

УДК 618.14-006.36

Литвак О.О.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ПАЦІЄНТОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ УЛІПРІСТАЛА АЦЕТАТА В ЯКОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС, м. Київ

У дослідженні проведено морфоімуногістохімічну оцінку стану міоматозної тканини у пацієнток з лейоміомою матки після лікування селективним модулятором прогестеронових рецепторів - уліпрістала ацетатом. У пацієнток після трьохмісячного курсу лікування уліпрістала ацетатом відзначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону, маркерів інгібітора апоптозу Bcl-2 і проліферативної активності Ki-67, тобто, за рахунок зменшення кількості рецепторів прогестерону зменшується його дія, внаслідок чого відбувається індукування апоптозу і зниження процесів проліферації, що спричиняє інволюцію міоми.

Ключові слова: лейоміома матки, лікування, діагностика, рецептори прогестерону, проліферація, апоптоз, уліпрістала ацетат.

Вивчення клініко-морфологічних аспектів стану репродуктивного здоров'я (РЗ) пацієнток після хірургічного лікування міоми матки проводилося в рамках комплексної НДР наукового відділу малоінвазивної хірургії «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, суглобів, щитоподібної та прищитоподібної залоз, носоглотки, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій», № держ. реєстрації 0114U002120. Висловлюю щиро подяку доктору мед. наук, професору, головному науковому співробітнику наукового відділу малоінвазивної хірургії, зав. патогістологічним центром ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС Курик Олені Георгіївні за допомогу у підготовці матеріалу для наукової статті

Вступ

Міома матки - гормоно-залежна пухлина міометрію. Актуальність вивчення репродуктивного здоров'я (РЗ) пацієнток після хірургічного лікування міоми матки обумовлена тим фактом, що в останні роки існує тенденція до збільшення кількості пацієнток молодого віку з ЛМ яким в 50–55% клінічних випадків показано оперативне лікування з метою відновлення фертильності. [3]. Одним із найактуальніших питань цього наукового напрямку є віддалені наслідки перенесеного хірургічного лікування, зокрема й консервативної міомектомії. Не викликає сумнівів той факт, що ефективність операції багато в чому залежить від якості підготовки пацієнтки до оперативного лікування.

На сьогодні у патогенезі міоми основну роль відводять комплементарній взаємодії естрогену і прогестерону, які реалізують свій вплив на тканини-мішені, за механізмом дії ліпофільних гормонів, через специфічні цитозольні рецептори, що ініціюють зв'язування цих стероїдів з рецептором. Спочатку відбувається активація гормон-рецепторного комплексу, який потім переміщається в ядро, зв'язується з акцепторними ділянками хромосом і запускає транскрипцію генів. Матрична РНК, що утворюється, призначена для синтезу специфічних білків, що визначають біологічний ефект стероїду. Один з таких специфічних білків - рецептор прогестерону. Для прояву біологічного ефекту прогестерону необхідні естрогени [16,19].

В сучасній літературі відсутні чіткі практичні рекомендації щодо передопераційного ведення хворих, які плануються на консервативну міомектомію, однак одним з революційних проривів в цьому напрямку здійснили препарати, які відносять до блокаторів рецепторів прогестерон. Одним з таких препаратів є уліпрістала ацетат

(УА), який діє безпосередньо на рецептори прогестерону в ЛМ, ендометрії, гіпофізі, пригнічує овуляцію без значущого впливу на рівень продукції естрогенів і глюкокортикоїдів [17]. Пригнічуючи 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 з тим пригнічує продукцію фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів [7].

УА («Есмія») відноситься до селективних модуляторів прогестеронових рецепторів II покоління. Клінічне дослідження, проведене у 18 дослідницьких центрах в чотирьох 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 чотири курси тримісячного лікування УА в дозі 10 мг / добу. Після чотирьох курсів лікування частота аменореї склала 90%, обсяг міоми матки скоротився 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 відноситься УА, досліджені переважно *in vitro* [7]. У культурі тканини ЛМ доведено пригнічення УА проліферативної активності та індукції апоптозу лейоміоцитів, зниження ними продукції факторів росту і колагену в поєднанні з підвищенням синтезу матриксних протеїназ. В останні роки з'явилися численні роботи, де морфологічні зміни в ЛМ після впливу УА описані на клінічному матеріалі [1,4,5].

