

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.14-006.363-006.55-091

**ДАВЫДОВ**  
Денис Александрович

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙОМИОМ  
ТЕЛА МАТКИ ПРИ СОЧЕТАНИИ С АДЕНОМИОЗОМ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Черствый Евгений Давыдович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Швед Иван Адамович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Крылов Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины государственного учреждения образования «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 2 июня 2017 года в 14:00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; телефон 8(017)272 55 98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А. И. Герасимович

## ВВЕДЕНИЕ

Лейомиома представляет собой доброкачественную опухоль, состоящую из гладкомышечных клеток и переменного количества фиброзной стромы. Аденомиоз является гетеротопией желез и стромы эндометриоидного типа в миометрии с перифокальной гиперплазией гладких миоцитов. Частота встречаемости лейомиом матки достигает 50%, варьируя в зависимости от используемого метода диагностики и возрастной структуры исследуемой группы пациенток. Установлено, что от 15% до 85% лейомиом сочетаются с аденомиозом [Гуриев Т.Д. и др., 2012; Taran F.A. et al., 2010].

Известно, что очаги аденомиоза обладают способностью к синтезу эстрогенов *in situ* [Kitawaki J., 1999]. Ввиду топографической близости лейомиом тела матки и аденомиоза, а также наличия общих звеньев гормональной регуляции представляется возможным опосредованное эстрогенами влияние очагов аденомиоза на морфологию лейомиом в случаях их сочетания. В соответствии с общепринятой концепцией возникновение и рост лейомиом связан с опухолевой трансформацией и пролиферацией периваскулярных клеток (в т. ч. перicyтов). По-видимому, главной точкой приложения гормональных сигналов являются именно периваскулярные зоны.

Лейомиомы тела матки являются ведущей причиной гистерэктомий у пациенток в пременопаузе [Walker C.L. et al., 2005]. Симптомы, обуславливающие обращение за медицинской помощью пациенток репродуктивного возраста с лейомиомами матки, имеются приблизительно в 30% случаев [Parker W.H., 2007; Myers E.R. et al., 2002]. Таким образом, лейомиомы тела матки неоднородны по своим клиническим проявлениям. Резонно предположить, что клиническая гетерогенность лейомиом связана с определенными морфологическими различиями между случаями с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания. Учитывая, что лейомиомы и аденомиоз являются гормонозависимыми патологическими субстратами, предполагаемые морфологические различия, вероятнее всего, связаны с механизмами эндо- и паракринной регуляции лейомиом [Ciarmela P. et al., 2011].

Сочетание лейомиом тела матки и аденомиоза характеризуется более выраженными клиническими проявлениями и менее благоприятным прогнозом в отношении сохранения детородной функции по сравнению с изолированными лейомиомами. Кроме того, сочетанная патология сопряжена с рядом диагностических трудностей (выявление диффузного аденомиоза при наличии большого количества лейомиом) [Гуриев Т.Д. и др., 2012].

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Постановление Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 годы» от 19.04.2010, № 585), раздел 4, пункт 4.3 «Новые репродуктивные технологии, здоровье беременной женщины и плода, матери и ребенка». Работа выполнена в рамках научно-исследовательской темы кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет» «Разработать оптимизированные морфологические технологии биопсийной диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний человека» 2011–2015 гг. (рег. № 20110618; 76.03.49, 76.29.29).

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** установить морфологические особенности лейомиом тела матки, сочетающихся с аденомиозом, по сравнению с изолированными лейомиомами для совершенствования диагностики сочетанной гормонозависимой патологии тела матки, что позволит индивидуализировать тактику ведения пациенток после органосохраняющих миомэктомий.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить потенциальные различия морфологических параметров (клеточной плотности, индекса пролиферативной активности, плотности сосудов микроциркуляторного русла) и показателей экспрессии биомолекулярных маркеров, относящихся к системе гормональной регуляции лейомиом матки и аденомиоза (рецепторов половых гормонов и рецептора эпидермального фактора роста), между сочетающимися с аденомиозом и изолированными лейомиомами.

2. Определить локализацию и рецепторный статус CD34-позитивных эндотелиальных клеток в лейомиоме тела матки. Выявить различия показателей экспрессии CD34 между сочетающимися с аденомиозом и изолированными лейомиомами.

3. Обосновать диагностическую ценность количественных значений морфологических параметров и показателей экспрессии биомолекулярных маркеров в лейомиомах тела матки для применения в диагностике аденомиоза, сочетающегося с лейомиомами тела матки.

**Объект исследования:** проспективный материал гистерэктомий пациенток УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска; медицинские

карты стационарного пациента УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска, биопсийные карты с данными морфологического исследования материала, удаленного в ходе гистерэктомий у пациенток УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска.

**Предмет исследования:** морфологические изменения в ткани лейомиом тела матки, сочетающихся с аденомиозом, по сравнению с изолированными лейомиомами тела матки.

### **Научная новизна**

Выявлены особенности рецепторного статуса лейомиом, сочетающихся с аденомиозом, по сравнению с изолированными лейомиомами. Определены локализация и рецепторный статус CD34-позитивных неэндотелиальных клеток в лейомиоме, обнаружены различия показателя экспрессии данного маркера между сочетающимися с аденомиозом и изолированными лейомиомами. Разработан способ морфологической диагностики сочетающегося с лейомиомой аденомиоза по операционному материалу органосохраняющих миомэктомий, основанный на иммуногистохимическом определении показателей экспрессии рецептора эпидермального фактора роста и CD34 в клетках опухоли.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Лейомиомы тела матки, сочетающиеся с аденомиозом, отличаются от изолированных лейомиом меньшей клеточной плотностью, более высокими показателями экспрессии  $\beta$ -рецептора эстрогенов и рецептора эпидермального фактора роста.

2. CD34-позитивные неэндотелиальные клетки локализованы в ткани лейомиомы вокруг сосудов микроциркуляторного русла и, в отличие от гладкомышечных клеток опухоли, экспрессируют рецептор эпидермального фактора роста, не экспрессируя при этом рецептор прогестерона. Лейомиомы, сочетающиеся с аденомиозом, характеризуются более высоким показателем экспрессии CD34 периваскулярными клетками.

