

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ФІНКОВА ОЛЕНА ПЕТРІВНА

УДК: 618.14:616-006.36:615.477.87

**ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ У ЖІНОК З
ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України
Потапов Валентин Олександрович,
Дніпровський державний медичний університет,
завідувач кафедри акушерства та гінекології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Резніченко Галина Іванівна,
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної
освіти Міністерства охорони здоров'я України»,
професор кафедри акушерства та гінекології

член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Камінський В'ячеслав Володимирович,
Національний університет охорони здоров'я
України ім.П.Л. Шупика, завідувач кафедри
акушерства, гінекології
та репродуктології, директор Київського міського
центру репродуктивної та перинатальної
медицини

Захист відбудеться « 14 » травня 2021 р., о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.04 при Дніпровському державному медичному університеті (49027, м. Дніпро пл. Соборна, 2)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпровського державного медичного університету (49027, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9, навчальний корпус №1).

Автореферат розісланий « 14 » квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 08.601.04
доктор медичних наук, професор

М.В. Медведєв

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Лейоміома матки (ЛМ) є однією з найбільш поширених доброякісних захворювань статеві системи жінок репродуктивного віку. Захворювання діагностується у 20-30% жінок у віці 18-45 років і значна частина з них потребує для регуляції народжуваності ефективні засоби контрацепції (Запорожан В.М. і співавт., 2014; Вдовіченко Ю.П. і співавт., 2014).

Гормональна контрацепція є найбільш надійним і популярним методом в світі і відповідно до рекомендацій ВООЗ без обмежень може застосовуватися у жінок з ЛМ (Манухін І.Б. і співавт., 2017). Застосування гормональної контрацепції у жінок ЛМ є також засобом терапевтичного впливу на найбільш поширені симптоми лейоміоми, як кровотеча, больовий синдром і прогрес пухлини (Вовк І.Б., 2018; Бобер Г.С., 2018; Залізник В.О., Барковський Д.Є., 2010). Особливо актуально застосування контрацепції у жінок після операції міомектомії для запобігання рецидиву ЛМ (Пекарев О.Г., 2012). У науковій літературі є дані про зниження ризику виникнення пухлини при тривалому використанні гормональної контрацепції (Резніков А.Г., 2013), але є і суперечливі повідомлення про вплив гормональних контрацептивів на проліферативний потенціал вже наявної ЛМ - від стимулюючого до гальмуючого їх ефекту на ріст пухлини (Sayed G.Y. et al., 2011).

Як відомо, ЛМ є гормонозалежною пухлиною з підвищеною сенсibiliзацією до впливу гормонів яєчників - естрогену і прогестерону, однак вплив їх синтетичних аналогів в складі різних гормональних контрацептивів на гормонозалежні сигнальні шляхи проліферації в пухлині до кінця не встановлено, особливо з огляду на те, що естрогени вважаються загальноприйнятими промоторами пухлинного росту (Косей Н.В., 2018; Кудріна Е.А., Бабурін Д.В., 2016), а в останні роки отримані нові дані про провідну роль в патогенезі ЛМ і прогестерону (Татарова Н.А. і співавт., 2019; Григоренко А.Н., 2018; Сафонов Р.А. і співавт., 2017; Mauro F., 2014). Доведено, що естрогени і прогестерон, так саме, як і препарати, що містять синтетичні їх аналоги, ініціюють ріст ЛМ шляхом модифікації експресії багатьох генів та факторів росту, які, в свою чергу, здатні ініціювати підвищену експресію ER- і PgR-комплексів у ЛМ та транскрипцію генів, яка веде до клітинної проліферації (Пальцев М.А. і співавт., 2017; Fuller G.M. et al., 2013), причому гормональні контрацептиви можуть стимулювати тканини матки і ЛМ у жінки інакше в порівнянні з ендогенними гормонами.

Отже вибір гормонального контрацептиву у жінок з ЛМ є непростим завданням, саме тому на сьогоднішній день гормональна контрацепція у жінок з ЛМ частіше застосовується у випадках супутньої патології ендометрія та для тимчасового контролю геморагічного синдрому (Вовк І.Б., 2018).

Слід зазначити, що фундаментальних досліджень щодо визначення впливу різних гормональних контрацептивів на мітотичну функцію клітин міометрія та прогрес ЛМ вкрай мало, більшість повідомлень з цього питання

має прикладне значення з застосуванням макродіагностичних підходів, які значно відрізняються за специфічністю та чутливістю.

Втілення імуногістохімічних (ІГХ) методів в морфологічну діагностику пухлин, визначення їх проліферативної активності надало можливість сьогодні об'єктивізувати методи оцінки різних медикаментозних засобів, в тому числі і гормональної контрацепції, на прогрес або регрес ЛМ (Потапов В.О., 2017; Хміль С.В. і співавт., 2017; Осінський С.П. і співавт., 2007). Отже, дослідження клітинних маркерів проліферації, експресії рецепторів до статевих гормонів і інших факторів росту у ЛМ може суттєво розширити патогенез виникнення та прогресії пухлини, надати можливість з'ясувати стимулюючий або гальмуючий вплив різних компонентів гормональної контрацепції на ЛМ, оптимізувати вибір потрібного складу та режиму контрацепції, чому і присвячено наше дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики гінекологічної та акушерської патології» (№ державної реєстрації 0118u001277), а дисертант є співвиконавцем цієї НДР.

Мета дослідження: Оптимізувати персоніфікований вибір засобів гормональної контрацепції у жінок з ЛМ на підставі вивчення впливу різних гормональних компонентів в їх складі на молекулярно-клітинні механізми проліферації в пухлині.

Завдання дослідження:

1. Вивчити ключові ланки патогенетичного механізму проліферації ЛМ і вплив на неї гормональної контрацепції, яку жінки найчастіше використовували перед операцією міомектомії за результатами ІГХ-дослідження антигенів транскрипції Ki-67, Cdk1, p21; рецепторів естрогенів ER і прогестерону PgR; ростових факторів ангиогенезу VEGF, eNOS; стану васкуляризації пухлини CD34 в морфологічних зразків видаленої пухлини

2. Порівняти дозозалежні ефекти естрогенного компонента (20 мкг і 30 мкг етинілестрадіолу) в сучасних низькодозованих гормональних контрацептивах на молекулярно-клітинні механізми проліферації клітин ЛМ.

3. Оцінити наявність антипроліферативних властивостей у гормональних контрацептивів, що містять гестагени з різними фармакологічними властивостями і з'ясувати можливі молекулярні механізми їх онкопротекторного ефекту.

4. Вивчити динаміку клінічної симптоматики і неконтрацептивні ефекти вивчених гормональних контрацептивних засобів у жінок з ЛМ.

5. Дати патогенетичне обґрунтування персоніфікованому підходу до вибору гормональної контрацепції у жінок з ЛМ.

Об'єкт дослідження: лейоміома.

Предмет дослідження: вплив гормональної контрацепції на механізми клітинної проліферації, рецептори до естрогену і прогестерону, процеси

васкулогенезу в пухлині, клінічні симптоми, антипроліферативні ефекти гормональної контрацепції.

