

Иммуногистохимические особенности экспрессии циклооксигеназы-2 при гиперплазии эндометрия без атипии

Н. Е. Горбань^{*B-D}, Т. Д. Задорожная^{A,C,F}, И. Б. Вовк^{A,C,E,F}, В. К. Кондратюк^{C,D,E},
С. Н. Килихевич^{B,C}

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Гиперпластические процессы эндометрия без атипии долгое время являются актуальной проблемой во всем мире, учитывая современные позиции онконастороженности и нарушения репродуктивной функции.

Цель работы – иммуногистохимически изучить степени экспрессии нового биомаркера циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) при различных видах гиперплазии эндометрия без атипии в образцах измененной эндометриальной ткани 30 пациенток репродуктивного возраста (39,47 ± 1,10 года).

Материалы и методы. У 17 больных (56,7 %) определены проявления гиперплазии эндометрия в виде железистой формы, у 11 (36,7 %) – железисто-кистозной формы, по одному случаю (по 3,3 %) – в виде стромальной и кистозно-атрофической форм. Исследование проведено согласно стандартизированному протоколу фирмы-производителя первичных моноклональных антител ЦОГ-2 («Thermo scientific», кроличьи, рабочее разведение 1:50–1:100) с использованием системы визуализации UltraVision Quanto Detection System фирмы «Thermo scientific» в парафиновых срезах. Образцы доокрашивали метиленовым зеленым и фиксировали в канадский бальзам. Использованы методы обзорной светооптической микроскопии (Olympus BX 51, Япония). Отмечали локализацию окрашивания (железа/строма) и степень его выраженности по интенсивности окрашивания («0» – отсутствует; «1» – слабая; «2» – средняя; «3» – выраженная).

Результаты. Установлено наличие экспрессии ЦОГ-2 в стромальном компоненте образцов эндометриальной ткани большинства обследованных пациенток (в 24 случаях, 80,0 %), однако его уровни фиксировали только как слабоположительные. В железистых эндометриальных структурах при наличии гиперплазии эндометрия без атипии уровни экспрессии ЦОГ-2 отличались определенной вариабельностью и зависимостью от структурной локализации. Так, у 16 пациенток (66,7 %) установлена его слабоположительная экспрессия, у 7 обследованных (29,2 %) – средняя интенсивность окрашивания материала. В одном случае (4,1 %) определена выраженная экспрессия ЦОГ-2. В 6 образцах (20,0 %) экспрессия ЦОГ-2 в гиперплазированном эндометрии не установлена. Морфологические признаки хронического эндометрита отмечены в 9 исследованных образцах (30,0 %): лимфоплазмочитарная инфильтрация, нарушения псевдостратификации эпителия желез, лизис отдельных эпителиальных структур желез – и подтверждены иммуногистохимически (положительной экспрессией СД-138 в плазмочитах).

Выводы. Данные исследования могут служить одним из критериев дифференцированного подхода к выбору тактики лечения больных с гиперпролиферативной патологией эндометрия, в том числе в плане профилактики возможной злокачественной трансформации.

Ключевые слова:
гиперплазия эндометрия, циклооксигеназа-2, иммуногистохимия.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 491–498

DOI:
10.14739/2310-1210.2019.4.173346

*E-mail:
ngorban@i.ua

Імуногістохімічні особливості експресії циклооксигенази-2 при гіперплазії ендометрія без атиpii

Н. Є. Горбань, Т. Д. Задорожна, І. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, С. М. Кіліхевич

Тривалий час гіперпластичні процеси ендометрія без атиpii – актуальна проблема в усьому світі з огляду на сучасні позиції онконастороженості та порушення репродуктивної функції.

Мета роботи – імуногістохімічно вивчити ступені експресії нового біомаркера циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) при різних видах гіперплазії ендометрія без атиpii у зразках зміненої ендометриальної тканини 30 пацієнток репродуктивного віку (39,47 ± 1,10 року).

Матеріали та методи. У 17 хворих (56,7 %) визначені прояви гіперплазії ендометрія як залозиста форма, в 11 (36,7 %) – залозисто-кістозна форма, по одному випадку (по 3,3 %) – як стромальна та кистозно-атрофічна форми. Дослідження виконали відповідно до стандартизованого протоколу фірми-виробника первинних моноклональних антитіл ЦОГ-2 («Thermo scientific», кролячі, робоче розведення 1:50–1:100), використовуючи систему візуалізації UltraVision Quanto Detection System фірми «Thermo scientific» у парафінових зрізах. Зразки дозabarвлювали метиленовим зеленим і фіксували в канадський бальзам. Використали методи оглядової світлооптичної мікроскопії (Olympus BX 51, Японія). Визначали локалізацію забарвлення (залоза/строма) та ступінь його вираженості за інтенсивністю забарвлення («0» – відсутня; «1» – слабка; «2» – середня; «3» – виражена).

Результати. Встановили наявність експресії ЦОГ-2 у стромальному компоненті зразків ендометриальної тканини більшості обстежених пацієнток (у 24 випадках, 80,0 %), однак його рівні зафіксовані тільки як слабопозитивні. У залозистих ендометриальних структурах за наявності гіперплазії ендометрія без атиpii рівні експресії ЦОГ-2 відрізнялися певною варіабельністю та залежністю від структурної локалізації. Так, у 16 пацієнток (66,7 %) виявлена його слабопозитивна експресія, в 7 обстежених

Ключові слова:
гіперплазія ендометрія, циклооксигеназа-2, імуногістохімія.