3. Определение показателей экспрессии рецептора эпидермального фактора роста и CD34 при морфологическом исследовании фрагментов лейомиом, удаленных во время органосохраняющих операций, является диагностически значимым для установления наличия сочетающегося с лейомиомой аденомиоза. Чувствительность и специфичность метода составляет 81,21% и 95% соответственно при значении кумулятивного показателя экспрессии рецептора эпидермального фактора роста и CD34  $\geq 2,63$ .

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Постановка проблемы, формулировка цели и задач исследования, выносимых на защиту положений, выполнены совместно с научным руководителем. Автором лично выполнены: анализ научной литературы

и медицинской документации, макроскопическое исследование и вырезка операционного материала, гистологическое описание объектов исследования, морфологическая верификация диагноза, отработка методик иммуногистохимического исследования, двойного иммунофлуоресцентного окрашивания, оценка и статистическая обработка полученных результатов.

По материалам диссертации опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках материалов конференций, где изложены данные предшествующих исследований о роли стволовых клеток в патогенезе лейомиом и аденомиоза [1] – вклад соискателя 100%, дана иммуногистохимическая характеристика экспрессии  $\beta$ -рецепторов эстрогенов в лейомиомах [2, 6] – вклад соискателя 80%, охарактеризованы особенности рецепторного статуса сочетающихся с аденомиозом лейомиом тела матки по сравнению с изолированными лейомиомами [3, 5, 7, 10] – вклад соискателя 85%, а также различия пролиферативной активности и связь показателей экспрессии биомолекулярных маркеров с наличием хромосомных aberrаций в клетках лейомиомы [4, 8, 9] – вклад соискателя 85%. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение «Способ морфологической диагностики сочетанного с лейомиомой аденомиоза» [11] – вклад соискателя 100%.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Положения и материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации 2014» (Минск, 2014), научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2015, 2016), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины», посвященной 25-летию УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, 2015), интерактивной летней школе «Ниша опухолевой клетки» (Interactive Summer School on “Cancer cell niche”) (Стокгольм, Швеция, 2016), Республиканской конференции с международным участием, посвященной 115-летию со дня рождения академика Д.М. Голуба (Минск, 2016), 3-м Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием «Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека» (Витебск, 2016).

Сведения, подтверждающие использование результатов диссертационного исследования, содержатся в 8 актах о внедрении результатов НИР в практическое здравоохранение (УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска) и в образовательный процесс (УО «Белорусский государственный медицинский университет»).

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано: 5 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (2,5 авторского листа), из них без соавторов – 1, 5 статей в сборниках материалов конференций и съездов (1,1 авторского листа). Общий объем публикаций 3,6 авторского листа. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации изложен на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, списка использованной литературы, включающего 8 русскоязычных и 197 иностранных источников, и списка публикаций соискателя по теме диссертации, включающего 11 печатных работ. Работа содержит 13 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками, составляющими 1/4 объема диссертации.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

Исследование проведено на проспективном материале операционных биопсий (гистерэктомий), выполненных в УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска с сентября 2012 года по ноябрь 2015 года. Всего в исследование были включены 50 случаев, в которых пациенткам была выполнена гистерэктомия в связи с лейомиомой тела матки или лейомиомой в сочетании с аденомиозом. На основании результатов морфологического исследования фрагментов миометрия вне узлов все случаи были разделены на 2 группы: Лм + Ам – 26 случаев сочетания лейомиомы и диффузного аденомиоза (медиана возраста 50,5 [47; 53]), Лм – 24 случая изолированной лейомиомы тела матки (медиана возраста 48 [42; 52]). Значимые различия между исследованными группами по возрасту ( $U = 128,5$ ;  $p = 0,165$ ) и фазе менструального цикла на момент операции отсутствовали.

### **Дизайн исследования**

Проспективное одномоментное аналитическое сравнительное (случай-контроль) исследование.

### **Вырезка материала, макроскопическое исследование**

Для морфологической верификации аденомиоза из задней и передней стенок матки параллельно сагиттальной плоскости вне узлов лейомиомы вырезали не менее 3-х фрагментов ткани, включающих всю толщину стенки (от эндометрия до серозы).

Количество вырезанных из каждого узла фрагментов зависело от размера опухоли, но составляло не менее 2-х. Обязательным условием была вырезка фрагментов узлов, включающих границу с окружающим миометрием.

### **Гистологическое и иммуногистохимическое исследование**

Фиксация фрагментов ткани осуществлялась в 10% нейтральном формалине. После проводки в батарее спиртов восходящей концентрации, фрагменты ткани заключали в парафин. С парафиновых блоков при помощи микротомы изготавливались срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Окрашенные гематоксилином и эозином срезы использовали для гистологической верификации сочетанного аденомиоза с целью последующего разделения случаев на 2 исследуемые группы.

Оценка морфологических параметров выполнялась с использованием световых оптических микроскопов Leica DM2500 и Leica DM5000B (двойная иммунофлуоресценция) с цифровой камерой DFC420C.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) проведено с применением антител к  $\alpha$ -рецептору эстрогенов (ER- $\alpha$ ),  $\beta$ -рецептору эстрогенов (ER- $\beta$ ), рецептору прогестерона (PR), Ki-67, рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), CD34, CD31. Перед выполнением ИГХИ предварительно проводили отработку методики окрашивания с подбором оптимального режима демаскировки антигенов, разведения первичных антител, экспозиции хромогена.

В ходе первичного скрининга гистологических препаратов узлов лейомиом, окрашенных гематоксилином и эозином, для иммуногистохимического исследования были отобраны фрагменты 115 опухолей. Таким образом, общий объем ИГХИ составил 690 исследований.

### **Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание**

Начальные этапы процесса изготовления препаратов идентичны таковым для иммуногистохимического исследования за исключением отсутствия этапа блокирования пероксидазной активности. Инкубация с коктейлем из первичных антител к CD34 и EGFR, PR и EGFR проводилась в холодильной камере в течение 18 ч при температуре +4°C. Визуализация реакции осуществлялась с помощью вторичных гусиных антител, конъюгированных с соответствующими флуорохромами AlexaFluor® Life Technologies (США) в разведении 1 : 200. Ядра докрашивали DAPI, Sigma-Aldrich (США).