В ендометрії у більшій частини пацієнток під впливом уліпрістала ацетату розвиваються обо-

ротні (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), що призводять, поряд з ановуляцією, до аменореї. Після припинення лікування менструальний цикл зазвичай відновлюється через чотири-п'ять тижнів. Об'єм міоми матки, якого вдається досягти, може зберігатися до шести місяців. Крім того, лікування УА зменшує біль, пов'язаний з міомою матки, покращує якість життя жінки [18].

Відомо, що прогестерон має протективну дію на естроген-індуковану проліферацію ендометрію, а ендометрій - одна з основних тканин-мішеней для модуляторів рецепторів прогестерону. Тому тривала терапія препаратами однієї з груп цих препаратів бути причиною розвитку гіперплазії ендометрія [11]. На відміну від класичних модуляторів рецепторів прогестерону, УА модулює активність рецепторів прогестерону епітелію залоз і клітин строми ендометрія, а не блокує їх активність як, наприклад, антигестагени [10]. В результаті, за умов збереження впливу естрогенів на клітини ендометрію, не розвивається його гіперплазія, а формуються специфічні і зворотні морфологічні зміни ендометрія з ознаками змішаного естрогенного (слабко виражена проліферація) і прогестагенного (секреторні зміни) впливу [18].

Проведені в даний час дослідження свідчать, що в майбутньому цей препарат може зайняти самостійну терапевтичну нішу і лягти в основу персоналізованого і органозберігаючого лікування лейоміом матки, а також, можливо, інших гормонально-залежних захворювань органів жіночої репродуктивної системи.

Тому, виходячи з вищезазначеного, метою даного дослідження стало зниження частоти порушень репродуктивної функції та збереження фертильності у жінок після консервативної міомектомії шляхом впровадження у клінічну практику доопераційної підготовки пацієнток препаратом УА та проведення морфологічного дослідження міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток з ЛМ матки після застосування УА.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводилися на протязі трьох місяців (січень-березень 2016р.) на базі відділення малоінвазивної хірургії ДНУ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" ДУС. Застосовувалися загальні клініко-лабораторні та спеціальні обстеження: інструментальні (УЗД), імунологічні, біохімічні, літературний пошук, параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу. Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження ЛМ, віддалених шляхом міомектомії, і ендометрія у 9 пацієнток після тримісячного курсу лікування УА - 5 мг на добу (основна група). Вік жі-

нок був 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. Пацієнтки були у віці від 29 до 42 років (середній вік - $38,6 \pm 3,4$ років). У пацієнток основної групи розміри домінантного вузла до лікування становили $8,6 \pm 1,4$, після лікування - $4,8 \pm 1,2$; в групі порівняння розміри домінантного вузла становили $5,2 \pm 1,54$. 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 заливки парафінових блоків станцію EC-350, для різання парафінових блоків - ротаційний мікротом серії HM - 340E (Microm, Hamburg, Germany). Фарбували гістологічні препарати гематоксилином-еозином. Використовували мікроскоп Axiolux 40 з фотокамерою AxioCam MRc5 (CarlZeiss).

У тканині лейоміоми в серійних парафінових зрізах товщиною 4-5 мкм проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену (DAKO, EP1), прогестерону (DAKO, PgR636), маркера проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6), інгібітора апоптозу Bcl-2 (BCL-2 alpha Ab -1 (100 / D5), а також системи візуалізації EnVision FLEX (DAKO) з діамінобензидином (ДАБ). Процес забарвлення шляхом послідовних циклів інкубації реагентів і промивки на предметних скельцях проводили в автостейнері виробництва Thermo Scientific. Препарати дофарбовували гематоксилином 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) і підраховували відсоток позитивно зафарбованих клітин при кожному значенні інтенсивності забарвлення, по 1000 клітин в 10 полях зору з найбільш вираженою імуногістохімічною реакцією при збільшенні мікроскопа 400.

