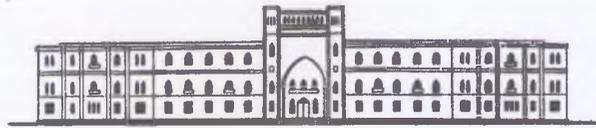


ISSN 2091-5853

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI



**JURNALI**

**NAZARIY  
VA  
KLINIK  
TIBBIYOT**

**4 2017**

**ЖУРНАЛ**

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ  
и КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

активности арабиногалактана, выделенного из Ферулы кухистанской

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

*Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А.* Стеатогепатоз у больных подагрой и пути его коррекции

### НЕЙРОХИРУРГИЯ

*Муродова Д.С., Гафуров Ш.Б., Холиков Н.Х.* Судорожные припадки в динамике развития новообразований головного мозга

### ТРАВМАТОЛОГИЯ

*Шукуров Э.М., Дурсунов А.М.* Применение алендроновой кислоты в терапии множественных переломов нижних конечностей

### ПЕДИАТРИЯ

*Камалов З.С., Арипова Т.У., Алимов А.В., Абдусаломова Д.А.* Клинико-иммунологические особенности острого пиелонефрита у детей

*Камалов З.С., Арипова Т.У., Алимов А.В., Абдусаломова Д.А.* Клинико-иммунологические особенности хронического пиелонефрита у детей

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Исмаилов С.И., Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Алимова Н.У., Гулямова Х.Р., Каюмова Д.Т., Садыкова А.С., Алиева А.В., Тохилова Ф.А.* Опыт использования помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа в Узбекистане

### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

*Ашурова У.А., Каримова Л.А., Тулынина Е.А.* Анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с гестационной гипертензией

*Гафурова Ф.А.* Оценка клинической эффективности менопаузальной гормонотерапии в перименопаузальном периоде

*Асатова М.М., Гафурова Ф.А.* Применение препарата для менопаузальной гормонотерапии с дроспиреноном в лечении климактерических расстройств у женщин

*Шукуров Ф.И.* Иммуногистохимическая характеристика эстрогеновых и прогестероновых рецепторов яичников при бесплодии, обусловленном доброкачественными структурными изменениями яичников

### ГЕМАТОЛОГИЯ

*Махмудова А.Д., Махмудова М.А., Сахарова О.И., Махмудова Д.С., Набиева М.И., Бергер И.В.* Изучение состояния микроэлементов у больных гемофилией, ассоциированной с гематомезенхимальной дисплазией

*Рузиев У.С., Шевченко Л.И., Алимов Т.Р.* Действие нового кровезаменителя на активность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы миокарда при острой смертельной кровопотере

nogalactan, divided from the *Ferula kuhistanica*

### GENERAL DISEASES

51 *Rizamukhamedova M.Z., Nabyeva D.A.* Steohepatosis in patients with gout and ways of its correction

### NEUROSURGERY

55 *Murodova D.S., Gafurov Sh.B., Kholikov N.Kh.* Convulsive seizures in the dynamics of development of neoplasms of the brain

### TRAUMATOLOGY

59 *Shukurov E.M. Dursunov A.M.* The use of alendronic acid in the treatment of multiple fractures of the lower extremities

### PEDIATRICS

65 *Kamalov Z.S., Aripova T.U., Alimov A.V., Abdusalomova D.A.* Clinical and immunological features of acute pyelonephritis in children

68 *Kamalov Z.S., Aripova T.U., Alimov A.V., Abdusalomova D.A.* Clinical and immunological features of chronic pyelonephritis in children

### ENDOCRINOLOGY

71 *Ismailov S.I., Akbarov Z.S., Rakhimova G.N., Alimova N.U., Gulyamova Kh.R., Kayumova D.T., Sadykov A.S., Aliyeva A.V., Tohirova F.A.* The experience of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in Uzbekistan

### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

74 *Ashurova U.A., Karimova L.A., Tulyynina E.A.* Analysis of the course of pregnancy, labor and perinatal outcomes in women with gestational hypertension

77 *Gafurova F.A.* The evaluation of clinical efficacy in the appointment of menopausal hormone therapy in the perimenopausal period

