

М.В.Медведєв

ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ
України»

Ключові слова: лейо-
міома матки, агоніст
ГнРГ, імуногістохіміч-
ний аналіз.

Надійшла: 03.02.2012
Прийнята: 18.03.2012

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2012.1.43-49>
УДК 618.14-006.36:618.14-089.17-036.87:577.171.6-07

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА СТАНУ МІОМАТОЗНОЇ ТКАНИНИ ТА МІОМЕТРІЯ У ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ ПРИ ГІПО- ТА ГІПЕРЕСТРОГЕННИХ СТАНАХ, ОБУМОВЛЕНИХ РІЗНИМИ СХЕМАМИ ВИКОРИСТАННЯ АНАЛОГІВ ГОНАДОТРОПІН-РЕЛІЗИНГ ГОРМОНУ

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи "Розробка нових підходів до прогнозування, профілактики і лікування гормонозалежних захворювань жіночої репродуктивної системи" (номер державної реєстрації 0107U011888).

Резюме. У дослідженні проведено імуногістохімічний аналіз маркерів проліферації, апоптозу, деструкції екстрацелюлярного матриксу, ангиогенезу та рецепторів стероїдних гормонів міоматозної тканини і міометрія у 62 хворих з лейоміомою матки при довгостроковій і короткостроковій передопераційній корекції гормонального статусу за допомогою гозереліну ацетату. Дослідження показали, що псевдокапсула міоми на імуногістохімічному рівні є незмінним міометрієм. Для тканини лейоміоми в порівнянні з незмінним міометрієм характерна більша експресія рецепторів стероїдних гормонів та ароматази, пригнічення процесів апоптозу, більша експресія проангіогенних факторів в порівнянні з незмінним міометрієм. Під прямою та опосередкованою дією а-ГнРГ, шляхом зниження рівня естрадіолу, відбуваються молекулярні зміни, які охоплюють практично всі ланки патогенезу міоми та включають пригнічення експресії рецепторів естрогенів та синтезу ароматази, підсилення експресії прогестеронових рецепторів, пригнічення проліферації та ангиогенезу, прискорення процесів деградації ЕЦМ. Під дією гіперестрогенії, обумовленої flare-up ефектом а-ГнРГ та безпосередньою периферійною дією а-ГнРГ, відбуваються зміни регуляції прогресування лейоміоми матки, які забезпечують збільшення чутливості міоцитів міоми до ішемії. Незважаючи на очевидну роль антиапоптотичного фактору bcl-2 у патогенезі міоми матки, коротко- та довготривала гормональна корекція а-ГнРГ не призводить до суттєвих змін його експресії.

Морфологія. – 2012. – Т. VI, № 1. – С. 43-49.

© М.В.Медведєв, 2012

Medvedev M.V. Immunohistochemical evaluation of leiomyoma tissue and normal myometrium in patients with uterine leiomyoma during hypo- and hyperestrogenic conditions caused by of use of gonadotropin-releasing hormone analogues.

Summary. In study immunohistochemical analysis of markers of proliferation, apoptosis, extracellular matrix degradation, angiogenesis and steroid hormone receptors in myomatous tissue and myometrium was conducted in 62 patients with uterine leiomyomas during long-term and short-term correction of hormonal status by gosereline acetate. Studies have shown that pseudocapsule of fibroids at immunohistochemical level is unchanged myometrium. For leiomyoma tissue compared to myometrium were characteristic greater expression of steroid hormone receptors and aromatase, inhibition of apoptosis, greater expression of angiogenic factors compared to unchanged myometrium. Under the action of GnRH-a direct and mediated by reduction of estradiol occurred molecular changes, which cover almost all parts of the pathogenesis of fibroids and include inhibition of expression of estrogen receptor and aromatase synthesis, enhancing of expression of progesterone receptors, inhibition of proliferation and angiogenesis, accelerated degradation of ECM. Under the influence of hyperestrogeny caused by flare-up effect of GnRH-a and direct peripheral effect of GnRH analogs progression of uterine leiomyoma provides increased sensitivity of uterine myocytes to ischemia. Despite the obvious role of antiapoptotic factor bcl-2 in the pathogenesis of uterine fibroids, short- and long-term hormonal treatment with GnRH-a does not lead to significant changes in its expression.

Key words: leiomyoma, agonist GnRH, immunohistochemical analysis.

Вступ

В останні роки існує тенденція до зростання числа хворих молодого віку з лейоміомою тіла

матки (ЛТМ) – одним з найбільш розповсюджених захворювань жіночої репродуктивної системи, що вимагає широкого впровадження органо-

зберігаючих методів лікування (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2006).