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

Результати дослідження та їх обговорення

У групі ЛМ пацієнток без передопераційного гормонального лікування рецептори прогестерону експресували $76,4 \pm 6,8\%$ ядер (рис. 1). Ре-

цептори естрогену визначалися в $32,8 \pm 2,6\%$ ядер. Наші дані збігаються з даними Потапова В.О та співавт., 2014, які відзначають, що зразки

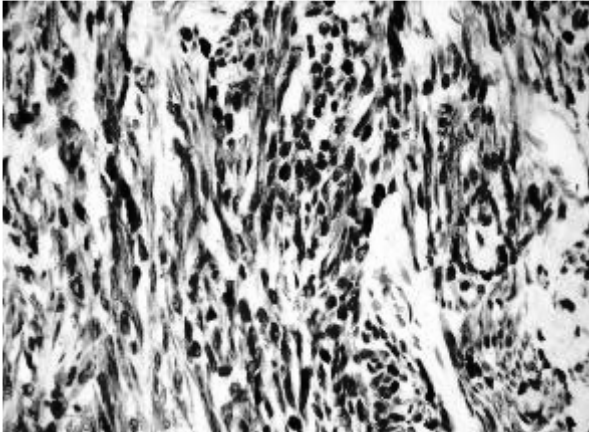


Рис. 1. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження. Х200.

У групі пацієток після лікування УА звертали на себе увагу менші розміри гладком'язових клітин та їх ядер в ЛМ; також відмічались вогнищевий склероз і гіаліноз строми міоматозних вузлів. Зазначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону - $36,8 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$) (рис. 2) і недостовірне зниження рівня експресії естрогенів $30,7 \pm 3,4\%$ ($p > 0,05$). Така тенденція описана раніше у випадках застосування препарату з антипрогестивним ефектом - міфепрісто-на; в імуногістохімічних дослідженнях виявлено значне зменшення кількості рецепторів прогестерону, в той час як рівень рецепторів естрогенів не змінювався, що дозволило припустити можливість регресії міоматозного вузла в результаті прямого антипрогестеронового впливу [9]. У той же час Тихомиров А.Л. та співавт., 2014 відзначають підвищення експресії рецепторів прогестерону ядрами гладких клітин при збереженні рівня рецепторів естрогенів в групі пацієток, які приймали УА [5]. На думку авторів, виявлена тенденція до підвищення експресії рецепторів прогестерону клітинами лейоміоми після терапії УА, можливо, являє собою компенсаторний процес. У той же час при такому підході 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 лейоміоми вироблення факторів росту (EGF) і інгібітору апоптозу протонкогена 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 пухлин-

міоми характеризувалися достовірно більшою експресією прогестеронових рецепторів в порівнянні з естрогеновими рецепторами [2].

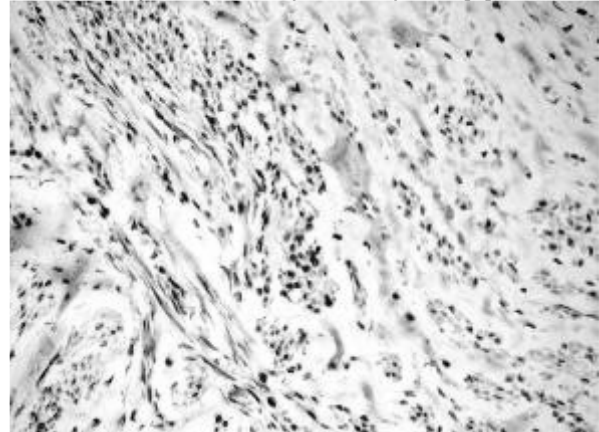


Рис. 2. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження. Х200.

них клітин, а також підвищує їх проліферативну активність [13].