### **Оценка микроскопических параметров и результатов иммуногистохимической реакции**

При оценке клеточной плотности (КП), индекса пролиферативной активности (ИПА) и плотности сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) использована программа Digimizer 4.5.2 (MedCalc Software).



Для оценки показателей экспрессии (ПЭ) ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , PR, EGFR и CD34 использовали программу Aperio ImageScope v12.1.0.5029. Алгоритм Positive pixel count 9.1 данной программы позволяет получить количественные данные об интенсивности и распространенности экспрессии в анализируемом изображении. ПЭ в настоящем исследовании определен как отношение пикселей, имеющих позитивное окрашивание, к суммарному количеству пикселей, составляющих изображение, выраженное в процентах.

### **Цитогенетическое исследование**

Для проведения цитогенетического исследования фрагменты ткани лейомиом вырезали непосредственно после извлечения удаленной матки во время хирургического вмешательства при помощи стерильного инструмента, помещали в стерильную среду и транспортировали в цитогенетическую лабораторию ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Посадка материала, культивирование, изготовление препаратов осуществлялось по модифицированной методике, описанной в инструкции по применению МЗ РБ 153-1113 от 06.06.2014. Цитогенетическое исследование было выполнено в 10 случаях. В каждом исследованном случае оценивалось по 20 метафазных пластинок.

### **Статистическая обработка полученных данных**

Для статистической обработки полученных данных использованы программы Statistica 10.0. и MedCalc 13.0.6.0. Характер распределения непрерывных переменных оценивался при помощи теста Шапиро–Уилка. Значения оцениваемых параметров, распределение которых не соответствовало нормальному, приведены в виде «медиана (Me) [25%-ный перцентиль; 75%-ный перцентиль]». В таблицах также приведен 95%-ный доверительный интервал для медианы. Категориальные переменные представлены в виде «% (n случаев с наличием признака/N)». Для сравнения категориальных переменных использовали  $\chi^2$ -тест, для сравнения непрерывных переменных между 2 исследованными группами – тест Манна–Уитни. Для внутригрупповых сравнений (3 значения категории внутри группы) использовали тест Краскела–Уоллиса. Для оценки диагностической ценности ПЭ биомолекулярных маркеров, значимо различавшихся между исследованными группами, использовали ROC-анализ. Для построения ROC-кривой, учитывающей одновременно две независимые переменные, необходимо было определить степень влияния каждой переменной на исход. С этой целью использован метод бинарной логистической регрессии. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В большинстве исследованных случаев у пациенток имели место множественные лейомиомы. В группе Лм+Ам одиночные лейомиомы наблюдались в 15,4% (4/26) случаев, в то время как в группе Лм – в 20,8% (5/24) случаев. Различия между группами по частоте встречаемости одиночных/множественных лейомиом статистически не значимы ( $\chi^2 = 0,018$ ;  $p = 0,895$ ). В обеих группах интрамуральные узлы (ИМУ) лейомиомы были выявлены в 94% (47/50) случаев. Все 3 случая, в которых ИМУ не определялись, принадлежали группе Лм. Субмукозные узлы (СМУ) имели место в 38,5% (10/26) и 50% (12/24) случаев в группах Лм+Ам и Лм соответственно. Субсерозные узлы (ССУ) определялись в 30,8% (8/26) и 50% (12/24) в группах Лм+Ам и Лм соответственно. Все вышеупомянутые различия локализации узлов статистически не значимы ( $\chi^2 = 1,596$ ,  $p = 0,206$ ;  $\chi^2 = 0,287$ ,  $p = 0,592$ ;  $\chi^2 = 1,205$ ,  $p = 0,272$  для сравнения групп по наличию интрамуральных, субмукозных и субсерозных лейомиом соответственно).

Максимальный размер наиболее крупного опухолевого узла в группах Лм+Ам и Лм составлял 4,0 [1,9–5,6] и 4,5 [2,9–5,5] соответственно. Однако данное различие не было статистически значимым ( $U = 233,0$ ;  $p = 0,369$ ).

Толщина миометрия в группах Лм+Ам и Лм составила 3,0 [2,0–3,5] и 2,2 [2,0–2,5] соответственно. Данное различие было статистически значимым ( $U = 176,5$ ;  $p = 0,022$ ) и, по-видимому, связано с лейомиоматозной гиперплазией, наблюдающейся по периферии очагов аденомиоза. Полученный результат согласуется с данными Cherng-Jye Jeng et al., 2007, которые определяли толщину миометрия посредством УЗИ и сопоставляли количественные значения с наличием аденомиоза, подтвержденного морфологическим исследованием биопсий миометрия. Большая толщина миометрия (>2,5 см) коррелировала с наличием у пациенток аденомиоза [Cherng-Jye Jeng et al., 2007].

Клеточная плотность лейомиом в исследованных группах была сопоставима при несколько меньшем значении в группе Лм+Ам (таблица 1).

Таблица 1. – Клеточная плотность узлов лейомиомы в группах Лм+Ам и Лм, клеток/1 поле зрения

Локализация узлов	Группа					
	Лм+Ам			Лм		
	Me	95% ДИ	25–75%	Me	95% ДИ	25–75%
Без учета локализации	416	405–430	355–497	450	428–464	398–507
СМУ	391	322–434	305–465	467	421–499	395–517
ИМУ	430	412–467	375–512	450	420–471	399–503
ССУ	400	363–421	346–434	443	412–478	385–505

Данное небольшое (8,2%) различие является статистически значимым ( $U = 13395,5$ ;  $p = 0,005$ ). Межгрупповые различия клеточной плотности статистически значимы для субмукозных и субсерозных узлов ( $U = 362,5$ ,  $p = 0,005$  и  $U = 818,0$ ,  $p = 0,007$  соответственно), для интрамуральных узлов порог статистической значимости достигнут не был ( $U = 7828,5$ ;  $p = 0,615$ ). Внутригрупповые различия клеточной плотности между узлами различной локализации статистически значимы в группе Лм+Ам ( $N = 8,85$ ;  $p = 0,012$ ), в группе Лм порог статистической значимости достигнут не был ( $N = 1,24$ ;  $p = 0,538$ ).

Плотность сосудов МЦР без учета локализации узлов была одинаковой в группах Лм и Лм+Ам и составила 10 [7–15] и 10 [6–14] сосудов МЦР в 1 поле зрения ( $U = 36565,5$ ;  $p = 0,099$ ).