Методи дослідження: загальноклінічні, ультразвукові, серологічні дослідження сировотки крові, гістологічні і імуногістохімічні методи з застосуванням моноклональних антитіл до ядерних і внутрішньоклітинних антигенів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне дослідження у жінок з ЛМ, в якому отримано нові дані про вплив різних гормональних контрацептивів на проліферативну активність клітин пухлини, з'ясовано механізми впливу їх естрогенних і гестагенних компонентів на молекулярні механізми клітинної проліферації і експресію ростових факторів, що дозволило виділити групу гормональних контрацептивів з найбільш вираженим цитопротекторним ефектом і оптимізувати підходи до персоналізованого вибору ефективної контрацепції у жінок з ЛМ.

Вперше визначено, що досліджені гормональні контрацептивні засоби, до складу яких входить дієногест, гестоден і левоноргестрел, здатні гальмувати проліферативні процеси у клітинах ЛМ через механізми супресії експресії антигену Ki-67, кіназозалежного цикліну Cdk-1, ангіогенних факторів VEGF і eNOS, а їх антипроліферативний вплив реалізується через підвищення експресії гену-супресору p21, який є антагоністом цикліна D-CDK-1.

Вперше доведено, що гормональні контрацептиви не впливають суттєво на експресію рецепторів естрогенів і прогестерону в тканинах ЛМ, експресія яких була підвищена майже втричі в клітинах ЛМ, отже не підвищують її проліферативний потенціал.

Вперше доведено, що збільшення в комбінованих гормональних контрацептивах дози етинілестрадіолу з 20 мкг до 30 мкг не приводило до суттєвого підвищення експресії антигену Ki-67, а доза 20 мкг етинілестрадіолу не сприяла зниженню числа мітозів, що свідчить про відсутність потенціюючого впливу естрогенів в сучасних КОК на прогресування росту ЛМ.

Вперше доведено, що ВМС-ЛНГ істотно не впливає на проліферативний потенціал ЛМ, а також на механізми ініціації (кіназозалежний циклін Cdk-1) і гальмування мітозов в пухлині (ген-супресор p21), а відтак, не стримує її зростання, але у порівнянні з КОК, більш суттєво знижує обсяг менструальної крововтрати в циклі у жінок з симптомною ЛМ.

Практична значущість отриманих результатів. Обґрунтовано критерії вибору засобу гормональної контрацепції у жінок з ЛМ з акцентом на КОК, які містять в своєму складі гестагени з найбільш вираженими антипроліферативними властивостями (дієногест, дезогестрел і левоноргестрел), особливо у жінок після операції міомектомії для профілактики рецидиву пухлини.

Доведено доцільність рекомендувати жінкам з ЛМ, яким потрібен надійний контроль циклу, застосувати КОК з вмістом 30 мкг ЕЕ і 75 мг гестодену.

Доведено відсутність захисного впливу ВМС-ЛНГ на проліферацію клітин ЛМ з субсерозною і/або інтрамуральною локалізацією, що обумовлює необхідність забезпечення ультразвукового моніторингу за динамікою росту пухлини, але доведено її перевагу перед КОК що стосується зниження обсягу крововтрати в менструальному циклі і частоти АМК у жінок з симптомною ЛМ.

На основі отриманих даних розроблено 2 патенти на корисну модель, впроваджено рекомендації щодо вибору оптимального засобу гормональної контрацепції для жінок з ЛМ в клінічну роботу лікувальних закладів в містах Дніпро, Кам'янське, Запоріжжя, Полтава, Нікополь, Кривий Ріг.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання наукової праці. Дисертантом самостійно проведені інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури за темою роботи. Особисто здійснено визначення мети та завдань дослідження, методологію його проведення. Здійснено формування досліджуваних груп із лейоміомою матки у 230 жінок, які застосовували різні гормональні контрацептиви, та їх клінічне обстеження. Дисертантом самостійно проведено моніторинг результатів дослідження у пацієнтів, а також аналіз клініко-анамнестичних даних і результатів спеціальних методів обстеження (УЗД, серологічні, морфологічні та імуногістохімічні), аналіз отриманих результатів для статистичної обробки матеріалів. Самостійно написані усі розділи дисертаційної роботи, разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації. Опрацьовано алгоритм вибору гормонального контрацептивного засобу за результатами імуногістохімічного дослідження їх впливу на процеси проліферації в матці та пухлині. Автору належить головна роль у підготовці наукових публікацій, деклараційних патентів, забезпечено їх впровадження в медичну практику. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, в роботі використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача та становлять його індивідуальний науковий внесок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження викладались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (8-9 березня 2021 р., м. Дніпро); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (2019 р., м. Київ); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (22-22 березня 2018 р., м. Дніпро); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (23-24 березня 2017 р., м. Дніпро); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (24-25 березня 2016 р., м. Дніпро).

Отримані результати включені в навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, серед яких 2 – у виданнях, що індексуються у Web of Science та Scopus, 3 – у фахових виданнях, рекомендованих переліком МОН України. Отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель. Наведені публікації повністю висвітлюють зміст дисертаційної роботи.

Структура і обсяг дисертації. Текст дисертації викладено українською мовою на 171 сторінці друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 19 таблицями, 28 рисунками. Список літератури містить 182 джерела, у тому числі 92 - кирилицею, 90 - латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. У роботі надано аналіз результатів проведеного обстеження і моніторингу за клінічною симптоматикою у 230 жінок з ЛМ, серед яких - 200 користувалися гормональною контрацепцією не менше ніж 12 місяців перед операцією міомектомії (основна група) і 30 – її не застосовували (контрольна група), а також, проведено морфологічні і імуногістохімічні дослідження вилучених вузлів ЛМ і біоптатів ендометрія. Показанням для операції міомектомії було відновлення нормальної анатомії і функції матки у жінок з репродуктивними планами. Вік жінок був від 20 до 40 років (в середньому $34,4 \pm 3,6$ роки). Дослідження охоплювало десятирічний період спостереження.

Критеріями включення в дослідження були:

- інтрамуральна або субсерозна форма ЛМ (обсяг матки до 600 см^3);
- поєднання ЛМ з гіперплазією ендометрія;
- відсутність обмежень або протипоказань до гормональної контрацепції (група 1-2 «Критеріїв прийнятності використання низькодозованих комбінованих оральних контрацептивів» у 2-ї редакції ВООЗ).

У дослідження не включено жінок, у яких була субмукозна локалізація ЛМ, або поєднання її з пухлинами яєчників, ендометріозом, запальними захворюваннями органів малого тазу, а також мали обмеження або протипоказання до гормональної контрацепції відповідно до зазначених критеріїв ВООЗ.

У відповідності до мети і завдання роботи, досліджену когорту жінок в залежності від складу компонентів гормональних контрацептивів, якими вони користувалися, було поділено на 8 груп: I група ($n = 30$) – контрольна, без будь-якої гормональної контрацепції; II група ($n = 30$) – КОК що містить 20 мкг етинілестрадіолу і 0,075 мг гестадену; III група ($n = 30$) – КОК що містить 30 мкг етинілестрадіолу і 0,075 мг гестадену; IV група ($n = 30$) - КОК що містить 30 мкг етинілестрадіолу і 0,15 мг дезогестрелу; V група ($n = 30$) - КОК що містить 30 мкг етинілестрадіолу і 0,15 мг левоноргестрелу; VI група ($n = 30$) - КОК що містить 30 мкг етинілестрадіолу і 2 мг дієногесту; VII

група (n = 30) - КОК що містить 30 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону; VIII група (n = 20) – внутрішньоматкова система, яка вивільнює левоноргестрел (ВМС-ЛНГ).