Запорожський медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 491–498

(29,2 %) – середня інтенсивність забарвлення матеріалу. В одному випадку (4,1 %) визначили виражену експресію ЦОГ-2. У 6 зразках (20,0 %) експресію ЦОГ-2 у гіперплазованому ендометрії не встановили. Морфологічні ознаки хронічного ендометриту визначили в 9 зразках (30,0 %): лімфоплазмочитарна інфільтрація, порушення псевдостратифікації епітелію залоз, лізис окремих епітеліальних структур залоз – і підтвердили імуногістохімічно (позитивною експресією CD-138 у плазмочитах).

Висновки. Результати дослідження можуть бути одним із критеріїв диференційованого підходу до вибору тактики лікування хворих із гіперпроліферативною патологією ендометрія, зокрема в аспекті профілактики можливої злоякісної трансформації.

Key words:
endometrial
hyperplasia,
cyclooxygenase-2,
immunohisto-
chemistry.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (4), 491–498

Immunohistochemical features of cyclooxygenase-2 expression in endometrial hyperplasia without atypia

N. Ye. Horban, T. D. Zadorozhna, I. B. Vovk, V. K. Kondratiuk, S. M. Kilikeyevych

Hyperplastic processes of the endometrium without atypia have been an urgent problem for researchers around the world for a long time, given the current position of cancer alertness and violations of reproductive function.

Objective. To study immunohistochemically the expression level of the new biomarker – cyclooxygenase-2 (COX-2) in various types of endometrial hyperplasia without atypia in samples of altered endometrial tissue from 30 patients of reproductive age (39.47 ± 1.1 years).

Materials and methods. Endometrial hyperplasia manifested as glandular in 17 patients (56.7%), glandular-cystic – in 11 (36.7%), stromal and cystic-atrophic forms – in one case for each form (3.3 %). The study was carried out according to the standardized protocol of primary monoclonal antibodies COX-2 manufacturer (Thermo Scientific, rabbit, working dilution 1:50-1:100) using the visualization system “UltraVision Quanto Detection System” of the Thermo Scientific company in paraffin sections. Samples were stained with methylene green and mounted using Canadian balsam. In this work we used the methods of optical light microscopy (Olympus BX 51, Japan) and immunohistochemistry. Localization of staining (gland/stroma) and intensity score were determined by the stain intensity (0 – no staining, 1 – weak, 2 – moderate, 3 – strong).

Results. The presence of COX-2 expression in the stromal component of the endometrial tissue samples was found from the majority of the examined patients (in 24 cases, 80.0%), however, its levels were recorded only as weakly positive. In glandular endometrial structures, in the presence of endometrial hyperplasia without atypia, the levels of COX-2 expression were characterized by some variability and dependence on structural localization. Thus, in 16 patients (66.7 %) its weakly positive expression was revealed, in 7 examined persons (29.2 %) – moderately stained material. Intensive COX-2 expression was determined in one case (4.1%). COX-2 expression in the hyperplastic endometrium was not detected in 6 samples (20.0%). Morphological signs of chronic endometritis were revealed in 9 investigated samples (30.0 %) – lymphoplasmacytic infiltration, altered pseudostratification of glandular epithelium, lysis of individual epithelial gland structures which were confirmed immunohistochemically: positive expression of CD138 in plasma cells.

Conclusions. The study data can serve as one of the criteria for the differential approach to a choice of treatment tactics in patients with a hyperproliferative endometrial pathology including prevention of possible malignant transformation.

На протяжении многих лет актуальной остается проблема возникновения гиперпролиферативных процессов эндометрия как в аспекте нарушений репродукции, так и в связи с наличием онкологического потенциала [1]. Несмотря на использование прогрессивных технологий в диагностике гиперплазий и полипов эндометрия (ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия), известных «золотых стандартов» в верификации этих диагнозов (патогистологическое исследование, иммуногистохимия), важным аспектом остается поиск новых биологических маркеров, позволяющих производить анализ потенциала злокачественности, контролировать эффективность проводимого лечения и прогнозировать возникновение рецидивирования процесса.

Указанные аспекты обуславливают необходимость поиска инновационной технологии, сочетающей не только высокую чувствительность и специфичность, но и возможность широкого применения в практике: нами было принято решение в пользу важнейшего звена в возникновении и развитии воспалительной реакции циклооксигеназы (ЦОГ) – гемсодержащего фермента, связанного с клеточной мембраной, известного как простагландинэндопероксидсинтаза (соответственно классификации

«International Union of Biochemistry and Molecular Biology») и катализирующего реакцию превращения арахидоновой кислоты в простагландин H₂.

Цель работы

Имуногистохимически исследовать степени экспрессии ЦОГ-2 при различных видах гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования

Имуногистохимически изучена степени экспрессии маркера ЦОГ-2 в образцах измененной эндометриальной ткани 30 пациенток репродуктивного возраста (39,47 ± 1,10 года) при различных видах гиперплазии без атипии (использована новая классификация гиперплазии эндометрия, предложенная ВОЗ в 2014 г., согласно которой гиперплазию разделяют на гиперплазию без атипии и гиперплазию с атипией). Исследование проведено согласно стандартизированному протоколу фирмы-производителя первичных моноклональных антител CD-138 («Thermo scientific», мышинные, рабочее разведение 1:10–1:20) и моноклональных антител ЦОГ-2 («Thermo scientific», кроличьи, рабочее разве-

дение 1:50–1:100) с использованием системы визуализации UltraVision Quanto Detection System фирмы «Thermo scientific» в парафиновых срезах. Образцы доокрашивали метиленовым зеленым и фиксировали в канадский бальзам. Использованы методы обзорной светооптической микроскопии (Olympus BX 51, Япония) и иммуногистохимии. Исследование проведено по стандартной методике на депарафинированных срезах. Отмечали локализацию окрашивания (железа/строма). Полученный результат оценивали качественно по интенсивности окрашивания: «0» – отсутствует; «1» – слабая; «2» – средняя; «3» – выраженная. Математическую обработку данных проводили с использованием стандартных процедур с помощью Microsoft Excel.

