

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОМАТОЗНОЇ ТКАНИНИ І ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ УЛІПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ

О.Г. КУРИК

д. мед. н., доцент, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, зав. патогістологічним центром медичного центру Універсальної клініки «Оберіг»

О.О. ЛИТВАК

к. мед. н., провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС

Б.В. ХАБРАТ

к. мед. н., провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС

Б.М. ЛИСЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС

Контакти:

Курик Олена Георгіївна
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
01014, Київ, Верхня, 5
тел.: +38 (044) 254 68 01;
+38 (067) 647 17 35
e-mail: o_kurik@ukr.net

ВСТУП

Лейомиома матки (ЛМ) – одна з найпоширеніших доброякісних пухлин жіночих статевих органів, яка в 20–45% випадків є причиною неплідності, в 50–70% – хірургічних втручань, у тому числі видалення органа, що відповідно призводить до погіршення якості життя жінки [3]. В останні роки існує тенденція до збільшення кількості пацієнток молодого віку з ЛМ, що робить особливо актуальним впровадження органозберігаючих операцій з метою збереження репродуктивної функції.

Міома матки – гормонозалежна пухлина міометрія. Якщо раніше ключову роль у патогенезі міоми відводили естрогенам, то сьогодні йдеться про комплементарну дію естрогену і прогестерону [19]. Обидва гормони реалізують свою дію на тканини-мішені через специфічні цитозольні рецептори. Процеси, що ініціюються зв'язуванням цих стероїдів із рецептором, відповідають загальній моделі механізму дії ліпофільних гормонів. Спочатку відбувається активація гормон-рецепторного комплексу, який потім переміщується в ядро, зв'язується з акцепторними ділянками хромосом і запускає транскрипцію генів. Матрична РНК, що утворюється, призначена для синтезу специфічних білків, які визначають біологічний ефект стероїду. Один із таких специфічних білків – рецептор прогестерону. Для прояву біологічного ефекту прогестерону необхідні естрогени [16].

У консервативному лікуванні ЛМ використовують різні блокатори рецепторів прогестерону, які пригнічують ріст міоми і можуть приводити до її регресії. Одним із таких препаратів є уліпристала ацетат (УА), який діє безпосередньо на рецептори прогестерону в ЛМ, ендометрії, гіпофізі, пригнічує овуляцію без значущого впливу на рівень продукції естрогенів та не впливає на рівень глюкокортикостероїдного гормону. Уповільнюючи процеси проліферації і посилюючи апоптоз клітин ЛМ, він не діє на навколишній міометрій. Взаємодія УА з рецепторами прогестерону в аденогіпофізі не впливає на продукцію пролактину і адренкортикотропного гормонів, разом із тим пригнічуючи продукцію фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, що призводить до пригнічення овуляції [7].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

УА (препарат есмія) належить до селективних модуляторів прогестеронових рецепторів II по-

коління. Клінічне дослідження, проведене у 18 дослідницьких центрах в 4 країнах Європи, включало жінок репродуктивного віку щонайменше з однією міомою матки від 3 до 10 см в діаметрі, розміром матки до 16 тижнів вагітності, рясними менструальними кровотечами, які мали показання до операції з приводу міоми матки. Пацієнтки отримали 4 курси тримісячного лікування УА в дозі 10 мг/добу. Після чотирьох курсів лікування частота аменореї склала 90%, об'єм міоми матки зменшився на 72%. Значний і стійкий регрес міоматозних вузлів дозволив відмовитися від хірургічного втручання у частини пацієнток [8].

Молекулярно-біологічні механізми впливу селективних модуляторів рецепторів прогестерону, до яких належить УА, раніше були досліджені переважно *in vitro*, але в останні роки з'явилися роботи, де морфологічні зміни в ЛМ після впливу УА описані на клінічному матеріалі [1, 4, 5]. В роботі G.E. Courtoy та співавторів було вивчено матеріал ЛМ *in vivo* після передопераційної терапії УА. Автори дослідження підкреслюють багатфакторний механізм дії УА: 1) наполегливо низький рівень проліферації; 2) лімітований період апоптозу; 3) ремодуляцію екстрацелюлярного матриксу в поєднанні з підвищенням синтезу матричних металлопротеїназ. [7].

В ендометрії у більшій частини пацієнток під впливом УА розвиваються оборотні (протягом декількох тижнів навіть після чотирьох курсів терапії) доброякісні зміни, що отримали назву PAEC (PRM-associated endometrial changes – зміни ендометрія, асоційовані із застосуванням модуляторів рецепторів прогестерону). Після припинення лікування менструальний цикл зазвичай відновлюється через 4–5 тижнів. Об'єм міоми матки, якого вдається досягти, може зберігатися до 6 місяців. Крім того, лікування УА зменшує біль, пов'язаний із міомою матки, покращує якість життя жінки [18].