Використані нами в дослідженні діагностичні методи включали загальноклінічні (анамнез, дані об'єктивного обстеження, оцінку характеру менструальної функції і крововтрати за даними анкети самооцінки симптомів та візуально-аналогового методу, лабораторні) та спеціальні (УЗД, морфологічні та імуногістохімічні).

Ультразвукові дослідження органів малого тазу проводили з застосуванням транабдомінального та транвагінального трансдюсерів на ультразвуковому діагностичному сканері Philips HD11XE (Нідерланди).

Гістологічне і імуногістохімічне дослідження біопсійних зразків вузлів ЛМ та ендометрію проводилося в лабораторії патоморфології і імуногістохімії Дніпровського державного медичного університету за стандартними методиками. Гістологічний діагноз встановлювався у відповідності з гістологічною класифікацією пухлин та передпухлинних станів матки ВООЗ 2014 р.

Імуногістохімічні дослідження проводили з застосуванням моноклональних антитіл до ядерних і внутрішньоклітинних антигенів: маркеру проліферації протеїну Ki-67 (клон MIB-1, DAKO; клон SP6, LabVision), кіназозалежного цикліну Cdk-1 (клон SP4, Abcam), гену-супресору p21 (клон CP74, Abcam), рецепторів стероїдних гормонів: ER (клон 1D5, DAKO; клон SP1, LabVision) та PgR (клон PgR 636, DAKO; клон SP2, LabVision), маркерів ангиогенезу - фактору росту ендотелію судин VEGF (клон VG1, DAKO), ендотеліальної синтази оксиду азоту eNOS (LabVision) і CD34 (клон QBEnd). Фоторегістрацію препаратів здійснювали за допомогою мікроскопу N306 (Японія) з цифровою фотокамерою DM800 (Японія). Оцінка експресії кожного маркера проводилась індивідуально у відповідності з загальноприйнятими методиками з використанням напівкількісного аналізу цифрових зображень (Semiquantitative Digital Image Analysis).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програмних продуктів IBM SPSS Statistica 20 і MedCalc Version 18.2.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org/download.php>; 2018).

Результати досліджень та їх обговорення. Для оцінки проліферативного потенціалу лейоміоми і вивчення впливу на пухлину різних видів гормональної контрацепції ми вибрали сучасні імуногістохімічні методики, які дозволяють в морфологічних зразках пухлини визначити різні ростові фактори пов'язані з ініціацією і прогресом зростання пухлини. Нами було досліджено і проведено аналіз результатів ІГХ-дослідження експресії ключових сигнальних молекул проліферації Ki-67, кіназозалежного цикліну Cdk-1, гену-супресора p21, експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону.

Антиген Ki-67 являє собою білковий комплекс, який з'являється в цитоплазмі клітини в синтетичну фазу клітинного циклу (фаза S) після виходу клітини зі стаціонарного стану (G0-G1) і вступу її в наступні фази

підготовки до мітозу. Таким чином він дозволяє визначити кількість клітин, які вступають в мітотичний цикл, а отже характеризує проліферативний потенціал досліджуваної тканини або пухлини.

У інтактному міометрії (ІМ), оточуючого вузли ЛМ, кількість клітин, у яких було виявлено експресію антигену Ki-67, було не більше 1% ($0,9 \pm 0,06\%$), що підтверджує існуючу думку, що клітини м'язу матки відносяться до категорії клітин, які практично не діляться протягом свого життя за винятком періоду вагітності і в випадках виникнення пухлини (рис.1).

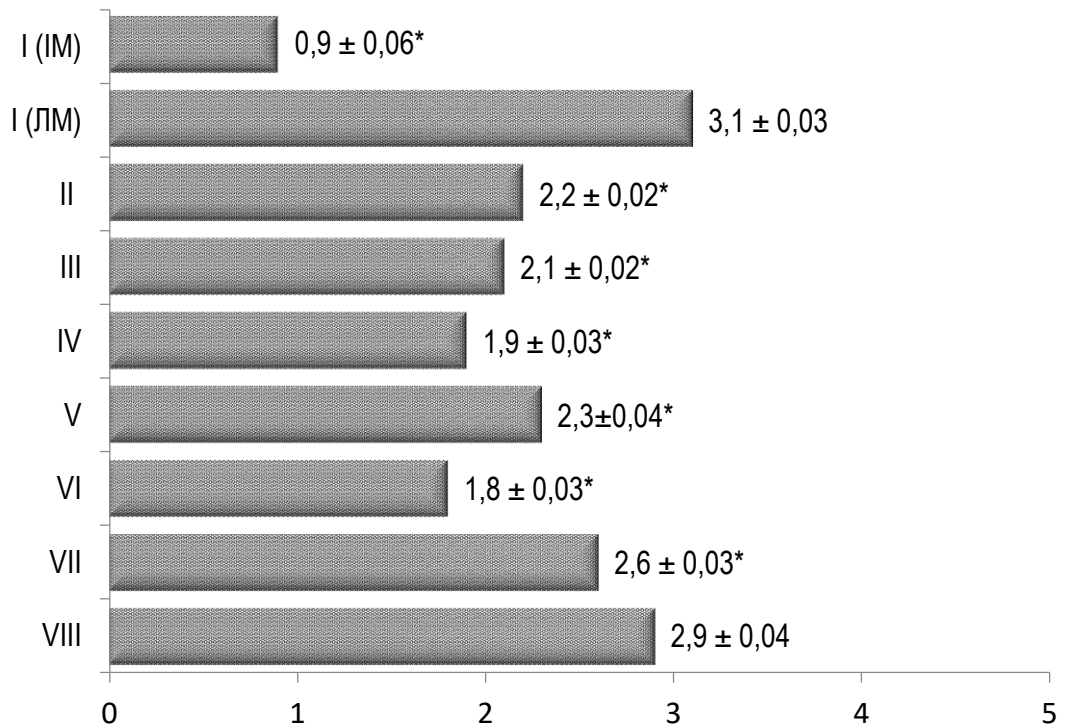


Рис.1. Експресія антигену Ki-67 в досліджених групах зразків (% клітин з позитивною ІГХ-реакцією);

У зразках ЛМ I групи, ми спостерігали збільшення в 3,4 рази кількості позитивних клітин з позитивним ІГХ-забарвленням в реакції з антигеном Ki-67 ($3,1 \pm 0,03\%$; $p < 0,04$) у порівнянні з ІМ ($0,9 \pm 0,06\%$), тобто більш ніж трикратне збільшення мітотичної активності внаслідок зміни їх фенотипових властивостей, які притаманні пухлинам (рис. 2).

Слід підкреслити, що всі КОК, які було досліджено, за результатами експресії Ki-67 не збільшують проліферацію у ЛМ, навпаки сприяють її зменшенню у порівнянні з цим показником в I групі, де жінки з ЛМ гормональну контрацепцію не застосовували.