В обеих группах наблюдался сходный характер экспрессии Ki-67. Ядерная экспрессия данного маркера пролиферации наблюдалась в ядрах опухолевых гладкомышечных клеток, фибробластов и эндотелиоцитов. Ki-67 в лейомиомах экспрессировался неравномерно, с тенденцией к периваскулярной локализации. ИПА в лейомиомах без учета локализации узлов статистически значимо не различался между группами Лм+Ам и Лм ( $U = 3876,5$ ;  $p = 0,431$ ). При сравнении ИПА в лейомиомах с учетом их локализации значения, соответствующие группе Лм+Ам, были выше таковых в группе Лм для СМУ и ССУ. В группах Лм+Ам и Лм максимальный ИПА наблюдался в СМУ, минимальный – в ССУ (таблица 2).

Таблица 2. – Индекс пролиферативной активности в узлах лейомиомы в группах Лм+Ам и Лм, %

Локализация узлов	Группа					
	Лм+Ам			Лм		
	Me	95% ДИ	25–75%	Me	95% ДИ	25–75%
Без учета локализации	0,98	0,72–1,75	0,42–2,65	0,96	0,7–1,43	0,33–2,07
СМУ	2,2	0,94–4,95	0,93–4,95	1,73	1,18–3,84	1,02–5,02
ИМУ	0,89	0,58–1,58	0,37–2,57	0,96	0,46–1,56	0,28–2,17
ССУ	0,81	0,46–1,7	0,46–1,72	0,58	0,23–0,85	0–0,97

Межгрупповые различия ИПА для СМУ, ИМУ и ССУ статистически не значимы ( $U = 458,0$ ,  $p = 0,535$ ;  $U = 1199,5$ ,  $p = 0,916$  и  $U = 171,5$ ,  $p = 0,202$  соответственно). Внутригрупповые различия ИПА между узлами различной локализации были статистически значимыми в обеих группах ( $N = 6,12$ ;  $p = 0,047$  для Лм+Ам и  $N = 14,27$ ;  $p < 0,001$  для Лм).

Ядерная экспрессия ER- $\alpha$  определялась в опухолевых лейомиоцитах в обеих исследованных группах и характеризовалась неравномерной распространенностью в ткани. ПЭ ER- $\alpha$  без учета локализации узлов

статистически значимо не различался между группами Лм+Ам и Лм. ( $U = 706,0$ ;  $p = 0,675$ ).

Экспрессия ER- $\beta$  определялась в ядрах опухолевых лейомиоцитов, эндотелиоцитов, некоторых периваскулярных клеток. Медиана ПЭ ER- $\beta$  без учета локализации узлов была выше в группе Лм+Ам в 4,68 раза по сравнению с группой Лм. Данное различие было статистически значимым ( $U = 6368,0$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Таблица 3. – Показатель экспрессии ER- $\beta$  в узлах лейомиомы в группах Лм+Ам и Лм, %

Локализация узлов	Группа					
	Лм+Ам			Лм		
	Ме	95% ДИ	25–75%	Ме	95% ДИ	25–75%
Без учета локализации	4,87	3,63–5,94	2,13–9,19	1,04	0,87–1,38	0,45–2,57
СМУ	2,14	1,06–3,11	0,75–3,47	0,58	0,38–0,8	0,28–0,89
ИМУ	5,45	4,67–6,57	2,67–9,18	1,04	0,72–1,62	0,4–2,23
ССУ	7,36	3,41–11,1	2,47–13,1	2,26	1,55–3,16	1,03–3,78

При сравнении ПЭ ER- $\beta$  в лейомиомах с учетом их локализации значения, соответствующие группе Лм+Ам, были выше таковых в группе Лм для узлов всех локализаций. В группах Лм+Ам и Лм максимальные значения ПЭ ER- $\beta$  наблюдались в ИМУ. В СМУ и ССУ ПЭ ER- $\beta$  был ниже.

Межгрупповые различия ПЭ ER- $\beta$  статистически значимы для лейомиом всех локализаций ( $U = 213,0$ ,  $p < 0,001$ ,  $U = 1588,0$ ,  $p < 0,001$ ,  $U = 422,0$ ,  $p < 0,001$  для СМУ, ИМУ и ССУ соответственно).

Внутригрупповые различия ПЭ ER- $\beta$  между узлами различной локализации также являлись статистически значимыми в обеих исследованных группах ( $H = 13,52$ ;  $p = 0,001$  для Лм+Ам и  $H = 26,87$ ;  $p < 0,001$  для Лм).

Экспрессия PR определялась в ядрах опухолевых лейомиоцитов, эндотелиоцитов. Особенностью распределения экспрессии PR в ткани лейомиом по сравнению с двумя вышеупомянутыми маркерами являлось отсутствие экспрессии PR вокруг части сосудов МЦР. ПЭ PR без учета локализации узлов были сопоставимы в группах Лм+Ам и Лм (21,2 [13–30,9]% и 21,4 [15,9–30,8]% соответственно,  $U = 15165,0$ ,  $p = 0,887$ ).

Экспрессия EGFR определялась на мембране опухолевых клеток. При этом клетки, экспрессирующие EGFR, располагались главным образом периваскулярно, вблизи сосудов МЦР. Участки с наиболее выраженной экспрессией EGFR соответствовали участкам с минимальной выраженностью или отсутствием экспрессии PR. ПЭ EGFR без учета локализации узлов

в группе Лм+Ам в 3,6 раза превышал ПЭ EGFR в группе Лм. Данное различие было статистически значимым ( $U = 12998,0$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 4).