Золотим стандартом інвазивного лікування ЛТМ залишається консервативна міомектомія. Нажаль, міомектомія не завжди дає задовільні результати. За даними літератури приблизно 25-50% жінок мають рецидив після міомектомії і 10% потребують повторного оперативного втручання у періоді від 1 до 10 років після першої операції (Татарчук Т.Ф., 2005).

На сьогоднішні найбільш ефективними препаратами для медикаментозного лікування міоми матки є агоністи ГнРГ (а-ГнРГ). Вони здатні ефективно знижувати експресію відповідних рецепторів та викликають суттєву редукцію рівнів ЛГ, ФСГ та яєчникових стероїдів. Вважається, що зменшення одних міоматозних вузлів відбувається головним чином за рахунок клітинного компоненту, інші вузли взагалі не реагують на а-ГнРГ. Отже, ці механізми досі не є повністю зрозумілими (De Leo V., Morgante G., 2002).

Слід відмітити, що використання цих препаратів може викликати рецидиви захворювання у пацієток з міомою матки через збільшення ризику не видалення мілких міоматозних вузлів під час операції. Слід також згадати про досить відомий небажаний ефект після передопераційного використання а-ГнРГ – змінення псевдокапсули міоматозних вузлів таким чином, що їх стає важче видалити (Lethaby A., 2002; Беженарь В.Ф., 2008).

У зв'язку з вищепереліченими недоліками традиційного використання а-ГнРГ, нами була сформульована гіпотеза транзитornoї гіперваскуляризації міоми перед оперативним втручанням за рахунок flare-up ефекту аналогів ГнРГ у перші 5-10 діб після ін'єкції. Використання запропонованої схеми разом з оклюзією маткових артерій під час міомектомії дозволило скоротити час оперативного втручання, суттєво знизити крововтрату, виразність симптомів, частоту рецидивів та повернути якість життя до рівня здорових жінок (Медведев М.В., 2011).

Мета даного дослідження полягає в імуногістохімічній оцінці стану міоматозної тканини і міометрія у хворих з лейоміомою матки при довгостроковій і короткостроковій передопераційній корекції гормонального статусу за допомогою аналогів ГнРГ.

Матеріали та методи

Всі оперативні втручання були проведені з 2005 по 2011 рік у міській лікарні №9 та обласній лікарні ім. І.І. Мечникова м. Дніпропетровська.

Іммуногістохімічний (ІГХ) аналіз проводили в зразках інтраопераційних біоптатів, отриманих під час органозберігаючих оперативних втручань у 62 пацієток з функціонуючим оваріально-менструальним циклом. Контингент хворих розподіляли на три групи. До групи I увійш-

ли 20 пацієток, яким перед операцією на початку менструації вводили гозереліну ацетат в дозі 3,6 мг, а наприкінці першого тижня циклу (на фоні підвищеного рівня FSH і E2) проводили міомектомію з перманентною двобічною оклюзією маткових артерій. Групу II склали 26 пацієток, які протягом 3 місяців перед операцією отримували три ін'єкції гозереліну ацетату в дозі 3,6 мг і мали низький рівень статевих гормонів. До групи III (контрольна) увійшли 16 пацієток, які протягом 6 місяців перед оперативним втручанням не отримували будь-яких фармакологічних засобів, що впливають на рівень статевих гормонів. Міомектомію лапароскопічним або міні-лапаротомним доступом з паралельним вилученням біоптатів виконували пацієткам груп I та III в фолікулінову фазу циклу, тобто за умов превалювання дії естрадіолу, пацієткам групи II оперативне лікування виконувалось в будь-який день.

Враховуючи численні дані, отримані за допомогою ІГХ методів, які продемонстрували ідентичність псевдокапсули міоматозних вузлів нормальному міометрію, у всіх пацієток інтраопераційні біоптати отримували з двох ділянок: 1) з центру вузла міоми; 2) з тканини псевдокапсули. Після проведеного гістологічного дослідження всі зразки були діагностовані як доброякісні прості лейоміоми матки.

В основі прогресування ЛТМ, як і будь якої пухлини, лежить співвідношення процесів проліферації, апоптозу, ангиогенезу, синтезу та деструкції екстрацелюлярного матриксу. Крім того, необхідною умовою прогресування пухлини є сприятливий гормональний фон (рецептори гормонів репродуктивної системи). В зв'язку з цим було обрано імуногістохімічні маркери, які охоплюють основні перелічені ланки прогресування пухлини (Шпонька І.С. та співавт., 2009): рецептори до естрогену (ER) та до прогестерону (PR), ароматаза, Ki-67, bcl-2, VEGF, TSP-1 (тромбоспондин-1), MMP-9 (матриксна металопротеїназа), eNOS (ендотеліальна NO-синтетаза).