Як свідчить з рисунку 1, експресія Ki-67 в зразках ЛМ у жінок, які приймали КОК, до складу яких входили дієногест ($1,8 \pm 0,03\%$; $p < 0,05$) – VI група і дезогестрел ($1,9 \pm 0,03\%$; $p < 0,05$) – IV група, була відповідно на 42,0% і 38,8% меншою, ніж в групі I ЛМ, що можна розцінювати як цитопротекторний ефект гестагенного компоненту КОК на мітотичну активність клітин ЛМ.

Зменшення кількості клітин ЛМ з експресією Кі-67 відбулося і при застосуванні жінками КОК в складі яких був присутній гестоден ($2,1 \pm 0,02\%$; $p < 0,05$) - III група і левоноргестрел ($2,2 \pm 0,04\%$; $p < 0,05$) – V група, в яких індекс проліферації виявився меншим відповідно на 32,3% і 25,8% ніж в групі I ЛМ.

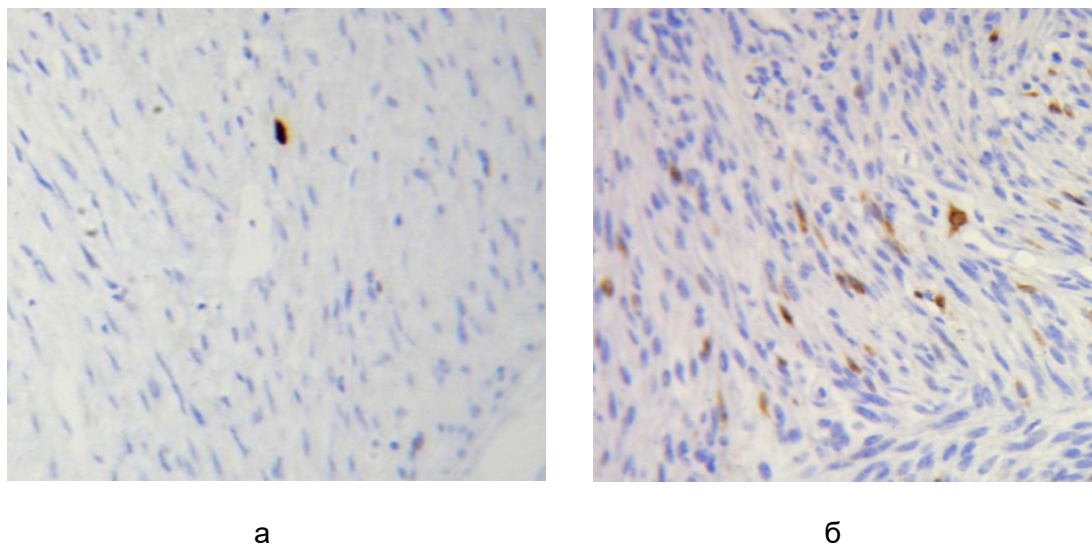


Рис. 2. Експресія антигену Кі-67 в міоцитах а) ІМ і б) ЛМ. ІГХ, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра ($\times 400$).

Деяко менший цитопротекторний ефект був продемонстрований в групі VII, де жінки приймали КОК, у складі яких був присутній дроспіренон. За результатами ІГХ-дослідження, середні значення експресії Кі-67 в зразках ЛМ цієї групи склали $2,6 \pm 0,02\%$ і були на 16,9% меншими ніж в групі I ЛМ.

Слід підкреслити, що збільшення в КОК дози етинілестрадіолу з 20 мкг (група II) до 30 мкг (група III) не відбилося істотно на показниках експресії ІГХ-маркера Кі-67, отже вміст цього естрогену у сучасних низькодозованих КОК не сприяє підвищенню проліферації в ЛМ. Цей факт ще раз підкреслює, що неконтрацептивні ефекти КОК, перш за все антипроліферативні, пов'язані виключно з біологічними і фармакологічними властивостями окремих гестагенів.

Як видно з рисунку 1, ми не виявили достовірної різниці в експресії маркера Кі-67 ($2,9 \pm 0,04\%$; $p > 0,05$) в клітинах ЛМ у жінок, які застосовували у якості контрацепції ВМС-ЛНГ в порівнянні з аналогічним показником в групі I ЛМ. З одного боку, це було очікувано, враховуючи, що ефект 0,02 мг/добу левоноргестролу, що вивільнюється з депо системи, реалізується безпосередньо в ендометрії, в той час як в системний кровообіг гормон потрапляє в 100 разів меншій кількості, з іншого боку, це не підтверджує ствердження деяких авторів (Курнікова С.П., 2013; Манушарова Р.А. і співавт., 2009;) щодо антипроліферативного впливу ВМС-ЛНГ при лейоміомі матки.

Виходячи із сучасних уявлень щодо регуляторних механізмів проліферації, естрадіол є тригером гормонозалежних сигнальних шляхів

клітинної проліферації в репродуктивних органах. Активний лігандний комплекс, який утворюється після зв'язку гормону з відповідними ядерними рецепторами, запускає каскад біохімічних реакцій, які активують гени, які ініціюють клітинний розподіл. Тож, одним з механізмів проліферації в ЛМ може бути виявлена нами підвищена в трансформованих міоцитах пухлини в 3,1 рази експресія естрогенових рецепторів (ER), яка склала за показником Н-індексу $39,4 \pm 4,3$; $p < 0,05$) проти $12,9 \pm 1,6$ в групі І ЛМ, що свідчить про більшу чутливість ЛМ до естрогенових гормонів і можливість їх впливу, як промоторів, на проліферацію. Тим більше представляє науковий і практичний інтерес дослідження експресії рецепторів до естрогенів при використанні методів гормональної контрацепції у жінок з ЛМ, оскільки вони містять поряд з гестагенами активні форми синтетичних естрогенів. Але за результатами дослідження експресії нами не було виявлено істотного впливу всіх досліджених КОК, до містять етинілестрадіол, на експресію індексу проліферації Ki-67. Не було виявлено також впливу досліджених гормональних контрацептивів на експресію ER, яка за Н-індексом коливалася від $31,6 \pm 2,5$ до $34,4 \pm 3,7$ і не мало достовірної різниці з гуною контролю – $39,4 \pm 4,3$ ($p > 0,05$).

Дискусійним є питання потенційного впливу прогестерону на проліферацію ЛМ, отже в останні роки з'явилися наукові роботи щодо підвищеної експресії PgR в тканинах ЛМ і можливості її лікування селективними модуляторами PgR, але до цього часу не з'ясовано механізм їх впливу на пригнічення клітинної проліферації, чи є це блокування або стимуляція PgR (Прокопович Є.В., 2019; Чернуха Г.Є. і співавт., 2016). Нами також в проведеному дослідженні було виявлено підвищення в 2,6 рази експресії прогестеронових рецепторів (PgR) в тканинах ЛМ за показником Н-індексу ($21,1 \pm 1,7$; $p < 0,05$) в порівнянні з ІМ (група І ІМ) – $8,2 \pm 1,4$. Але, як було показано вище, синтетичні гестагени у складі КОК, не підвищували експресії антигену Ki-67, а навпаки сприяли її гальмуванню у клітинах ЛМ. Але цей цитопротекторний ефект не був пов'язаний з експресією PGR, яка в досліджених групах після застосування гормональної контрацепції за Н-індексом (від $19,0 \pm 2,9$ до $23,8 \pm 2,7$) не змінилася стотно у порівнянні з контрольною групою ($21,1 \pm 1,7$; $p > 0,05$).