Результаты

Гистологически у всех пациенток верифицирована гиперпластическая патология эндометриальной ткани

без наличия атипии (критерий включения), согласно последней классификации ВООЗ [2].

У 17 (56,7 %) больных определены проявления гиперплазии эндометрия в виде железистой формы без атипии; 11 (36,7 %) женщин имели заключение о железисто-кистозной форме гиперплазии эндометрия без атипии; по одному случаю (по 3,3 %) верифицированы стромальная и кистозно-атрофическая формы гиперплазии эндометрия без атипии соответственно.

При проведении исследования учитывали морфологические признаки хронического эндометрита, которые отмечали почти у трети пациенток – в 9 (30,0 %) образцах. Отмечены признаки лимфоплазмочитарной инфильтрации, нарушения псевдостратификации эпителия желез, лизиса отдельных эпителиальных структур желез (рис. 1–4), которые были подтверждены иммуногистохимически с помощью положительной экспрессии CD-138 в плазмочитах (рис. 5, 6).

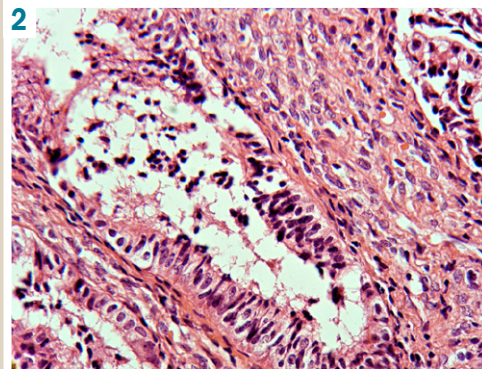
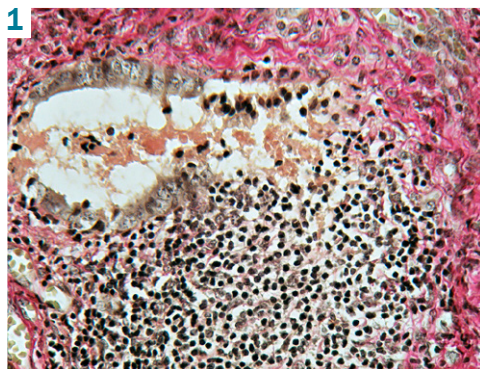


Рис. 1. Железистая гиперплазия эндометрия без атипии на фоне лимфоплазмочитарной инфильтрации. Окрашивание гематоксилин-эозином. Микрофотография. Ув. x200.

Рис. 2. Железистая гиперплазия эндометрия без атипии на фоне нарушения псевдостратификации и десквамации эпителия. Окрашивание гематоксилин-эозином. Микрофотография. Ув. x200.

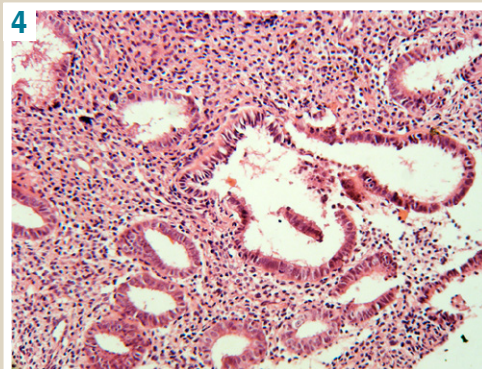
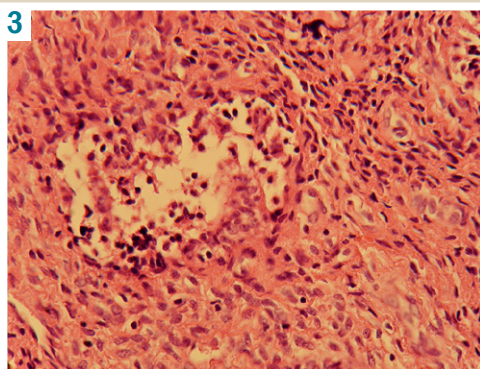


Рис. 3. Железистая гиперплазия эндометрия без атипии на фоне воспалительного процесса. Лизис структурных элементов эпителия желез. Окрашивание по ван Гизону. Микрофотография. Ув. x200.

Рис. 4. Участок железистой гиперплазии эндометрия без атипии с железисто-кистозными структурами на фоне воспалительного процесса. Окрашивание гематоксилин-эозином. Микрофотография. Ув. x100.

