в плане изучения патогенеза бесплодия, так и при подборе схем вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, эндометрий, иммуногистохимия, рецепторы к стероидным гормонам.

Бесплодие представляет важную медицинскую и социальную проблему. По данным ВОЗ, во многих странах (в том числе в России) бесплодными являются почти 15% супружеских пар. В структуре бесплодия около 50% составляет женский фактор. Среди причин бесплодия выделяют трубно-перитонеальный, эндокринные и иммунологические факторы. При наличии каждого из них или их сочетания могут наблюдаться различные патологические проявления со стороны эндометрия. С другой стороны, патология эндометрия (в первую очередь — хронический эндометрит, гиперпластические процессы эндометрия, неполноценность секреторной трансформации эндометрия) сама по себе может приводить к бесплодию.

Полноценность «окна имплантации», открывающегося на 21-24-й дни менструального цикла, во многом обусловлена адекватным морфофункциональным состоя-

нием эндометрия. Более того, гистологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия может быть индикатором готовности к успешной имплантации. Большое значение для успешного оплодотворения имеет рецептивность эндометрия, которая во многом определяется количеством функционально полноценных рецепторов к стероидным гормонам — эстрогенам (ЭР) и прогестерону (ПР). Количество и функционирование рецепторов находятся в тесной связи с гормональным фоном и его колебаниями, как при нормальном цикле, так и в условиях патологии. Показатели рецепции эндометрия к стероидным гормонам во время «окна имплантации» в естественном цикле различаются у разных исследователей. Это, в определенной мере, связано с использованием разных систем количественной оценки. В «окне имплантации» сохраняется достаточно высокий уровень экспрессии ПР, особенно в ядрах стромальных клеток [3; 4; 6; 7; 13; 14].

Состояние рецепторного аппарата эндометрия в условиях вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) исключительно важно. С одной стороны, — это играет существенную роль в плане подбора схемы ВРТ, с другой, нарушения в системе рецепторов сами по себе могут привести к недостаточной восприимчивости эндометрия к экзогенному гормональному воздействию [2; 10; 11; 12; 14].

Целью работы явилось изучение экспрессии ЭР и ПР в эндометрии у женщин с бесплодием, поступивших для лечения ВРТ и подготовки к экстракорпоральному оплодотворению.

Материал и методы.

Исследованы соскобы и биоптаты эндометрия, полученные в период 19-23-й дни менструального цикла у 32 женщин 26-44 лет, не получавших гормонального лечения. Пациентки были разделены на подгруппы с первичным (12) и вторичным (20) бесплодием. В качестве группы сравнения были использованы 14 соскобов, произведенных параллельно с извлечением внутриматочных контрацептивов в те же дни цикла у практически здоровых женщин. В группе сравнения были отобраны только соскобы без каких-либо клинических данных и гистологических проявлений, свидетельствующих о патологии эндометрия. Материал подвергался стандартной проводке на гистопроцессоре и заливке в парафиновые блоки (Leica Microsystems, Германия). Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование рецепторного аппарата проводили иммуногистохимическим методом с использованием мышиных моноклональных антител к эстрогеновым (клон 1D5 «Dako», США) и прогестероновым (клон 1A6 «Dako», США) рецепторам. Для визуализации реакции использовался универсальный пероксидазный набор LSAB+kit («Dako», США). Интенсивность рецепции к эстрогенам и прогестерону в ядрах клеток эпителия желез оценивалась по методу гистологического счета H-score [15] по формуле — $S=1a+2b+3c$, где a — % слабо окрашенных клеток, b — % умеренно окрашенных клеток, c — % сильно окрашенных клеток.

Результаты.

Показатели H-score в группе здоровых женщин практически не отличались от таковых, полученных ранее нами и другими авторами [1; 5].

При гистологическом исследовании соскобов и биоптатов пациенток с бесплодием были обнаружены признаки следующей патологии эндометрия: простая гиперплазия эндометрия без атипии и пролиферативный ановуляторный эндометрий (ГЭ, 8 больных), недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ, 10 больных), хронический эндометрит (ХЭ, 6 больных), железисто-фиброзные полипы эндометрия (8 больных).

Были обнаружены существенные отличия экспрессии ЭР и ПР у больных с бесплодием (табл. 1).

Наибольшими особенностями и достоверными отличиями характеризовались параметры ЭР. Показатель H-score в эпителиальных клетках, как при первичном, так и при вторичном бесплодии, превосходил таковой в норме примерно в 3,5 раза, а в подгруппах с ГЭ и ХЭ был еще выше. Значительно повышенной была экспрессия ЭР и в ядрах стромальных клеток.

Таблица 1

Рецепторы к эстрогенам и прогестерону
в эндометрии женщин с бесплодием в «окне имплантации»,
H-score, M±m. * — показатель статистически достоверно ($p < 0,05$)
отличается от нормы

Показатель	ЭР железы	ЭР строма	ПР железы	ПР строма
Норма	54,36±1,13	91,4±8,6	175±10,1	240,5±13,6
Бесплодие (все)	192,30±8,74*	138,78±10,41*	175,33±11,91	204,19±8,76
1-чное беспло- дие	198,77±12,23*	152,66±22,29*	187,11±20,20	214±19,09
2-чное беспло- дие	189,055±11,76*	131,83±11,10	169,44±14,94	199,28±9,27
ГЭ	203,7±14,44*	155±16,82*	206,1±6,22	173,8±15,50*
НЛФ	198,55±14,30*	146,18±16,15*	187,18±17,74	209,27±12,87
ХЭ	203,67±16,89*	113,83±20,48	203,17±15,13	162,17±15,72*
Полип эндо- метрия	168,13±11,44*	126,5±21,04	116,38±19,91	225,5±8,72

Показатель H-score для ПР в ядрах клеток желез при бесплодии в целом практически не отличался от нормальных параметров «окна имплантации». В то же время экспрессия ПР эпителиальных клеток существенно варьировала в подгруппах с разной патологией эндометрия, что представляется вполне закономерным. По этому показателю, как и по ряду других (табл. 1), наибольшие особенности имел эндометрий с проявлениями железисто-фиброзных полипов и, в меньшей степени — ХЭ. Это можно объяснить тем, что многие (если не все) полипы эндометрия изначально являются очагами, отличающимися неадекватной рецептивностью к стероидным гормонам. При ХЭ рецепторный аппарат закономерно повреждается воспалительным процессом.