Таблица 4. – Показатель экспрессии EGFR в узлах лейомиомы в группах Лм+Ам и Лм, %

Локализация узлов	Группа					
	Лм+Ам			Лм		
	Ме	95% ДИ	25–75%	Ме	95% ДИ	25–75%
Без учета локализации	0,29	0,26–0,32	0,1–0,49	0,08	0,07–0,09	0,04–0,1
СМУ	0,27	0,14–0,33	0,1–0,41	0,08	0,06–0,12	0,05–0,17
ИМУ	0,31	0,26–0,35	0,14–0,5	0,07	0,06–0,08	0,04–0,11
ССУ	0,28	0,1–0,37	0,03–0,48	0,1	0,07–0,15	0,04–0,22

При сравнении ПЭ EGFR в лейомиомах с учетом их локализации значения, соответствующие группе Лм+Ам, были выше таковых в группе Лм для узлов всех локализаций. В группе Лм максимальное значение ПЭ EGFR наблюдалось в СМУ, в группе Лм+Ам – в ИМУ. Межгрупповые различия ПЭ EGFR для узлов всех локализаций также были статистически значимы ( $U = 482,0$ ,  $p < 0,001$ ;  $U = 2865,0$ ,  $p < 0,001$ ;  $U = 1312,0$ ,  $p = 0,046$  для СМУ, ИМУ и ССУ соответственно).

Внутригрупповые различия ПЭ EGFR между узлами различной локализации не являлись статистически значимыми в обеих исследованных группах ( $H = 3,0$ ,  $p = 0,223$  для Лм+Ам и  $H = 3,73$ ,  $p = 0,155$  для Лм).

Экспрессия CD34 в лейомиомах в обеих группах выявлялась на мембране эндотелиоцитов. В большинстве исследованных случаев (90% (45/50)) были выявлены зоны периваскулярной экспрессии CD34. Клетки, экспрессирующие CD34, имели веретеновидную форму, располагались циркулярно вокруг сосудов микроциркуляторного русла в виде муфт. При двойном ИГХ-окрашивании с использованием антител к CD31 и CD34 показано, что периваскулярные CD34+ клетки не экспрессируют CD31, т. е. они не являются эндотелиальными клетками. Следует отметить, что участки с наиболее выраженной экспрессией CD34 соответствовали участкам с наиболее выраженной экспрессией EGFR и минимальной выраженностью экспрессии PR. Для подтверждения предположения о коэкспрессии CD34 и EGFR в периваскулярных клетках и отсутствии экспрессии PR в их ядрах было выполнено иммунофлуоресцентное исследование с соответствующими антителами. Результаты исследования позволяют утверждать, что периваскулярные CD34+ клетки экспрессируют EGFR. В то же время клетки, экспрессирующие EGFR, не экспрессируют PR.

ПЭ CD34 без учета локализации узлов в группе Лм+Ам в 2,2 раза превышал ПЭ CD34 в группе Лм. Данное различие было статистически значимым ( $U = 20904,0$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 5). При сравнении ПЭ CD34 в лейомиомах с учетом их локализации значения, соответствующие группе Лм+Ам, были выше таковых в группе Лм для узлов всех локализаций. В группе Лм максимальное значение ПЭ CD34 наблюдалось в СМУ, в группе Лм+Ам – в ССУ. Межгрупповые различия ПЭ CD34 для узлов всех локализаций также были статистически значимы ( $U = 847,0$ ,  $p < 0,001$ ;  $U = 5499,0$ ,  $p < 0,001$ ;  $U = 1631,0$ ,  $p = 0,001$  для СМУ, ИМУ и ССУ соответственно).

Таблица 5. – Показатель экспрессии CD34 в узлах лейомиомы в группах Лм+Ам и Лм, %

Локализация узлов	Группа					
	Лм+Ам			Лм		
	Me	95% ДИ	25–75%	Me	95% ДИ	25–75%
Без учета локализации	5,49	4,88–6,07	3,24–9,40	2,52	2,24–3,03	1,42–4,48
СМУ	5,38	3,66–8,83	3,03–11,6	3,1	2,31–3,53	1,71–4,52
ИМУ	5,49	4,75–6,06	3,35–8,88	2,47	1,99–3,07	1,23–4,34
ССУ	5,53	4,56–7,63	2,72–10	2,42	1,80–3,42	1,48–4,75

Внутригрупповые различия ПЭ CD34 между узлами различной локализации не являлись статистически значимыми в обеих исследованных группах ( $H = 0,14$ ,  $p = 0,931$  для Лм+Ам и  $H = 1,25$ ,  $p = 0,535$  для Лм).

В ходе анализа ROC-кривых установлено, что ПЭ CD34 и EGFR в лейомиоме могут быть использованы в качестве тестов для диагностики сочетающегося с лейомиомой аденомиоза. Для повышения диагностической эффективности определения ПЭ изученных маркеров был предложен кумулятивный показатель экспрессии ( $КПЭ_{EGFR+CD34}$ ). Для определения вклада ПЭ CD34 и EGFR в предсказание исхода (наличия у пациентки аденомиоза) использован метод бинарной логистической регрессии. Полученные коэффициенты бинарной логистической регрессии были включены в предлагаемую формулу для расчета  $КПЭ_{EGFR+CD34}$  (формула 1):

$$КПЭ_{EGFR+CD34} = (2104,11 \times ПЭ_{EGFR} + 58,88 \times ПЭ_{CD34}) / 2 \quad (1)$$

Для  $КПЭ_{EGFR+CD34}$  в качестве диагностического теста для выявления аденомиоза была построена ROC-кривая. Оптимальным критерием диагностики сочетанного аденомиоза является значение  $КПЭ_{EGFR+CD34} > 2,63$  (точка отсечения). Чувствительность метода составляет 81,21%, специфичность 95%, прогностическая ценность положительного результата 94,7%,

прогностическая ценность отрицательного результата 82,6%. Площадь под ROC-кривой для КПЭ<sub>EGFR+CD34</sub> составила 0,914.

В 10 случаях, принадлежащих обеим исследованным группам, было проведено цитогенетическое исследование. Хромосомные aberrации в клетках лейомиоматозных узлов были выявлены в 30% (3/10) случаев. В группе Лм+Ам хромосомные aberrации имели место в 2 случаях, в группе Лм – в 1 случае. Во всех случаях с aberrантным кариотипом имел место мозаицизм: однотипные aberrации обнаруживались не более чем в 4 из 20 метафазных пластинок, оцененных для каждого случая. При сочетанной патологии наиболее частой хромосомной aberrацией являлась делеция длинного плеча 7 хромосомы (del(7)(q22;q34)). При сравнении ПЭ ряда биомолекулярных маркеров между лейомиомами с aberrантным и нормальным кариотипом статистически значимые различия не были выявлены (таблица 6).