Відомо, що прогестерон чинить протективну дію на естроген-індуковану проліферацію ендометрія, а ендометрій – одна з основних тканин-мішеней для модуляторів рецепторів прогестерону. Тому тривала терапія засобами, що належать до цієї групи, потенційно може бути причиною розвитку гіперплазії ендометрія [11]. Але на відміну від класичних препаратів, що впливають на рецептори прогестерону, УА модулює активність рецепторів прогестерону епітелію залоз і клітин стромы ендометрія, а не блокує їх активність, як, наприклад, ан-

тигестагени [10]. В результаті, за умов збереження впливу естрогенів на клітини ендометрія, не розвивається його гіперплазія, а формуються специфічні і зворотні морфологічні зміни ендометрія з ознаками змішаного естрогенного (слабко виражена проліферація) і прогестагенного (секторні зміни) впливу [18].

Сучасні дослідження свідчать, що в майбутньому УА може зайняти самостійну терапевтичну нішу і лягти в основу персоніфікованого і органозберігаючого лікування ЛМ, а також, можливо, інших гормонально-залежних захворювань органів жіночої репродуктивної системи.

Мета роботи – провести морфологічне дослідження міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток із ЛМ матки після лікування УА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження ЛМ, видалених шляхом міомектомії, і ендометрія у 9 пацієнток після тримісячного курсу лікування УА в дозі 5 мг на добу (основна група). Вік жінок складав від 26 до 40 років (середній вік $35,8 \pm 4,2$). У групі порівняння досліджували 15 ЛМ у жінок без передопераційної гормональної терапії або контрацепції віком від 29 до 42 років (середній вік – $38,6 \pm 3,4$ років).

У пацієнток основної групи розміри домінантного вузла до лікування становили $8,6 \pm 1,4$ см, після лікування – $4,8 \pm 1,2$ см; в групі порівняння розміри домінантного вузла становили $5,2 \pm 1,54$ см. В обох групах вузли локалізувалися інтрамурально і субмукозно. За гістологічною будовою всі вузли були простими ЛМ.

Фрагменти тканини лейоміоми і ендометрія фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну. Для проводки матеріалу після фіксації використовували гістопроектор карусельного типу STP-120, для заливання парафінових блоків – станцію EC-350, для різання парафінових блоків – ротаційний мікротом серії HM-340E (Microm, Німеччина). Фарбували гістологічні препарати гематоксилін-еозином. Використовували мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою AxioCam MRc5 (Carl Zeiss).

У тканині ЛМ в серійних парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену (DAKO, ER1), прогестерону (DAKO, PgR636), маркера проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6), а також інгібітора апоптозу Bcl-2 (Bcl-2 α Ab-1 [100/D5]) за допомогою системи візуалізації EnVision FLEX (DAKO) з діамінобензидином. Процес забарвлення шляхом послідовних циклів інкубації реагентів і промивання на предметних скельцях проводили в автостейнері виробництва Thermo Scientific. Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Продуктом імуногістохімічних реакцій є дрібні коричневі гранули в ділянках локалізації антигену. Для рецепторів естрогену і прогестерону, Ki-67 – це ядра клітин, для Bcl-2 – цитоплазма і ядра клітин.

Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали за допомогою напівкількісного морфометричного методу [15]. Візуально оцінювали інтенсивність забарвлення клітин в балах від 0 до 3 (негативна, слабка, помірна і виражена реакція) та підраховували відсоток позитивно зафарбованих клітин при кожному значенні інтенсивності забарвлення, по 1000 клітин в 10 полях зору з найбільш вираженою іму-

ногістохімічною реакцією при збільшенні мікроскопа 400.

Також визначали середню площу експресії у відсотках – відношення площі з імунопозитивними клітинами/ядрами до загальної площі клітин/ядер в полі зору. Зазначені параметри відображають інтенсивність синтезу і накопичення досліджуваних гормонів та сигнальних молекул у клітинах і тканинах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі пацієнток без передопераційного гормонального лікування рецептори прогестерону експресували $76,4 \pm 6,8\%$ ядер (рис. 1). Рецептори естрогену визначалися в $32,8 \pm 2,6\%$ ядер. Наші дані збігаються з даними В.О. Потапова та

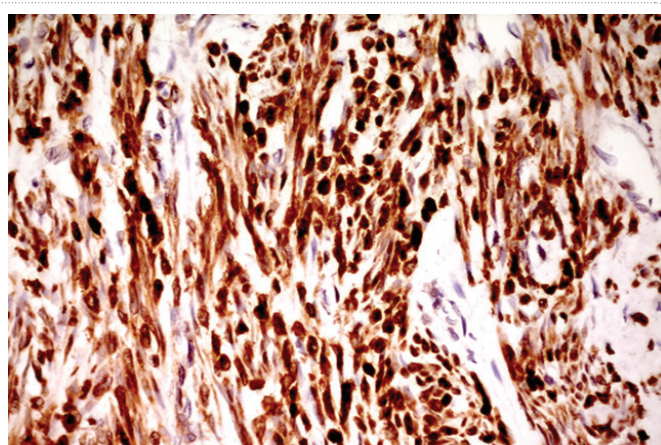


РИСУНОК 1. ЕКСПРЕСІЯ ЯДРАМИ ГЛАДКОМ'ЯЗОВИХ КЛІТИН ЛМ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ. ПАЦІЄНТКА БЕЗ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ. Імуногістохімічне дослідження, збільшення $\times 400$

співавторів (2014), які відзначають, що зразки міоми характеризувалися достовірно більшою експресією прогестеронових рецепторів у порівнянні з естрогеновими [2].

