

УДК 618.14-006.363.03:612.018:615.357

НОСЕНКО Е.Н., СКИДАНОВА Е.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## ПРОГЕСТЕРОН И ЛЕЙОМИОМА МАТКИ

**Резюме. Цель** — изучить роль прогестерона в развитии лейомиомы матки и возможные терапевтические методы лечения по данным литературы.

**Материал и методы.** Проведен анализ 135 источников базы Medline.

**Результаты.** В обзоре приведены сведения об этиологии и лечении лейомиомы матки у женщин, клинических данных роли прогестерона при лейомиоме, о регуляции рецепторов прогестерона, активации сигнальных путей в лейомиоме эстрогенами и прогестероном, регуляции факторов роста и их рецепторов прогестероном, регуляции прогестероном генов, связанных с пролиферацией и апоптозом, в лейомиоме.

**Выводы.** Существует большое количество доклинических и клинических доказательств участия прогестерона в стимуляции роста лейомиомы. Учитывая высокую заболеваемость лейомиомой у женщин, крайне важно, чтобы были разработаны альтернативные гистерэктомии методы лечения. Это может быть сделано только с позиций понимания молекулярных механизмов, связанных с ключевыми объектами, такими как прогестерон, при этом заболевании. Использование селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (SPRMs) для лечения лейомиомы является перспективным и подчеркивает важную роль прогестерона в генезе лейомиомы. В зависимости от результатов клинических испытаний SPRMs могут стать альтернативой хирургическим вмешательствам у женщин с лейомиомами.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, лечение, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат.

**Цель** — изучить роль прогестерона в развитии лейомиомы матки и возможные терапевтические методы лечения по данным литературы.

### Материал и методы

Проведен анализ 135 источников базы Medline.

### Результаты

Лейомиома матки, также часто называемая миомой матки, — гладкомышечная опухоль, происходящая из миометрия. Лейомиома матки может развиваться у 70–80 % женщин, 30 % женщин с этой патологией обращаются за медицинской помощью в связи с симптомами, такими как боль в животе и тяжелые маточные кровотечения [1]. В связи с нарушениями здоровья лейомиомы являются номером один из гинекологических причин для гистерэктомии. Каждый год в Соединенных Штатах выполняется примерно 600 000 гистерэктомий, 200 000 которых обусловлены лейомиомой [2]. Прямые затраты здравоохранения для лечения лейомиомы в США составляют более 2 млрд долларов в год [2].

Естественное развитие лейомиомы матки является сложным. Лейомиома обычно становится симптомной у женщины в 30–40 лет и, как правило, регрессирует после менопаузы. Лейомиома матки может вызвать тяжелые менструальные кровотечения, которые приводят к анемии, хронической тазовой боли, частому мочеиспусканию, боли при половом акте, репродуктивным

осложнениям. Лейомиома может стать множественной и порой может быть очень больших размеров. Опухолевые узлы в большей степени неоднородны даже у одной пациентки, что проявляется в различных темпах роста и экспрессии белка. Кроме того, экспрессия белков может варьировать в пределах одной опухоли в зависимости от участка. Гетерогенность опухоли была продемонстрирована в исследовании роста миомы, в котором изучали 262 лейомиомы у 72 женщин в течение 12 месяцев с помощью магнитно-резонансной терапии [3]. Исследователи обнаружили, что лейомиомы у одной и той же женщины могут расти с разной скоростью, а некоторые даже спонтанно регрессируют. Средний темп роста составил 9 % за 6 месяцев, рост не зависел от местоположения или размера опухолевого узла. Количество опухолевых узлов влияло на темпы роста лейомиомы: единичная лейомиома росла быстрее, чем множественные. Интересно, что темпы роста лейомиомы у женщин одного и того же возраста отличались в зависимости от расовой принадлежности. Белые женщины старше 45 лет имели более медленно растущие опухоли по сравнению с женщинами младше 35, в то время как опухоли у женщин негроидной расы не имели различий в снижении темпов роста с возрастом.

© Носенко Е.Н., Скиданова Е.А., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Несмотря на распространенность лейомиомы, этиология ее остается неизвестной. Расовая принадлежность является фактором риска для развития лейомиомы. Афроамериканские женщины имеют больше шансов иметь лейомиому, которая может возникнуть в более раннем возрасте [4]. Клинические симптомы являются более выраженными и операции проводятся в более раннем возрасте по сравнению с женщинами европеоидной расы. Женщины всех рас имеют больше шансов иметь лейомиому с возрастом. Использование оральных контрацептивов (ОК) защищает от симптомов лейомиом [5]. Женщины, которые рожали детей, подвергаются меньшему риску, чем нерожавшие, в то же время раннее менархе повышает риск лейомиомы. Общие показатели здоровья также могут влиять на заболеваемость лейомиомой: избыточная масса тела, высокое кровяное давление, диета с высоким содержанием красного мяса, потребление алкоголя связано с лейомиомой, в то же время курение снижает риск по неизвестным причинам [5–7].