Маркер інгібітора апоптозу bcl-2 в контрольній групі був виявлений в $65,4 \pm 7,2\%$ клітин. У пацієток після прийому УА відзначалося достовірне зниження інгібітора апоптозу bcl-2 - $42,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), що не збігається з даними Тихомирова А.Л. і співавт. 2014, які відзначають лише незначне і статистично недостовірне зниження експресії інгібітора апоптозу bcl-2 в групі пацієток, які приймали УА [5].

Маркер проліферації Ki-67 у пацієток без гормонального лікування визначався в $11,8\%$ ядер гладких клітин (рис. 3), а у жінок, що приймали УА в $7,2\%$ клітин лейоміоми (рис. 4), що збігається з даними Тихомирова А.Л. і співавт., 2014 [5], які виявили статистично значуще зниження проліферативної активності гладком'язових клітин в групі пацієток після прийому УА.

Морфологія ендометрія після прийому УА подібна до естроген-індукованих змін ендометрія або його гіперплазії, проте зміни архітектоники 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 фестончасті, зіркоподібної форми, які більше відповідають секреторній фазі, і прямі залози з вузьким просвітом. Кістозно-розширені залози можуть бути оточені «коміром» з щільнорозташованих стромальних клітин видовженої форми. У просвіті залоз, частіше кістозно-розширених, накопичується водянистий секрет (рис. 5). При РАЕС епітелій залоз виглядає неактивним, або слабо проліферуючим, з поодинокими мітозами (рис. 6).

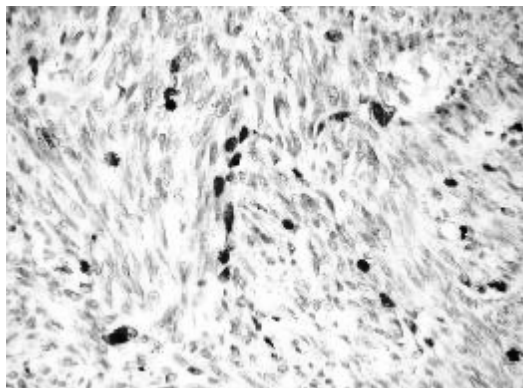


Рис. 3. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми білка Ki-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження. x400.

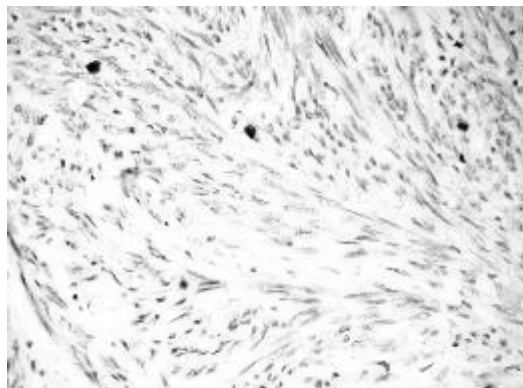


Рис. 4. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми білка Ki-67. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження. x400.

При дослідженні в ендометрії маркера проліферативної активності Ki-67 у пацієнток, що приймали УА, відмічається вкрай низька його експресія у порівнянні з групою пацієнток без гормонального лікування ЛМ (рис. 7, 8). Хоча структура залоз більше відповідає секреторній фазі, залозистий епітелій зазвичай сплюснений кубіч-

ний або призматичний, без ознак або зі слабо вираженою стратифікацією ядер, з поодинокими мітозами (рис. 7). Частина епітеліоцитів містить в цитоплазмі базальні вакуолі; зустрічається секреторний епітелій з ознаками апокринової секреції, особливо в кістозно-розширених залозах.