80 *Asatova M.M., Gafurova F.A.* The use of the drug for menopausal hormone therapy with drospirenone in the treatment of climacteric disorders in women

82 *Shukurov F.I.* Immunohistochemical characteristics of estrogen (ER) and progesterone (pr) receptors in ovarian infertility is due to benign structural changes of the ovaries

### HEMATOLOGY

86 *Makhmudova A. D., Makhmudova M. A., Sakharova O. I., Makhmudova D. S., Nabyeva M. I., Berger I.V.* The study of the state of trace elements in patients with hemophilia associated hematomesenchymal dysplasia

89 *Ruziyev U.S., Shevchenko L.I., Alimov T.R.* The effect of a new blood-substitution solution for infusions on the activity of lipid peroxidation and antioxidant system of myocardium in acute mortal blood loss

blind, randomized, placebo-controlled trial // Arch. Gen. Psychiatry. – 2001. – Vol. 58. – P. 529-534.

12. Thornton M.J. The biological actions of estrogens

on skin // Exp. Dermatol. – 2002. – Vol. 11, №6. – P. 487-502.

УДК: 618.11-006.2-089.87

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭСТРОГЕНОВЫХ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЯИЧНИКОВ ПРИ БЕСПЛОДИИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

Шукуров Ф.И.

Ташкентская медицинская академия

### ХУЛОСА

Кузатув остида тухумдонлар хавфсиз структурали ўзгаришлари билан боғлиқ 240 нафар бепушит аёллар бўлди. Иммуногистохимик текширув ёрдамида уларнинг тухумдонларини фолликулаларини девори ва пўстлоқ қисмида эстроген ва прогестерон рецепторлари экспрессияси ўрганиб чиқилди. Изланиш натижаларига кўра бепушитликни келиб чиқишида тухумдонлардаги эстроген ва прогестерон рецепторларидаги иммуногистохимик ўзгаришлар муҳим ўрин тутуши аниқланди.

**Калит сўзлар:** тухумдонлардаги хавфсиз структурали ўзгаришлар, бепушитлик, эстроген ва прогестерон рецепторлари, иммуногистохимик текширув.

Актуальность проблемы диагностики, лечения и профилактики бесплодного брака связана со значительной частотой этой патологии и тенденцией к ее увеличению во всем мире [1,3]. По данным литературы, в современных условиях бесплодными являются от 10 до 20% браков. При этом женское бесплодие встречается в 50-70% случаев [2,4].

Нарушение репродуктивной функции женщин возникает вследствие множества причин. Общая причина бесплодия при доброкачественных структурных изменениях яичников – нарушение фолликулогенеза, и в частности превращение примордиальных фолликулов в доминантные [5,8].

Важным условием ответной реакции зреющего фолликула на гормональную стимуляцию является наличие эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR) и их способность к взаимодействию с гормонами. Конечный результат взаимодействия рецепторов и гормонов – синтез специфических белков, участвующих в регуляции различных репродуктивных процессов [6,7]. Наличие рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в фолликуле и в строме яичника – важный регулятор формирования доминантного фолликула. Поэтому исследование особенностей распределения рецепторов в ткани яич-

### SUMMARY

There were 240 women with infertility under control due to benign structural changes in the ovaries. With the help of immunohistochemical study, expression of estrogen and progesterone receptors in the follicle wall and in the ovary stroma was studied. According to the results of immunohistochemical research, the role of these receptors in the genesis of infertility has been established.

**Key words:** benign structural changes of the ovaries, infertility, receptors for estradiol, progesterone receptors in the ovaries, immunohistochemistry.

ников и непосредственно в стенке фолликулов важно для раскрытия патогенетических механизмов развития бесплодия при доброкачественных структурных изменениях яичников.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка экспрессии рецепторов с эстрадиолом и прогестероном в стенках фолликула и в строме яичника у пациенток с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 270 женщин с бесплодием, обусловленным доброкачественными структурными изменениями яичников, которым была произведена эндохирургические операции в виде частичной резекции яичников, лапароскопической каутеризации яичников и цистэктомии (основная группа). Группу сравнения составили 30 фертильных женщин, которые перенесли резекцию яичников в связи с плановым хирургическим лечением их опухолевидных образований. Возраст женщин основной группы составил 24 (26-30) года, группы сравнения – 26 (28-30) лет ( $p < 0,051$ ).