Таким чином, можна констатувати, що синтетичні естрогени і гестагени, як компоненти сучасної гормональної контрацепції, не впливають на генетично детерміновану функцію геному з регуляції експресії ER і PgR, а також не викликають специфічного їх руйнування в процесі взаємодії з ними.

В останні роки з'ясовано, що безпосереднім сигналом, який ініціює перехід клітини в фазу підготовки до митозу, є кіназозалежний циклін класу CDK-1, який експресується відповідним геном. У той же час, контроль за клітинним циклом здійснює ряд генів-супресорів, один з яких - p21 здатний при надмірній проліферації зупиняти клітинний цикл на будь-якому його етапі.

Нами було вивчено експресію кіназозалежного цикліну Cdk-1 і гену супресору p21 в інтактному міометрії (ІМ) і в ЛМ. Було показано, що

надлишкова проліферація і підвищення експресії маркера Ki-67 в лейоміомі матки, є результатом збільшення в 2,6 рази експресії цикліну Cdk-1 ($8,9 \pm 0,07\%$; $p < 0,05$) і в 4,1 разів зменшення експресії p21 ($2,2 \pm 0,02\%$; $p < 0,05$) ніж в ІМ (відповідно $3,4 \pm 0,06\%$ і $1,9 \pm 0,2\%$), що можливо і забезпечує неконтрольований поділ клітин у пухлині (рис. 3 і 4). Ці вперше отримані нами нові дані безумовно доповнюють патогенез виникнення ЛМ і пухлинного її прогресу.

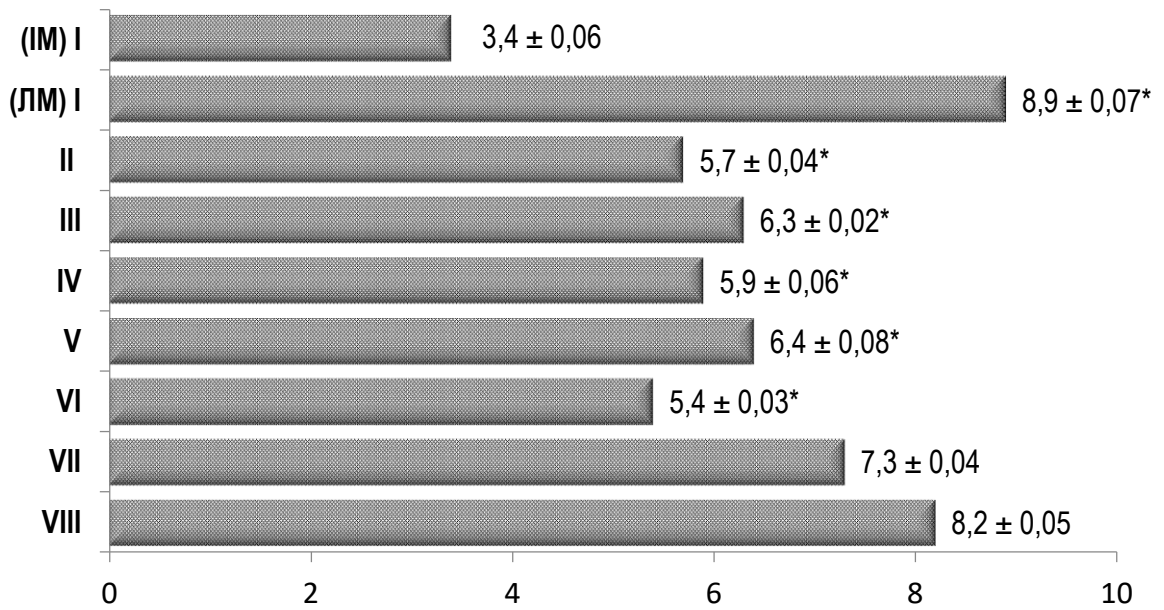


Рис. 3. Експресія цикліну Cdk-1 в клітинних ЛМ при застосуванні різних гормональних контрацептивів (відсоток клітин з позитивною ІГХ-реакцією); * - різниця достовірна ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю (ЛМ) I.

Було з'ясовано, що в клітинах ЛМ жінок, які використовували гормональні контрацептиви, експресія цикліну Cdk-1 була майже на 30% нижче, особливо в групі VI, де до складу КОК входив дієногест, ($5,7 \pm 0,04\%$; $p < 0,05$), ніж у групі контролю ($8,9 \pm 0,07\%$). При цьому, ми не змогли продемонструвати подібного результату в тканинах лейоміомі при використанні в якості контрацепції у жінок з ЛМ внутрішньоматкової гормональної системи, що ще раз підкреслює її локальний контрацептивний механізм.

Було також отримано нові дані, які уточнюють молекулярні механізми антипроліферативного впливу деяких гестагенів в складі КОК при їх використанні у жінок з ЛМ. Виявлено, що цей механізм пов'язаний зі стимуляцією експресії гена-супресора p21, при цьому найбільший показник його експресії (на 163,6%) по відношенню до контрольної групи був пов'язаний з наявністю в складі КОК дієногесту (рис. 4). Позитивна тенденція зростання експресії p21 спостерігалася при використанні КОК з вмістом і інших гестагенів (для дезогестрела - на 90,9%, для левоноргестрела - на 86,3%, для гестодену - на 81,8%, для дроспіренону - на 72,7%).