Зрізи товщиною 4-5 мкм наносили на предметні скельця, фіксували в нейтральному забуференому формаліні з наступним проведенням теплової індукції епітопного повернення (HIER). Використовували моноклональні антитіла до Ki-67, bcl-2, MMP 9 (DakoCytomation), ER, PR (Novocastra), VEGF, eNOS, TSP-1 (LabVision), ароматази (AbD Serotec). Подальшу обробку проводили з використанням системи візуалізації LSAB2 та EnVision (DakoCytomation) протягом 10 хвилин з кожним реагентом з проміжним промиванням у ТРІС-буферному розчині. Після цього проводили реакцію з хромогеном DAB (DakoCytomation), оцінюючи якість взаємодії. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково фарбувались гематоксиліном Майєра протягом 3 хвилин. Результат оцінювали як по-

зитивний при випаданні солей хромогену у вигляді специфічної реакції.

Кількісні та якісні показники експресії маркерів вивчали як мінімум на 8-10 випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів при збільшенні $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, та $\times 1000$ (коли це було необхідно). Для максимально точної кількісної оцінки ІГХ маркерів, що вивчалися, підраховували щонайменше 1000 клітин та рівень експресії у них. Ступінь виразності проліферативних процесів оцінювали підрахуванням відсотку клітин, з позитивним забарвленням Ki-67 (індекс проліферації). При вивченні експресії ER, PR та ароматази підраховували QH-score. Експресію інших маркерів підраховували як кількість позитивно забарвлених клітин на 1000 (Шпонька І.С., 2009).

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального розподілу значень перемінної, що досліджувалась. У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували за допомогою ліцензійної програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

Результати та їх обговорення

Групи, що досліджувались, не відрізнялись вірогідно за віком, індексом маси тіла, паритетом, розмірами матки, кількістю міоматозних вузлів. Середній вік досліджуваних жінок склав $33,8 \pm 3,2$ роки. Середній індекс маси тіла – $23,2 \pm 2,6$ kg/m^2 . У 34 жінок був одиничний вузол, у 17 – два вузла, у 11 – три та більше міоматоз-

них вузлів. Середня вага видалених міоматозних вузлів склала $149 \pm 14,9$ г (діапазон 10-510 г). Середній діаметр доміантного вузла був $5,1 \pm 0,89$ см (діапазон 1-15,0 см). Під час хірургічного втручання середній розмір матки у досліджуваних жінок відповідав $10,2 \pm 1,7$ тижням вагітності. 19 пацієток (30,6%) мали субсерозні вузли, 48 (77,4%) – інтрамуральні або комбінацію субсерозних та інтрамуральних, 5 жінок (8,1%) мали комбінацію інтрамуральних та субмукозних вузлів.

Антитіло Ki-67 дозволяє ідентифікувати ядерний антиген, що експресується у всіх клітинах, які вийшли з G_0 фази мітозу, тобто дає можливість оцінити проліферативний потенціал зразка тканини. Проведені імуногістохімічні дослідження показали досить невиражену проліферативну активність у тканині міометрія та ЛТМ жінок групи III (рис. 1). В цілому для зразків тканини ЛТМ була характерна статистично значимо більша проліферативна активність в усіх досліджуваних групах, окрім групи II ($p < 0,05$). В останній, за рахунок тривалої супресивної дії а-ГнРГ на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему та депривації яєчникового стероїдогенезу спостерігалось практично повне пригнічення мітотичної функції клітин. Причому, індекс проліферації зразків міометрія не відрізнявся від нього у біоптатах міоми. Зразки жінок групи I характеризувались найбільшими значеннями індекса проліферації, які були вірогідно більшими ніж у решті груп ($p < 0,05$). Це, на нашу думку, пояснюється стимулюючою дією естрадіолу, який продукується в супрафізіологічних концентраціях у перші 7-10 дів після призначення а-ГнРГ (flare-up ефект).

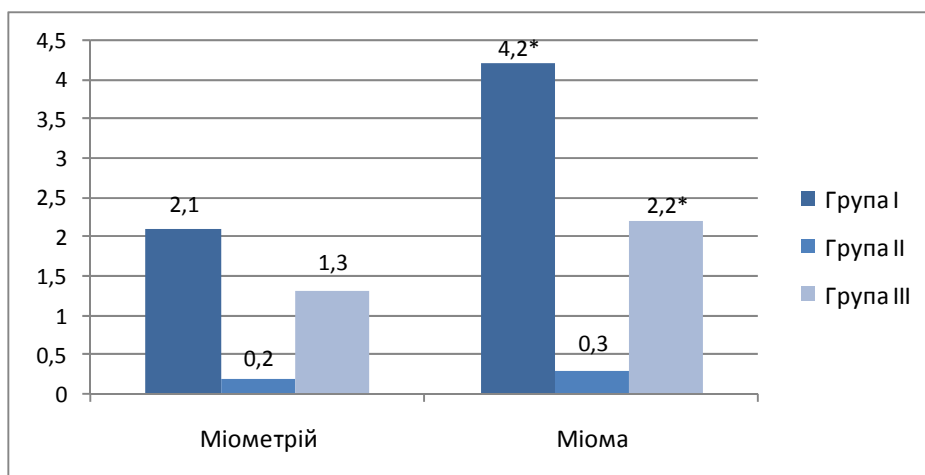


Рис. 1. Середні значення індексу проліферації в тканині міометрія і ЛТМ у досліджуваних групах, %. Примітка: * - різниця вірогідна при $p < 0,05$ у порівнянні із зразками біометрія.