Экспрессию рецепторов к эстрадиолу и прогес-

терону определяли иммуногистохимическим методом в радиоиммунной лаборатории Республиканского онкологического научного центра МЗ РУз. Материал забирали во время лапароскопической операции. Для иммуногистохимического исследования отбирались участки яичниковой ткани с наличием фолликулярного аппарата. Так как при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) рост фолликулов останавливается на уровне первичных или малых зреющих фолликулов (диаметр 0,5-1,0 см в окружении 8-10 слоев фолликулярного эпителия), то у пациенток обеих групп изучались участки яичниковой ткани, содержащие именно такие фолликулы, и подлежащая к ним строма. Полученный материал объемом 0,5 см<sup>3</sup> помещался в нейтральный формалин, для исследования применялись первичные поликлональные антитела: Rabbit polyclonal Anti-AMH antibody "Abcam”.

При взаимодействии моноклональных антител с рецепторами эстрогена или прогестерона происходило окрашивание. Обнаружение окрашенных клеток считали положительным результатом. В каждом случае подсчитывали процент окрашенных ядер на 100 клеток. Интенсивность и распределение окрашивания оценивали по количеству вступивших в реакцию клеток: от 1 до 10 – слабopоложительная, от 11 до 20 – умеренная, более 20 – выраженная. Результат оценивали в полях зрения с наибольшим скоплением окрашенных клеток. Результат считался отрицательным при отсутствии реакции взаимодействия в препарате. Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica® 6.0/8.0 с использованием общепринятых параметрических и непараметрических статистических методов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин с доброкачественными структурными изменениями яичников в стенках фолликулов экспрессия рецепторов к эстрадиолу была аналогична таковой у пациенток группы сравнения, то есть свободных рецепторов не было, все они были связаны. Прогестероновые рецепторы, напротив, преимущественно (93%) были свободные, в отличие от контроля, в котором они все (100%) были заняты. При этом у 73% пациенток основной группы реакция взаимодействия была умеренной и выраженной. В строме яичников преобладала положительная реакция как для эстрадиола (80%), так и для прогестерона (80%), что в целом совпадало с данными по связыванию рецепторов в группе сравнения (100%). Однако, в отличие от женщин, у которых выраженность реакции оценивалась как слабая в 100%, у больных с фолликулярными кистами яичников она была слабopоложительной лишь у 27%, а у осталь-

ных 53% умеренной и выраженной для эстрадиола, а для прогестерона – соответственно 20 и 60%. То есть при фолликулярных кистах в стенках фолликулов реакция взаимодействия рецепторов к эстрадиолу не нарушена, а к прогестерону по сравнению с контролем инвертирована.

В строме яичников реакция рецептор-антитело как к прогестерону, так и к эстрадиолу в целом была аналогична таковой у женщин, однако распределение экспрессии было существенно изменено. У больных с синдромом поликистозных яичников она была существенно выше, чем у женщин группы сравнения. При иммуногистохимическом исследовании срезов выявлена различная степень экспрессии рецепторов стенки фолликулов и стромы. При исследовании экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в стенке фолликулов в группе сравнения реакция была преимущественно умеренной или выраженной соответственно у 86,7 и 93,3% пациенток.

Таким образом, можно судить о согласованной реакции уровней эстрогена и прогестерона и их рецепторов. В клетках стромы также отмечалась преимущественно выраженная экспрессия рецепторов ER (80%) и PR (73,3%). Слабopоложительной или отрицательной реакции не зарегистрировано. Следовательно, взаимодействие рецепторов ER и PR с моноклональными антителами у женщин группы сравнения оценивали как умеренную или выраженную реакцию в стенке фолликулов и клетках стромы.