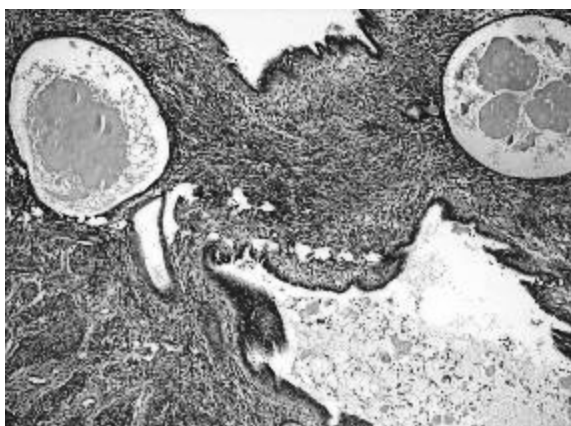


Рис. 5. Ендометрій пацієнтки після прийому УА – кістозно розширені залози з слабо проліферуючим сплюсненим епітелієм. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x200.

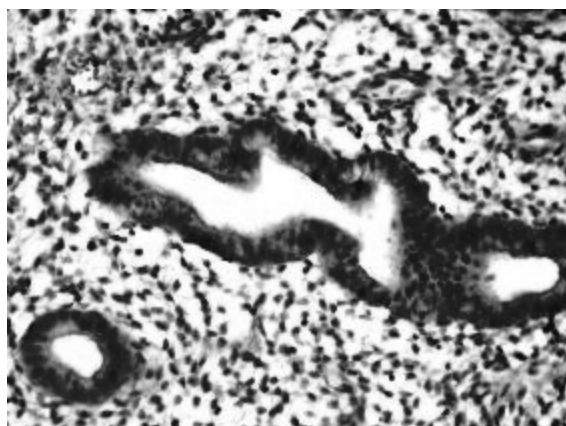


Рис. 6. Ендометрій пацієнтки після прийому УА – залози ендометрія зі слабо проліферуючим епітелієм. Забарвлення гематоксиліном-еозином. x200.

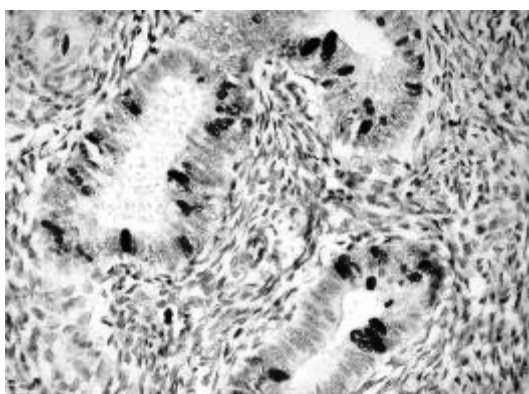


Рис. 7. Експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Ki-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження. x400.

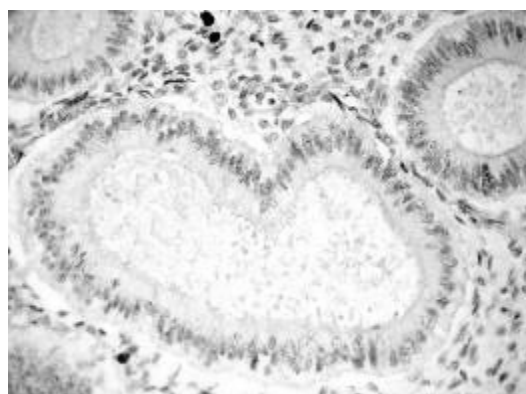


Рис. 8. Вкрай низька експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Ki-67. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження. x400.

Строма з щільним розташуванням клітин, низькою проліферативною активністю, без ознак периваскулярної децидуоподібної реакції. Залозисто-стромальне співвідношення не порушено, але залози часто розподілені нерівномірно. Зустрічаються скупчення артерій з потовщеними стінками.

РАЕС спостерігається приблизно у 60% пацієнток з симптомними лейоміомами матки, які лікувалися протягом 3-х місяців препаратом УА. Зміни ендометрія оборотні і самостійно регресують протягом декількох тижнів після завершення курсу терапії [18]. Головна ознака РАЕС, окрім порушення форми і розмірів залоз - це переважання слабо проліферуючого сплющеного і малоактивного секреторного або індіферентного епітелію [14,16,18]. При естроген-індукованих змінах ендометрія або його гіперплазії розширені залози вистелені переважно проліферуючим, не сплосченим епітелієм з ознаками псевдостратифікації і фігурами мітозів; епітелій більшості залоз має вигляд, характерний для середньої або пізньої стадії фази проліферації.