Є суперечливі думки стосовно впливу а-ГнРГ на експресію рецепторів статевих стероїдів. У дослідженні Vu K. та співавт. (1998) було

відмічено суттєве зниження експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів (Vu K., 1998). Bozzini N. та співавт. (2003) доповіли про зни-

ження експресії естрогенових рецепторів та підвищення експресії рецепторів до прогестерону, отже лікування а-ГнРГ може викликати підвищену чутливість пухлини до прогестерону (Bozzini, 2003). За даними Regidor P.A. та співавт. (1995) на тлі лікування а-ГнРГ відбувається підвищена експресія як прогестеронових, так і естрогенових рецепторів, тобто міома не просто повертається до попередніх розмірів, а і отримує додаткові стимули для подальшого росту (Regidor, 1995).

Як представлено на рис. 2, в нашому дослідженні зразки міоми характеризувались вірогідно більшою експресією як ER так і PR, причому найбільш вираженою була експресія PR ($p < 0,05$). У жінок групи II на фоні гормональної менопаузи відбувалося статистично значиме зниження

експресії ER як в міометрії, так і в ЛТМ ($p < 0,05$). Як і в дослідженні Bozzini N. та співавт. (2003) експресія рецепторів прогестерону була незмінною у міометрії та навіть підвищувалась у зразках тканини ЛТМ (Bozzini, 2003). Це дає ґрунт для роздумів у відношенні потенційного впливу а-ГнРГ на подальше прискорене прогресування ЛТМ після їх відміни і відновлення нормальної продукції прогестерону, який, як відомо нині, є більш потужним стимулятором росту міоми ніж естрогени. У зразках міоми і міометрія представниць групи I на тлі короткотривалої дії а-ГнРГ та гіперестрогенії, а можливо і безпосередньої дії а-ГнРГ на їх периферійні рецептори, було зафіксоване статистично значиме підвищення експресії ER та PR ($p < 0,05$).