Таблица 6. – Показатели экспрессии биомолекулярных маркеров в узлах лейомиомы с нормальным и aberrантным кариотипом, %

ПЭ	Группа				p
	Лм с aberr. кариотипом		Лм с норм. кариотипом		
	Me	25–75%	Me	25–75%	
ER-α	0,07	0,03–0,09	0,06	0,03–0,1	0,326
ER-β	3,04	1,51–5,22	2,96	1,78–4,97	0,548
PR	18,3	12,83–21,17	19,6	11,16–20,34	0,423
EGFR	0,15	0,09–0,19	0,18	0,06–0,22	0,669
CD34	2,93	1,52–4,47	3,21	1,49–4,89	0,701

Несмотря на то, что лейомиомы подвергаются воздействию циркулирующих эстрогенов овариального происхождения, есть основания утверждать, что значительное количество эстрогенов синтезируется также *in situ* посредством ароматизации андрогенов надпочечникового и овариального происхождения. Учитывая вышеизложенное, весьма логичным представляется выявленное в настоящем исследовании повышение уровня экспрессии EGFR в лейомиомах, сочетающихся с аденомиозом, по сравнению с изолированными лейомиомами. Аденомиоз представляет собой патологический субстрат, продуцирующий эстрогены посредством ароматазы цитохрома p450 [Kitawaki J., 1999]. Данное дополнительное количество эстрогенов может оказывать влияние на клетки лейомиомы. Одним из непосредственных эффектов эстрогенов в отношении чувствительных к ним клеток является повышение экспрессии EGFR [Ciarmela P. et al., 2011]. Следовательно, более высокие дозы эстрогенов, отчасти продуцируемых в очагах аденомиоза, повышают экспрессию EGFR в опухоли. То есть повышенная экспрессия EGFR в лейомиомах является отражением локальной гиперэстрогемии, обусловленной ароматазной активностью очагов

аденомиоза. Прогестерон в свою очередь повышает экспрессию эпидермального фактора роста (EGF) клетками лейомиомы [Ciarmela P. et al., 2011]. В настоящем исследовании впервые продемонстрировано, что EGFR и PR экспрессируются различными популяциями клеток. Таким образом, имеются основания полагать, что в лейомиомах происходит передача сигнала с PR+ клеток, синтезирующих EGF, на PR– клетки, несущие EGFR.

Представляет интерес локализация клеток лейомиомы, экспрессирующих различные рецепторы. Клетки, экспрессирующие PR, представляют собой преобладающую популяцию опухолевых клеток. В то же время, EGFR+ клетки, коих в лейомиоме меньшинство, располагаются периваскулярно. В настоящем исследовании впервые продемонстрировано, что EGFR экспрессируется в CD34+ периваскулярных клетках. Данные клетки, по-видимому, входят в состав микроокружения стволовой клетки лейомиомы. Они не имеют PR, но экспрессируют EGFR на мембране. Таким образом, данные CD34+/EGFR+/PR– клетки опосредуют эффекты прогестерона через паракринное взаимодействие с преобладающей популяцией CD34–/EGFR–/PR+ клеток. Вместе с тем, периваскулярные CD34+/EGFR+/PR– клетки могут представлять собой промежуточную стадию дифференцировки клеток лейомиомы, которая отличается от дифференцированных лейомиоцитов профилем экспрессии биомолекулярных маркеров. Высказанное суждение о роли CD34+ клеток согласуется с современными представлениями о мезенхимальных и опухолевых стволовых клетках. CD34+ клетки рассматриваются как относительно низкодифференцированные клетки стромы, присутствующие во многих органах в условиях нормы [L. Díaz-Flores et al., 2014]. Их функция заключается в обеспечении обновления клеточных популяций органа, участии в ангиогенезе и осуществлении репарации. CD34+ клетки являются потомками мезенхимальной стволовой клетки. Вероятно, функциональное значение данных клеток в мезенхимальных опухолях аналогично: CD34+ клетки могут участвовать в процессах ангиогенеза, либо приобретать типичный для опухолевой клетки фенотип по мере дифференцировки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. В группе пациенток, которым была выполнена гистерэктомия в связи с наличием клинически манифестного сочетанного поражения матки лейомиомами и аденомиозом, показатели экспрессии  $\beta$ -рецептора эстрогенов и рецептора эпидермального фактора роста в клетках опухоли составили 4,87 [2,13–9,19]% и 0,29 [0,1–0,49]% соответственно. В группе сравнения, в которой радикальное хирургическое вмешательство было выполнено в связи



с наличием симптомной изолированной лейомиомы, показатели экспрессии  $\beta$ -рецептора эстрогенов и рецептора эпидермального фактора роста в клетках опухоли составили 1,04 [0,45–2,57]% и 0,08 [0,04–0,1]% соответственно. Более высокие показатели экспрессии  $\beta$ -рецептора эстрогенов и рецептора эпидермального фактора роста в опухолевых клетках ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) представляют собой особенность рецепторного статуса сочетанных с аденомиозом лейомиом по сравнению с изолированными лейомиомами и являются морфологическим выражением эстроген-опосредованного влияния очагов аденомиоза. Сочетанные с аденомиозом лейомиомы не отличаются от изолированных лейомиом по показателям экспрессии рецептора прогестерона,  $\alpha$ -рецептора эстрогенов и индексу пролиферативной активности ( $p = 0,887$ ;  $p = 0,675$ ;  $p = 0,431$ ) [2, 4, 5, 6, 9].