Висновки

У пацієнток, які приймали УА, у гладком'язових клітинах лейоміоми відмічалось достовірне зниження експресії рецепторів прогестерона, маркерів інгібітора апоптозу bcl-2 і проліферативної активності Ki-67. Таким чином, в гладком'язових клітинах міоми під впливом УА відбувається зменшення кількості рецепторів прогестерону, тобто зменшується його дія, внаслідок чого відбувається індукування апоптозу і зниження процесів проліферації, за рахунок чого відбувається інволюція міоми.

Ендометрій при лікуванні УА набуває характерних змін, які потрібно диференціювати з естроген-індукованими змінами або гіперплазією, тому у направленні на патогістологічне дослідження необхідно обов'язково зазначати, що проводилась терапія УА. Патоморфолог, незалежний з морфологією РАЕС, може помилково діагностувати естрогеніндуковані зміни ендометрія або його гіперплазію, для яких також характерні порушення структури і розташування залоз з кістозним розширенням їх просвіту, що може спровокувати невірну подальшу тактику ведення пацієнтки лікуючим гінекологом.

Перспективи подальших досліджень

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

Література

1. Адамян Л.В. Антипроліферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo / Л.В. Адамян, О.В. Зайрат'янц, А.Л. Тихомиров [и др.] // Пробл. репродукции. - 2014. - № 3. - С. 25-28.
2. Поталов В.О. Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейомиому матки

- та гіперплазію ендометрія / В.О.Поталов, Ю.В.Донська, М.В.Медведев // Морфологія. - 2014. - Вип.8, № 1. - С. 80-84.
3. Радзинский В.Е. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф.Топчиев. - М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2014. - 24 с.
4. Тихомиров А.Л. Клинико-морфологическая характеристика миомы матки после применения селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала / А.Л. Тихомиров, В.О. Зайрат'янц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - Т. 13, № 1. - С. 67-72 .
5. Тихомиров А.Л. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, В.О. Зайрат'янц, И.Б. Манухин // Гинекология. - 2014. - № 02. - С. 29-33.
6. Berger C. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system / C. Berger, N.R. Boggavarapu, J. Menezes [et al.] // Hum.Reprod. - 2015. - Vol. 30, № 4. - P. 800-11. doi: 10.1093/humrep/dev030.
7. Biglia N. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids / N. Biglia, S. Carinelli, A. Maiorana [et al.] // Drug Des. Devel. Ther. - 2014. - Vol. 20, № 8. - P. 285-92.
8. Donnez J. PEARL II and PEARL III Extension Study Group Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez, F. Vázquez, J. Tomaszewski [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. - Vol. 101, № 6. - P. 1565-1573.
9. Engman M. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial / M. Engman; S. Granberg; A.R.W. Williams [et al.] // Hum. Reprod. - 2009. -Vol. 24, № 8. - P. 1870-1879.
10. Fiscella J. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone / J. Fiscella, T. Bonfiglio, P. Winters [et al.] // Hum. Pathol. - 2011. - Vol. 42. - P. 947-953.
11. Horne F.M. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / F.M. Horne, D.L. Bliethe // Hum. Reprod. Update. - 2007. - Vol. 13. - P. 567-580.
12. Melis G. B. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment / G.B. Melis, B. Piras, M.F. Marotto [et al.] // Expert Opin. Drug Metab Toxicol. - 2012. - Vol. 8. - P. 901-908.
13. Murdoch M. Selective progesterone receptor modulators and their use within gynaecology / M. Murdoch, M. Roberts // Obstet. Gynaecol. - 2014. - Vol 16, № 1. - P. 46-50.
14. Mutter G.L. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators / G.L. Mutter, C. Bergeron, L. Deligdisch [et al.] // Mod. Pathol. - 2008. - Vol. 21. - P. 591-598.
15. Nisolle M. 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 / M. Nisolle, S. Gillerot, F. Casanas-Roux [et al.] // Hum. Reprod. - 1999. Vol.14, № 11. - P. 2844-2850.
16. Talaulikar V.S. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2012. - Vol. 165, № 2. - P. 135-40.
17. Talaulikar V.S. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Adv. Ther. - 2012. - Vol. 29, № 8. - P. 655-663.
18. Williams A.R.W. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, Ulipristal Acetate / A.R.W. Williams, C. Bergeron, D.H. Barlow, A. Ferenczy // Int. J. Gynecol. Pathol. - 2012. - Vol. 31, № 6. - P. 556-569.
19. Yoshida S. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu [et al.] // Semin. Reprod. Med. - 2010. - Vol. 28. - P. 260-273.