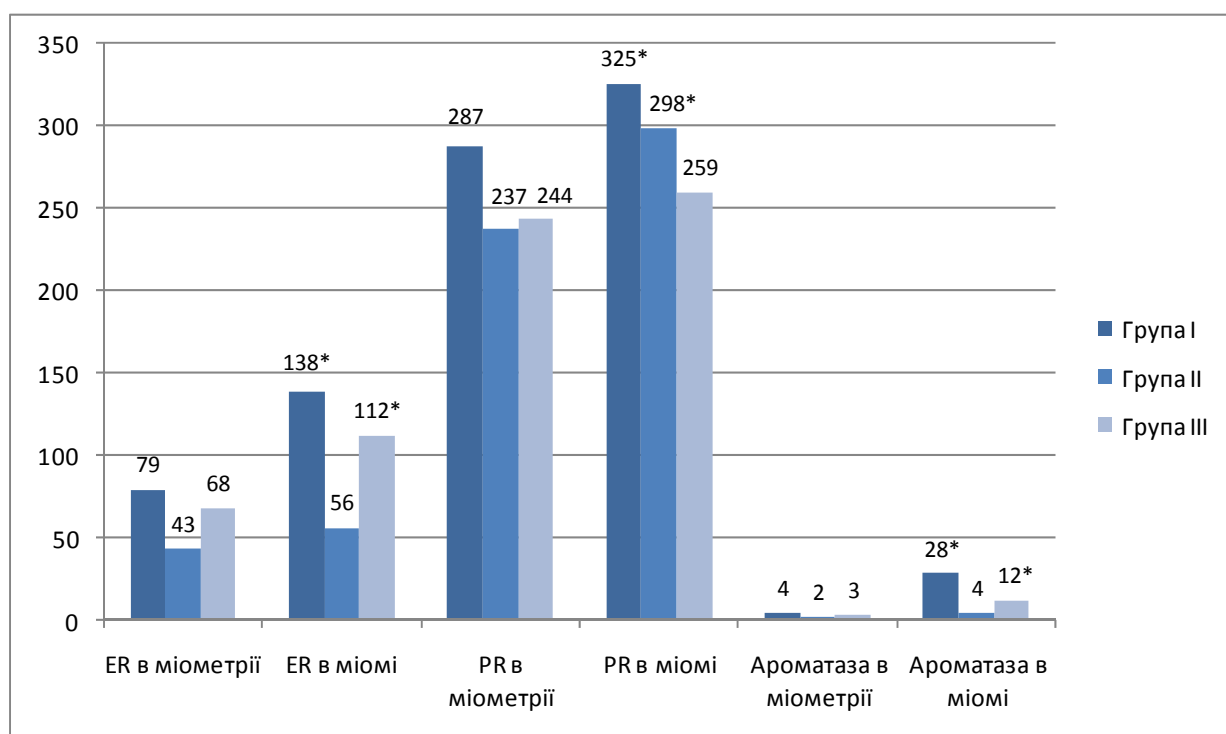


Рис. 2. Середні значення експресії рецепторів естрогенів і прогестерону та ароматази в тканині ЛТМ та міометрії у досліджуваних групах жінок, бали QN-score.

Примітка: * - різниця вірогідна при $p < 0,05$ у порівнянні із зразками біометрії.

На сьогоднішній день накопичено достатньо даних про важливу роль у прогресуванні ЛТМ не тільки концентрацій стероїдних гормонів у сироватці крові, але і локального стероїдогенезу, який реалізується за допомогою ферменту ароматази та приймає участь у процесах перетворення андрогенів в естрогени. За результатами власних досліджень видно, що для зразків тканин контрольної групи була характерна незначна експресія ароматази, але вірогідно більша в тканині міоми в порівнянні з міометрієм ($p < 0,05$). На тлі тривалої дії а-ГнРГ у жінок групи II спостерігалась виражена супресія ароматази в усіх зразках, що говорить про безпосередню анта-

роматазну дію аналогів ГнРГ, що, можливо, реалізується через їх периферичні ефекти. Під короткотривалою дією а-ГнРГ у жінок групи I відбувалось виражене підвищення синтезу ароматази у тканині міоми ($p < 0,05$), в міометрії подібного ефекту не спостерігалось.

Лейоміоми тіла матки, відомі як пухлини що, незважаючи на низьку мітотичну активність, здатні до значного росту, іноді протягом малого проміжку часу. Експресія одного з відомих маркерів апоптозу – Bcl-2, який є інтрацелюлярним мембрано-асоційованим протеїном, у клітині свідчить про пролонгацію її життя шляхом пригнічення процесів клітинної смерті через обме-

ження активації каспаз, була вірогідно більшою у міоматозній тканині в порівнянні із зразками міометрія (рис. 3). Цікавим, є спостереження практичної відсутності змін експресії цього маркера незалежно від схеми гормональної корекції. Отже, напевно, модуляція процесів апоптозу не відіграє суттєвої ролі у механізмах дії а-ГнРГ.

Процеси синтезу і деградації екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) відіграють не менш важливу роль в процесах прогресування міоми матки, ніж проліферація та апоптоз. Перебудова екстрацелюлярного матриксу регулюється за допомогою дії матриксних металопротеїназ (ММР),

які викликають його деградацію. Враховуючи значно більшу кількість елементів ЕЦМ в ЛТМ, цілком очікувано була підвищена експресія матриксних металопротеїназ (ММР-9) в зразках лейоміоми в порівнянні з нормальним міометрієм ($p < 0,05$). У зразках жінок групи II спостерігалась вірогідно більша експресія ММР-9 в тканині лейоміоми, причому в міометрії змін синтезу металопротеїназ не відбувалося. Отже, одним з механізмів, через який реалізують свій клінічний ефект а-ГнРГ, є прискорення руйнування елементів ЕЦМ. У жінок групи I не відбувалося суттєвих змін експресії ММР-9.

