

© А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина, 2016 г.
УДК [618.14-006.36-089.163]:618.145

А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОДГО- ТОВКИ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская клиническая больница РАН

Миома матки является доброкачественной опухолью, сохраняющей при этом чувствительность в отношении как эффекторных, так и тропных гормонов. С морфологической точки зрения, миома представлена различным сочетанием паренхимы и стромы, различной выраженностью васкуляризации и дифференцировки. Локализация и множественность по отношению к анатомическим структурам матки и чувствительность к гуморальным факторам миоматозных узлов также различны в отдельных клинических случаях [1]. Есть мнение, что источником лейомиомы является единственная клетка, в силу разных причин получившая возможность к неконтролируемой пролиферации и ограниченному, но не однозначно определенному пути дифференцировки [1, 30]. Данная патология является локальной. Она обусловлена смещением внутриклеточного баланса пролиферации и апоптоза и поддерживается различными аутокринными и паракринными факторами.

Увеличение частоты выявления лейомиомы после менархе, прогрессирование ее размеров во время беременности и регрессия после менопаузы свидетельствуют о гормонозависимости роста этой неоплазмы [19, 30].

Результаты биохимических, гистологических и клинических исследований выявляют влияние стероидных гормонов и их рецепторов на регуляцию роста миомы матки [9, 30]. В норме эстрадиол индуцирует образование в тканях собственных рецепторов, а затем, в лютеиновую фазу, — и прогестероновых. Рецепторы прогестерона (PR) играют ключевую роль в процессе ответа фиброзной ткани интактной матки и миоматозных узлов на прогестерон, секретируемый яичниками [31].

Прогестерон повышает митотическую активность клеток миомы, а также индуцирует выработку тканевых факторов роста в лютеиновую фазу за счет стимуляции эстрогенами указанных выше рецепторов [19, 26]. Прогестерон оказывает двойное

действие на рост миомы: с одной стороны, он блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов; а с другой стороны, действует непосредственно через прогестероновые рецепторы. Связывание прогестерона происходит преимущественно с PR-B. Раздельный анализ PR-A и PR-B показал, что уровень рецепторов обоих типов значительно выше в миоматозных узлах, чем в неизмененном миометрии. В 40 % случаев на поверхности миоматозных узлов превалирует избыточная экспрессия PR-B. Таким образом, концентрация в узлах обоих типов рецепторов выше, при этом в 40 % случаев экспрессия PR-B преобладает [17, 25, 26, 31, 32]. Исследования, проведенные Г. А. Савицким и др. [13], выявили повышенное содержание эстрадиола и прогестерона в крови, взятой из сосудов миоматозного узла. Это может указывать на то, что данные гормоны могут локально образовываться или накапливаться, так или иначе участвуют в патогенезе заболевания. Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне терапии препаратами, оказывающими антипрогестагеновый эффект [1].

Данные исследований в области взаимодействия гипоталамуса, гипофиза и яичников позволили предложить новое направление в терапии лейомиомы. Для коррекции гиперпластических изменений в миометрии было предложено использовать аналоги гонадотропных релизинг-гормонов, которые обладают большим сродством к рецепторам гонадотропин-релизинг-гормонов (ГнРГ) по сравнению с естественными субстратами. В настоящее время известны 2 класса аналогов ГнРГ — агонисты ГнРГ (аГнРГ) и антагонисты ГнРГ (антГнРГ). Использование аналогов ГнРГ позволило регулировать функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и устранять воздействие половых гормонов на ткани-мишени. Таким образом, применение этих препаратов является патогенетической терапией гиперпластических процессов в женской половой сфере, в том числе миомы матки [14].

В основе терапевтического действия аГнРГ лежит связывание с рецепторами ГнРГ в гипофизе с последующей блокадой секреции гонадотропинов и, соответственно, половых стероидов. Происходит обратимое подавление продукции фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона, в результате чего снижается концентрация эстрадиола в крови. Следствием этого является прогрессивное падение концентрации эстрогенов до уровня, наблюдаемого в менопаузе. Уровни тестостерона, андростендиона и пролактина снижаются параллельно уменьшению концентрации лютеинизирующего гормона. После отмены препарата в крови постепенно начинается подъем концентрации фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола,

однако уровень лютеинизирующего гормона остается сниженным еще в течение 4 недель [8, 14].