References

1. Adamjan L.V. Antiproliferativnoe i proapoptoticheskoe dejstvie selektivnogo moduljatora receptorov progesterona ulipristala na lejomiomu матки in vivo / L.V. Adamjan, O.V. Zajrat'janc, A.L. Tihomirov [i dr.] // Probl. reprodukcii. - 2014. - № 3. - S. 25-28.
2. Potapov V.O. Gistologichna ta imunogistohimichna ocinka stanu miomatoznoї tkanini ta endometrija u hvorih na lejomiomu матки ta giperplaziju endometrija / V.O.Potapov, Ju.V.Dons'ka, M.V.Medvedev // Morfologija. - 2014. - Vip.8, № 1. - S. 80-84.
3. Radzinskij V.E. Mioma матки: kurs na organosohranenie. Informacionnyj bjuleten' / V.E. Radzinskij, G.F.Topchiev. - M. : Redakcija zhurnala StatusPraesens, 2014. - 24 s.
4. Tihomirov A.L. Kliniko-morfologicheskaja harakteristika miomy матки после primenenija selektivnogo moduljatora receptorov progesterona ulipristala / A.L. Tihomirov, V.O. Zajrat'janc // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. - 2014. - T. 13, № 1. - S. 67-72 .

5. Tihomirov A.L. Pervye kliniko-morfologicheskie rezultaty lechenija bol'nyh miomoy matki s ispol'zovaniem ulipristala acetata / A.L. Tihomirov, V.V. Kazenashev, V.O. Zajrat'janc, I.B. Manuhin // Ginekologija. – 2014. - № 02. – S. 29-33.
6. Berger C. Effects of ulipristal acetate on human embryo attachment and endometrial cell gene expression in an in vitro co-culture system / C. Berger, N.R. Boggavarapu, J. Menezes [et al.] // Hum.Reprod. – 2015. - Vol. 30, № 4. – P. 800-11. doi: 10.1093/humrep/dev030.
7. Biglia N. Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids / N. Biglia, S. Carinelli, A. Maiorana [et al.] // Drug Des. Devel. Ther. - 2014. - Vol. 20, № 8. - P. 285-92.
8. Donnez J. PEARL II and PEARL III Extension Study Group Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez, F. Vázquez, J. Tomaszewski [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. – Vol. 101, № 6. – P. 1565–1573.
9. Engman M. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial / M. Engman; S. Granberg; A.R.W. Williams [et al.] // Hum. Reprod. - 2009. -Vol. 24, № 8. - P. 1870–1879.
10. Fiscella J. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone / J. Fiscella, T. Bonfiglio, P. Winters [et al.] // Hum. Pathol. – 2011. – Vol. 42. - P. 947-953.
11. Norne F.M. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / F.M. Norne, D.L. Blithe // Hum. Reprod. Update. – 2007. – Vol. 13. - P. 567-580.
12. Melis G. B. Phar- macokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment / G.B. Melis, B. Piras, M.F. Marotto [et al.] // Expert Opin. Drug Metab Toxicol. – 2012. – Vol. 8. – P. 901–908.
13. Murdoch M. Selective progesterone receptor modulators and their use within gynaecology / M. Murdoch, M. Roberts // Obstet. Gynaecol. - 2014. - Vol 16, № 1. – P. 46-50.
14. Mutter G.L. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators / G.L. Mutter, C. Bergeron, L. Deligdisch [et al.] // Mod. Pathol. – 2008. – Vol. 21. – P. 591-598.
15. Nisolle M. 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 / M. Nisolle, S. Gillerot, F. Casanas-Roux [et al.] // Hum. Reprod. - 1999. Vol.14, № 11. – P. 2844-2850.
16. Talaulikar V.S. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2012. – Vol. 165, № 2. – P. 135–40.
17. Talaulikar V.S. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids / V.S. Talaulikar, I. T. Manyonda // Adv. Ther. – 2012. – Vol. 29, № 8. – P. 655–663.
18. Williams A.R.W. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, Ulipristal Acetate / A.R.W. Williams, C. Bergeron, D.H. Barlow, A. Ferenczy // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2012. - Vol. 31, № 6. – P. 556-569.
19. Yoshida S. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu [et al.] // Semin. Reprod. Med. – 2010. - Vol. 28. – P. 260–273.