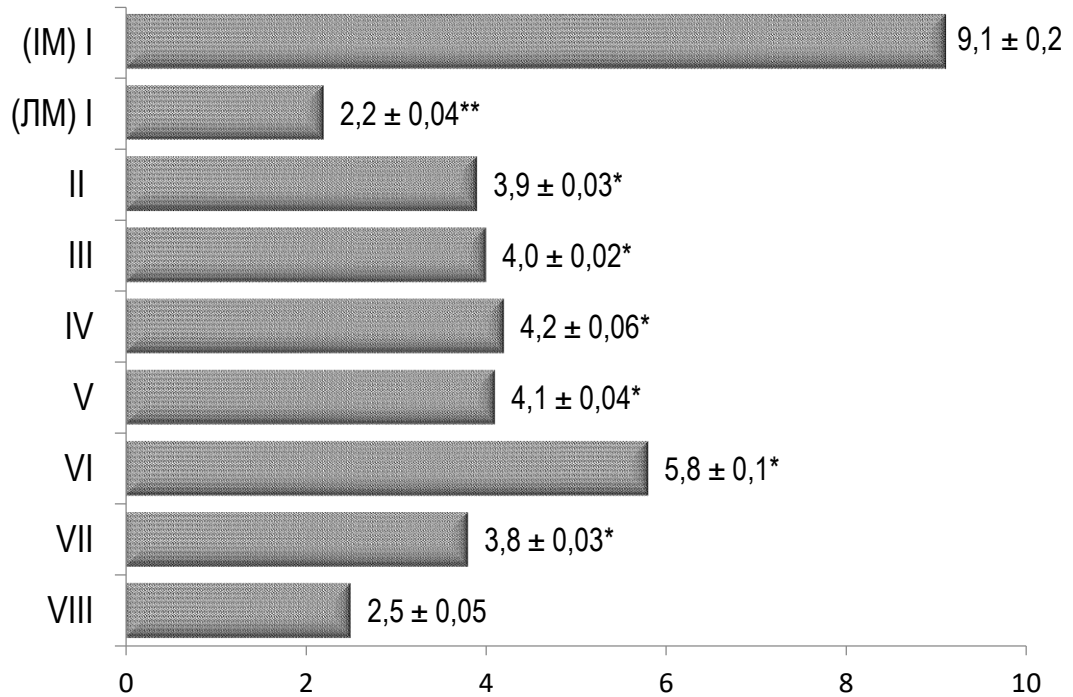


Рис. 4. Експресія p21 в клітинних ЛМ при застосуванні різних гормональних контрацептивів (відсоток клітин з позитивною ІГХ-реакцією); * - різниця достовірна ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю (ЛМ) I.

Ангіогенні чинники грають важливу роль в трофіці і зростанні пухлини, оскільки викликають вазодилатацію, індукують неоваскулогенез, тобто зростання нових судин в вузлах ЛМ. Нами з'ясовано, що кількість клітин з позитивною ІГХ-реакцією в зразках ЛМ щодо експресії ендотеліального фактору росту судин VEGF ($99,1 \pm 9,7\%$; $p < 0,05$) і ендотеліальної синтази оксиду азоту – eNOS ($79,3 \pm 4,6\%$; $p < 0,05$) було більше відповідно в 4,7 і 2,1 рази в порівнянні з ІМ (відповідно $21,7 \pm 2,4\%$ і $38,1 \pm 3,2\%$). Вивчені гормональні контрацептиви, не залежно від виду гестагена в їх складі, сприяли зниженню VEGF і eNOS відповідно в 1,57 і 1,46 рази, механізм якого нам не до кінця зрозумілий, отже, гестагени самі можуть викликати вазодилатацію судин за участю цих же ангіогенних факторів.

У той же час, всі досліджені гормональні контрацептиви практично не вплинули на показник щільності судин у пухлині за даними дослідження ендотеліального маркера CD-34 ($204 \pm 21,2$ ум.од.; $p < 0,05$), тож не були причиною надмірного неоваскулогенезу в тканинах лейоміоми, яка в 1,52 рази була вище в порівнянні з інтактним міометрієм ($134 \pm 16,5$ ум.од.).

При аналізі візуально-аналогового методу оцінки обсягу крововтрати у жінок з ЛМ встановлено, що всі досліджені гормональні контрацептиви істотно знижували обсяг крововтрати в циклі, при цьому найбільш виражений позитивний ефект був відзначений при використанні протягом 12 місяців і більше ВМС-ЛНГ (зниження обсягу крововтрати в 5 разів), а серед

КОК - композиція 30 мкг ЕЕ з 75 мг гестодену (зниження обсягу крововтрати в 3,3 рази). Це ж поєднання гормональних компонентів (30 мкг ЕЕ і 75 мг гестодену) в КОК забезпечувало і найкращий контроль циклу, хоча всі досліджені гормональні контрацептиви при використанні їх протягом не менше 12 місяців сприяли зниженню в 1,7-2,7 разів частоти кровотеч у жінок з ЛМ.

Таким чином, отримані нами в проведеному дослідженні дані про вплив різних гормональних контрацептивів на проліферативну активність матки, відкриття нових механізмів впливу їх естрогенних і гестагенних компонентів на молекулярні механізми клітинної проліферації і експресію ростових факторів, дозволило виділити групу гормональних контрацептивів з найбільш вираженим цитопротекторним ефектом і оптимізувати підходи до персоналізованого вибору ефективної контрацепції у жінок з ЛМ.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що характерними рисами фенотипу ЛМ на відміну від нормальних міоцитів є: підвищення експресії ядерних рецепторів естрогенів в 3,1 рази (відповідно $39,4 \pm 4,3\%$ і $12,9 \pm 1,6\%$; $p < 0,05$), в 2,6 рази - прогестерону (відповідно $21,1 \pm 1,7\%$ і $8,2 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$), в 2,6 рази - кіназозалежного цикліну Cdk-1 (відповідно $8,9 \pm 0,07\%$ і $3,4 \pm 0,06\%$; $p < 0,05$), в 3,4 рази - реплікаційного антигену Ki-67 (відповідно $3,1 \pm 0,03\%$ і $0,9 \pm 0,06\%$; $p < 0,05$); експресії ангіогенних факторів: в 4,6 раз ендотеліального фактора росту судин - VEGF (відповідно $99,5 \pm 9,7$ і $21,1 \pm 2,4$; $p < 0,05$), в 2,1 рази ендотеліальної синтази оксиду азоту - eNOS (відповідно $79,2 \pm 4,6$ і $38,3 \pm 3,2$; $p < 0,05$), надлишкова щільність судин у пухлині - CD34 (відповідно $204,5 \pm 21,2$ і $134,7 \pm 16,3$; $p < 0,05$).

2. Всі досліджені гормональні контрацептивні засоби, за винятком ВМС-ЛНГ, показали здатність знижувати експресію антигену Ki-67, при цьому найбільший цитопротекторний ефект в порівнянні з контрольною групою показали комбіновані препарати до складу яких входили дієногест (на $42,0\%$; $p < 0,05$) і дезогестрел (на $38,8\%$; $p < 0,05$), а найменший - дроспіренон (на $16,9\%$; $p < 0,05$). Помірне зниження індексу проліферації Ki-67 спостерігалось при використанні жінками КОК з гестоденом (на $32,3\%$; $p < 0,05$) і левоноргестрелем (на $25,8\%$; $p < 0,05$).

3. Збільшення в комбінованих гормональних контрацептивах дози етинілестрадіолу з 20 мкг до 30 мкг не приводило до суттєвого підвищення експресії антигену Ki-67 (відповідно $2,2 \pm 0,02\%$ і $2,1 \pm 0,02\%$; $p > 0,01$), і в той же час, доза в 20 мкг етинілестрадіолу не сприяла і зниженню числа мітозів, незважаючи на тенденцію до зменшення числа клітин з експресією ініціюючого мітоз кіназозалежного цикліну Cdk-1 з $6,3 \pm 0,02\%$ до $5,7 \pm 0,04\%$ ($p > 0,05$).

4. Не виявлено суттєвого впливу всіх досліджених гормональних контрацептивних препаратів на експресію рецепторів естрогенів ($p > 0,05$) і прогестерону ($p > 0,05$) в тканинах ЛМ.