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, способные вызвать обратимое гипогонадотропное/гипогонадное состояние, давно используются с целью лечения миомы матки. Множество исследований показали, что терапия аГнРГ может уменьшить размер и привести к инволюции миомы матки [40]. Было высказано предположение, что уменьшение размеров миомы связано с гипогонадным состоянием, вызванным данными веществами. Однако различные миоматозные узлы в одной матке имеют различную чувствительность к терапии аГнРГ, что связывают с моноклональностью миоматозных узлов. Уменьшение размеров миомы вызвано не только гипострогенным состоянием, но и другими дополнительными факторами, в частности, стимулированием процессов апоптоза аналогами ГнРГ в миоматозных клетках [14, 29].

В доступной литературе мало работ, в которых бы освещались изменения, происходящие в эндометрии женщин, страдающих миомой матки и получающих лечение аГнРГ. Исходя из тех исследований, с которыми нам удалось ознакомиться, аГнРГ не оказывают воздействия на неизмененный эндометрий. В тех случаях, когда имелась сочетанная патология миометрия и эндометрия, терапия аГнРГ вызывала уменьшение пролиферативных изменений в эндометрии или их полную инволюцию.

В исследовании J. L. Kang et al. [23] *in vitro* изучалась скорость апоптоза в эндометриальных клетках, полученных от женщин с лейомиомой, из которых примерно половина имели сочетанную патологию миомы матки с эндометриальной гиперплазией. Уровень апоптоза исследовали в культурах клеток до и после инкубации с аГнРГ (трипторелин). Уровень спонтанного апоптоза был достоверно ниже в биоптатах, полученных от женщин с миомой и от женщин, имевших сочетанную патологию — миому и эндометриальную гиперплазию, чем в контрольной группе (здоровые женщины). После обработки культуры клеток трипторелином отмечено достоверное увеличение апоптоза как в группе исследования, так и в группе контроля. При этом в группе исследования уровень апоптоза вырос в 7,5 раза, тогда как в группе контроля — менее чем в 2 раза.

Российские исследователи Ю. Э. Доброхотова и Л. В. Сапрыкина изучили изменения, происходящие в эндометрии женщин перименопаузального возраста, страдавших рецидивирующей эндометриальной гиперплазией и получавших лечение препаратом из группы аГнРГ — Бусерелин — лонг ФС. В результате полученного лечения у 81,3 % женщин восстановилась гистологическая и морфологическая картина нормального эндометрия; у 12,2 % развилась атрофия; 6,5 % женщин оказались нечувствительными к проводимой терапии [3].

В другом исследовании Ю. Э. Доброхотова и Л. В. Сапрыкина и др. [2] изучали влияние аГнРГ-люкрин-депо на гиперпластические изменения в эндометрии. Для оценки влияния люкрин-депо на эндометриальные клетки использовалась оценка уровня матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). Своё название ММП получили за способность специфически гидролизовать основные белки экстрацеллюлярного матрикса [4, 12]. ММП представляют собой группу родственных по структуре цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [12]. Установлено, что эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза и их экспрессия активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. По окончании терапии люкрин-депо было отмечено увеличение металлопротеиназной активности ткани эндометрия на фоне снижения уровня экспрессии и накопления ТИМП-1 [2].

В 2007 г. в «Journal of Assisted Reproduction and Genetics» были опубликованы результаты исследования влияния антагониста ГнРГ на эндометрий нормально менструирующих женщин, получавших ганиреликс (исследование проводилось на добровольцах). Не было выявлено никаких различий между женщинами, принимавшими ганиреликс, и группой контроля ни по гистологическим параметрам, ни по морфологическим.

При изучении влияния аГнРГ на клетки миоматозного узла различными группами исследователей были получены однозначные данные об уменьшении размера клеток миомы. Все исследователи отмечали уменьшение миоматозных узлов за счет активизации процессов апоптоза, подавления клеточной пролиферации, уменьшения микроциркуляции [22, 27].

Как уже упоминалось, кроме аналогов ГнРГ, в медикаментозной терапии лейомиомы используются антагонисты рецепторов прогестерона. Антипрогестины (антигестагены) — стероидные соединения, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов. Конкурирование с эндогенным гормоном на уровне клеток-мишеней вызывает «неэффективную» конформацию рецепторов и таким образом предотвращает их связывание с прогестероном [9, 24]. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о том, что 90 % клеток пролиферирующих миом матки содержат активные рецепторы прогестерона, являющегося стимулятором эпидермального фактора роста (главного митогена миомы) и антиапоптического протоонкогена bcl-2. Таким образом, совершенно очевидно, что блокатор рецепторов прогестерона способен оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии [24].