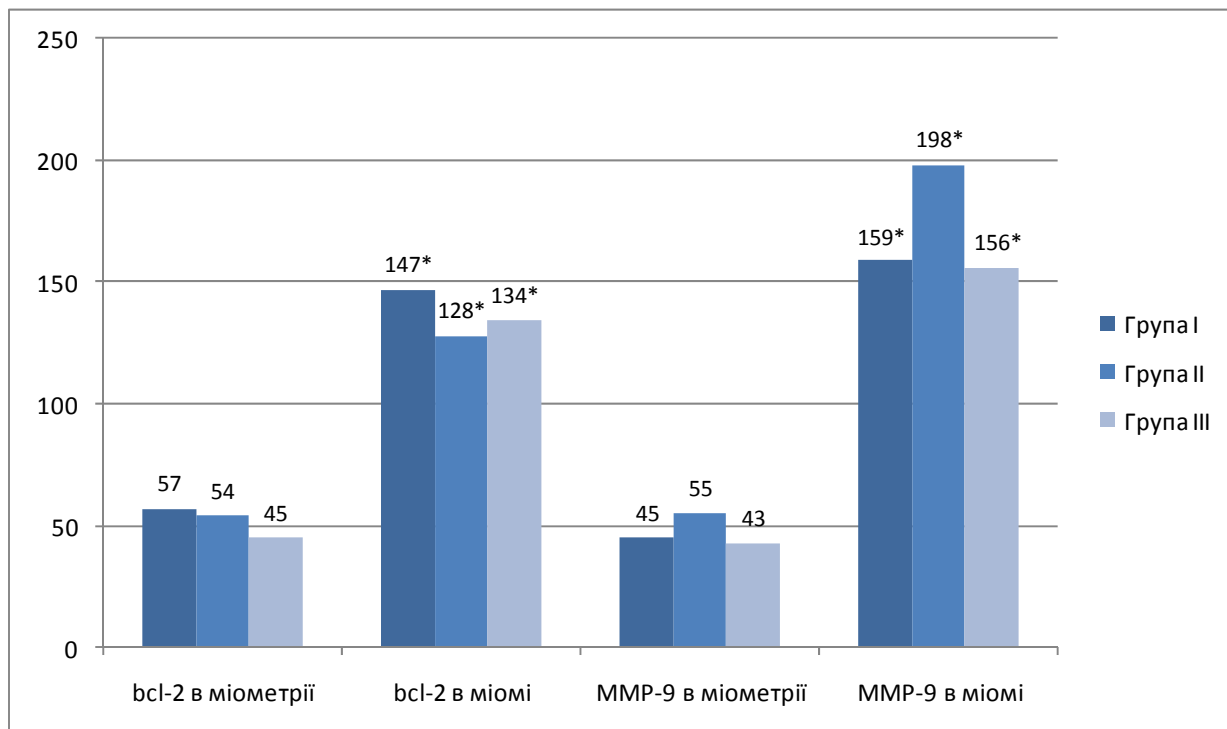


Рис. 3. Середні значення експресії маркерів регулювання апоптозу та ЕЦМ в тканині ЛТМ та міометрія у досліджуваних групах жінок, кількість поз. на 1000 клітин.

Примітка: * - різниця вірогідна при $p < 0,05$ у порівнянні із зразками міометрія.

Безсумнівним є факт необхідності забезпечення адекватного кровопостачання для прогресування будь-якої пухлини. Враховуючи це, важливим етапом вивчення ефектів гормонотерапії на ЛТМ є дослідження маркерів ангіогенезу (рис. 4). Експресія eNOS – ферменту, який є каталізатором синтезу оксиду азота із L-аргініну у жінок групи III була статистично значимо більшою в зразках лейоміоми в порівнянні з міометрієм. Цілком очікуваним було вірогідне зниження експресії цього ферменту у жінок групи II як в міометрії, так і в тканині лейоміоми, оскільки відомо, що естрадіол є потужним вазодилататором, принаймні частково через підвищення синтезу eNOS. Підтвердженням даної думки є вірогідне збільшення синтезу eNOS у зразках жінок групи I, що відбулося на тлі гіперестрогенії ($p < 0,05$).

VEGF – один із потужніших індукторів нео-

ангіогенезу статистично значимо частіше виявлявся у зразках ЛТМ ніж у міометрії жінок групи III ($p < 0,05$). Під дією тривалої терапії а-ГнРГ, як і в випадку з eNOS, відбувалося пригнічення його синтезу. У жінок групи I спостерігалось виражене підвищення експресії VEGF, особливо у зразках міоми ($p < 0,05$).

TSP-1 (тромбоспондін-1) є антиангіогенним фактором та інгібітором VEGF. Отже, зміни експресії TSP-1 у зразках, отриманих у жінок досліджуваних груп, були протилежними змінам експресії VEGF: найбільша частота експресії TSP-1 була у міометрії; тривалий режим а-ГнРГ підвищував експресію TSP-1 як в міометрії, так і в міомі; у зразках жінок групи I спостерігалось зниження експресії цього маркера.