5. Вперше показано, що антипроліферативний механізм різних гестагенів в складі комбінованих гормональних контрацептивів пов'язаний з

гальмуванням майже на 30% активності ініціюючого мітозу гена Cdk-1 і зниження експресії їм відповідного білка групи кіназозалежних циклінів Cdk-1, але в більшій мірі із стимуляцією експресії гена-супресора проліферації p21 (відповідно для дієногесту - на 163,6%, для дезогестрелу - на 90,9%, для левоноргестрелу - на 86,3%, для гестодену - на 81,8%, для дроспіренону - на 72,7%)

6. ВМС-ЛНГ не продемонструвала істотного впливу на проліферативний потенціал ЛМ в порівнянні з контрольною групою (Ki-67 відповідно $2,9 \pm 0,04\%$ і $3,1 \pm 0,03\%$; $p > 0,05$), а також на механізми ініціації (кіназозалежний циклін Cdk-1) і гальмування мітозов в пухлині (ген-супресор P21), а відтак, не стримує її зростання.

7. Вивчені гормональні контрацептиви, не залежно від виду гестагену в їх складі, сприяли зниженню експресії ангіогенних факторів VEGF в 1,6 рази, eNOS в 1,46 рази, але в той же час практично не впливали на показник щільності судин у пухлині за даними дослідження ендотеліального маркеру CD-34, а отже не були причиною надмірного неоваскулогенеза в тканинах ЛМ.

8. У жінок з ЛМ матки обґрунтовано використання гормональних контрацептивів до складу яких входять, поряд з естрогенним компонентом, гестагени з найбільш вираженим, згідно з отриманими даними, цитопротекторним ефектом: дієногест, дезогестрел і левоноргестрел.

9. Всі досліджені гормональні контрацептиви знижували обсяг менструальної крововтрати в циклі у жінок з ЛМ, при цьому найбільш значний позитивний ефект був відзначений при використанні у жінок ВМС-ЛНГ (20 мкг) протягом 12 місяців і більше.

10. Всі досліджені гормональні контрацептиви при використанні протягом не менше 12 місяців сприяли зниженню в 1,7-2,7 рази частоти АМК у жінок з ЛМ, при цьому найкращий контроль циклу показала комбінація КОК до складу якого входять 30 мкг ЕЕ і 75 мг гестодену.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виборі препарату для гормональної контрацепції у жінок з ЛМ перевагу необхідно віддавати комбінованим гормональним препаратам, які містять в своєму складі гестагени з найбільш вираженими антипроліферативними властивостями (дієногест, дезогестрел і левоноргестрел), особливо у жінок після операції міомектомії для профілактики рецидиву пухлини.

2. У жінок з ЛМ, яким потрібен надійний контроль циклу слід рекомендувати КОК з вмістом 30 мкг ЕЕ і 75 мг гестодену.

3. При геморагічного синдрому у жінок з невеликим розміром вузлів ЛМ субсерозної і/або інтрамуральної локалізації, може бути рекомендовано з метою контрацепції ВМС-ЛНГ, яка більш ефективно, ніж КОК знижує обсяг крововтрати в менструальному циклі, але з огляду на її низький захисний вплив на ЛМ, в таких випадках необхідно забезпечити ультразвуковий моніторинг за динамікою росту пухлини.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фінкова О.П. Результати імуногістохімічного дослідження маркерів сигнальних шляхів проліферації в лейоміомі матки у жінок, які використовують гормональну контрацепцію / О.П.Фінкова //Морфологія. - 2021. - №1.
2. Громова О.Л. Епігенетичний профіль проліферації ендометрію при різних морфотипах гіперплазії /О.Л. Громова, В.О. Потапов, Д.А. Хасхачих, О.П. Фінкова, О.В. Гапонова, Г.О.Кукіна, К.В. Пеннер //Репродуктивна ендокринологія. Науково-практичний медичний журнал. – 2021. – Т.57, №1. – С. 2-12. DOI 10.18370/2309-4117.2021.57.68-78. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, виконано частину дослідження, проведено аналіз результатів дослідження, підготовлено рукопис статті до друку).*
3. Gromova O.L. Immunohistochemical markers of endometrial proliferation activity in premenopausal women with normal menstrual cycle /O.L. Gromova, V.O. Potapov, D.A. Khaskhachykh , O.P. Finkova, O.V. Haronova, H.O. Kukina, K.V. Penner //Світ медицини та біології. –2021. –№ 1 (75). – С. 43-46. DOI 10.26724/2079-8334-2021-1-75-42-46. *(Здобувачем проведено аналіз результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання основних розділів статті).*
4. Потапов В.О. Влияние комбинированной оральной контрацепции на пролиферативный потенциал матки /В.А.Потапов, И.С.Шпонька, М.В. Медведев, П.И. Польщиков, Е.П.Финкова //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2017. - № 9-10. – С.35-38. *(Здобувачем виконано частину дослідження і аналіз результатів дослідження).*
5. Потапов В.О. Імуногістохімічні предиктори рецидивування лейоміоми матки в жінок після консервативної міомектомії /В.О.Потапов, М.В.Медведев, П.І. Польщиков, О.П. Фінкова //Здоровье женщины. - 2010. - Т.48, №2. - С. 114-116. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, виконано частину дослідження, опрацьовано результати дослідження).*
6. Потапов В.А. Таргетные механизмы антипролиферативного эффекта растительного препарата Тазалок при лейомиоме матки /В.О. Потапов, П.И. Польщиков, Е.П. Финкова //Здоровье женщины. – 2013. - №8. - С. 38-41. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, підготовлено статтю до друку).*
7. Потапов В.О. Спосіб лікування гіперпроліферативних станів органів малого тазу /В.О.Потапов, О.В. Грищенко, М.В. Медведев, Ю.В. Донська, П.І. Польщиков, В.І. Івах, О.П. Фінкова, О.В. Гапонова, и др. //Декларацийний патент на корисну модель №85891 України, 2013. Опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23 *(Вклад здобувача – аналіз літератури, виконання частини дослідження, опрацювання результатів дослідження).*
8. Спосіб післяопераційної реабілітації та передгравідарної підготовки після консервативної міомектомії /Потапов В.О., П.І. Польщиков, Д.Ю. Степанова, О.П. Фінкова, М.В. Медведев//Декларацийний патент на корисну модель №54872 України, 2010; опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22. *(Вклад здобувача – аналіз літератури, виконання частини дослідження, опрацювання результатів дослідження).*

АНОТАЦІЯ

Фінкова О.П. Особливості гормональної контрацепції у жінок з лейоміомою матки. – Рукопис.

Дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. - Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2021.

Дисертація присвячена комплексному дослідженню у 230 жінок з ЛМ, в якому отримано нові дані про вплив різних гормональних контрацептивів на проліферативну активність клітин пухлини, з'ясовані механізми впливу їх естрогенних і гестагенних компонентів на молекулярні механізми клітинної проліферації (Ki-67, Cdk-1, p21, ER, PgR) і експресію ростових факторів (VEGF, eNOS), що дозволило виділити групу гормональних контрацептивів з найбільш вираженим цитопротекторним ефектом і оптимізувати підходи до персоналізованого вибору ефективної контрацепції у жінок з ЛМ.

Доведено, що досліджені гормональні контрацептивні засоби, до складу яких входили дієногест (2 мг), гестоден (0,075 мг) і левоноргестрел (0,15 мг), здатні гальмувати проліферативні процеси у клітинах ЛМ через механізми супресії експресії антигену Ki-67, кіназозалежного цикліну Cdk-1, ангіогенних факторів VEGF і eNOS, а також позитивно впливати на експресію гену-супресору p21. В той же час, гормональні контрацептиви не впливають суттєво на експресію рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PgR) в тканинах ЛМ, яка була підвищена майже втричі в клітинах ЛМ, отже не підвищують її проліферативний потенціал.