Реферат

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ

Литвак Е.О.

Ключевые слова: лейомиома матки, рецепторы прогестерона, пролиферация, апоптоз, улипристала ацетат.

В исследовании проведена морфоиммуногистохимическая оценка состояния миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения селективным модулятором прогестероновых рецепторов – улипристала ацетатом. У пациенток после трехмесячного курса лечения улипристала ацетатом отмечалось достоверное снижение экспрессии рецепторов прогестерона, маркеров ингибитора апоптоза bcl-2 и пролиферативной активности Ki-67, то есть, за счет уменьшения количества рецепторов прогестерона уменьшается его действие, вследствие чего происходит индуцирование апоптоза и снижение процессов пролиферации, что способствует инволюции миомы.

Summary

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF MYOMA TISSUES IN PATIENTS WITH HYSTEROMYOMA FOLLOWING PRE-OPERATIVE ULIPRISTAL ACETATE THERAPY

Lytvak H.O.

Key words: uterine leiomyoma, progesterone receptors, proliferation, apoptosis, ulipristal acetate.

Uterine leiomyoma is one of the most common benign tumors of the female genital organs. The main agents in the conservative treatment of leiomyoma are progesterone receptor blockers that suppress fibroid growth and may lead to its regression. Objectives. To study the immunohistochemical characteristics of myoma tissue in patients with uterine leiomyoma following the therapy with selective progesterone modulator ulipristal acetate. Methods. The study was carried out on tissues of leiomyomas removed in 9 patients passed through pre-operative ulipristal acetate therapy. Control group included leiomyoma of patients who did not get hormonal therapy. Immunohistochemical study of progesterone and estrogen receptors, proliferative activity marker Ki-67 and inhibitor of apoptosis Bcl-2 was performed. Results. In the patients who did not pass through preoperative hormonal therapy progesterone receptors expressed in 76,4 ± 6,8% of the nuclei, estrogen receptors - in 32,8 ± 2,6%. The group of patients after the therapy with ulipristal acetate demonstrated significant decrease of progesterone receptor expression, by 36,8 ± 1,28% (p <0,05) and an insignificant decrease of estrogen expression by 30,7 ± 3,4% (p > 0,05).. Bcl-2 in the control group was found in 65,4 ± 7,2% of cells, in leiomyomas after the therapy there was a significant decrease of bcl-2 - 42,6 ± 3,2% (p <0, 05). Ki-67 in leiomyomas without hormonal treatment was determined in 11.8% of the nuclei of smooth muscle cells, and in leiomyomas after ulipristal acetate in 7,2% of leiomyoma cells. Conclusions. The patients who had passed through three month ulipristal acetate therapy demonstrated significant decrease of progesterone receptor expression, markers of apoptosis inhibitor bcl-2 and proliferative activity Ki-67. That is, reducing the amount of progesterone receptors results in the decrease in its activity, that in turn leads to the induction of apoptosis and reduced proliferation processes. All this may cause involution of fibroids.