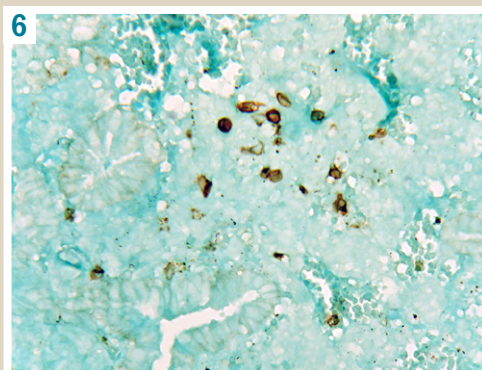
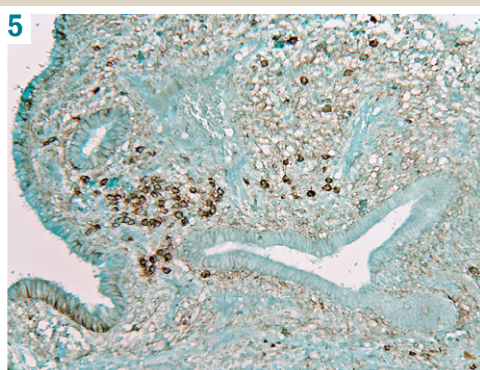


Рис. 5. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия без атипии на фоне воспалительного процесса. Положительная экспрессия CD-138 в плазматических клетках. Микрофотография. Ув. x100.

Рис. 6. Железистая гиперплазия эндометрия без атипии с очагом стромальной гиперплазии на фоне воспалительного процесса. Положительная экспрессия CD-138 в плазматических клетках. Микрофотография. Ув. x200.

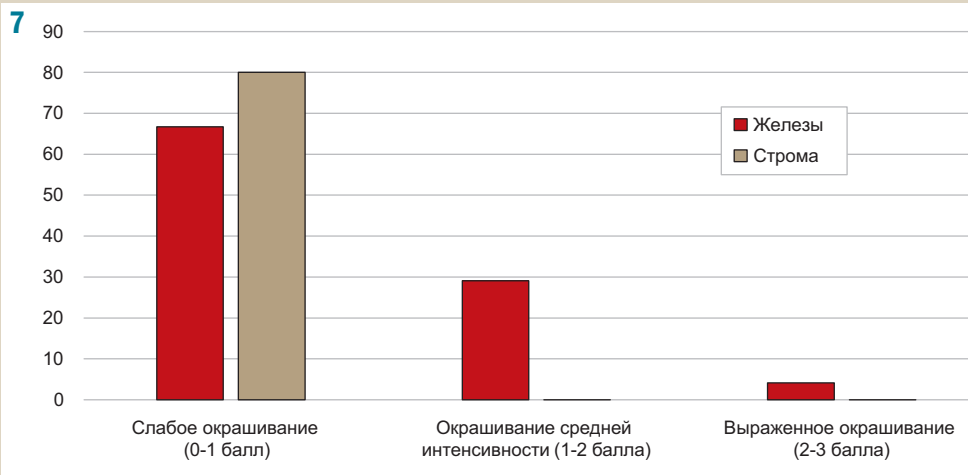


Рис. 7. Степень экспрессии ЦОГ-2 у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии.

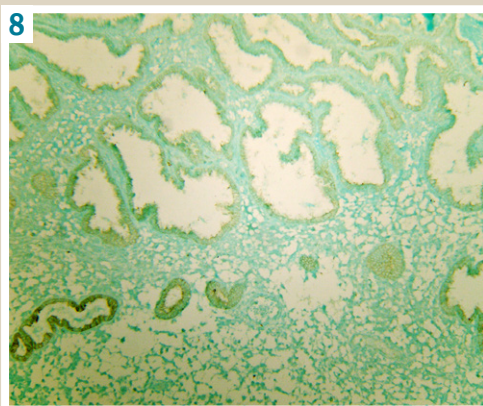


Рис. 8. Железистая гиперплазия эндометрия без атипии. Гетерогенная экспрессия ЦОГ-2 в строме (диффузно 0-1 балла) с микроочагом экспрессии ЦОГ-2 средней степени (2 балла). Микрофотография. Ув. x100.

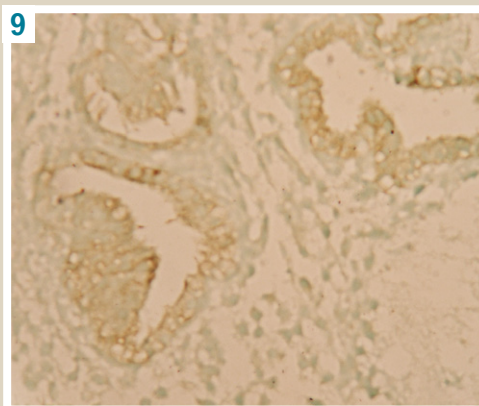


Рис. 9. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия без атипии. Слабо выраженная экспрессия ЦОГ-2 в строме (0-1 балл). Микрофотография. Ув. x200.

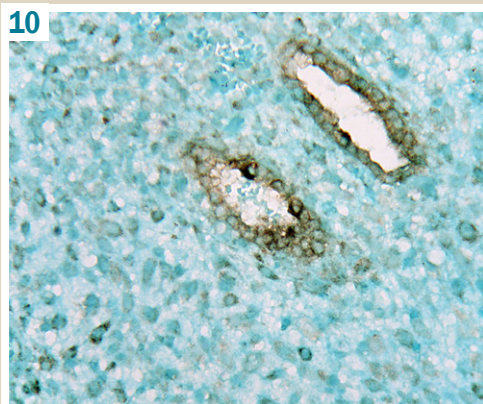


Рис. 10. Стромальная гиперплазия эндометрия без атипии. Очаги с единичными железами экспрессирования ЦОГ-2 (1-2 балла). Микрофотография. Ув. x200.

