

**О.В.Дорохова**  
**О.В.Шпонька**

Дніпропетровська державна  
медична академія

**Ключові слова:** рак шийки  
матки, дисплазії шийки мат-  
ки, імуногістохімія, маркер  
проліферації, апоптоз, віруси  
папіломи людини.

*Надійшла:* 28.12.2006

*Прийнята:* 23.02.2007

УДК 618.146-006:616-008.9:577.218-037-07

## **ЭКСПРЕСИЯ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ І ПРОГЕСТЕРОНУ В ЦЕРВІКАЛЬНИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ НЕОПЛАЗІЯХ**

*Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи „Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу та маркерів хіміогормонорезистентності” (№ держреєстрації 0101U001002).*

**Резюме.** У всіх країнах світу рак шийки матки та передракові ураження шийки матки є однією з основних медичних, психологічних та соціальних проблем жінок. Тому в даний час у практичній онкології великого значення набуває аналіз експресії імуногістохімічних маркерів для подальшого обґрунтування раціональної схеми терапії та виявлення груп ризику. Метою нашого дослідження була оцінка рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів при диспластичних та неопластичних процесах шийки матки та їх зв'язок з персистуючою інфекцією, викликаною вірусами папіломи людини високого канцерогенного ризику. Був досліджений операційний і біопсійний матеріал, отриманий від 89 пацієнок, яким була проведена пангістеректомія, конізація шийки матки або кольпоскопічне дослідження з прицільною біопсією тканини шийки матки з ЦІН1, ЦІН2, ЦІН3 та інвазивними раками. Встановлена зворотна залежність між ступенем ушкодження шийки матки та інтенсивністю забарвлення з естрогеновими рецепторами та наявності ВПЛ ВКР. В аденокарциномах позитивна реакція з прогестероновими рецепторами позитивно корелювала зі ступенем гістологічного диференціювання. Очевидно, статеві гормони відіграють важливу роль у процесах онкотрансформації при персистенції ВПЧ інфекції. Можна також припустити, що естроген та прогестерон є кофакторами прогресії диспластичних процесів шийки матки у неопластичні.

**Dorokhova O.V., Shpon'ka O.V. Estrogen and progesterone expression in displastic and neoplastic cervical lesions.**

**Summary.** Cancer and precancerous lesions of cervix uteri are one of the primary medical, psychological and social problems of women worldwide. That is why the analysis of immunohistochemical marker expression is gaining in importance in clinical oncology nowadays in order to substantiate rational treatment regimen and to detect risk groups. Therefore the purpose of this study was to estimate estrogen and progesterone receptor expression in displastic and neoplastic cervical lesions and their relation to persistent oncogenic human papillomavirus infection. Operating and bioptic material from 89 patients after hysterectomy, conization of cervix and colposcopy with biopsy of cervical tissue under visual control was investigated and diagnoses such as CINI, CINII, CINIII, invasive carcinoma were confirmed. Inverse relationships among the degree of cervical lesion, intensity of staining for estrogen receptors, as well as presence of DNA of oncogenic human papillomavirus was determined. Positive staining for progesterone receptors in cervical adenocarcinomas inversely correlates with histological grade of tumors. Apparently, estrogen and progesterone play an important role in oncotransformation process in persistent oncogenic human papillomavirus infection. We can also speculate that estrogen and progesterone are cofactors of progression of displastic cervical lesion in neoplastic ones.

**Key words:** cancer of uterine cervix, cervical intraepithelial dysplasia, immunohistochemistry, estrogen, progesterone, human papillomaviruses.

### **Вступ**

У всіх країнах світу рак шийки матки та передракові ураження шийки матки є однією з основних медичних, психологічних та соціальних проблем жінок. Щороку у світі рак шийки матки діагностується у понад 500 000 жінок, 250 000 з яких помирає. У всьому світі кожні дві хвилини від раку шийки матки помирає одна жінка.