З'ясовано, що збільшення в комбінованих гормональних контрацептивах дози етинілестрадіолу з 20 мкг до 30 мкг не приводило до суттєвого підвищення експресії антигену Ki-67, а доза 20 мкг етинілестрадіолу не сприяла зниженню числа мітозів, що свідчить про відсутність потенціюючого впливу естрогенів в сучасних КОК на прогресування росту ЛМ.

Також встановлено що ВМС-ЛНГ істотно не впливає на проліферативний потенціал ЛМ, а також на механізми ініціації (кіназозалежний циклін Cdk-1) і гальмування мітозов в пухлині (ген-супресор P21), а відтак, не стримує її зростання, але у порівнянні з КОК, більш суттєво знижує обсяг менструальної крововтрати в циклі у жінок з симптомною ЛМ.

Обґрунтовано критерії вибору засобу гормональної контрацепції у жінок з ЛМ з акцентом на КОК, які містять в своєму складі гестагени з найбільш вираженими антипроліферативними властивостями (дієногест, дезогестрел і левоноргестрел), особливо після операції міомектомії у жінок для профілактики рецидиву пухлини.

Ключові слова: лейоміома матки, гормональна контрацепція, молекулярні маркери проліферації Ki-67, Cdk-1, p21, ER, PgR, VEGF, eNOS.

АННОТАЦИЯ

Финкова Е.П. Особенности гормональной контрацепции у женщин с лейомиомой матки. - Рукопись.

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, 2021.

Диссертация посвящена комплексному исследованию у 230 женщин с лейомиомой матки (ЛМ), в котором получены новые данные о влиянии различных гормональных контрацептивов на пролиферативную активность клеток опухоли, выяснены механизмы воздействия их эстрогенных и гестагенных компонентов на молекулярные механизмы клеточной пролиферации (Ki-67, Cdk-1, p21, ER, PgR) и экспрессию ростовых факторов (VEGF, eNOS), что позволило выделить группу гормональных контрацептивов с наиболее выраженным цитопротекторным эффектом и оптимизировать подходы к персонализированному выбору эффективной контрацепции у женщин с ЛМ.

Доказано, что гормональные контрацептивные средства, в состав которых входили диеногест (2 мг), гестоден (0,075 мг) и левоноргестрел (0,15 мг), способны тормозить пролиферативные процессы в клетках ЛМ через механизмы супрессии экспрессии антигена Ki-67, киназозависимого циклина Cdk-1, ангиогенных факторов VEGF и eNOS, а также положительно влиять на экспрессию гена-супрессора p21. В то же время, гормональные контрацептивы не влияли существенно на экспрессию рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PgR) в тканях ЛМ, которая была повышена почти в три раза в клетках ЛМ, а следовательно, не повышают ее пролиферативный потенциал. Установлено, что увеличение в комбинированных гормональных контрацептивах дозы этинилэстрадиола с 20 мкг до 30 мкг не приводило к существенному повышению экспрессии антигена Ki-67, а доза 20 мкг этинилэстрадиола не способствовала снижению числа митозов, что свидетельствует об отсутствии потенцирующего влияния эстрогенов в современных КОК на прогрессирование роста ЛМ.

Также установлено, что ВМС-ЛНГ существенно не влияла на пролиферативный потенциал ЛМ, а также на механизмы инициации (киназозависимый циклин Cdk-1) и торможения митозов в опухоли (ген-супрессор p21), а значит, не сдерживает ее рост, но в сравнении с КОК, более существенно снижала объем менструальной кровопотери в цикле у женщин с симптомной ЛМ.

Обоснованы критерии выбора средств гормональной контрацепции у женщин с ЛМ с акцентом на КОК, содержащих в своем составе гестагены с наиболее выраженными антипролиферативными свойствами (диеногест, дезогестрел и левоноргестрел), особенно после операции миомэктомии у женщин для профилактики рецидива опухоли.

Ключевые слова: лейомиома матки, гормональная контрацепция, молекулярные маркеры пролиферации Ki-67, Cdk-1, p21, ER, PGR, VEGF, eNOS.

SUMMARY

Finkova EP Features of hormonal contraception in women with uterine leiomyoma. - Manuscript.

Theses on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2021.

The dissertation is devoted to a complex study of 230 women with uterine leiomyoma, which obtained new data on the effect of various hormonal contraceptives on the proliferative activity of tumor cells, evaluated the effects of their estrogenic and progestogenic components on the molecular mechanisms of cell proliferation (cyclin Cdk-1, Ki-67, p21, ER, PgR) and expression of growth factors (VEGF, eNOS), which allowed to identify the group of hormonal contraceptives with the most pronounced cytoprotective effect and to optimize approaches to personalized choice of effective contraception in women with uterine leiomyoma.

It has been shown that hormonal contraceptives, which contained dienogest (2 mg), gestodene (0.075 mg) and levonorgestrel (0.15 mg), are able to inhibit proliferative processes in uterine leiomyoma cells through mechanisms of suppression of expression of Ki-67 antigen, kinase-dependent cyclin CDK-1, angiogenic eNOS factors VEGF and to affect the expression of the p21 suppressor gene. At the same time, hormonal contraceptives did not significantly affect the expression of estrogen (ER) and progesterone receptors (PgR) in uterine leiomyoma tissues, which was increased almost threefold in uterine leiomyoma cells, and therefore did not increase its proliferative potential.

It was found that increasing the dose of ethinyl estradiol in combined hormonal contraceptives from 20 mcg to 30 mcg did not lead to a significant increase in the expression of Ki-67 antigen, and dose of 20 mcg of ethinyl estradiol did not reduce mitosis, indicating no potentiating effect of estrogens on the growth of a new uterine leiomyoma.

It was also found that levonorgestrel intrauterine system did not significantly affect the proliferative potential of uterine leiomyoma, as well as the mechanisms of initiation (kinase-dependent cyclin Cdk-1) and inhibition of mitosis in the tumor (p21 suppressor gene), and therefore did not inhibit its growth, but compared with combined oral contraceptive, significantly reduced the amount of menstrual blood loss in women with symptomatic uterine leiomyoma.

Justified new criteria for selecting hormonal contraceptives in women with uterine leiomyoma with focus on combined oral contraceptives, containing progestogens with the most pronounced antiproliferative properties (dienogest, desogestrel and levonorgestrel), especially after myomectomy to prevent tumor recurrence.

Key words: uterine leiomyoma, hormonal contraception, molecular markers of Ki-67 proliferation, cyclin Cdk-1, p21, ER, PgR, VEGF, eNOS.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АМК – аномальні маткові кровотечі
ІГХ – імуногістохімічний
ІМ – інтактний міометрій
КОК – комбінований оральний контрацептив
ЛМ – лейоміома матки
ВМС-ЛНГ – внутрішньоматкова система з левоноргестрелом
УЗД – ультразвукове дослідження
Cdk-1 – кіназозалежний циклін
ER – рецептор до естрогену
PgR – рецептор до прогестерону