Южнокорейские ученые провели и опубликовали результаты сразу двух экспериментов, в которых *in vitro* проводилась обработка различных культур миоматозных клеток аГнРГ (лейпролида ацетат), селективным модулятором эстрогенового рецептора (ралоксифеном) и антипрогестином мифепристоном. В первом эксперименте культивируемые клетки обрабатывались одним из вышеперечисленных препаратов. Наибольшее снижение пролиферативной активности клеток выявлено в культуре, обрабатываемой мифепристоном. Наименьшее — в культуре, обрабатываемой ралоксифеном. Во втором эксперименте одна культура клеток по-прежнему обрабатывалась только лейпролида ацетатом, а две другие культуры клеток обрабатывались сначала лейпролида ацетатом, а затем ралоксифеном и мифепристоном соответственно. В этом эксперименте обнаружилось, что пролиферативная активность клеток, обработанных сначала лейпролида ацетатом, а затем ралоксифеном, в несколько раз ниже, чем в культуре, обработанной исключительно ралоксифеном. А вот в культуре клеток, обработанных сначала лейпролида ацетатом, а затем мифепристоном, пролиферативная активность клеток была значительно выше, чем в культуре, обработанной только мифепристоном. Авторам не удалось выяснить точный механизм этого феномена [39].

В настоящее время группу препаратов, являющихся модуляторами рецепторов прогестерона, подразделяют на три подгруппы. В первую подгруппу входят агонисты прогестерона (сам прогестерон и прогестины); ко второй подгруппе относятся антагонисты прогестерона (антипрогестины или антигестагены, например мифепристон); в третью группу входят вещества со смешанным действием — антагонисты и агонисты прогестерона (селективные модуляторы рецепторов прогестерона — СМРП). Наиболее эффективными препаратами из группы СМРП являются азоприснил и улипристал (улипристала ацетат — препарат эсмия) [5, 7, 21]. СМРП для реализации своего действия, так же как и прогестерон, должны связаться с рецепторами прогестерона в органе-мишени [6].

Азоприснил (J867) относится к классу 11b-замещенных эстратриенов, которые обладают частичным прогестероновым агонист/антагонистическим эффектом с высокой рецепторной прогестероновой специфичностью для животных и человека [7]. Исследования *in vitro* показали, что азоприснил ингибирует экспрессию ЭФР, ИФР-I, ТФР и их рецепторов в культивируемых клетках лейомиомы. В клетках нормального миометрия подобных изменений не наблюдалось. Полученные данные позволяют сделать вывод, что азоприснил избирательно подавляет пролиферацию факторов роста и их рецепторов и индуцирует апоптоз лейоматозных клеток, не вызывая пролиферативных и

апоптотических изменений в клетках нормального миометрия. Улипристал является СМРП, характеризующимся частичным тканеспецифическим антипрогестероновым эффектом. В матке он оказывает антипролиферативный, антифиброзный и проапоптотический эффекты по отношению к клеткам миомы, но не по отношению к здоровым миоцитам, что приводит к уменьшению размеров узлов [23]. Кроме быстрого уменьшения размеров миоматозных узлов, улипристал вызывает прекращение менометроррагий, что отмечается у 90 % пациенток. У 82 % женщин, получающих терапию улипристалом, аменорея развивалась уже к 7 — 10-му дню терапии [6, 21]. При использовании аГнРГ подобный терапевтический эффект достигался на 21-й день [6, 21]. Улипристал воздействует непосредственно на рецепторы прогестерона в миоматозных узлах, эндометрии, гипофизе и подавляет овуляцию без значимого влияния на уровень продукции глюкокортикоидов и эстрогенов. В исследованиях *in vitro* было показано, что улипристал меняет соотношение изоформ PR (А-тип и Б-тип) в клетках миомы, снижает жизнеспособность клеток, ингибирует экспрессию факторов роста, ангиогенных факторов и их рецепторов в этих клетках. Проапоптотический эффект улипристала обусловлен активацией митохондриального лиганда и лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, вызывающего апоптоз и деструкцию эндоплазматического ретикула. В гипофизе улипристал селективно блокирует действие прогестерона, уменьшая секрецию лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего гормонов. Это приводит к ановуляции. Концентрация эстрадиола поддерживается при этом на уровне середины фолликулярной фазы, что позволяет большинству женщин избежать менопаузальных симптомов (приливы жара и пр.). Концентрация тиреотропного, адренокортикотропного гормонов и пролактина на фоне приема улипристала не меняется [6].