Для основной группы была характерна следующая картина: в стенке фолликулов экспрессия рецептора ER была аналогична таковой в группе сравнения, то есть реакция была умеренной или выраженной практически в 82,6% случаев (19 б-х). Экспрессия же рецепторов PR показала абсолютно противоположную реакцию: в 21,7% случаев наблюдалась умеренная, а в 73,9% – слабopоложительная реакция. В строме яичников также имела место положительная реакция рецепторов ER и PR, однако, в отличие от контроля, чаще встречалась умеренная и выраженная: ER – соответственно в 52,2 и 39,1%, PR – в 65,2 и 34,7%. Результаты иммуногистохимического анализа представлены на рис. 1-4.

Таким образом, можно сделать вывод, что для ановуляторного бесплодия на фоне СПКЯ характерны следующие особенности: в стенках фолликула регистрируется умеренная или выраженная экспрессия рецепторов ER и преимущественно слабopо-выраженная экспрессия рецепторов PR. В клетках стромы яичника экспрессия ER и PR у женщин основной и группы сравнения существенных различий не обнаружено.

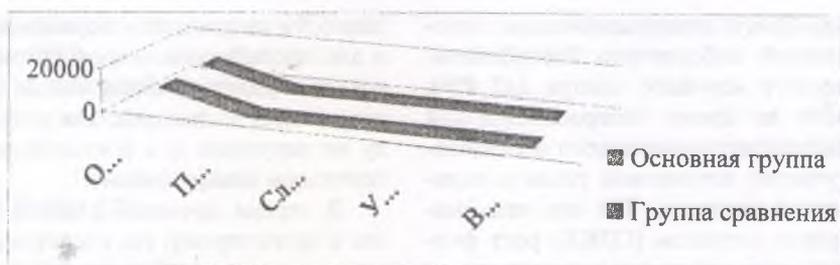


Рис. 1. Экспрессия рецепторов к эстрадиолу в стенке фолликула у обследованных женщин.

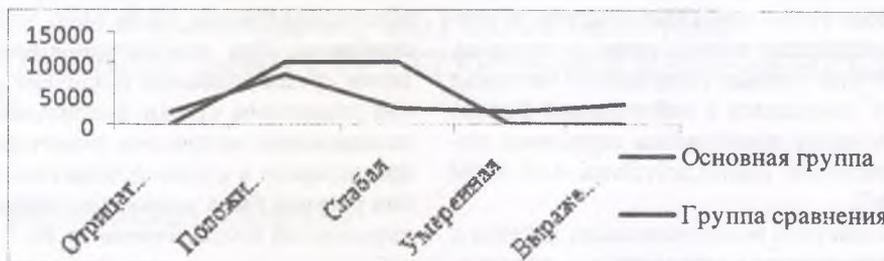


Рис. 2. Экспрессия рецепторов к эстрадиолу в строме яичника у обследованных женщин.

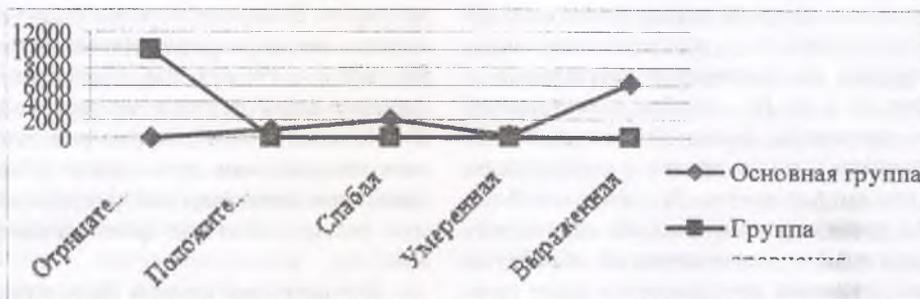


Рис. 3. Экспрессия рецепторов к прогестерону в стенке фолликула яичника у обследованных женщин.

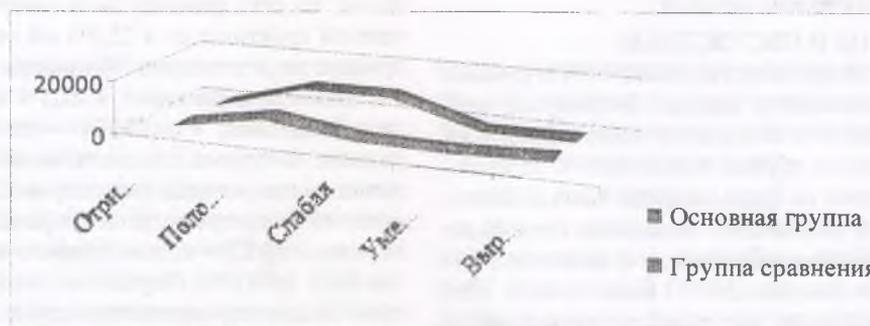


Рис. 4. Экспрессия рецепторов к прогестерону в строме яичника у обследованных женщин.