У групі пацієнток після лікування УА звертали на себе увагу менші розміри гладком'язових клітин та їхніх ядер в ЛМ; також відзначалися вогнищевий склероз і гіаліноз строми міоматозних вузлів. Відзначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону – $36,8 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$) (рис. 2) і недостовірне зниження рівня експресії естрогенів – $30,7 \pm 3,4\%$ ($p > 0,05$).

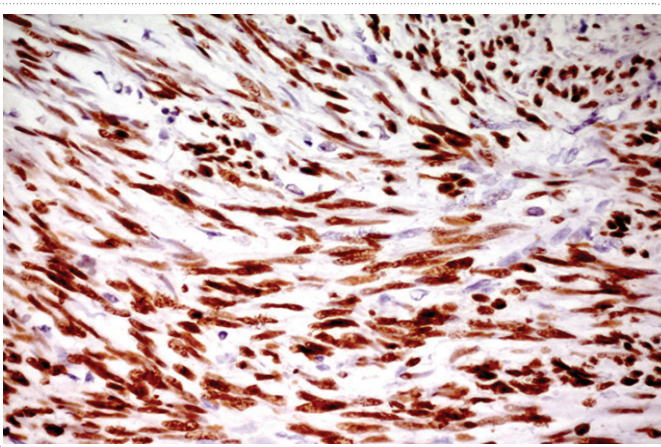


РИСУНОК 2. ЕКСПРЕСІЯ ЯДРАМИ ГЛАДКОМ'ЯЗОВИХ КЛІТИН ЛМ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ. ПАЦІЄНТКА ПІСЛЯ ПРИЙОМУ УА. Імуногістохімічне дослідження, збільшення $\times 400$

Така тенденція описана раніше у випадках застосування препарату з антипрогестивним ефектом – міфепристона. В імуногістохімічних дослідженнях виявлено значне зменшення кількості рецепторів прогестерону, тоді як рівень рецепторів естрогенів не змінювався, що дозволило припустити можливість регресії міоматозного вузла в результаті прямого антипрогестеронового впливу [9]. Водночас А.Л. Тихомиров та співавтори (2014) відзначають підвищення експресії рецепторів прогестерону ядрами гладких клітин при збереженні рівня рецепторів естрогенів в групі пацієнток, які приймали УА [5]. На думку цих дослідників, виявлена тенденція до підвищення експресії рецепторів прогестерону клітинами ЛМ після терапії УА, можливо, являє собою компенсаторний процес. У той же час за такого підходу складно пояснити механізм дії УА як селективного модулятора рецепторів прогестерону. Прогестерон стимулює ріст міоми через набір ключових генів, що регулюють як апоптоз, так і проліферацію. При зв'язуванні з цими рецепторами прогестерон стимулює в клітинах ЛМ вироблення факторів росту та інгібітора апоптозу протоонкогена Bcl-2, в результаті експресія маркерів проліферації в клітинах лейоміоми підвищується, а активність апоптозу знижується. Таким чином, прогестерон здатний впливати на ріст міоми за допомогою блокування апоптозу, що призводить до збільшення життєвого циклу пухлинних клітин, а також підвищує їх проліферативну активність [13].

Маркер інгібітора апоптозу Bcl-2 в контрольній групі був виявлений у $65,4 \pm 7,2\%$ клітин. У пацієнток після прийому УА відзначалося достовірне зниження рівня Bcl-2 – $42,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), що відрізняється від даних А.Л. Тихомирова та співавторів, котрі відзначають лише незначне і статистично недостовірне зниження експресії Bcl-2 в групі пацієнток, які приймали УА [5].

Маркер проліферації Ki-67 у пацієнток без передопераційного лікування визначався в 11,8% ядер гладких клітин (рис. 3), а в жінок, які приймали УА – в 7,2% клітин лейоміоми (рис. 4). Це зіставно з даними А.Л. Тихомирова і співавторів, які виявили статистично значуще зниження проліферативної активності гладком'язових клітин у групі пацієнток після прийому УА [5].