При использовании улипристала, азоприснилла, мифепристона можно наблюдать специфическое для СМРП изменение эндометрия, которое можно ошибочно принять за гиперплазию эндометрия [6, 10, 21]. Изменения эндометрия, развивающиеся под влиянием препарата улипристала ацетата, других СМРП, отнесены к новой морфологической категории и получили название РАЕС (Progesterone receptor modulators Associated Endometrial Changes) — изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона. Эти изменения встречаются у 60 % женщин, носят обратимый характер и не требуют прекращения терапии [6, 10].

Для РАЕС характерен ряд особенностей. Во-первых, они развиваются исключительно под влиянием улипристала и некоторых других СМРП (например, азоприснилла) и никогда под воздействием дру-

гих лекарственных препаратов или иных факторов [5]. Во-вторых, хотя каждый из признаков РАЕС неспецифичен, их сочетание образует новый уникальный вид морфологических изменений [5]. Формируется характерное сочетание нарушенного расположения и формы желез с аномальной васкуляризацией, отсутствием очагов распада и стромой без децидуоподобной реакции [36, 38].

Изменения эндометрия, свойственные РАЕС, лежат в основе прекращения менометроррагий и развития обратимой аменореи. Эти изменения являются обратимыми и подвергаются обратному развитию после отмены СМГР [36, 38]. Необходимо дифференцировать РАЕС с эстрогениндуцированными изменениями и гиперплазией эндометрия [38].

L. Spitz et al. провели анализ публикаций, освещающих опыт применения различных препаратов из группы СМГР. В частности, сравниваются влияния различных препаратов из данной группы (проеллекс, азоприснил, улипристал) на состояние эндометрия. В обсуждаемых исследованиях все три препарата вызывают развитие РАЕС. В связи с этим авторы статьи делают заключение, что продолжительность терапии СМГР не должна превышать 3–4 месяца. В исследованиях G. L. Mutter et al. [33] описывается развитие РАЕС у пациенток, получавших терапию различными препаратами из группы СМГР в течение 3 месяцев. Сходные данные получил и O. Ioffe в отношении нового, проходящего клинические испытания СМГР телапристона (CDB-4124) [20]. Как уже отмечалось, развитие РАЕС происходит у 60 % пациенток, получающих терапию СМГР.

Помимо аГнРГ и препаратов антипрогестинового механизма действия, для медикаментозной терапии могут быть использованы комбинированные оральные контрацептивы. В результате их воздействия происходит торможение выработки гипоталамусом рилизинг-гормонов, подавляющих гонадотропную функцию гипофиза. Эта группа препаратов для терапии миомы матки в России официально не зарегистрирована [11]. В связи с этим их мы не рассматривали в данной статье.

Несмотря на то, что миома матки — одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой сферы, ее патогенез остается не до конца изученным. Подходы к ее лечению меняются. В последние несколько лет наметилась тенденция к снижению числа радикальных оперативных вмешательств при миоме матки и расширению показаний к органосохраняющим операциям. При выборе тактики лечения гинекологу предлагается максимально сохранить генеративную функцию у женщин, находящихся в репродуктивном возрасте. В последние десять лет частота предоперационной адъювантной терапии различными препаратами все возрастает. Этот способ лечения позволяет до-

биться временной регрессии размеров миоматозных узлов и матки и нивелировать симптомы заболевания.

Клинические исследования показали, что терапия аГнРГ приводит к существенному уменьшению размеров миоматозных узлов, вплоть до их полной инволюции [40]. Недостатком применения аГнРГ является необходимость поддержания длительного эстрогендефицитного состояния, что проявляется соответствующими клиническими симптомами. Кроме того, препараты этой группы способствуют формированию своеобразных изменений в архитектонике миоматозного узла, в том числе изменению псевдокапсулы. В дальнейшем при миомэктомии это затрудняет определение границ узла и нормальной ткани миометрия. Аберрантная морфология узла препятствует точному вылушиванию, в результате чего миомэктомия зачастую превращается в миометрэктомию [18].