Лечение лейомиомы ограничено. Кровотечениями можно управлять с помощью ОК и абляции эндометрия. Однако женщины с сильным кровотечением и болью подвергаются хирургическим методам лечения лейомиом из-за неэффективности предыдущего лечения. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) могут уменьшить объем опухоли и улучшить другие симптомы, но одобрены только для применения в течение 3–6 месяцев до операции из-за нежелательных побочных эффектов, в первую очередь таких, как снижение минеральной плотности костной ткани. Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) также может уменьшить кровотечение, связанное с лейомиомой [8–11]. Хирургические варианты включают миомэктомию (удаление опухолевого узла) и гистерэктомию. Менее инвазивными процедурами являются эмболизация маточных артерий, блокирующая поток крови к опухоли эмболами [12, 13], и магнитно-резонансная направленная фокусированная ультразвуковая хирургия, при которой используют сфокусированную ультразвуковую энергию для термического разрушения ткани лейомиомы [14]. Негистерэктомические процедуры связаны с высокой частотой рецидивов симптомов роста уже существующих или новых опухолей. Так, например, до 59 % женщин нуждаются в повторной операции после миомэктомии [15]. Несмотря на риск рецидива, женщины выбирают альтернативу гистерэктомии в целях сохранения фертильности и/или сохраняют матку по личным причинам. Учитывая неоднородность лейомиомы и отсутствие эффективной терапии, выявление патогенетических механизмов, которые участвуют в росте опухоли, привлекательно для развития лечебных технологий. Возможно, что в будущем классы лейомиомы будут дифференцированы по молекулярным признакам для лучшего лечения.

В настоящее время считается, что начальные события онкогенеза в виде триггера лейомиомы включают в себя соматические мутации. Также очевидно, что

развитие и рост лейомиомы сильно зависят от стероидных гормонов яичников. Заболеваемость лейомиомой у женщин в репродуктивном возрасте и ее регрессия после менопаузы подтверждают зависимость лейомиомы от стероидов яичников. Когда женщины получают аГнРГ и происходит уменьшение размеров матки, это также указывает на вовлечение яичников в рост лейомиомы. В то время как эстрогены считались ранее основными митогенными факторами в матке, появляется все больше данных клинических, биохимических, гистологических и фармакологических исследований о том, что прогестерон и его рецепторы (PR) играют ключевую роль в росте лейомиомы матки и ее развитии [16]. Например, сообщалось о более высокой митотической активности лейомиомы в течение секреторной фазы по сравнению с пролиферативной фазой менструального цикла [17, 18]. Было показано, что во время беременности лейомиома увеличивается в объеме в течение первых 10 недель гестации [19–22]. Те исследователи, которые наблюдали за размерами лейомиомы после первого триместра беременности, не отмечали дальнейшей разницы между вторым и третьим триместром беременности [20–22]. Лечение женщин прогестероном обуславливало увеличение клеточности и митотической активности в лейомиоме [23]. Лечение женщин в постменопаузе эстрогенами и прогестинами приводило к пролиферативной активности в лейомиоме, что наблюдалось также у женщин в пременопаузе, в то время как лечение только эстрогенами вызывало очень низкую пролиферативную активность [24]. Несколько исследований показали, что в то время как аГнРГ могут уменьшать размер матки, то add-back-терапия прогестинами предотвращает эту редукцию [25–27] вследствие сильного воздействия прогестерона как промитотического фактора для лейомиомы. Клинические испытания продемонстрировали смешанные результаты, касающиеся сокращения размеров матки при использовании ЛНГ-ВМС. Несколько исследований показали, что объем матки может быть уменьшен в максимально короткий срок (до 3 месяцев) со снижением объема лейомиомы в течение 6–12 месяцев использования ЛНГ-ВМС [28–30]. Тем не менее в других исследованиях обнаружено снижение менструальной кровопотери, но не объема лейомиомы [8–11].