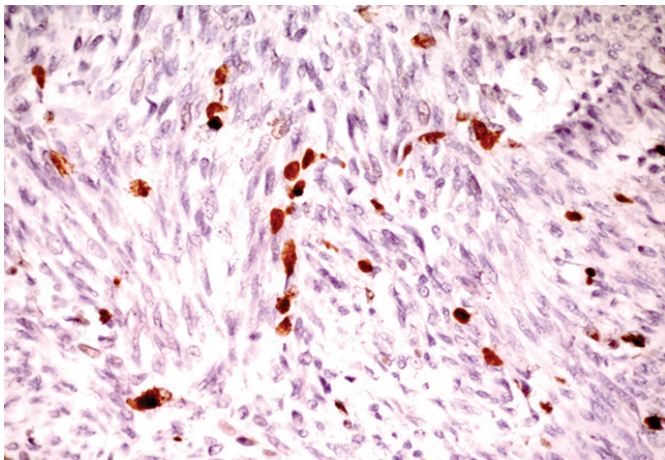


РИСУНОК 3. ЕКСПРЕСІЯ ЯДРАМИ ГЛАДКОМ'ЯЗОВИХ КЛІТИН ЛЕЙОМІОМИ БІЛКА КІ-67. ПАЦІЄНТКА БЕЗ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ
Імуногістохімічне дослідження, збільшення $\times 400$

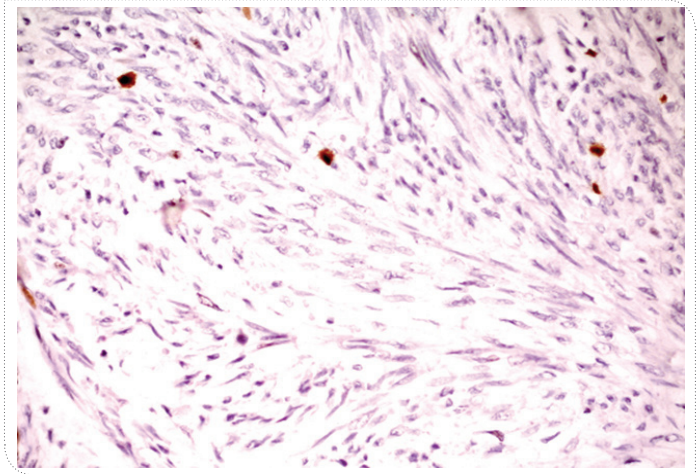


РИСУНОК 4. ЕКСПРЕСІЯ ЯДРАМИ ГЛАДКОМ'ЯЗОВИХ КЛІТИН ЛЕЙОМІОМИ БІЛКА КІ-67. ПАЦІЄНТКА ПІСЛЯ ПРИЙОМУ УА
Імуногістохімічне дослідження, збільшення $\times 400$

Морфологія ендометрія після прийому УА подібна до естроген-індукованих змін ендометрія або його гіперплазії, проте зміни архітекτονіки залоз, їх епітелію, строми і судин ендометрія утворюють специфічну морфологічну картину.

У більшості спостережень будова і взаємне розташування залоз варіює в межах одного біоптату, значна частина залоз кістозно розширені. Зустрічаються звивисті залози, іноді фестончастої, зіркоподібної форми, які більше відповідають секреторній фазі, і прямі залози з вузьким просвітом. Кістозно розширені залози можуть бути оточені «коміром» зі щільно розташованих стромальних клітин видовженої форми. У просвіті залоз, частіше кістозно розширених, накопичується водянистий секрет (рис. 5).

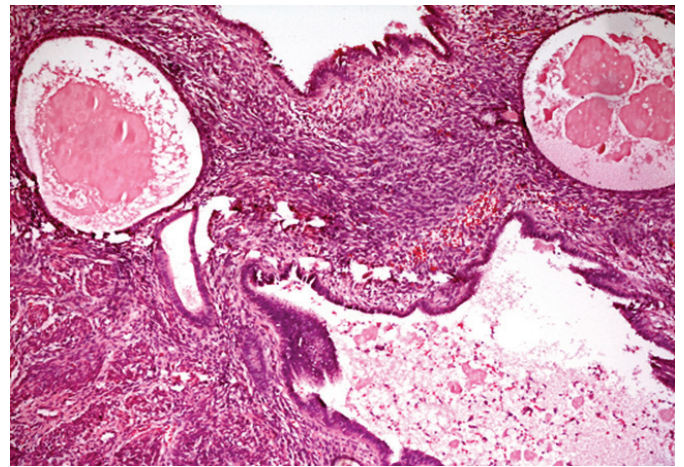


РИСУНОК 5. ЕНДОМЕТРІЙ ПАЦІЄНТКИ ПІСЛЯ ПРИЙОМУ УА – КІСТОЗНО РОЗШИРЕНІ ЗАЛОЗИ ЗІ СЛАБКО ПРОЛІФЕРУЮЧИМ СПЛОЩЕНИМ ЕПІТЕЛІЕМ
Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення $\times 200$

При РАЕС епітелій залоз виглядає неактивним або слабко проліферуючим, з поодинокими мітозами (рис. 6).