Починаючи з 1997 року, в Україні спостерігається незначне, але постійне зростання рівня захворювання на рак шийки матки, тоді як у розвинутих країнах останні роки спостерігається зворотна тенденція. В Україні уже сьогодні реєструється 19 випадків захворювання на кожні 100 тисяч населення. Причому, понад 20% хворих з вперше виявленими випадками раку шийки матки помирають протягом першого року, оскільки

пухлинний процес діагностується запізно й розраховувати на радикальне лікування вже не приходиться.

Загально визнаним фактом є зв'язок виникнення раку шийки матки з персистенцією вірусів папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛ ВКР), особливо важливими з яких є типи 16 та 18 (Villa L., 1997). На теперішній час вірусом папіломи людини уражено понад 300 мільйонів жінок всього світу. Ці віруси зумовлюють пухлинну трансформацію через дію двох вірусних білків Е6 та Е7 (Young T., Min Z., 2005). У більшості випадків виникнення раку шийки матки можна запобігти. Вважається, що канцерогенез в епітелії шийки матки є етапним процесом і може займати від 2 до 10 років, однак відповідний лікувальний вплив на ранніх стадіях розвитку

цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (ЦН) дозволяє уникнути виникнення інвазивних форм раку. Багаторічний пошук медикаментозних методів лікування також доки не увінчався успіхом, і проблема раку шийки матки залишається однією з найважливіших в онкології.

В даний час у практичній онкології великого значення набуває аналіз експресії імуногістохімічних маркерів, оскільки при цьому істотно підвищується якість інформації, що містить у собі пухлинна тканина і яку неможливо одержати при традиційному гістологічному дослідженні. Визначення імунофенотипу пухлини може розглядатися як підстава для обґрунтування раціональної схеми терапії, або виявлення груп ризику, тобто тих пацієток, що вимагають більш ретельного спостереження в зв'язку з можливістю подальшої прогресії ушкоджень шийки матки (наприклад естроген- та прогестерон-рецепторний статус первинної пухлини молочної залози визнано як один з найбільш важливих прогностичних маркерів клінічного перебігу та пов'язаний із обґрунтуванням адекватної гормональної терапії – у випадках естроген- чи прогестерон- позитивної пухлини).

Хоча традиційно РШМ вважається нечутливим до стероїдів, нещодавні дослідження культури ракових клітин *in vitro* показали, що додавання естрогену підвищує клітинну проліферацію, яка в свою чергу інгібується прогестероном. (Bhattacharya D. et al., 1997). В літературі існує також велика кількість суперечностей, щодо експресії цих маркерів у нормі та при патологічних змінах шийки матки. За результатами різних авторів середній рівень експресії естрогенових рецепторів у клітинах багатошарового плоского епітелію незміненої шийки матки коливається від 13 до 100% (Robertson D. et al., 1993; Keng S. et al., 1994). Щодо прогестеронових рецепторів ці суперечності авторів виявляються ще більше: показники експресії коливаються від 0 до 100% (Masood S. et al., 1993; Coelho F. et al., 2004). Не було знайдено статистично доведеної кореляції між рівнем рецепторів до стероїдних гормонів та фазою менструального циклу, менопаузою, тощо (Keng S. et al., 1994). Існує припущення, що розвиток ВПЛ інфекції залежить від рівня статевих гормонів. Відносно рівня та варіанту експресії рецепторів до естрогену при патологічних змінах шийки матки в деяких дослідженнях було визначено зниження експресії ER при різних ступенях цервікальних інтраепітеліальних неоплазій. Так, наприклад, при ЦН 2 спостерігалось зниження експресії ER, тоді як при ЦН3 і інвазивних раках експресія рецепторів була негативною (Ikuo K. et al., 2006). Ці дані можуть підвищити інтерес до ролі стероїдних гормонів при лікуванні РШМ та підвищення радіочутливості цієї пухлини.

Можливими поясненнями таких різномовностей можна вважати різні підходи до при оцінці експресії цих рецепторів (в епітелії або в стромі), репрезентативність матеріалу шийки матки наявного для імуногістохімічного дослідження, мето-

ди, які використовуються для детекції рецепторів, та різні варіанти оцінки гістохімічного забарвлення. В зв'язку з цим, ми провели дослідження рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів у нормальному епітелії, ЦН та інвазивних раках шийки матки, асоційованих з ВПЛ.

