



Экспрессия Маркера Bcl-2 При Эндометриозе

1. Жураева Гулбахор Бахшиллаевна

2. Базарова Рухсат Султановна

Received 7th Aug 2022,
Accepted 6th Sep 2022,
Online 12th Oct 2022

¹ кандидат медицинских наук, доцент
кафедры патологической анатомии,
Бухара, Узбекистан
gjuraeva20@gmail.com

² ассистент, Техникум
общественного здравоохранения
Афшона имени Абу Али ибн Сино

Аннотация: В данной статье исследуется степень экспрессии рецептора Bcl-2 как в железистом эпителии, так и в стромальных структурах при эндометриозе яичников. В качестве материала иммуногистохимически исследована ткань яичников 18 пациенток. Иммуногистохимическое исследование эндометриоза яичников выявило различия в экспрессии рецептора Bcl-2. как в железистом эпителии, так и в фиброзной оболочке, которые обнаружили появления желез.

Эндометриоз яичников гистотопографически бывает двух различных степеней, сначала по наружной фиброзной оболочке, затем появлению желез между фиброзной и тека ткани яичника.

При поверхностном эндометриозе наружной фиброзной оболочки яичника маркер Bcl-2 не экспрессируется в железистом эпителии, а часть лимфоцитоплазматических клеток в строме экспрессируется положительно.

При глубоком эндометриозе ткани яичников умеренная или выраженная экспрессия маркера Bcl-2 выявляется в части железистого эпителия, во всех лимфоцитоплазматических клетках стромы.

Ключевые слова: яичник, эндометриоз, иммуногистохимия, рецептор Bcl-2.

Актуальность Эндометриоз – это разрастание желез, подобных эндометриальным железам, вне полости матки. Встречается у 10% женщин репродуктивного возраста и в 35-50% случаев проявляется болями и бесплодием в области малого таза [1-3]. Хотя интерес учёных к процессу эндометриоза высок, механизм его развития и вопросы прогнозирования рецидивов не изучены [2,3,6]. Исследование тканевых биомаркеров важно как с научной, так и с практической точки зрения при определении рецидива эндометриоза. Изучение биомаркеров помогает понять молекулярные механизмы в патогенезе эндометриоза, однако известные на сегодняшний день в литературе данные противоречивы.

Расположенный на хромосоме 18 человека домен Bcl-2, обладающий антиапоптотическими свойствами из 16 белков, является гомологичным белком, замедляющим процесс апоптоза

белка 6. Этот белок с молекулярной массой 22 кДа находится в клеточных и ядерных мембранах, саркоплазме и митохондриальной мембране [2,4,7]. Гиперэкспрессия этого белка останавливает высвобождение ионов кальция и замедляет липоперекисию, останавливая антиоксидантную активность, а также замедляя активность NO-синтетазы. Основная функция Bcl-2 заключается в том, чтобы остановить высвобождение через поры цитохрома S, AIF, ATF, являющихся антиапоптозными молекулами в митохондриях. Bcl-2, напротив, закрывает проводящие поры, прикрепляясь к митохондриальной мембране, прерывает сигналы проапоптоза, и апоптоз не развивается [1, 3, 8].

Цель исследования.

Целью данного исследования было изучение Bcl-2, биологического фактора апоптоза при эндометриозе яичников.

Материалы и методы. Для достижения цели было взято ткани яичника 18 пациенток с диагнозом эндометриоз яичников, средний возраст которых составил $32,5 \pm 4,28$ года, и к 2021 году они были пролечены хирургическим путем в отделении акушерства и гинекологии II клиники Ташкентской медицинской академии. В нашем исследовании мы использовали гистологический и иммуногистохимический методы. После 48 часов заливки фрагментов яичников в 10% формалине их промывали в проточной воде в течение 3-4 часов и гистологически обрабатывали по стандартной методике, готовили серию срезов толщиной 4-5 мкм и предварительно окрашивали гематоксилином и эозин. Иммуногистохимическое исследование гистологических срезов, приготовленных из парафиновых блоков, обработанных Bcl-2 с моноклональными крысинными антителами. Иммуногистохимическую реакцию проводили на иммуногистоштейнере Ventana Ultra. Результаты оценивались следующим образом: отсутствие экспрессии - 0 баллов, слабовыраженная экспрессия - 1 балл, среднее выраженная экспрессия - 2 балла, сильновыраженная экспрессии - 3 балла.