При дослідженні в ендометрії маркера проліферативної активності Ki-67 у пацієнток, які приймали УА, відзначається вкрай низька його експресія у порівнянні з групою пацієнток без передопераційного лікування ЛМ (рис. 7, 8). Хоча структура залоз більше відповідає секреторній фазі, залозистий епітелій зазвичай сплющений, кубічний або призматичний, без ознак або зі слабо вираженою стратифікацією

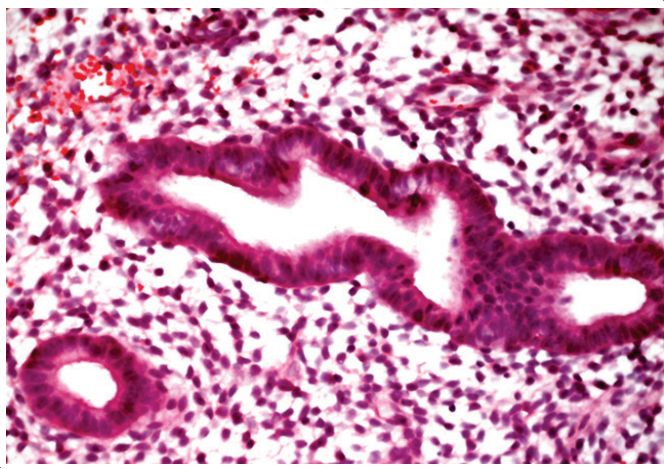


РИСУНОК 6. ЕНДОМЕТРІЙ ПАЦІЄНТКИ ПІСЛЯ ПРИЙОМУ УА – ЗАЛОЗИ ЕНДОМЕТРІЯ ЗІ СЛАБКО ПРОЛІФЕРУЮЧИМ ЕПІТЕЛІЄМ
Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення × 200

ядер, із поодинокими мітозами (рис. 7). Частина епітеліоцитів містить у цитоплазмі базальні вакуолі; зустрічається секреторний епітелій із ознаками апокринової секреції, особливо в кістозно розширених залозах. Строма зі щільним розташуванням клітин, низькою проліферативною активністю, без ознак периваскулярної децидуоподібної реакції. Залозисто-стромальне співвідношення не порушене, але залози часто розподілені нерівномірно. Зустрічаються скупчення артерій із потовщеними стінками.

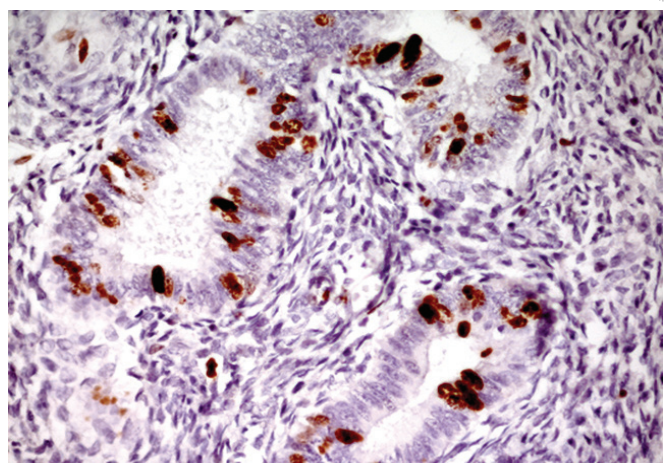


РИСУНОК 7. ЕКСПРЕСІЯ ЯДРАМИ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН ЕНДОМЕТРІЯ БІЛКА КІ-67. ПАЦІЄНТКА БЕЗ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ
Імуногістохімічне дослідження, збільшення × 400

Патоморфолог, незнайомий із морфологією РАЕС, може помилково діагностувати естроген-індуковані зміни ендометрія або його гіперплазію, для яких також характерні порушення структури та розташування залоз із кістозним розширенням їх просвіту. Однак при естроген-індукованих змінах ендометрія або його гіперплазії навіть розширені залози вистелені переважно проліферуючим, не сплосченим епітелієм із ознаками псевдостратифікації та фігурами мітозів; епітелій більшості залоз має вигляд, характерний для середньої або пізньої стадії фази проліферації. Головна ознака РАЕС, окрім порушення форми і розмірів залоз – це переважання слабо проліферуючого сплосченого і малоактивного секреторного або індиферентного епітелію [14, 16, 18].

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Адамян, Л.В. Антипроліферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo / Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, А.Л. Тихомиров и др. // Проблемы репродукции. — 2014. — № 3. — С. 25–28.
Adamyanyan, L.V., Zairatyants, A.V., Tikhomirov, A.L., et al. "Antiproliferative and proapoptosis action of the

selective progesterone receptor modulator ulipristal on uterus leiomyoma in vivo." *Reproduction Problems*, 3(2014): 25–28.
2. Потапов, В.О. Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейомиому матки та гіперплазію ендометрія / В.О. Потапов, Ю.В. Донська, М.В. Медведєв // Морфологія. — 2014. — № 1 (8). — С. 80–84.