2. В лейомиомах вне зависимости от наличия сочетанного аденомиоза присутствуют периваскулярные клетки, экспрессирующие CD34. Периваскулярные CD34-позитивные клетки характеризуются мембранной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста при отсутствии экспрессии рецептора прогестерона в ядрах. Опухолевые гладкомышечные клетки, в свою очередь, экспрессируют рецептор прогестерона, но не имеют рецептора эпидермального фактора роста на мембране. Установлено, что сочетающиеся с аденомиозом лейомиомы характеризуются более высоким ( $p < 0,001$ ) показателем экспрессии CD34 (5,49 [3,24–9,40]%) по сравнению с изолированными лейомиомами (2,52 [1,42–4,48]%). Различие обусловлено неэндотелиальной экспрессией CD34, поскольку плотность сосудов микроциркуляторного русла, эндотелий которых также экспрессирует CD34, в изолированных и сочетающихся с аденомиозом лейомиомах не различалась ( $p = 0,099$ ). Выявленные в настоящем исследовании особенности экспрессии биомолекулярных маркеров в периваскулярных клетках по сравнению с дифференцированными лейомиоцитами в значительной степени дополняют существующие представления о роли периваскулярных камбиальных клеточных элементов в гистогенезе лейомиом. Лейомиомы с наличием структурных изменений хромосом в клетках не отличались от лейомиом с нормальным кариотипом по показателям экспрессии рецепторов половых гормонов, рецептора эпидермального фактора роста, CD34 и индексу пролиферативной активности ( $p > 0,05$  для всех сравнений). Наиболее частой хромосомной абберацией в клетках лейомиом, сочетающихся с аденомиозом, являлась делеция длинного плеча 7 хромосомы. [1, 3, 5, 7, 8].

3. Предложен кумулятивный показатель экспрессии, учитывающий степень влияния показателей экспрессии рецептора эпидермального фактора роста и CD34 на прогноз в отношении наличия сочетанного аденомиоза. Количественное определение показателей экспрессии рецептора

эпидермального фактора роста и CD34 при морфологическом исследовании фрагментов лейомиом, удаленных во время органосохраняющих операций, является диагностически значимым для установления наличия сочетающегося с лейомиомой аденомиоза. При значении кумулятивного показателя экспрессии  $> 2,63$  чувствительность и специфичность диагностического теста, использующего данный показатель, составляет 81,21% и 95% соответственно, прогностическая ценность положительного результата 94,7%, прогностическая ценность отрицательного результата 82,6% [5, 10].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

1. Использованные в ходе исследования методики иммуногистохимического выявления экспрессии биомолекулярных маркеров в клетках лейомиом матки внедрены в практику УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска. Информация о методиках оценки экспрессии биомолекулярных маркеров используется в образовательном процессе на кафедре патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

2. Предложен способ морфологической диагностики сочетанного с лейомиомой аденомиоза путем иммуногистохимического определения экспрессии CD34 и EGFR в материале органосохраняющих миомэктомий. Данный способ позволит лечащему врачу выбрать оптимальную индивидуализированную тактику дальнейшего лечения пациенток после органосохраняющих операций по поводу симптомных лейомиом тела матки [11].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1. Давыдов, Д. А. Лейомиома и аденомиоз: существует ли единая стволовая клетка-предшественница? / Д. А. Давыдов // Мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 132–134.
2. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецептора эстрогенов  $\beta$  (ЭР- $\beta$ ) при сочетании аденомиоза и лейомиомы тела матки / Е. А. Анфиногенова, Д. А. Давыдов, Е. Д. Черствый, Л. Ф. Можейко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С. 64–76.
3. Давыдов, Д. А. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецептора эпидермального фактора роста при сочетании лейомиомы тела матки и аденомиоза / Д. А. Давыдов, Л. А. Мавричева, Е. Д. Черствый // Мед. новости. – 2015. – № 12. – С. 37–39.
4. Давыдов, Д. А. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при сочетании лейомиомы тела матки с аденомиозом / Д. А. Давыдов, Л. А. Мавричева, Е. Д. Черствый // Мед. журн. – 2016. – № 1. – С. 92–96.
5. Давыдов, Д. А. Особенности рецепторного статуса лейомиом тела матки у пациенток с сочетанным аденомиозом / Д. А. Давыдов, Л. А. Мавричева, Е. Д. Черствый // Здоровоохранение. – 2016. – № 11. – С. 4–9.

### Статьи в материалах конференций и съездов

6. Давыдов, Д. А. Экспрессия рецептора эстрогенов типа  $\beta$  (ЭР- $\beta$ ) в лейомиомах тела матки различной локализации при сочетании с аденомиозом [Электронный ресурс] / Д. А. Давыдов // Инновации в медицине и фармации 2014 : материалы дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского [и др.]. – Минск, 2014 – С. 52–55. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
7. Давыдов, Д. А. Сравнительная характеристика клинических параметров и экспрессии рецептора эпидермального фактора роста в изолированных лейомиомах и при сочетании с аденомиозом [Электронный ресурс] / Д. А. Давыдов, Л. А. Мавричева, Е. Д. Черствый // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания учреждения образования «Гомел. гос. мед. ун-т», Гомель, 5–6 нояб. 2015 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 250–252. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).
8. Давыдов, Д. А. Морфологическая характеристика изолированных и сочетанных с аденомиозом лейомиом тела матки в зависимости от наличия хромосомных aberrаций / Д. А. Давыдов, Е. Д. Черствый // Достижения и инновации в современной морфологии : сб. тр. науч.-практ. конф.

с междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня рождения акад. Давида Моисеевича Голуба, Минск, 30 сент. 2016 г. : в 2 т. / под ред. П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель. – Минск, 2016. – Т. 1. – С. 118–120.

9. Пролиферативная активность в лейомиомах тела матки различной локализации при наличии и отсутствии сочетанного аденомиоза / Д. А. Давыдов, Е.Д. Черствый // Достижения и инновации в современной морфологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня рождения акад. Давида Моисеевича Голуба, Минск, 30 сент. 2016 г. : в 2 т. / под ред. П. Г. Пивченко, Н. А. Трушель. – Минск, 2016. – Т. 1. – С. 121–123.

10. Давыдов, Д. А. Морфологические параметры микроциркуляторного русла лейомиом и их значение для биопсийной диагностики сочетанного аденомиоза / Д. А. Давыдов, А. Б. Межеевский, Е. Д. Черствый // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека: современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии : материалы III Респ. съезда патологоанатомов с междунар. участием, Витебск, 20–21 окт. 2016 г. – Витебск, 2016. – С. 146–148.

#### **Патент на изобретение**

11. Способ морфологической диагностики сочетанного с лейомиомой аденомиоза : пат. ВУ а20160425 / Д. А. Давыдов. – Оpubл. 22.11.2016.