Зміни на рис. 4 говорять про стимуляцію ангіогенеза короткотривалою схемою призна-

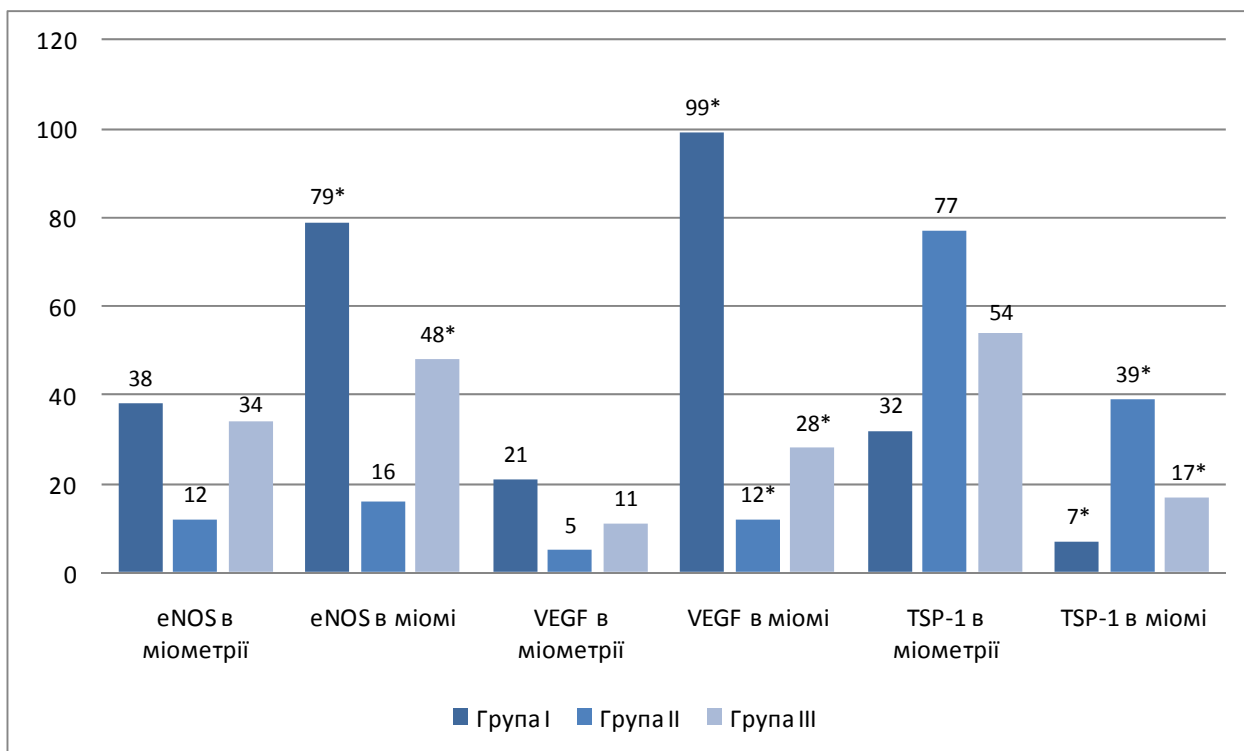


Рис. 4. Середні значення експресії маркерів функціонування судин в тканині ЛТМ та міометрія у контрольній групі жінок, кількість поз. на 1000 клітин.

Примітка: * - різниця вірогідна при $p < 0,05$ у порівнянні із зразками міометрія.

Висновки

1. Імуногістохімічне дослідження відіграє важливу роль у розумінні процесів прогресування ЛТМ на рівні інтракринної та паракринної регуляції. Вивчення маркерів проліферації, апоптозу, деструкції екстрацелюлярного матриксу, ангиогенезу та рецепторів стероїдних гормонів дає можливість отримати молекулярні докази ефективності різних методів гормональної корекції

2. Псевдокапсула міоми на імуногістохімічному рівні є незмінним міометрієм.

3. Для тканини лейоміоми в порівнянні з незмінним міометрієм характерний в 1,7 рази більший індекс проліферації, в 1,65 рази більша експресія ER при рівній експресії PR, в 4 рази більша експресія ароматази, в 2,98 рази більша експресія bcl-2, в 3,63 рази більша експресія MMP-9, в 1,4 рази більша експресія eNOS, в 2,55 рази більша експресія VEGF та в 3,18 рази менша експресія його інгібітора - TSP-1.

4. Під прямою та опосередкованою дією а-ГнРГ, шляхом зниження рівня естрадіолу, відбуваються молекулярні зміни, які охоплюють практично всі ланки патогенезу міоми та включають пригнічення експресії рецепторів естрогенів та синтезу ароматази, підсилення експресії прогестеронових рецепторів, пригнічення проліферації та ангиогенезу, прискорення процесів деградації

ЕЦМ:

- в 7,3 рази зменшується індекс проліферації;
- в 2 рази зменшується експресія ER та в 1,15 рази збільшується експресія PR;
- в 3 рази зменшується синтез ароматази;
- в 1,27 рази збільшується експресія MMP-9;
- в 3 рази знижується експресія eNOS, в 2,33 рази – VEGF та в 2,29 рази збільшується експресія його інгібітора - TSP-1.