#### Мета дослідження

Визначення рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів при диспластичних та неопластичних процесах шийки матки та їх зв'язок з персистою інфекцією, викликаною вірусами папіломи людини високого канцерогенного ризику.

#### Матеріал та методи

Ретроспективно було досліджено операційний і біопсійний матеріал, отриманий від 89 пацієток, яким була проведена пангістеректомія, конізація шийки матки або кольпоскопічне дослідження з прицільною біопсією тканини шийки матки з ЦН1, ЦН2 і ЦН3, інвазивними раками, які лікувалися на базі Дніпропетровського обласного онкологічного диспансеру, міських клінічних лікарень № 4, 19 м.Дніпропетровська, обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова, поліклініки медичної академії. Середній вік пацієток з ЦН складав 37 (18-65) років, з інвазивними раками 60 (30-70) років.

Весь клініко-анатомічний матеріал був розподілений на 3 групи (табл. 1): 1 група - 54 пацієнтки з ЦН1, ЦН2, ЦН3 у віці від 18 до 65 років (60,6%). Розподіл матеріалу в залежності від ступеня диспластичних трансформацій був наступним: ЦН1 - 15 випадків (23,5%), ЦН2 - 18(20,2%), ЦН3 та рак на місці - 21(16,8%). Матеріал представлено гістологічними препаратами.

Таблиця 1

#### Загальний розподіл клінічного матеріалу

Гістологічний діагноз	n	%
ЦН	54	60.6
• ЦН1	21	23.5
• ЦН2	18	20.2
• ЦН3	15	16.8
Інвазивні раки	29	32.5
• плоскоклітинні раки	22	24.7
▪ з ороговінням	13	14.6
▪ без ороговіння	9	10.1
• аденокарциноми	7	7.8
▪ високодиференційовані	4	4.4
▪ низькодиференційовані	3	3.3
Контрольна група	6	6.7

2 група - 29 пацієток з інвазивними раками шийки матки у віці від 30 до 70 років (32,5%). Розподіл матеріалу, у залежності від форми захворювання, був наступним: плоскоклітинні раки - 22 випадки (24,7%, із них з ороговінням - 13 випадків (14,6%), без ороговіння – 9 (10,1%)), аденокарциноми - 7 ( 7,8%, із них високодиференційовані – 4 (4,4%), низькодиференційовані – 3 (3,3%)). Матеріал представлено гістологічними препаратами.

3 група - 6 пацієток з патологією шийки ма-

тки, яка не була пов'язана з ЦІН або новоутвореннями шийки матки - як контроль (6,7%). Розподіл матеріалу, у залежності від форми захворювання, був наступним: ендocerвіцит - 3, нормальний епітелій шийки матки - 3.

Для проведення морфологічного дослідження операційний і біопсійний матеріал хворих фіксувався в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації і проводки матеріал піддавався ретельному мікроскопічному рутинному дослідженню (фарбування гематоксилином-еозином).

Для імуногістохімічного дослідження зрізи товщиною 4-5 мкм наносилися на предметне скло, попередньо оброблене адгезивною рідиною (poly-L-lysine), слідом за чим депарафінізувалися відповідно до прийнятих стандартів. Для демаскування антигенів (HAR) ми використовували нагрівання на водяній бані в цитратному буфері з рН=6,0 (на протязі 30 хвилин після досягнення температури 98<sup>0</sup>) або обробку в автоклаві (5 хвилин при температурі +121<sup>0</sup>С). Як первинні антитіла використовувалися моноклональні антитіла (антитіла до естрогену (клон 6F11), прогестерону (клон 1A6) фірми Novocastra. Були виконані також контрольні дослідження з метою виключення помилковопозитивних чи помилковонегативних реакцій (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2000).