Использование в предоперационной подготовке препаратов из группы СМГР не вызывает развитие эстрогендефицитных состояний, что существенно улучшает переносимость препаратов пациентками. Данных об их негативном влиянии на здоровье и репродуктивную функцию не выявлено [6, 11]. Хорошая переносимость препарата, отсутствие изменений в миоматозном узле, способных осложнить работу хирурга, и транзиторность изменений в эндометрии, наблюдаемых в ряде случаев, делает СМГР препаратами выбора при назначении предоперационной фармакотерапии миомы (лейомиомы) матки [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С. Н., Мгелиашвили М. В., Петракова С. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 6. — С. 45–51.
2. Доброхотова Ю. Э., Сапрыкина Л. В. и др. Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов при лечении рецидивирующей гиперплазии эндометрия в пременопаузе // Акушерство, гинекол. и репродукция. — 2011. — № 1. — С. 15–17.
3. Доброхотова Ю. Э., Сапрыкина Л. В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток пременопаузального возраста. URL: <http://фармобзор.pdf/buserelin/klinicheskie-issledovaniya/lechenie-recidiviruyushchey-giperplazii/>.
4. Клишова Е. В., Кондакова И. В., Чойнзонов Е. Л. Матричные металлопротеазы в онкогенезе // Сибир. онколог. журн. — 2003. — № 2. — С. 62–70.
5. Зайратьянц О. В. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиомы матки препаратом Эсмия: рук-во для врачей-патологоанатомов и акушеров-гинекологов.
6. Коренная В. В., Подзолкова Н. М. Улипристала ацетат в лечении миомы матки // Гинекология. — 2013. — № 6.
7. Лебедев В. А., Давыдов А. И., Пашков В. М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода // Трудный пациент. — 2013. — сент.