Potapov, V.O., Donska, Y.V., Medvedev M.V. "Histological and immunohistochemical assessment of myoma and endometrial tissue in patients with uterus leiomyoma and endometrial hyperplasia." *Morphology*, 1(8) (2014): 80–84.
3. Радзинский, В.Е. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Топчиев // М.: Редакция журнала Status Praesens. — 2014. — 24 с.

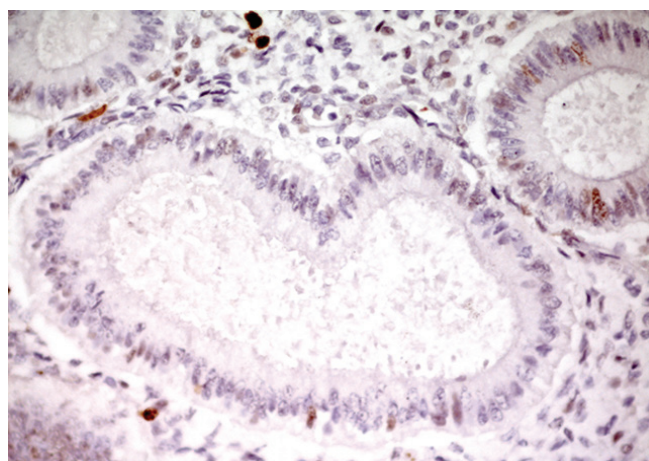


РИСУНОК 8. ВКРАЙ НИЗЬКА ЕКСПРЕСІЯ ЯДРАМИ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН ЕНДОМЕТРІЯ БІЛКА КІ-67. ПАЦІЄНТКА ПІСЛЯ ПРИЙОМУ УА
Імуногістохімічне дослідження, збільшення × 400

РАЕС спостерігається приблизно у 60% пацієнок із симптомними ЛМ, які лікувалися протягом 3 місяців препаратом УА. Зміни ендометрія є оборотними і самостійно регресують протягом декількох тижнів після завершення курсу терапії [18].

ВИСНОВКИ

У пацієнок, які приймали УА, у гладком'язових клітинах ЛМ відзначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону, маркерів інгібітора апоптозу Bcl-2 і проліферативної активності Ki-67. Таким чином, у гладком'язових клітинах міоми під впливом УА зменшується кількість рецепторів прогестерону, тобто знижується його дія, внаслідок чого відбувається індукування апоптозу та зниження процесів проліферації, і через це виникає інволюція міоми.

Ендометрій при лікуванні УА набуває характерних змін, які потрібно диференціювати з естроген-індукованими змінами або гіперплазією, тому в направленні на патогістологічне дослідження необхідно обов'язково зазначати, що проводилась терапія УА.

У перспективі вважаємо за доцільне продовжити вивчення морфологічних змін, зокрема, імуногістохімічних характеристик міоматозної тканини і ендометрія у пацієнок після лікування УА для більш повного вивчення механізму його дії.

Radzinsky, V.E., Topchiev, G.F.

Uterine fibroids: a course on organ saving. Information bulletin. Moscow. The editorial board of the Status Praesens Journal (2014): 24 p.

4. Тихомиров, А.Л.

Клинико-морфологическая характеристика миомы матки после применения селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала / А.Л. Тихомиров, В.О. Зайратьянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 67–72.

Tikhomirov, A.L., Zairatyants, V.O.

“Clinic and morphological characteristics of uterine fibroids after use of the selective progesterone receptor modulator ulipristal.” Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 1 (Vol. 13) (2014): 67–72.

5. Тихомиров, А.Л.

Первые клинико-морфологические результаты лечения больших миомой матки с использованием улипристала ацетата / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, В.О. Зайратьянц, И.Б. Манухин // Гинекология. — 2014. — № 2. — С. 29–33.

Tikhomirov, A.L., Kazenashchev, V.V., Zairatyants, V.O., Manukhin, I.B.

“The first clinical and morphological results of treatment of patients with uterine myoma with ulipristal acetate.” Gynecology, 2(2014): 29–33.

6. Berger, C., Boggavarapu, N.R., Menezes, J., et al.

“Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system.” Hum Reprod, 4 (Vol. 30) (2015): 800–811.
DOI: 10.1093/humrep/dev030

7. Courtoy, G.E., Donnez, J., Marbaix, E., Dolmans, M.M.

“In vivo mechanisms of uterine mioma volume reduction with ulipristal acetate treatment.” Fertil Steril, 2 (Vol. 104) (2015): 426–434.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.025

8. Donnez, J., Vázquez, F., Tomaszewski, J., et al.

“PEARL II and PEARL III Extension Study Group Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate.” Fertil Steril, 6 (Vol. 101) (2014): 1565–1573.
DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.02.008

9. Engman, M., Granberg, S., Williams, A.R.W., et al.

“Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial.” Hum Reprod, 8 (Vol. 24) (2009): 1870–1879.