Подальшу обробку проводили з використанням системи візуалізації LSAB2, EnVision (DAKO) протягом 10 хвилин (з біотинільованими антитілами і стрептавідін-пероксидазним комплексом). Після цього проводили реакцію з хромогеном (DAB (DAKO)), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопу (Leica) протягом від 20 секунд до 3 хвилин. Для адекватної диференціації структури тканин зрізи додатково фарбували гематоксилином Майєра.

З метою контролю специфічності імуногістохімічних реакцій було проведено серію досліджень з використанням гістологічних зрізів тканини матки і шийки матки з захворюваннями, не пов'язаними з диспластичними ушкодженнями. Потім проводився ретельний порівняльний морфологічний аналіз зрізів, пофарбованих рутинними барвниками і за допомогою імуногістохімічних методик.

Для максимального виключення суб'єктивного фактору, дослідження проводили незалежно один від одного два досвідчених патоморфолога, оцінюючи ступінь ЦІН і ступінь диференціювання пухлини, а також визначаючи наявність достатньої кількості матеріалу і його якість для проведення імуногістохімічного дослідження.

Клітини позитивні у відношенні експресії стероїдних рецепторів підраховувалися в 4-6 полях зору. Як позитивну, враховували реакцію у нормальних клітинах епітеліального шару, а також диспластично і неопластично змінених. Крім того експресія стероїдних гормонів оцінювалась і в стромальному компоненті.

При оцінці імуногістохімічного забарвлення позитивна імуногістохімічна реакція з ER та PR антитілами виявлялася коричневим забарвленням

ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Оцінка імуногістохімічної реакції ґрунтувалася на інтенсивності забарвлення і розподілі імунопозитивних клітин відповідно до досліджень інших авторів. Шкала інтенсивності забарвлення: 0 - відсутність експресії; + - слабка експресія; ++ - помірна експресія; та +++ - інтенсивне забарвлення.

Для оцінки ступеня забарвлення використовувався наступна шкала: негативна реакція – коли 0-10% клітин були пофарбовані; позитивна – якщо більш ніж 10% клітин фарбувалися цими антитілами.

Статистичні методи. Індивідуальні значення кількості клітин з експресією естрогенових та прогестеронових рецепторів були записані як середнє арифметичне + стандартне відхилення. Для визначення кореляції між ступенем експресії стероїдних рецепторів і ступенем виразності диспластичних і неопластичних змін шийки матки був використаний Chi-square тест (значення р нижче 0,05 вважалося статистичне достовірним).

Матеріал більшості пацієнток був підданий ПЦР дослідженню на предмет виявлення ВПЛ за стандартною методикою.

### Результати та їх обговорення

#### *Експресія естрогенових рецепторів*

В нашому дослідженні була визначена зворотна залежність між ступенем ушкодження шийки матки та інтенсивністю забарвлення (р=0.05). В нормальній тканині шийки матки базальні клітини були позитивними у відношенні експресії естрогенових рецепторів, без кореляції з фазою менструального циклу. Парабазальні клітини демонстрували позитивну реакцію з естрогеновими рецепторами у фолікулярній фазі (рис.1). Напроти, в лютеїновій фазі парабазальні клітини у більшості випадків були негативними у відношенні експресії естрогенових рецепторів.

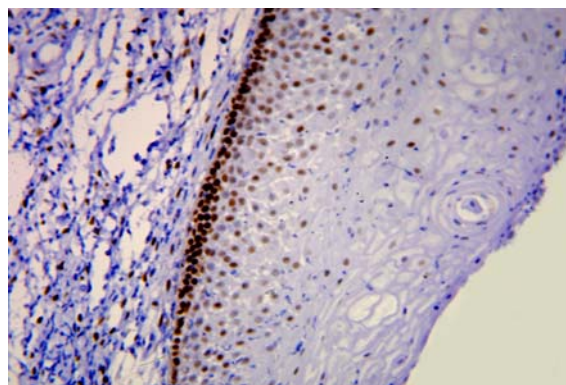


Рис.1. Інтенсивна ядерна реакція з естрогеновими рецепторами в базальному та парабазальному шарах багатощарового плоского епітелію з характерними морфологічними ознаками інфекції, викликані ВПЛ ВКР (койлоцити) у середньому і поверхневому шарах. Імуногістохімічний метод. Додаткове фарбування гематоксилином Майєра.  $\times 400$ .