При доброкачественных структурных изменениях яичников взаимодействие рецепторов с эстрадиолом и прогестероном существенно отличались от таковых в контроле, однако не по всем исследованным позициям. В частности, в стенках фолликулов экспрессия рецепторов к эстрадиолу в норме и при патологии была одинаковой (отрицательной).

В отношении прогестерона рецепция в стенках фолликула была противоположной таковой у фертильных женщин. Если у первых все рецепторы к прогестерону, как и к эстрадиолу, были заняты, то при патологии значительная часть рецепторов была

свободной. То есть, имел место явный переизбыток рецепторов по отношению к прогестерону, вступившему в реакцию взаимодействия.

При СПКЯ в строме яичников существенно нарушается экспрессия к эстрогенам и прогестерону. Если у женщин группы сравнения преобладала слабopоложительная реакция, то при СПКЯ на первое место вышла умеренная и выраженная экспрессия. Наиболее значимые изменения в экспрессии рецепторов при доброкачественных структурных изменениях яичников в стенках фолликула относятся к прогестерону. По отношению к норме она инверти-

руется. Если в норме все рецепторы блокированы эндогенными гормонами, то при доброкачественных структурных изменениях яичников их значительная часть остается свободной, что может быть связано с нарушением диффузии гормонов через клеточные мембраны.

Характер рецепторного взаимодействия эстрогенов и прогестерона в фолликулах и строме яичников может играть существенную роль непосредственно в фолликулогенезе и бесплодии. Выявленная слабовыраженная экспрессия PR может свидетельствовать о прогестероновой недостаточности организма у больных с доброкачественными структурными изменениями яичников. Учитывая полученные данные, пациенткам с нарушением рецептивности в яичниках после эндохирургического лечения проведена коррекция препаратом Утрожестан® в течение 3-х месяцев.

Таким образом, можно полагать, что выявленные в образовании комплексов гормон-рецептор в клетках фолликула и строме яичника изменения являются одной из составляющих факторов нарушения фолликулогенеза при доброкачественных структурных изменениях яичников как причины бесплодия.

#### ВЫВОДЫ:

У женщин экспрессия рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в фолликулах и в строме яичников различна. Если в клетках фолликула все эстрогеновые и прогестероновые рецепторы связаны эндогенными гормонами, то в клетках стромы часть из них остается свободной, то есть потенциально активной, что, вероятно, сопряжено с особенностями метаболических процессов в этих составляющих единого для данных структурных элементов органа.

При доброкачественных структурных изменени-

ях яичников экспрессия рецепторов к эстрадиолу и прогестерону теряет установленную в норме однозначность. Как для реакций в стенках фолликула, так и в строме появляются разные варианты взаимодействия и его выраженности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике // Акуш. и гин. – 2006. – Приложение. – С. 11-17.
2. Бабичев В.Н. и др. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей // Пробл. эндокринологии. – 2009. – №4. – С. 34-36.
3. Иммуногистохимические методы: Руководство/ Пер. с англ.; Под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова. – М., 2011 – 224 с.
4. Линде В.А., Иванов А.В. Фолликулогенез: от примордиальной зародышевой клетки до белого тела (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 2007. – №4. – С. 21-25.
5. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. – М., 2010. – С. 22.
6. Azziz R. High level of androgens is a main feature of polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 80. – P. 323-331.
7. Madhabananda S., Welsch F. Differential expression of estrogen receptor- and estrogen receptor in the rat ovary / Endocrinology. – 2010. – Vol. 140, №2. – P. 963-971.
8. Mertens H.J.M.M. et al. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during menstrual cycle // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 98. – P. 58-65.