10. Fiscella, J., Bonfiglio, T., Winters, P., et al.

“Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone.” Hum Pathol, 42(2011): 947–953.

11. Horne, F.M., Blithe, D.L.

“Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences.” Hum Reprod Update, 13(2007): 567–580.

12. Melis, G.B., Piras, B., Marotto, M.F., et al.

“Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment.” Expert Opin Drug Metab Toxicol, 8(2012): 901–908.

13. Murdoch, M., Roberts, M.

“Selective progesterone receptor modulators and their use within gynaecology.” Obstet Gynaecol, 1 (Vol. 16) (2014): 46–50.
DOI: 10.1111/tog.12072

14. Mutter, G.L., Bergeron, C., Deligdisch, L., et al.

“The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators.” Mod Pathol, 21(2008): 591–598.

15. Nisolle, M., Gillerot, S., Casanas-Roux, F., et al.

“Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy.” Hum Reprod, 11 (Vol. 14) (1999): 2844–2850.

16. Talaulikar, V.S., Manyonda, I.T.

“Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids.” Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2 (Vol. 165) (2012): 135–140.
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.023

17. Talaulikar, V.S., Manyonda, I.T.

“Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids.” Adv Ther, 8 (Vol. 29) (2012): 655–663.
DOI: 10.1007/s12325-012-0042-8

18. Williams, A.R.W., Bergeron, C., Barlow, D.H., Ferenczy, A.

“Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, Ulipristal Acetate.” Int J Gynecol Pathol, 6 (Vol. 31) (2012): 556–569.

19. Yoshida, S., Ohara, N., Xu, Q., et al.

“Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth.” Semin Reprod Med, 28(2010): 260–273.
DOI: 10.1055/s-0030-1251483 □

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОМАТОЗНОЇ ТКАНИНИ І ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ УЛІПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ

О.Г. Курик, д. мед. н., доцент, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС, зав. патогістологічним центром медичного центру універсальної клініки «Оберіг»

О.О. Литвак, к. мед. н., провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС

Б.В. Хабрат, к. мед. н., провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС

Б.М. Лисенко, к. мед. н., старший науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС

Лейомиома матки – гормонозалежна пухлина міометрія, одна з найпоширеніших доброякісних пухлин жіночих статевих органів. У консервативному лікуванні лейомиоми матки використовують різні блокатори рецепторів прогестерону. Одним із таких препаратів є улипристала ацетат, що належить до селективних модуляторів рецепторів прогестерону, які пригнічують ріст міоми і можуть приводити до її регресії.

Мета роботи – провести морфологічне дослідження міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток із лейомиою матки після лікування улипристала ацетатом. Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження лейомиоми та ендометрія у 9 пацієнток після тримісячного курсу лікування улипристала ацетатом – 5 мг на добу (основна група), а також у 15 пацієнток без передопераційної гормональної терапії (група порівняння).

У пацієнток, які приймали улипристала ацетат, у гладком'язових клітинах лейомиоми відзначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону, маркерів інгібітора апоптозу Bcl-2 і проліферативної активності Ki-67. Таким чином, у гладком'язових клітинах міоми під впливом улипристала ацетату зменшується кількість рецепторів прогестерону, тобто знижується його дія, внаслідок чого відбувається індукція апоптозу і зниження процесів проліферації, і через це виникає інволюція міоми. В ендометрії у пацієнток під впливом улипристала ацетату розвиваються оборотні зміни, асоційовані із застосуванням модуляторів рецепторів прогестерону. При дослідженні в ендометрії маркера проліферативної активності Ki-67 у пацієнток, які приймали улипристала ацетат, відзначається вкрай низька його експресія в порівнянні з групою пацієнток без гормонального лікування міоми.

Зміни в ендометрії під дією улипристала ацетату необхідно диференціювати з естроген-індукованими змінами та гіперплазією ендометрія, тому в направленні на патогістологічне дослідження необхідно обов'язково зазначити, що проводилась терапія улипристала ацетатом.

У перспективі необхідно продовжити вивчення морфологічних змін, зокрема, імуногістохімічних характеристик міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток після лікування улипристала ацетатом.

Ключові слова: лейомиома матки, улипристала ацетат, рецептори прогестерону, проліферативна активність, апоптоз, зміни ендометрія.

МОРФОЛОГІЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОМАТОЗНОЙ ТКАНИ И ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТОМ

Е.Г. Курик, д. мед. н., доцент, главный научный сотрудник научного отдела малоинвазивной хирургии ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, зав. патогистологическим центром медицинского центра универсальной клиники «Оберіг»

Е.О. Литвак, к. мед. н., ведущий научный сотрудник научного отдела малоинвазивной хирургии ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД

Б.В. Хабрат, к. мед. н., ведущий научный сотрудник научного отдела малоинвазивной хирургии ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД

Б.М. Лисенко, к. мед. н., старший научный сотрудник научного отдела малоинвазивной хирургии ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД

Лейомиома матки – гормонозависимая опухоль миометрия, одна из самых распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов. В консервативном лечении лейомиоми матки используют различные блокаторы рецепторов прогестерона. Одним из таких препаратов является улипристала ацетат, относящийся к селективным модуляторам рецепторов прогестерона, которые подавляют рост миомы и могут приводить к ее регрессии.