При ЦІН1 імуногістохімічна реакція з естрогеновими рецепторами була позитивна в 33,3% випадків (рис.2). В більшості ЦІН 2/3 та пухлин з

наявністю 16/18 ВПЛ імуногістохімічна реакція з естрогеновими рецепторами була негативною (рис. 3, 4). Напроти, в декількох випадках, які містили ДНК ВПЛ 31/33/35 типів реакція була слабо позитивна, в той час як сусідній незмінений епітелій в 50% випадків був естроген-позитивним. ВПЛ негативні ЦІН були позитивними до естрогенових рецепторів в 54 %, подібні результати спостерігались і у пацієток с незмінним епітелієм шийки матки.

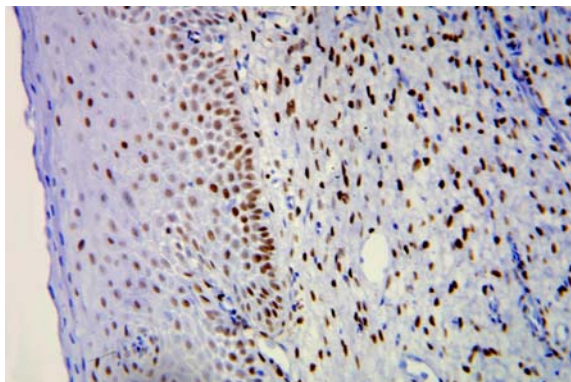


Рис.2. Інтенсивна ядерна реакція з естрогеновими рецепторами як в епітеліальних клітинах, так і у стромі при ЦІН1. Імуногістохімічний метод. Додаткове фарбування гематоксилином Маєра.  $\times 400$ .

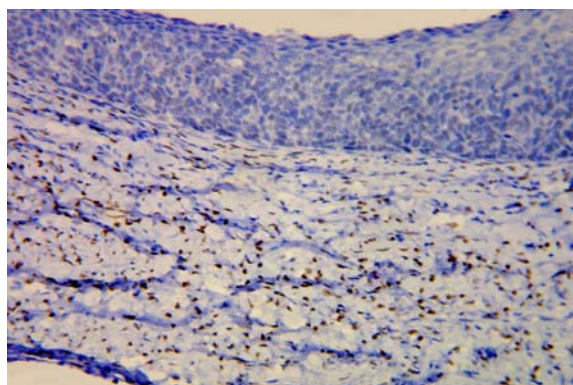


Рис.3. Негативна реакція з естрогеновими рецепторами при ЦІН3 при інтенсивній ядерній реакції стромального компоненту. Імуногістохімічний метод. Додаткове фарбування гематоксилином Маєра.  $\times 400$ .

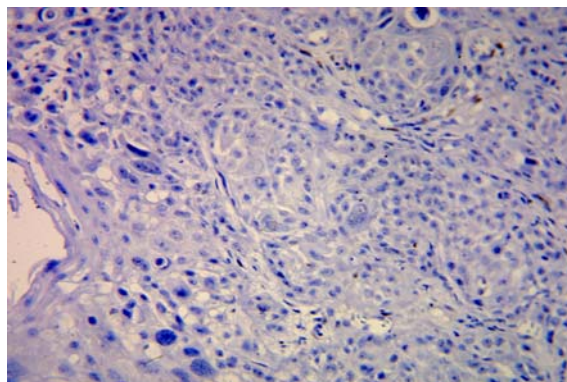


Рис.4. Негативна реакція з естрогеновими рецепторами в плоскоклітинному раці з інвазивним ростом при слабопозитивній ядерній реакції стромального компоненту. Імуногістохімічний метод. Додаткове фарбування гематоксилином Маєра.  $\times 400$ .

Кількість позитивно пофарбованих з естрогеновими рецепторами клітин в стромі було нижче в інвазивних плоскоклітинних раках чим в нормальній тканині шийки матки.