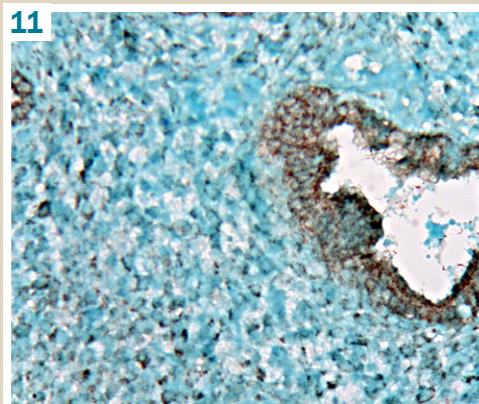


Рис. 11. Стромальная гиперплазия эндометрия без атипии. Экспрессия ЦОГ-2 в железе (1-2 балла). Микрофотография. Ув. x200.

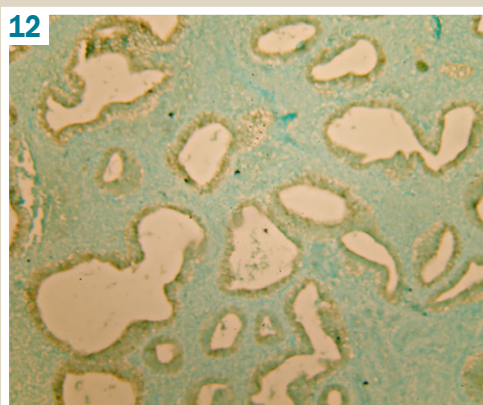


Рис. 12. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия без атипии. Экспрессия ЦОГ-2 в железе (1-2 балла). Микрофотография. Ув. x100.



Рис. 13. Очаг железистой гиперплазии эндометрия без атипии. Экспрессия ЦОГ-2 в железе (2 балла). Микрофотография. Ув. x100.

Анализ исследований экспрессии ЦОГ-2 показал экспрессию моноклональных антител в цитоплазме эпителия желез, а также стромы у большинства пациенток – в 24 (80 %) случаях, однако характеризовался определенной вариабельностью и зависимостью от структурной локализации (рис. 7).

Исходя из полученных результатов, в стромальном компоненте гиперплазированного эндометрия без атипии фиксировали только слабоположительные значения экспрессии ЦОГ-2 (0–1 балл), что может быть отражением его постоянного наличия в минимально значимой степени в измененной эндометриальной ткани у большинства таких пациенток (рис. 8, 9).

Что касается железистых эндометриальных структур, то спектр степеней интенсивности значений ЦОГ-2 в них был разнообразным: у 16 (66,7 %) пациенток его экспрессия определена как слабоположительная (рис. 10), у 7 (29,2 %) обследованных – средняя интенсивность окрашивания материала (рис. 11, 12), в одном случае (4,1 %) – выраженная экспрессия ЦОГ-2 (рис. 13).

У 6 (20,0 %) женщин экспрессия ЦОГ-2 в гиперплазированном эндометрии не обнаружена.

Обсуждение

Биологическая и прогностическая роль предопухолевой патологии, а именно ее пролиферативных форм, заключается в риске возникновения инвазивной карциномы, что требует более агрессивной лечебной стратегии (хирургического лечения или превентивной терапии). Это ставит на повестку дня вопрос о необходимости поиска молекулярно-биологических маркеров, обладающих предикторным и прогностическим значением для широкого круга пациенток с предопухолевыми заболеваниями [3].

Рак эндометрия в структуре женской онкологической заболеваемости занимает лидирующие позиции. За последнее десятилетие отмечен неуклонный рост этого заболевания, а также четко сформировавшаяся тенденция к омоложению патологического процесса. По данным современной научной литературы, проблему рака эндометрия для пациенток репродуктивного возраста нужно рассматривать в ином ключе – и с позиции этиологии и патогенеза, и с позиции лечения, реабилитации и профилактики [4–6].

В подавляющем проценте наблюдений рак эндометрия у молодых – это продолжение проблемы доброкачественной гиперпролиферативной патологии репродуктивной системы, в частности, ее несвоевременная диагностика и неадекватное лечение, без учета генетической и эпигенетической составляющих этиопатогенеза концепции гиперпролиферации и канцерогенеза репродуктивных органов [7].

При наличии детерминированных рисков гиперпролиферации на фоне хронического воспалительного процесса возникает локальное или системное снижение защитных механизмов, которое формирует среду для активации молекулярных провоспалительных факторов, стимуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ и активации циклооксигеназы-2 – главного стимулятора синтеза простагландинов, которые, в свою очередь, стимулируют транскрипцию фактора роста эндотелия

Таблица 1. Сравнительная характеристика свойств ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Циклооксигеназа-1	Циклооксигеназа-2
Непрерывный синтез в организме	В норме клетками не продуцируется
Не требует индукции для синтеза	Продукция стимулируется провоспалительными цитокинами и факторами роста
Может производиться почти всеми клетками организма	Вырабатывается только специфическими клетками
Концентрация ЦОГ-1 в организме стабильна	Начинает продуцироваться после стимуляции; концентрация нарастает вместе с активностью воспаления
Продуцирует простагландины для поддержания нормальных функций организма	Продуцирует простагландины, участвующие в реализации воспалительного ответа

сосудов и его рецепторов, активация у которых наблюдается при всех пролиферативных процессах, в том числе при неопластическом. На этом фоне происходит искажение функционирования анти-апоптотических систем, что создает условия для неконтролируемого клеточного деления [8–10].