Цель работы – провести морфологическое исследование миоматозной ткани и эндометрия у пациенток с лейомиоидом матки после лечения улипристала ацетатом. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование лейомиоми и эндометрия у 9 пациенток после трехмесячного курса лечения улипристала ацетатом – 5 мг в сутки (основная группа), а также у 15 пациенток без передоперационной гормональной терапии (группа сравнения).

У пациенток, принимавших улипристала ацетат, в гладкомышечных клетках миомы отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов прогестерона, маркеров ингибитора апоптоза Bcl-2 и пролиферативной активности Ki-67. Таким образом, в гладкомышечных клетках миомы под влиянием улипристала ацетата уменьшается количество рецепторов прогестерона, то есть снижается его действие, в результате чего происходит индукция апоптоза и снижение процессов пролиферации, за счет чего происходит инволюция миомы. В эндометрии у пациенток под влиянием улипристала ацетата развиваются обратимые изменения, ассоциированные с применением модуляторов рецепторов прогестерона. При исследовании в эндометрии маркера пролиферативной активности Ki-67 у пациенток, принимавших улипристала ацетат, отмечается крайне низкая его экспрессия по сравнению с группой пациенток без гормонального лечения миомы.

Изменения в эндометрии под действием улипристала ацетата необходимо дифференцировать с эстроген-индуцированными изменениями и гиперплазией эндометрия, поэтому в направленном на патогистологическое исследование необходимо обязательно указывать, что проводилась терапия улипристала ацетатом.

В перспективе необходимо продолжить изучение морфологических изменений, в частности, иммуногистохимических характеристик миоматозной ткани и эндометрия у пациенток после лечения улипристала ацетатом.

Ключевые слова: лейомиома матки, улипристала ацетат, рецепторы прогестерона, пролиферативная активность, апоптоз, изменения эндометрия.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MYOMA AND ENDOMETRIAL TISSUE IN PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA AFTER TREATMENT WITH ULIPRISTAL ACETATE

O.G. Kuryk, MD, associate professor, chief scientific researcher of the Scientific Department of Minimally Invasive Surgery of the Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine, the State Administration, head of the Histopathological Center of the Medical Center Universal Clinic “Oberig”

O.O. Lytvak, PhD, leading researcher of the Scientific Department of Minimally Invasive Surgery of the Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine, the State Administration

B.V. Khabrat, PhD, a leading researcher of the Scientific Department of Minimally Invasive Surgery of the Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine, the State Administration

B.M. Lysenko, PhD, senior researcher at the Scientific Department of Minimally Invasive Surgery of the Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine, the State Administration

Uterine leiomyoma is a hormone-dependent tumor of the myometrium, one of the most common benign tumors of the female genital organs. For conservative treatment of uterine leiomyoma different progesterone receptor blockers are used. One such drug is ulipristal acetate, a selective modulator of progesterone receptors, which suppress fibroid growth and may lead to its regression.

The aim of a selective modulator of progesterone receptors, which suppress fibroid growth and may lead to its regression. The aim of research was to conduct morphological study of myoma and endometrial tissue in patients with uterine leiomyoma after treatment with ulipristal acetate. Histological and immunohistochemical study of leiomyoma and endometrium in 9 patients after three months of ulipristal acetate treatment 5 mg per day (the main group) and 15 patients without hormone therapy (control group) was conducted.

In patients treated with ulipristal acetate in smooth muscle cells of uterine noted a significant decrease of progesterone receptor expression, markers of apoptosis inhibitor Bcl-2 and proliferative activity Ki-67. Thus, in uterine smooth muscle cells under influence ulipristal acetate is a reduction amount of the progesterone receptor, i.e. decreases its action, resulting in the induction of apoptosis and reduced proliferation processes, whereby the uterine involution occurs. In the endometrium under the influence of ulipristal acetate develop reversible changes associated with the use of progesterone receptor modulators. In the study of proliferative activity marker Ki-67 in endometrium in patients receiving ulipristal acetate, we found its expression is very low compared with the group of patients without hormonal treatment of uterine leiomyoma.

The changes in the endometrium under the action of ulipristal acetate must be differentiated from the estrogen-induced changes and endometrial hyperplasias, so the direction of the pathological examination must be necessary indicate that a patient received ulipristal acetate therapy.

In the future, it is necessary to continue to study morphological changes, such as immunohistochemical characteristics of myoma and endometrial tissue in patients after treatment with ulipristal acetate.

Keywords: uterine leiomyoma, ulipristal acetate, progesterone receptors, proliferative activity, apoptosis, endometrium changes.