Аденокарциноми шийки матки були позитивними у відношенні естрогенових рецепторів у 2 із 7 пацієтів. Ступінь забарвлення позитивно корелювала з ступенем гістологічного диференціювання.

У таблиці 2 представлені показники експресії естрогенових рецепторів в епітеліальних клітинах у залежності від ступеня диспластичних та неопластичних ушкоджень епітелію шийки матки.

При дослідженні наявності ВПЛ ВКР у пацієток без ушкоджень епітеліального шару шийки матки позитивні результати були отримані тільки в 11,1%, в той час як у пацієток з різними варіантами ЦІН позитивні результати спостерігались у 72,2% випадків. У випадках інвазивних раків цей показник складав 79,3%, негативні дані були отримані у 4,9% випадків і 17,5% спостережень ВПЛ тип не міг бути визначений.

Таблиця 2

Експресія естрогенових рецепторів в епітеліальних клітинах у залежності від ступеня ушкоджень епітелію шийки матки

Гістологічний діагноз	Кількість спостережень	Експресія ЕР			
		<10%		>10%	
		N	%	N	%
Нормальний епітелій	6	0	00.0	6	100.0
ЦІН1	21	14	66.6	7	33.3
ЦІН2	18	14	77.7	4	22.2
ЦІН3	15	12	80.0	3	20.0
Плоскоклітинні раки	22	19	86.3	3	13.6
Аденокарциноми	7	5	71.4	2	28.6
Усього	89	64	71.9	25	28.1

Реакція з естрогеновими рецепторами була негативною практично при всіх ЦІН та інвазивних раках, які були ВПЛ ВКР позитивні. З іншого боку диспластично та неопластично змінені епі-

теліальні клітини шийки матки без наявності ВПЛ ВКР були позитивними у відношенні експресії естрогенових рецепторів в 84,2% випадків (табл.3).

Таблиця 3

Залежність між варіантом експресії естрогенових рецепторів і виявленням ДНК ВПЛВКР при ЦІН та інвазивних раках.

Експресія естрогенових рецепторів	N (%)	ВПЛ ВКР			
		Наявність	%	Відсутність	%
Позитивна	19 (22,8%)	3	15,7	16	84,2
Негативна	64 (77,1%)	59	92,1	5	7,8
Всього	83	62	74,6	21	25,3

#### Експресія прогестеронових рецепторів

В нормальній тканині шийки матки базальні клітини були негативними у відношенні експресії прогестеронових рецепторів. Не було визначено кореляції між експресією стероїдних рецепторів у базальних клітинах нормальної тканини шийки матки та фазою менструального циклу. Парабазальні клітини були негативно пофарбовані з прогестероновими рецепторами у фолікулярній фазі. В лютеїновій фазі парабазальні клітини були позитивними у відношенні експресії прогестеронових рецепторів.

При ЦІН 1 ми спостерігали позитивну реакцію епітелію з прогестероновими рецепторами у 6 випадках (рис.5). При ЦІН 2 та 3 позитивна реакція з прогестероновими рецепторами була визначена у 10 з 32 випадків, тоді як більшість цервікальних інтраепітеліальних неоплазій були негативними щодо експресії прогестеронових рецепторів в епітелії при позитивній реакції стромального компонента (рис.6). При інвазивних плоскоклітинних раках імуногістохімічна реакція спостерігалась у 22,7% випадків (рис.7), без зв'язку с фазою менструального циклу. Кількість позитивно пофарбованих з прогестероновими рецепторами клітин в стромі було нижче в інвазивних плоскоклітинних раках в порівнянні з аналогічними реакціями в нормальній тканині шийки матки.