## РЭЗІЮМЭ

### Давыдаў Дзяніс Аляксандравіч Марфалагічная характарыстыка леяміом цела маткі пры спалучэнні з адэнаміёзам

**Ключавыя словы:** леяміома, адэнаміёз, рэцэптар эпідэर्मальнага фактара росту, CD34, рэцэптар прагестэрона,  $\alpha$ -рэцэптар эстрагенаў,  $\beta$ -рэцэптар эстрагенаў, імунагістахімія.

**Мэта даследавання:** усталяваць марфалагічныя асаблівасці леяміом цела маткі, якія спалучаюцца з адэнаміёзам, у параўнанні з ізаляванымі леяміомамі для ўдасканалення дыягностыкі спалучанай гармоназалежнай паталогіі цела маткі, што дазволіць індывідуалізаваць тактыку вядзення пацыентак пасля арганазахавальных міёмэктаміі.

**Аб'ект даследавання:** праспектыўны матэрыял гістэрэктаміі (50 выпадкаў / 115 пухлін), біяпсійныя карты з данымі марфалагічнага даследавання матэрыялу.

**Метады даследавання:** клінічныя, марфалагічныя, у тым ліку імунагістахімічны, імунафлуарэсцэнтны, цытагенетычны, статыстычныя.

**Выкарыстаная апаратура:** мікраскопы Leica DM2500 і Leica DM5000B з лічбавай камерай DFC420C, баракамера Dako Pascal (Dako, Данія).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** выяўлены асаблівасці экспрэсіі шэрагу біямалекулярных маркёраў у леяміомах, якія спалучаюцца з адэнаміёзам, у параўнанні з ізаляванымі леяміомамі. Распрацаваны спосаб марфалагічнай дыягностыкі спалучанага з леяміёмай адэнаміёза па аперацыйнаму матэрыялу арганазахавальных міёмэктаміі, заснаваны на імунагістахімічным вызначэнні паказчыкаў экспрэсіі рэцэптара эпідэर्मальнага фактара росту і CD34 у клетках пухліны.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** Прапанаваны спосаб марфалагічнай дыягностыкі спалучанага з леяміёмай адэнаміёза дазволіць урачу выбраць аптымальную індывідуалізаваную тактыку далейшага лячэння пацыентак пасля арганазахавальных аперацый з нагоды сімптомных леяміом цела маткі.

**Галіна прымянення:** вынікі даследавання могуць быць выкарыстаны ў практычнай і навукова-даследчай дзейнасці паталагаанатамамі, акушэрамі-гінеколагамі.

## РЕЗЮМЕ

### Давыдов Денис Александрович Морфологическая характеристика лейомиом тела матки при сочетании с аденомиозом

**Ключевые слова:** лейомиома, аденомиоз, рецептор эпидермального фактора роста, CD34, рецептор прогестерона,  $\alpha$ -рецептор эстрогенов,  $\beta$ -рецептор эстрогенов, иммуногистохимия.

**Цель исследования:** установить морфологические особенности лейомиом тела матки, сочетающихся с аденомиозом, по сравнению с изолированными лейомиомами для совершенствования диагностики сочетанной гормонозависимой патологии тела матки, что позволит индивидуализировать тактику ведения пациенток после органосохраняющих миомэктомий.

**Объект исследования:** проспективный материал гистерэктомий (50 случаев/115 опухолей), биопсийные карты с данными морфологического исследования материала.

**Методы исследования:** клинические, морфологические, в т. ч. иммуногистохимический, иммунофлуоресцентный, цитогенетический, статистические.

**Использованная аппаратура:** микроскопы Leica DM2500 и Leica DM5000B с цифровой камерой DFC420C, барокамера Dako Pascal (Dako, Дания).

**Полученные результаты и их новизна:** выявлены особенности экспрессии ряда биомолекулярных маркеров в лейомиомах, сочетающихся с аденомиозом, по сравнению с изолированными лейомиомами. Разработан способ морфологической диагностики сочетающегося с лейомиомой аденомиоза по операционному материалу органосохраняющих миомэктомий, основанный на иммуногистохимическом определении показателей экспрессии рецептора эпидермального фактора роста и CD34 в клетках опухоли.

**Рекомендации по использованию.** Предложенный способ морфологической диагностики сочетанного с лейомиомой аденомиоза позволит лечащему врачу выбрать оптимальную индивидуализированную тактику дальнейшего лечения пациенток после органосохраняющих операций по поводу симптомных лейомиом тела матки.

**Область применения:** результаты исследования могут быть использованы в практической и научно-исследовательской деятельности патологоанатомами, акушерами-гинекологами.

## SUMMARY

**Davydov Denis Alexandrovich**

### **Morphological characteristics of the uterine corpus leiomyomas combined with adenomyosis**

**Key words:** leiomyoma, adenomyosis, epidermal growth factor receptor, CD34, progesterone receptor, estrogen receptor  $\alpha$ , estrogen receptor  $\beta$ , immunohistochemistry.

**Objective:** to establish the morphological peculiarities of the uterine corpus leiomyomas, combined with adenomyosis, in comparison with isolated leiomyomas for improving the diagnosis of the combined hormone-dependent pathology of the uterine corpus, which will allow individualizing the tactics of managing patients after organ-preserving myomectomies.

**The object of the study:** prospective material of hysterectomies (50 cases / 115 tumors), biopsy cards with data of morphological investigation of the material.

**Methods:** clinical, morphological, incl. immunohistochemistry, immunofluorescence, cytogenetics, statistical.

**Equipment used:** microscope Leica DM2500 and Leica DM5000B with digital camera DFC420C, pressure chamber Dako Pascal (Dako, Denmark).

**Results and innovations:** the peculiarities of expression of several biomolecular markers in leiomyomas combined with adenomyosis, as compared to isolated leiomyomas, have been revealed. A method of morphological diagnostic of adenomyosis combined with leiomyoma based on immunohistochemical determination of the expression indices of epidermal growth factor receptor and CD34 in tumor cells in organ-preserving myomectomy specimens has been developed.

**Recommended practice.** The proposed method of morphological diagnostic of adenomyosis combined with leiomyoma will allow the physician to choose the optimal individualized tactics for further treatment of patients after organ-preserving surgery for symptomatic leiomyomas of the uterine corpus.

**Scope:** the results of the study can be used in practice and research activities of pathologists, obstetricians-gynecologists.

Подписано в печать 17.04.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,21. Тираж 60 экз. Заказ 233.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.