В организме человека существует 2 вида этого фермента. ЦОГ-1 является конститутивной – работает практически постоянно и выполняет физиологически важные функции биологического объекта. ЦОГ-2 – многогранна и индуцибельна, начинает функционировать при определенных ситуациях, например, при воспалительном процессе. ЦОГ-2 может быть применена как универсальный маркер воспалительного ответа организма наряду с обнаружением плазматических клеток или иных признаков воспаления. Иностранные авторы приводят убедительные данные об эффективном использовании этого фермента в ситуациях, где помимо результатов развития воспалительного процесса есть высокий онкологический потенциал клеток [11] (табл. 1).

В 2016 г. британские ученые установили, что ЦОГ-2 управляемая выработка простагландина-2 раковыми клетками стимулирует медиаторы воспалительного процесса в опухоли и способствует ее дальнейшему прогрессирующему росту. В то время, как специфическая раковая клетка, имеющая дефицит ЦОГ, изменяет воспалительный профиль на участке опухоли, увеличивая противоопухолевые медиаторы, позволяет запустить процесс иммунозависимого угнетения опухоли и может быть одним из ключевых моментов в перспективных подходах к комплексной терапии опухолевых процессов [12].

Что касается женской репродуктивной сферы, современные онкологи связывают ЦОГ-2 с воспалением и неопластической трансформацией высокодифференцированных клеток молочной железы, где его экспрессия ярко выражена и способствует развитию онкологического процесса [13].

В исследовании эстроген-позитивной линии опухолевых клеток аденокарциномы и инвазивной протоковой карциномы молочной железы идентифицирована связь ряда белков и уровней их экспрессии, ассоциированных с каскадом ЦОГ-2, биосинтезом и катаболизмом простагландина-2 с метастазированием рака молочной железы, что открывает новые молекулярные пути в терапии этого заболевания [14]. Подтверждением возможных стероид-ассоциированных связей изменений ЦОГ-2 в эндометрии также служит работа с культивированием стромальных клеток *in vitro*; обнаружено, что экспрессия ЦОГ-2 модулируется применением эстрадиола [15].

Если говорить о гиперпролиферативных заболеваниях матки, то недавнее американское исследование представило данные об общности генетического единства этиопатогенеза аденомиоза и эндометриоза, заключающееся в схожести аллельного полиморфизма в промоторном участке гена ЦОГ-2, что может быть диагностическим маркером в повышении риска развития этих заболеваний [16].

Обнаружено наличие экспрессии ЦОГ-2 в 72 % случаев эндометриозидных аденокарцином. Установлено, что единственным достоверным фактором, влияющим на снижение и безрецидивную выживаемость больных с эндометриозидной карциномой тела матки, является высокая экспрессия ЦОГ-2 в клетках опухоли [17], некоторые исследователи отметили корреляцию роста опухоли и степени ангиогенеза с наличием высокой степени экспрессии ЦОГ-2 и простагландинов в случаях аденокарциномы эндометрия [18].

Мы установили, что при наличии гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста отмечается экспрессия ЦОГ-2 в 80 % случаев. Однако следует отметить ее вариабельность – в большинстве случаев – как очаговых проявлений клеточной экспрессии в единичных железах до средней степени экспрессии в незначительном количестве наблюдений. Повышенное содержание ЦОГ-2 в гиперплазированном эндометрии можно объяснить в первую очередь экспрессией цитокинов, которые могут инициировать синтез ЦОГ-2, а также влиянием эстрогенов через мРНК на образование ЦОГ-2 [19–21].

Ранняя манифестация неконтролируемого клеточного деления может проявляться в повышении экспрессии ЦОГ-2. Такие пациентки нуждаются в персонализированном обследовании в связи с возможным наличием гиперпролиферативных поражений в других органах-мишенях. Возможность оценки базисных основ индукции клеточного роста, особенно в условиях опухолевой трансформации клеток, – неотъемлемая часть грамотного подхода к управлению и мониторингованию клеточной активности, открывает новые перспективы в профилактике и лечении гиперпролиферативных процессов женской репродуктивной сферы.

Полученные результаты – подтверждение правильности функционального подхода в изучении гиперпластических процессов эндометрия, поскольку это позволяет перейти к патогенетически обоснованному пути в лечении и профилактике подобных изменений, направленных на нормализацию функционального и морфологического состояния эндометрия.

Выводы

1. У женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия без атипии почти в трети (30,0 %) случаев гистологически отмечены признаки хронического эндометрита, что подтверждено иммуногистохимически позитивным CD-138 и является свидетельством участия воспалительного процесса в этиопатогенезе гиперпластических изменений.

2. Важным критерием гиперпластических изменений эндометриальной ткани без атипии является установление топографии экспрессии ЦОГ-2 – слабоположитель-

ная экспрессия (0–1 балл) в стромальном компоненте гиперплазированного эндометрия без атипии у 80 % пациенток. В железистых структурах гиперплазированного эндометрия без атипии отмечен весь спектр интенсивности значений ЦОГ-2: от слабовыраженной степени ее экспрессии (0–1 балл) у большинства пациенток – 66,7 %, средней интенсивности экспрессии – у 29,2 % больных до выраженной экспрессии ЦОГ-2 в одном случае (4,1 %).

3. Данные исследования по изучению молекулярных основ клеточного метаболизма, устанавливаемые иммуногистохимическим методом, могут служить достоверным критерием дифференцированного подхода к выбору тактики лечения больной и прогноза пролиферативной патологии эндометрия, требующего более тщательного наблюдения и активной тактики ведения случая при выраженной экспрессии ЦОГ-2 в эндометриальных клеточных структурах в плане профилактики возможной злокачественной трансформации.