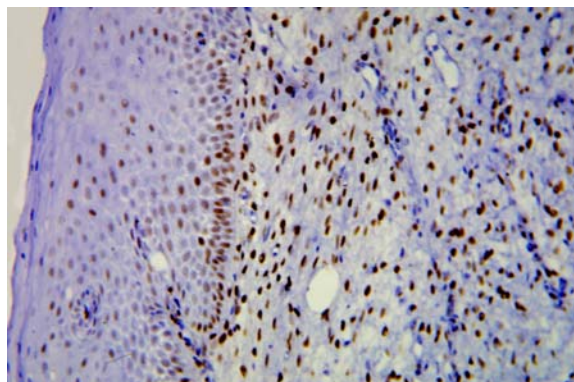


Рис.5. Інтенсивна ядерна реакція з прогестероновими рецепторами як в епітеліальних клітинах так і у стромі при ЦІН1. Імуногістохімічний метод. Додаткове фарбування гематоксилином Маєра.  $\times 400$ .

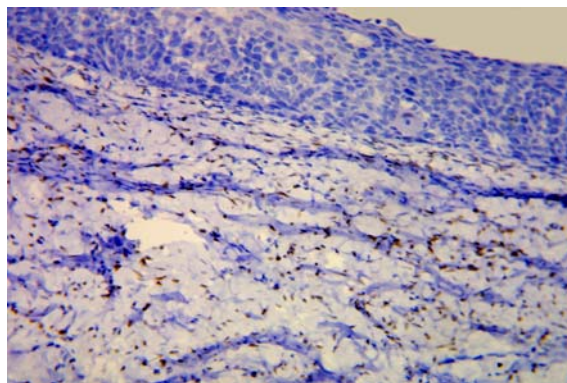


Рис.6. Негативна реакція з прогестероновими рецепторами при ЦІН3 при інтенсивній ядерній реакції стромального компонента. Імуногістохімічний метод. Додаткове фарбування гематоксилином Маєра.  $\times 400$ .

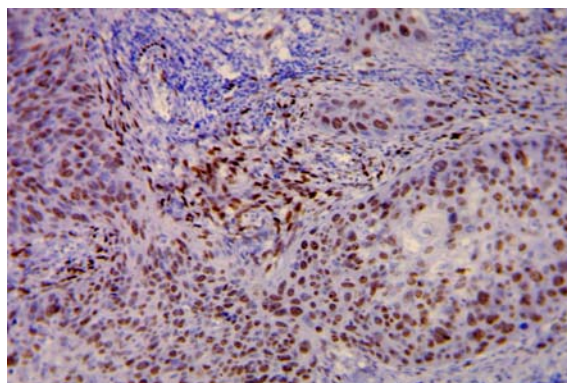


Рис.7. Інтенсивна ядерна реакція з прогестероновими рецепторами в клітинах та стромі при плоскоклітинному раці з інвазивним ростом. Імуногістохімічний метод. Додаткове фарбування гематоксилином Маєра.  $\times 400$ .

Аденокарциноми шийки матки були позитивними у відношенні прогестеронових рецепторів у 3 із 7 випадків. Ступінь забарвлення позитивно корелювала з ступенем гістологічного диференціювання.

У таблиці 4 представлені зведені показники експресії прогестеронових рецепторів епітеліальних клітинах у залежності від ступеня диспластичних та неопластичних ушкоджень епітелію шийки матки.

Таблиця 4

Експресія прогестеронових рецепторів епітеліальних клітинах у залежності від ступеня ушкоджень епітелію шийки матки

Гістологічний діагноз	Кількість спостережень	Експресія ПР			
		<10%		>10%	
		N	%	N	%
Нормальний епітелій	6	0	00.0	6	100.0
ЦН1	21	15	71.4	6	28.5
ЦН2	18	12	66.6	6	33.3
ЦН3	15	11	73.3	4	26.6
Плоскоклітинні раки	22	17	77.2	5	22.7
Аденокарциноми	7	4	57,1	3	42,5
Усього	89	33	32.5	56	29.2

### Висновки

В нашому дослідженні була визначена зворотна залежність між ступенем ушкодження шийки матки та інтенсивністю забарвлення з естрогеновими рецепторами. Реакція з естрогеновими рецепторами була негативна практично при всіх ЦН та інвазивних раках, які були ВПЛ ВКР позитивні.