Экспрессия ПР в ядрах стромальных клеток эндометрия у пациенток с бесплодием была несколько ниже, чем в норме, а в некоторых подгруппах — статистически достоверно ниже (табл. 1).

Таким образом, если в течение секреторной фазы нормального менструального цикла экспрессия ЭР и ПР синхронно снижается, причем показатели ЭР значительно опережают таковые для ПР, что показано нами и другими авторами [1; 5; 8; 9], то при бесплодии этот скоординированный процесс существенно нарушен. Большая разница параметров ЭР и ПР, характерная именно для средней стадии лютеиновой фазы, отсутствует. Более того — экспрессия ЭР в ядрах эпителиальных клеток эндометрия при бесплодии превосходит показатель H-score для ПР.

Заключение.

Полученные данные свидетельствуют о существенном изменении чувствительности эндометрия к стероидным гормонам, сопровождающем бесплодие. Это касается как абсолютных значений показателей экспрессии рецепторов, так и выраженного дисбаланса в соотношении ЭР и ПР. Такой дисбаланс, а также выраженная экспрессия ЭР в железах и стромальных клетках эндометрия могут лежать в основе развития различных видов бесплодия. С одной стороны, рецептивность эндометрия играет значимую роль в патогенезе бесплодия, а с другой, количественное изучение ЭР и ПР должно стать важным индикатором для подбора адекватных схем ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аишаб М.Х., Владимирцева А.Л., Шелястина Н.Н., Бабиченко И.И. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин в ходе нормального менструального цикла // Вестник РУДН. — 2002. — №1. — С. 54-59.
2. Бесплодный брак: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЕОТА — Медиа, 2006.
3. Евдоченко И.И. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов эндометрия и состояние локального иммунного статуса при эндокринном бесплодии у женщин: Дис... канд. мед. наук. — Томск, 2004.
4. Ковязин В.А. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии женщин: Дис... канд. мед. наук. — М., 2005.
5. Лысенко О.Н., Аишаб М.Х., Стрижова Н.В., Бабиченко И.И. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии // Архив патологии. — 2004. — Т. 66. — № 2. — С. 7-10.
6. Нишанян С.Ю. Диагностика и лечение структурно-функциональных нарушений эндометрия у женщин с бесплодием: Дис... канд. мед. наук. — М., 2004.
7. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М.: Изд-во МГУ, 1981. — 210 с.
8. Самойлов М.В., Серебренникова К.Г., Бессмертная В.С. и др. Экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии пациенток с бесплодием и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий // Материалы 8-го всероссийского научного форума «Мать и дитя» 3-6 октября, 2006 г. — М.: МЕДИ Экспо, 2006.
9. Серебренникова К.Г., Чумакова Н.В., Меяшева В.Ф. и др. Эффективность лечения бесплодия при комплексной подготовке эндометрия к циклам ВРТ // Материалы 8-го всероссийского научного форума «Мать и дитя» 3-6 октября, 2006 г. — М.: МЕДИ Экспо, 2006.
10. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
11. Acosta A.A., Elberger L., Borghi M. et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women // Fertility and Sterility. — 2000. — Vol. 73. — № 4. — P. 788-798.
12. Crum C.P., Lee K.L. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. — Elsevier Saunders, 2006.

13. *Densmore C.L.; Tiller A.A., Gregory R.R. et al.* An improved method for the quantification and recovery of rat uterine nuclear type II [3H]estradiol binding sites immobilized on a glass fiber matrix // *Steroids*. — 1995. — Vol. 60. — № 2. — P. 214-219.

14. *Develioglu O.H., Hsiu Jeng-Gwang, Nikas G. et al.* Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors // *Fertility and Sterility*. — 1999. — Vol. 71. — № 6. — P. 1040-1047.

15. *McClelland R.A., Wilson D., Leake R. et al.* A multicentre study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification // *European Journal of Cancer*. — 1991. — Vol. 27. — № 6. — P. 711-715.

ESTROGENS AND PROGESTERONE RECEPTORS OF THE WOMEN ENDOMETRIUM IN INFERTILITY

V.S. Bessmertnaya, M.V. Samoylov

Department of Pathological Anatomy
Russian State Medical University
Ostrovityanova st., 1, 117997 Moscow, Russia

Department of Pathological Anatomy
Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Litovskiy blv., 1a, 117593 Moscow, Russia

I.I. Babichenko

Department of Pathological Anatomy
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

K.G. Serebrennikova, M.G. Musaeva

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Sechenov's Moscow Medical Academy
Trubetskaya st., 8/2, 119992 Moscow, Russia

32 endometrial biopsies and curettages in primary and secondary infertility, luteal phase defect, hyperplasia, endometrial polyps, chronic endometritis and 14 — in normal cycle were evaluated. Estrogens and progesterone receptors were quantitatively investigated by immunohistochemistry and H-score methods. Remarkable differences may be valuable in infertility pathogenesis investigation on one hand and in assisted reproductive technology plan choice on another hand.

Key words: infertility, endometrium, immunohistochemistry, steroid hormones receptors.