Перспективы дальнейших научных исследований. Продолжаются исследования по сопоставлению гиперплазии эндометрия без атипии с гиперплазией эндометрия с проявлениями атипии для установления роли маркеров малигнизации.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.06.2018

Після доопрацювання / Revised: 02.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.04.2019

Сведения об авторах:

Горбань Н. Е., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения планирования семьи, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

ORCID ID: 0000-0001-8175-6579

Задорожная Т. Д., чл.-корр. НАМН Украины, профессор, д-р мед. наук, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Вовк И. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. отделением планирования семьи, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Кондратюк В. К., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения планирования семьи, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Килихевич С. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Відомості про авторів:

Горбань Н. Є., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Задорожна Т. Д., чл.-корр. НАМН України, професор, д-р мед. наук, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Вовк І. Б., д-р мед. наук, професор, зав. відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Кондратюк В. К., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Киличевич С. М., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Horban N. Ye., MD, PhD, Senior researcher of the Family Planning Department, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, named after academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSc, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Vovk I. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Family Planning Department, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, named after academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Kondratiuk V. K., MD, PhD, DSc, Chief researcher of the Family Planning Department, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, named after academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Kilichevych S. M., MD, PhD, Researcher of the Laboratory of Pathomorphology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, named after academician O. M. Lukianova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Endometrial intraepithelial neoplasia. Committee Opinion / American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG*. 2015. №631. 1272–1278.
- [2] New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias / G. Emons, M. W. Beckmann, D. Schmidt, et al. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015. Vol. 75. Issue 2. P. 135–136. doi: 10.1055/s-0034-1396256
- [3] Высокая И. В., Летягин В. П., Погодина Е. М. Молекулярные особенности предопухоловой патологии молочных желез. *Современная онкология*. 2017. Т. 19. №1. С. 5–8.
- [4] Moore K., Brewer M. A. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017. Vol. 37. P. 435–442.
- [5] Suri V., Arora A. Management of Endometrial Cancer: A Review. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2015. Vol. 10. Issue 4. P. 309–16.
- [6] Janda M., McGrath S., Obermair A. Challenges and controversies in the conservative management of uterine and ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. Vol. 55. 93–108. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.08.004
- [7] The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review / S. Hutt, A. Taylor, P. Ellis et al. *Acta Oncol*. 2019. Vol. 58. Issue 3. P. 342–352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886
- [8] Sunita B. S., Sen A., Suhag V. To evaluate immunoreactivity of cyclooxygenase-2 in cases of endometrial carcinoma and correlate it with expression of p53 and vascular endothelial growth factor. *J Cancer Res Ther*. 2018. Vol. 14. Issue 6. P. 1366–1372. doi: 10.4103/0973-1482.202890
- [9] MicroRNA-101 inhibits angiogenesis via COX-2 in endometrial carcinoma / Y. Liu, H. Li, C. Zhao, et al. *Mol Cell Biochem*. 2018. Vol. 448(1–2). P. 61–69. doi: 10.1007/s11010-018-3313-0
- [10] Clinical significance of COX-2, GLUT-1 and VEGF expressions in endometrial cancer tissues / X. Ma, Y. Hui, L. Lin et al. *Pak J Med Sci*. 2015. Vol. 31. Issue 2. P. 280–284. doi: 10.12669/pjms.312.6604
- [11] Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents / R. G. Kurumbail, A. M. Stevens, J. K. Gierse, et al. *Nature*. 1996. Vol. 384. Issue 6610. P. 644–648. doi: 10.1038/384644a0
- [12] Zelenay S., Reis E., Sousa C. Reducing prostaglandin E2 production to raise cancer immunogenicity. *Oncoimmunology*. 2016. Vol. 5. Issue 5. e1123370. doi: 10.1080/2162402X.2015.1123370
- [13] Cebola I., Peinado M. A. Epigenetic deregulation of the COX pathway in cancer. *Prog Lipid Res*. 2012. Vol. 51. Issue 4. P. 301–13. doi: 10.1016/j.plipres.2012.02.00
- [14] Анализ белков, ассоциированных с экспрессией циклооксигеназы-2 и биосинтезом PGE2 в клетках рака молочной железы с разным

метастатическим потенциалом / В. Е. Шевченко, М. А. Таипов, С. В. Ковалев и др. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012. Т. 3–4. С. 19–28.

- [15] Expression of COX-1 and COX-2 in the endometrium of cyclic, pregnant and in a model of pseudopregnant rats and their regulation by sex steroids / I. St-Louis, M. Singh, K. Brasseur, et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010. Vol. 8. P. 103. doi: 10.1186/1477-7827-8-103
- [16] Wang Y., Qu Y., Song W. Genetic variation in COX-2 -1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 42. Issue 2. P. 168–72.
- [17] Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии / К. М. Пожарийский, В. Л. Винокуров, Г. М. Жаринов и др. *Вопросы онкологии*. 2008. Т. 54. №4. С. 463–469.
- [18] Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma / A. E. Wallace, D. A. Gibson, P. T. Saunders, et al. *J Endocrinol*. 2010. Vol. 206. Issue 2. P. 141–57. doi: 10.1677/JOE-10-0072
- [19] Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients / F. Chishima, S. Hayakawa, K. Sugita et al. *Am. Journ. of reproductive immunology*. 2002. Vol. 48. Issue 1. P. 50–6.
- [20] Станоевич И. Влияние селективного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба на результативность гормональной терапии больных с гиперплазией эндометрия. *Врач*. 2009. №4. С. 47–49.
- [21] Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase 2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium / F. J. Orejuela, L. M. Ramondetta, J. Smith. *Gynecol Oncol*. 2005. Vol. 97. Issue 2. P. 483–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.02.010