Диспластично та неопластично змінені епітеліальні клітини шийки матки без наявності ВПЛ ВКР були позитивними у відношенні експресії естрогенових рецепторів у більшості випадків. При ЦН та плоскоклітинних інвазивних раках імуногістохімічна реакція з прогестероновими рецепторами була позитивною в невеликій

кількості випадків, тоді як в аденокарциномах позитивна реакція зустрічалась у 42,5 відсотках випадків з позитивною кореляцією зі ступенем гістологічного диференціювання.

Очевидно, статеві гормони відіграють важливу роль у процесах онкотрансформацій при персистенції ВПЧ інфекції. Можна також припустити, що естроген та прогестерон є кофакторами прогресії диспластичних процесів шийки матки у неопластичні.

**Перспективи подальших розробок** пов'язані з вивченням результатів використання гормонотерапії в комплексному лікуванні раку шийки матки при позитивному статусі пухлин шийки матки до стероїдних гормонів.

### Літературні джерела

Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека.- Казань, 2000.- 288 с.

Estrogen and progesterone receptor, human papillomavirus, and DNA ploidy analysis in invasive carcinoma of the cervix in pregnancy / Robertson D., Paslawski D., Duggan M. et al. // Am. J. of Clinic. Pathol.- 1993.- Vol.100.- P.18-21.

Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia / Coelho F., Prado J., Pereira Sobrinho J. et al. // J. Med. Biol. Res.- 2004.- Vol.37, №1.- P.83-88.

Expression and prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in adenocarcinoma of the uterine cervix. An immunocytochemical study / Masood S., Rhatigan R., Wilkinson E. et al. // Cancer.- 1993.- Vol.72.- P.511-518.

Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and

human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix / Ikuo K., Shingo F., Hirofumi N. et al. // Cancer.- 2006.- Vol.68. №6.- P.1340-1350.

Keng S., Yueng W., Ngan H. Estrogen and progesterone receptors in normal cervix and primary cervical carcinoma // Chinese Medical Journal.- 1994.- Vol.107.- P.648-652.

Oestrogen increases S-phase fraction and oestrogen and progesterone receptors in human cervical cancer in vivo / Bhattacharya D., Redkar A., Mitra I. et al. // British J. of cancer.- 1997.- Vol.75, №4.- P.554-558.

Villa L. Human papillomaviruses and cervical cancer // Advances in Cancer Research.- 1997.- Vol.71.- P.321-341.

Young T., Min Z. Aberrant cell cycle regulation in cervical carcinoma // Yonsei Medical J.- 2005.- Vol.46.- P.597-613.

**Дорохова Е.В., Шпонька Е.В. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в цервикальных интраэпителиальных неоплазиях.**

**Резюме.** Во всем мире рак шейки матки и предраковые процессы шейки матки являются одной из основных медицинских, психологических и социальных проблем женщин. Поэтому в настоящее время в практической онкологии большое значение приобретает анализ экспрессии иммуногистохимических

маркеров для обоснования рациональной схемы терапии и выявления групп риска. Поэтому целью нашего исследования была оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов при диспластических и неопластических процессах шейки матки и их связи с персистирующей инфекцией, вызванной вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска. Был исследован операционный и биопсийный материал, полученный от 89 пациенток, которым была проведена пангистерэктомия, конизация шейки матки или кольпоскопическое исследование с прицельной биопсией ткани шейки матки с ЦИН1, ЦИН2 и ЦИН3, инвазивными раками. Установлена обратная зависимость между степенью поражения шейки матки и интенсивностью окрашивания с рецепторами к эстрогену и наличием ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска. В аденокарциномах позитивная реакция с прогестероновыми рецепторами отрицательно коррелировала со степенью гистологической дифференцировки. Очевидно, половые гормоны играют важную роль в процессах онкотрансформаций при персистенции инфекции, вызванной ВПЧ. Можно также предположить, что эстроген и прогестерон являются кофакторами прогрессии диспластических процессов шейки матки в неопластические.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, дисплазии шейки матки, иммуногистохимия, маркер пролиферации, апоптоз, вирусы папилломы человека