Результаты исследования и обсуждение. Для получения достоверных и дифференцированных результатов исследования первоначально была проведена окраска гематоксилином и эозином для определения гистотопографических данных эндометриоза яичников. Материал по гистологической топографии эндометриоза был разделен на две группы: В группу 1 вошли случаи (10 случаев), возникающие в фиброзной оболочке, близкой к наружной поверхности яичника эндометриоидных желез. Во 2-ю группу вошли случаи (8 случаев), при которых эндометриоидные железы проникали глубоко в кору яичников, даже в роговой слой.

В яичниках 1-й группы установлено, что эндометриоидные железы происходят из призматического эпителия, покрывающего наружную поверхность органа, прорастающего в фиброзную оболочку. Отмечено, что железы не увеличены, округлой и овальной формы, стенки гладкие и гладкие, эпителий призматический. Выявлено, что фиброзная ткань, окружающая эндометриоидные железы, имеет уплотненную, неоформленную структуру, образование недоразвитых гистиоцитарных клеток, в отдельных участках имеются специфичные для воспалительного процесса лимфоидные клетки.

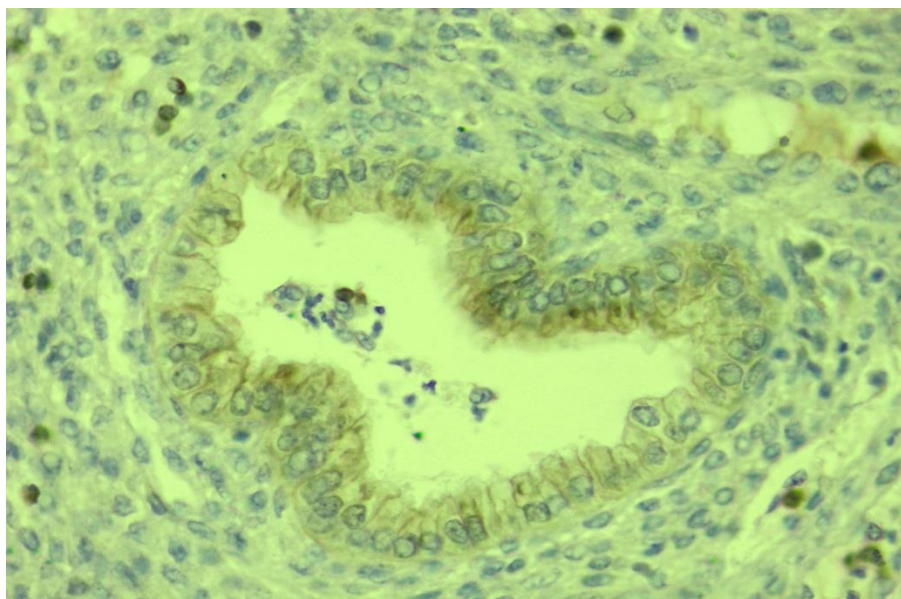


Рис 1. Эндометриоз фиброзной оболочки яичника, маркер Bcl-2 не экспрессируется в железистом эпителии, положительно экспрессируется в некоторых лимфоидных клетках стромы. Окраска: иммуногистохимия. Об: 10x40.

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что при гистотопографически поверхностной 1 форме эндометриоза уровень экспрессии маркера Bcl-2 в эпителии эндометриоидных желез составляет 0 баллов, только в некоторых лимфоидных клетках вокруг железы 2 клетки и 3 балла экспрессии в эпителии эндометриоидных желез. область изображения (рис. 1). Наблюдается, что эпителий эндометриоидной железы имеет призматическую и цилиндрическую форму, ядра расположены в базальной области, только в области наружной цитолеммы цитоплазмы имеется светло-коричневое окрашивание.