References

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists (2015) Endometrial intraepithelial neoplasia. Committee Opinion. *ACOG*, 631, 1272–1278.
- [2] Emons, G., Beckmann, M. W., Schmidt D., & Mallmann, P. (2015) New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75(2), 135–136. doi: 10.1055/s-0034-1396256
- [3] Vysotskaya, I. V., Letyagin, V. P., & Pogodina, E. M. (2017). Молекулярные особенности предопухоловой патологии молочных желез [Molecular characteristics of premalignant breast lesions]. *Sovremennaya Onkologiya*, 19(1), 5–8. [in Russian].
- [4] Moore, K., & Brewer, M. A. (2017). Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 37, 435–442. doi: 10.14694/EDBK_175666
- [5] Suri, V., & Arora, A. (2015). Management of Endometrial Cancer: A Review. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 10(4), 309–16. doi: 10.2174/1574887110666150923115228
- [6] Janda, M., McGrath, S., & Obermair, A. (2018). Challenges and controversies in the conservative management of uterine and ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 55, 93–108. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.08.004
- [7] Hutt, S., Taylor, A., Ellis, P., Michael, A., Butler-Manuel, S., & Chatterjee, J. (2019). The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol*, 58(3), 342–352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886
- [8] Sunita, B. S., Sen, A., & Suhag, V. (2018). To evaluate immunoreactivity of cyclooxygenase-2 in cases of endometrial carcinoma and correlate it with expression of p53 and vascular endothelial growth factor. *J Cancer Res Ther*, 14(6), 1366–1372. doi: 10.4103/0973-1482.202890
- [9] Liu, Y., Li, H., Zhao, C., & Jia, H. (2018). MicroRNA-101 inhibits angiogenesis via COX-2 in endometrial carcinoma. *Mol Cell Biochem*, 448(1–2), 61–69. doi: 10.1007/s11010-018-3313-0
- [10] Ma, X., Hui, Y., Lin, L., Wu, Y., Zhang, X., & Liu, P. (2015). Clinical significance of COX-2, GLUT-1 and VEGF expressions in endometrial cancer tissues. *Pak J Med Sci*, 31(2), 280–284. doi: 10.12669/pjms.312.6604
- [11] Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, J. Y., et al. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610), 644–648. doi: 10.1038/384644a0
- [12] Zelenay, S., Reis, E., & Sousa, C. (2016). Reducing prostaglandin E2 production to raise cancer immunogenicity. *Oncoimmunology*, 5(5), e1123370. doi: 10.1080/2162402X.2015.1123370
- [13] Cebola, I., & Peinado, M. A. (2012). Epigenetic deregulation of the COX pathway in cancer. *Prog Lipid Res*, 51(4), 301–13. doi: 10.1016/j.plipres.2012.02.00
- [14] Шевченко, В. Е., Таипов, М. А., Ковалев, С. В., Арноцкая, Н. Е., Павлова, О. М., Кудрявцев, И. А., & Никифорова, З. Н. (2012). Анализ белков, ассоциированных с экспрессией циклооксигеназы-2 и биосинтезом PGE2 в клетках рака молочной железы с разным метастатическим потенциалом [Analysis of proteins associated with the expression of cyclooxygenase-2 and the biosynthesis of PGE2 in breast cancer cells with different metastatic potential]. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 3–4, 19–28 [in Russian].

- [15] St-Louis, I., Singh, M., Brasseur, K., Leblanc, V., Parent, S., & Asselin, E. (2010). Expression of COX-1 and COX-2 in the endometrium of cyclic, pregnant and in a model of pseudopregnant rats and their regulation by sex steroids. *Reprod Biol Endocrinol*, 8, 103. doi: 10.1186/1477-7827-8-103
- [16] Wang, Y., Qu, Y., & Song, W. (2015). Genetic variation in COX-2-1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.*, 42(2), 168–172.
- [17] Pozharisski, K. M., Vinokurov, V. L., Zharinov, G. M., Boldaryan, N. A., Kuznetsova, M. Ye., Gasparyan, N. A., & Samsonova, Ye. A. (2008). Immunogistokhimicheskie markery v kachestve prognosticheskikh kriteriev v onkoginekologii [Immunohistochemical markers as prognosticators in oncogynecology]. *Voprosy onkologii*, 54(4), 463–469. [in Russian].
- [18] Wallace, A. E., Gibson, D. A., Saunders, P. T., & Jabbour, H. N. (2010). Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol*, 206(2), 141–157. doi: 10.1677/JOE-10-0072
- [19] Chishima, F., Hayakawa, S., Sugita, K., Kinukawa, N., Aleemuz-zaman, S., Nemoto, N. et al. (2002). Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am. Journ. of reproductive immunology*, 48(1), 50–56.
- [20] Stanoevich, I. (2009) Vliyaniye selektivnogo inhibitora ciklooksigenazy-2 celekoksiba na rezul'tativnost' gormonal'noy terapii bol'nykh s giperplaziej e'ndometriya [Effect of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on the effectiveness of normal therapy in patients with endometrial hyperplasia]. *Vrach*, 4, 47–49. [in Russian].
- [21] Orejuela, F. J., Ramondetta, L. M., Smith, J., Brown, J., Lemos, L. B., Li, Y., & Hollier, L. M. (2005). Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase 2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol.*, 97(2), 483–488. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.02.010