8. Возможности гормональной терапии в лечении миомы матки / Л. А. Озолиня, О. Ю. Игнатченко, И. А. Лапина, И. А. Дергачева // Вестник РГМУ. — 2009. — № 4. — С. 20–23.
9. Пасман Н. М., Жукова В. А., Ершова А. В. и др. Органо-сохраняющая терапия сочетанной гиперпластической патологии эндометрия и миометрия на основании иммуногистохимического анализа рецепторов стероидных гормонов // РМЖ. — 2009. — Т. 17 (23). — С. 1574–1578.
10. Рагзинский В. Е., Архипова М. П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века // Мед. совет. — 2014. — № 9. — С. 30–32.
11. Рагзинский В. Е., Точиев Г. Ф. Миома матки: курс на органосохранение // Информ. бюлл. — М.: StatusPraesens, 2014. — 23 с.
12. Рогова Л. Н. Матриксные металлопротеазы, их роль в физиологический и патологический процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестерина, Т. В. Замечник, И. А. Фастова // Вестник новых мед. технол. — 2011. — Т. XVIII. — № 2. — С. 86–89.
13. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки проблемы патогенеза и патогенетической терапии. — СПб.: Элбис-СПб, 2000. — 236 с.
14. Самойлова Т. Е., Кулумбекова Л. Т., Сметник В. П. Эффективность аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (агонистов и антагонистов) при лечении лейомиомы матки. // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. Акушерство и гинекол. — 2005. — № 4 (32). — С. 216–226.
15. Тихомиров А. Л. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, О. В. Зайратьянц, И. Б. Манухин // Гинекология. — 2014. — № 2. — С. 29–33.
16. Чайка К. В. Антипрогестины в адъювантной терапии до хирургического лечения у больных с лейомиомой матки репродуктивного возраста // Медико-социальные проблемы семьи. — 2012. — № 2. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35741>.
17. Юзько А. М., Онищук О. Д., Юзько Т. А. Этиология, патогенез и новые возможности неоперативного лечения миомы матки // Акушерство и гинекол. — 2008.
18. Dixon D., He H., Haseman J. K. Immunohistochemical localization of growth factor and the irreceptor sinuterineleio myomas and matched myometrium // Environ Health Perspect. — 2000. — № 108. — Suppl. 5. — P. 795–802.
19. George A. Vilos, Catherine Allaire, Philippe-Yves Laberge et al. The Management of Uterine Leiomyomas // SOGC Clinical practice guideline. — 2015. — № 318. — febr.
20. Ioffe O. B., Zaino R. J., Mutter G. L. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator // Mod. Pathol. — 2009. — № 22 (3). — P. 450–459.
21. Irving M. Spitz, Peter J. Snyder, Kathryn A. Martin. Therapeutic use and adverse effects of progesterone receptor antagonists and selective progesterone receptor modulators. URL: <http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-adverse-effects-of-progesterone-receptor-antagonists-and-selective-progesterone-receptor-modulators>.
22. Ito F., Kawamura N., Ichimura T. et al. Ultrastructural comparison of uterine leiomyoma cells from the same myoma nodule before and after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment // FertilSteril. — 2001. — № 75 (1). — P. 125–130.
23. Kang J. L. Up-regulation of apoptosis by gonadotrophin-releasing hormone agonist in cultures of endometrial cells from women with symptomatic myomas / J. L. Kang, D. Y. Wang, X. X. Wang, J. Yu // Hum. Reprod. — 2010. — № 25 (9). — P. 2270–2275.
24. Kasai M. 1, Ichimura T., Kawamura N. et al. Prediction of the shrinking rate of uterine leiomyoma nodules using needle biopsy specimens // FertilSteril. — 2012. — № 98 (2). — P. 440–443.
25. Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy // VirchowsArch. A. Pathol. Anat. Histo-pathol. — 1991. — Vol. 419. — P. 309–315.
26. Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 160. — P. 637–641.
27. Kawamura N., Ito F., Ichimura T. et al. Correlation between shrinkage of uterine leiomyoma treated with buserelin acetate and histopathologic findings of biopsy specimen before treatment // FertilSteril. — 1997. — № 68 (4). — P. 632–636.
28. Kawamura N., Ichimura T., Fumihiko I. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens // FertilSteril. — 1998. — Vol. 7. — № 5. — P. 967–971.
29. Kobayashi Y., Zhai Y. L., Iinuma M. et al. Effects of a GnRh analogue on human smooth muscle cells cultured from normal myometrial and from uterine leiomyoma tissues // Mol. Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 3. — № 2. — P. 91–99.
30. Koutsilieris M., Elmehiani D., Frenette G., Maheux R. Leiomyoma — derived growth factors for smooth muscle cells // In Vivo. — 1992. — № 6 (6). — P. 579–585.
31. Maruo T., Matsuo H., Samoto T. et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis // Steroids. — 2000. — № 65 (10–11). — P. 585–592.
32. Massart F., Becherini L., Marini F. et al. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas // Med. SciMonit. — 2003. — № 9(1). — P. BR25–BR30.
33. Mutter G. L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators // Mod. Pathol. — 2008. — № 21 (5). — P. 591–598.
34. Ohara N., Morikawa A., Chen W. Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells // Reprod. Sci. — 2007. — № 14 (8 Suppl). — P. 20–27.
35. Porntip Sirayapiwat, Somchai Suwajanakorn, Surang Triratanachai et al. The effects of GnRH antagonist on the endometrium of normally menstruating women // J. Assist. Reprod. Genet. — 2007. — № 24. — P. 579–586.
36. Spitz I. M. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2009. — № 21 (4). — P. 318–324.
37. Wang J., Ohara N., Wang Z. et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) down-regulates the expression of EGF, IGF-I, TGFbeta3 and their receptors in cultured uterine leiomyoma cells // Hum. Reprod. — 2006. — № 21 (7). — P. 1869–1877.
38. Williams A. R., Bergeron C., Barlow D. H., Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2012. — № 31 (6). — P. 556–569.
39. Youn-Jee Chung, BoahChae, Se-Hyun Kwak. Comparison of the Inhibitory Effect of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Agonist, Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), Antiprogesterone on Myoma Cell Proliferation In Vitro // Int. J. Med. Sci. — 2014. — № 11 (3). — P. 276–2281.
40. Zhang Y., Sun L., Guo Y. et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. Surv. — 2014. — № 69 (2). — P. 100–108.

РЕЗЮМЕ

А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина

Особенности состояния эндометрия на фоне лекарственной предоперационной подготовки больных миомой матки

Отражены ключевые моменты патогенеза миомы матки, влияние стероидных гормонов и их рецепторов на регуляцию роста миомы матки, проанализированы препараты, используемые для предоперационной подготовки больных миомой матки, и особенности их воздействия на эндометрий.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, эндометрий, предоперационная подготовка.

РЕЗЮМЕ

A. N. Plekhanov, Iu. S. Shishkina

Features of a condition of endometrium against preoperative medical training of patients with uterine myoma

The key moments of pathogenesis of uterine myoma, influence of steroid hormones and their receptors on regulation of growth of uterine myoma are reflected in the article, the preparations used for preoperative training of patients with uterine myoma and peculiarities of their impact on endometrium are analyzed.

Keywords: uterine myoma, myomectomy, endometrium, preoperative training.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 338-66-77

Факс: (812) 338-66-77