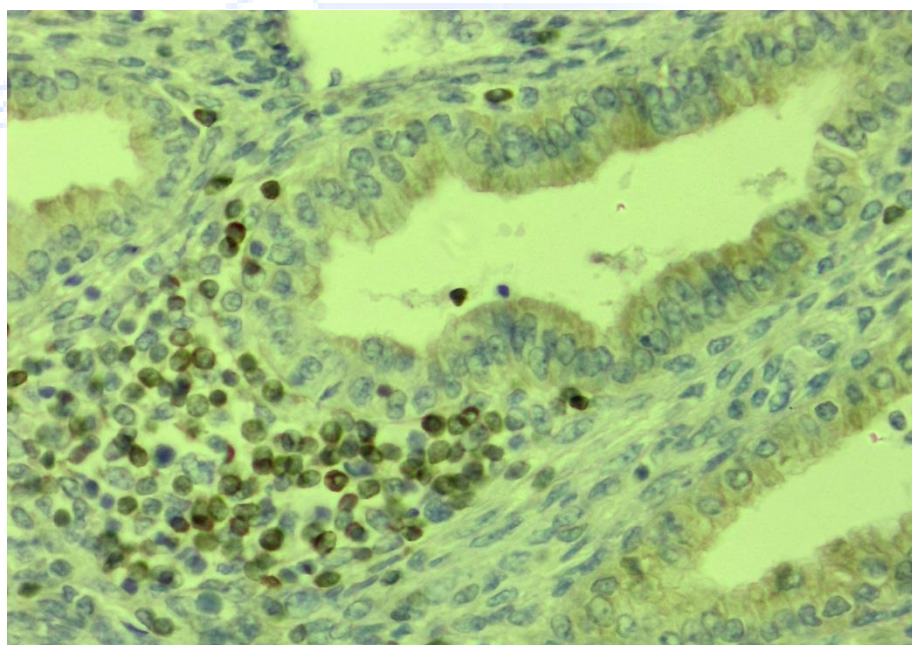


Рис 2. Эндометриоз фиброзной оболочки яичника, маркер Bcl-2 не экспрессируется в железистом эпителии, положительно экспрессируется в лимфоидной инфильтрации стромы. Окр: иммуногистохимия. Размер: 10x40.

В ряде случаев из числа включенных в группу 1 было установлено, что количество эндометриoidных желез в фиброзной оболочке яичника резко увеличивалось, варьировало в размерах и даже появлялись кистозные полости. Установлено, что эпителий эндометриoidных желез имеет цилиндрическую форму и двухрядное строение. В лимфоидных клетках, которые появляются между рядами эпителиальных клеток, маркер Bcl-2 экспрессируется с частотой 2 балла. В цитоплазме некоторых железистых эпителиев маркер Bcl-2 выражен слабо, т. е. в 1 балле. В зоне развития эндометриоза обнаруживается, что соединительнотканная строма между железами относительно разреженная, местами имеется плотная воспалительная лимфоидная инфильтрация. Иммуногистохимически в лимфоидных клетках, содержащих воспалительную инфильтрацию, маркер Bcl-2 экспрессируется практически в одинаковом виде, на уровне 2 и 3 баллов (рис. 2). Сделан вывод, что активация биомаркера антиапоптоза в лимфогистиоцитарных клетках, вовлеченных в воспалительный процесс, имеет место в дополнение к нему при развитии процесса эндометриоза.

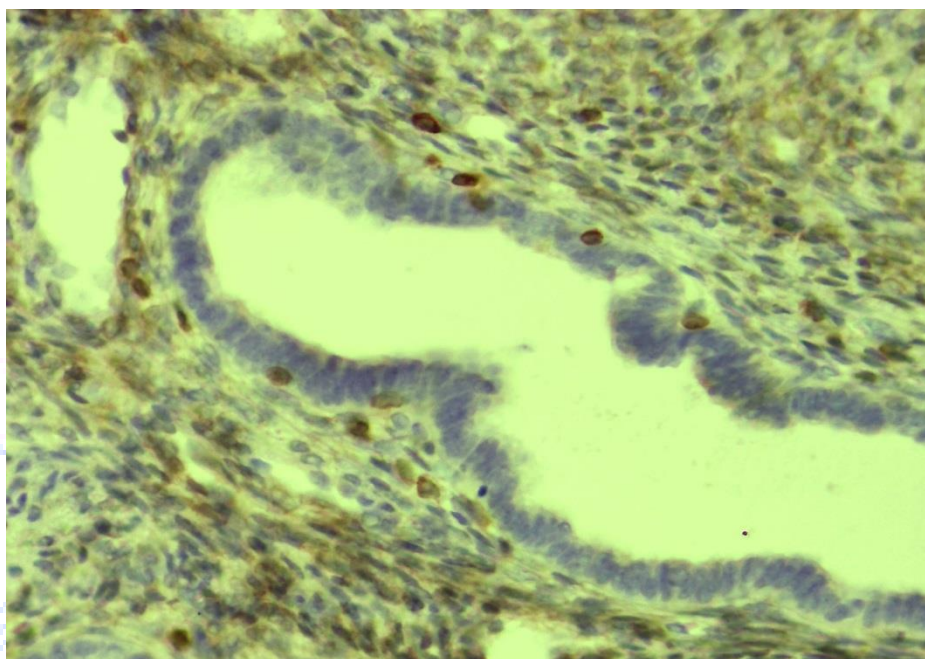


Рис 3. Эндометриоз коры яичника, положительная экспрессия маркера Bcl-2 в лимфогистиоцитарных клетках стромы. Окр: иммуногистохимия. Ок: 10x40.