5. Під дією гіперестрогенії, обумовленої flare-up ефектом а-ГнРГ та безпосередньою периферійною дією а-ГнРГ, відбуваються зміни регуляції прогресування лейоміоми матки, які забезпечують збільшення чутливості міоцитів міоми до ішемії:

- в 1,91 рази збільшується індекс проліферації;
- в 1,23 рази збільшується експресія ER та в 1,25 рази – PR;
- в 2,33 рази збільшується синтез ароматази;
- в 1,65 рази збільшується експресія eNOS, в 3,55 рази – VEGF та в 2,43 рази зменшується експресія його інгібітора - TSP-1.

6. Незважаючи на очевидну роль антиапоптотичного фактору bcl-2 у патогенезі міоми ма-

тки, коротко- та довготривала гормональна корекція а-ГнРГ не призводить до суттєвих змін його експресії.

Перспективи подальших досліджень по-

в'язані з вивченням імуногістохімічних маркерів з метою прогнозування рецидивів міоми матки, а також підбору оптимальної гормональної терапії, спрямованої на профілактику рецидивів міоми.

Літературні джерела

Беженарь В. Ф. Современная стратегия и хирургическая техника при лапароскопической миомэктомии / В. Ф. Беженарь, Н. С. Медведева, Э. К. Айламазян // *Здоровье женщины.* – 2008. – Т. 36, № 4. – С. 22-26.

Медведев М. В. Нова схема перед- та після-операційного застосування аналогів ГнРГ у жінок з лейоміомою матки / М. В. Медведев // *Здоровье женщины.* – 2011. – Т. 63, № 7. – С. 32-37.

Місце імуногістохімічних методів у диференційній діагностиці гладком'язових пухлин матки / І. С. Шпонька, В. О. Потапов, М. В. Медведев, Г. С. Гончарова // *Медицинские перспективы.* – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 39-46.

Татарчук Т. Ф. Сучасні принципи діагностики та лікування лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей // *Сімейна медицина.* – 2005. – № 4. – С. 67-73.

Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. – М. : МИА, 2006. – 174 с.

De Leo V. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas / V. De Leo, G.

Morgante, A. La Marca // *Drug Saf.* – 2002. – Vol. 25, № 11. – P. 759-779.

Lethaby A. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review / A. Lethaby, B. Vollenhoven, M. Sowter // *Bjog.* – 2002. – Vol. 109, № 10. – P. 1097-1108.

Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas / K. Vu, D. L. Greenspan, T. C. Wu [et al.] // *Hum Pathol.* – 1998. – Vol. 29, № 4. – P. 359-363.

Effects of treatment with gonadotropin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure / N. Bozzini, C. J. Rodrigues, D. A. Petti [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2003. – Vol. 82, № 4. – P. 330-334.

Estrogen and progesterone receptor content of GnRH analogue pretreated and untreated uterine leiomyomata / P. A. Regidor, M. Schmidt, R. Callies [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1995. – Vol. 63, № 1. – P. 69-73.

Медведев М.В. Иммуногистохимическая оценка состояния миоматозной ткани и миометрия у больных лейомиомой матки при гипо- и гиперэстрогенных состояниях, обусловленных разными схемами применения аналогов гонадотропин-релизинг гормона.

Резюме. В исследовании проведен иммуногистохимический анализ маркеров пролиферации, апоптоза, деструкции экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза и рецепторов стероидных гормонов миоматозной ткани и миометрия у 62 больных с лейомиомой матки при долгосрочной и краткосрочной предоперационной коррекции гормонального статуса с помощью гозерелина ацетата. Исследования показали, что псевдокапсула миомы на иммуногистохимическом уровне является неизменным миометрием. Для ткани лейомиомы, по сравнению с неизменным миометрием, характерна большая экспрессия рецепторов стероидных гормонов и ароматазы, подавление процессов апоптоза, большая экспрессия проангиогенных факторов по сравнению с неизменным миометрием. Под прямым и опосредованным действием а-ГнРГ, путем снижения уровня эстрадиола, происходят молекулярные изменения, которые охватывают практически все звенья патогенеза миомы и включают подавление экспрессии рецепторов эстрогенов и синтеза ароматазы, усиление экспрессии прогестероновых рецепторов, угнетение пролиферации и ангиогенеза, ускорение процессов деградации ЭЦМ. Под действием гиперэстрогении, обусловленной flare-up эффектом а-ГнРГ и непосредственной периферийной действием а-ГнРГ, происходят изменения регуляции прогрессирования миомы матки, которые обеспечивают увеличение чувствительности миоцитов миомы к ишемии. Несмотря на очевидную роль антиапоптотического фактора bcl-2 в патогенезе миомы матки, кратко- и долгосрочная гормональная коррекция а-ГнРГ не приводит к существенным изменениям его экспрессии.

Ключевые слова: лейомиома матки, агонист ГнРГ, иммуногистохимический анализ.