В процессе эндометриоза, когда железистые клетки проникают вглубь ткани яичника, выявляют, что фиброз и перитонеальная ткань в корковом слое дезорганизованы и сморщены, нарушены как клетки, так и волокнистые структуры. Эндометриoidные железы находятся в состоянии выраженной гиперплазии и метаплазии, имеют различное строение, отмечается увеличение кистозных полостей. При этом типе эндометриоза обнаружена положительная экспрессия маркера Bcl-2 в некоторых клетках железистого эпителия. Однако иммуногистохимические изменения наблюдаются в тканевых структурах интерстициальной стромы яичника, т. е. в незрелых гистиоцитарных клетках и в лимфоидных клетках. Установлено, что маркер Bcl-2 сильно экспрессирован в 2 и 3 баллах при расположении железистых структур в непосредственной близости от лимфогистиоцитарных клеток и относительно низок при экспрессии в лимфогистиоцитарных клетках вдали от железистых структур. (рис. 3).

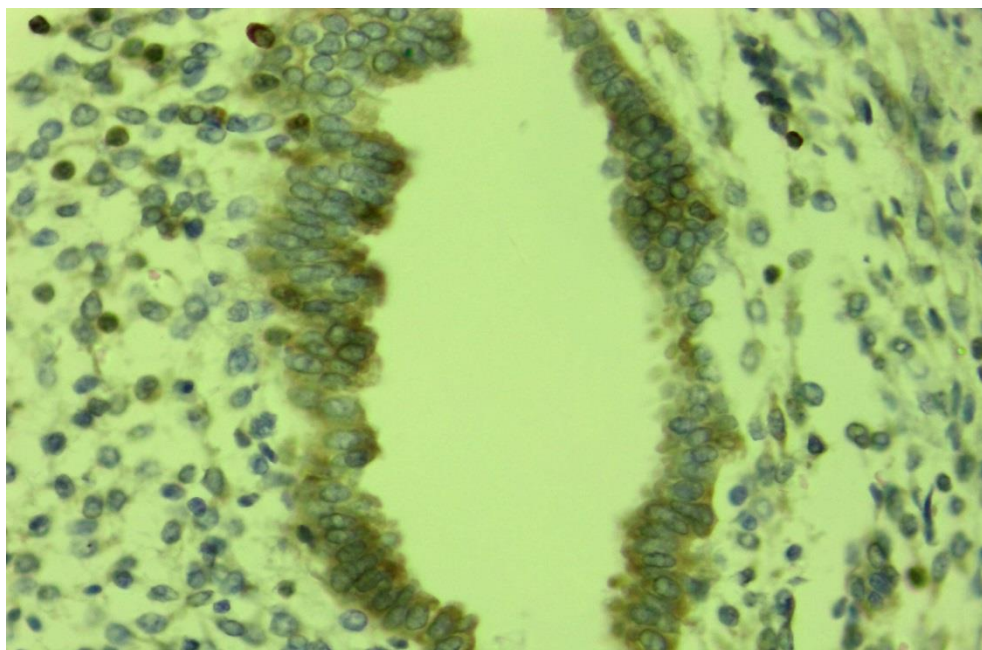


Рис 4. Глубокий эндометриоз яичника, положительная экспрессия маркера Bcl-2 как в железистом эпителии, так и в клетках стромы. Ок: иммуногистохимия. Об: 10x40.

При эндометриозе, проникающем вглубь ткани яичника, обнаруживается, что железистые структуры относительно хаотичны, клетки эпителия также хаотичны, на одних участках однослойные, на других многослойные, ядра располагаются в средней и верхушечной части клетки. Выявлено, что соединительнотканная строма вокруг эндометриoidных желез резко истончена, переходит на несформированный уровень, содержит больше лимфоидных клеток, чем гистиоцитарных.

Иммуногистохимическое исследование показало, что среди эпителия эндометриoidных желез, цитоплазмы большинства клеток, а также в ядрах части эпителия маркер Bcl-2 экспрессируется в среднем на уровне 2 баллов (рис. 4). Маркер Bcl-2 умеренно и сильно экспрессируется в цитоплазме эпителия, особенно в участках эпителия с многослойным строением. Маркер Bcl-2 положительно экспрессируется в цитоплазме гистиоцитарных клеток и лимфоидных клеток, которые менее развиты, чем клетки стромы вокруг желез.

Выводы

1. Эндометриоз яичников гистотопографически бывает двух различных степеней, сначала по наружной фиброзной оболочке, затем по появлению желез между фиброзной и тека тканью коркового слоя.
2. При поверхностном эндометриозе наружной фиброзной оболочки яичника маркер Bcl-2 не экспрессируется в железистом эпителии, а часть лимфогистиоцитарных клеток в строме экспрессируется положительно.
3. При глубоком эндометриозе ткани яичников умеренная или выраженная экспрессия маркера Bcl-2 выявляется в части железистого эпителия, во всех лимфогистиоцитарных клетках стромы.

REFERENCES

1. Аничков Н.М., Печеникова В.А., Костючек Д.Ф. Клинико-морфологические особенности эндометриoidной болезни: аденомиоза, эндометриоза яичников, экстрагенитального эндометриоза.//Архив патологии 2011;4;С.-5-10.

2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб: Нева-Люкс 2002; 452с
3. Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:1154–9.
4. Juraeva G.B. Study of clinical and morfological features of different forms of endometriosis // *Nat. Volatiles @ Essent. Oils.* 2021, Vol 4. – P. 10901–10907.
5. Juraeva G.B., Isroilov R.I. Adenomioz va endometriozi turli shakllarining klinik va morfologik xususiyatlarini organish // - Volume 2021. – Issue 8. – P.605-612.
6. Жураева Г.Б. Патоморфологические изменения миометрия при внутреннем эндометриозе // *Новый день в медицине.* 2022. –1(39) –С.140-145(14.00.00 №22)
7. Israilov R.I., Juraeva G.. Estrogen (ER- α) and progesterone (PR- α) receptors expression in egg endometriosis // *American Journal of Medicine and Medical Sciences.* – 2022.– 12(5) –P.451-454. (14.00.00. №2)
8. Жураева Г.Б. Оптимизация алгоритма патологоанатомической диагностики при эндометриозе яичника с применением иммуногистохимического метода // *Новый день в медицине.* 2022. –1(3) –С.140-145(14.00.00 №22)
9. Жураева Г.Б. Изучение клинко- морфологических особенностей разных форм эндометриоза // *European Scientific Platform.* – 2021, Vol 3. – 50-53стр. ISBN 978-1-63821-669.
10. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Soto E, Pérez C, Ramón O, et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:620–3.
11. Пшеничнюк Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В., Зайцев Н.В. Иммуногистохимические предикторы рецидивирования эндометриозных кист яичников после лапароскопического оперативного лечения. *Архив патологии.* 2018;80(4):14–20.
12. Dmowski WP, Lesniewicz R, Rana N, Pepping P, Noursalehi M. Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril.* 1997;67:238–43.
13. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Soto E, Pérez C, Ramón O, et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:620–3.
14. Storey D.J. et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center // *Cancer.* 2008. Vol. 112, № 10. P. 2211-2220.
15. Rambau P.F. et al. Significant frequency of MSH2 / MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas // *Histopathology.* 2016. Vol. 69, № 2. P. 288-297.
16. Kaspar H.G., Crum C.P. The utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015. Vol. 139, № 1. P. 39-54.

17. Rambau P.F. et al. Morphologic reproducibility, genotyping, and immunohistochemical profiling do not support a category of seromucinous carcinoma of the ovary // *Am.J. Surg. Pathol.* 2017. Vol. 41, № 5. P. 685-695.7.
18. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1759–1769.
19. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248(1–2):94–103.
20. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;60(1):75–79.
21. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996;65(2):299–304.
22. Lin Z, Reierstad S, Huang CC, Bulun SE. Novel estrogen receptor-alpha binding sites and estradiol target genes identified by chromatin immunoprecipitation cloning in breast cancer. *Cancer Res.* 2007;67(10):5017–5024.
23. Matthews J, Wihlén B, Tujague M, Wan J, Ström A, Gustafsson JA. Estrogen receptor (ER) beta modulates ERalpha-mediated transcriptional activation by altering the recruitment of c-Fos and c-Jun to estrogen-responsive promoters. *Mol Endocrinol.* 2006;20(3):534–543.
24. Teh WT, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *J Assist Reprod Genet.* 2016;33: 1419–1430.
25. Sharma A, Kumar P. Understanding implantation window, a crucial phenomenon. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5:2–6.
26. Fox C, Lessey BA. Signaling between embryo and endometrium: Normal implantation. In: *Recurrent Implantation Failure: Etiologies and Clinical Management*, pp1-19, 2018.
27. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: A translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27:497–505.