Крупные исследования должны быть проведены, чтобы определить влияние ЛНГ-ВМС на потерю крови и поведение лейомиомы. Механизм уменьшения лейомиомы после введения ЛНГ-ВМС неизвестен. Увеличение локальных, а не системных прогестинов может иметь неожиданные результаты в биологии лейомиомы. Например, женщины с ЛНГ-ВМС по сравнению с женщинами, принимающими ОК, имеют более низкую экспрессию в эндометрии PR и рецепторов эстрогенов (ER) [31]. Кроме того, левоноргестрел уменьшает сывороточные уровни прогестерона и может снизить кровоток в маточных артериях, что позволит объяснить изменения в размерах опухоли матки [32]. В поддержку этих наблюдений Q. Xu et al. (2010) [33] продемонстрировали *in vitro*, что при лечении лейомиомы левоноргестрелом

уменьшается жизнеспособность клеток и увеличивается апоптоз. Необходимы дополнительные исследования для оценки клеточного влияния левоноргестрела на лейомиому и клетки миометрия.

Использование антипрогестинов или селективных модуляторов рецепторов прогестерона (SPRMs) является еще более веским доказательством в естественных условиях митогенного влияния прогестерона на рост лейомиомы. Мифепристон, иначе известный как RU486, может эффективно уменьшить объем матки, кровотечение и дискомфорт в животе, связанный с лейомиомой матки [34–41]. В настоящее время RU486 одобрен только для медикаментозного аборта. Однако ведутся исследования по применению RU486 в качестве долгосрочной медицинской помощи. Дозы RU486, используемые для медикаментозного аборта, значительно выше, чем в испытаниях для лечения лейомиомы. Например, 5 мг RU486 (гинестрила) ежедневно может уменьшить размер лейомиомы и ее симптомов в течение 6 месяцев приема, при медикаментозном аборте используется до 600 мг RU486 в виде однократной дозы. Проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование 5 мг против 10 мг мифепристона в день в течение 1 года у женщин с большими симптомными миомами показало, что средний объем матки снизился в обеих группах на 48 % после 6 месяцев лечения и на 52 и 53 % — после 12 месяцев. Аменорея наблюдалась соответственно в 61 и 65 % случаев через 6 месяцев, в 40 и 70 % — через 12. Были произведены биопсии эндометрия. Простая гиперплазия была отмечена у 13,9 % женщин через 6 месяцев и у 4,8 % — через 12. Все случаи гиперплазии наблюдались при использовании дозы 10 мг. Ни один из образцов эндометрия не показал цитологической атипичности. В течение полугода после окончания лечения объемы матки увеличились у большинства женщин, хотя оставались в среднем на 42 % меньше, чем исходные. Авторы отметили, что возобновление роста опухоли произошло медленнее, чем после терапии аГнПГ [42]. Необходимы долгосрочные продолжительные наблюдения для оценки безопасности непрерывного или прерывистого применения низких доз RU486.

SPRMs тестировались и продолжают тестироваться по поводу влияния на лейомиому. SPRMs могут функционировать в качестве агонистов или антагонистов PR в зависимости от типа клетки и молекулярной среды. SPRMs являются селективными, потому что может произойти ответ только определенного лиганда прогестерона. Клинически SPRMs привлекательны из-за уменьшения побочного действия на нецелевые ткани, такие как молочная железа и мозг. Азопризонил (J687) является SPRM, который был испытан у 129 женщин с лейомиомами [43]. При применении J687 отмечено уменьшение кровотечения и объема опухоли матки [43, 44]. В пробирке азопризонил уменьшает пролиферацию, индуцирует апоптоз, снижает депозицию внеклеточного матрикса (ВКМ) и экспрессию фактора роста [45–50]. III фаза клинических испытаний по безопасности азопризонила была завершена. Улипристала ацетат, CDB-2914, — другой SPRM, который может уменьшать

симптомы лейомиомы. Доклинические испытания в первичных клетках подтвердили, что CDB-2914 ингибирует пролиферацию, индуцирует апоптоз, изменяет регулирование ВКМ только в клетках лейомиомы, может снижать ангиогенез [51–54]. Небольшое исследование показало, что CDB-2914 уменьшает объем матки и кровотечение [55]. Проводятся более крупные исследования по применению CDB-2914 для лечения лейомиомы матки. Прелекс, CDB-4124, был протестирован в двух клинических испытаниях для лечения симптомной лейомиомы. Отмечено снижение потери крови, симптомов и размеров лейомиомы [56]. Влияние SPRMs на эндометрий, как правило, рассматривается с позиций реагирования тканевых ответчиков на прогестерон. Изменения эндометрия, которые происходят при применении SPRMs, описаны как новый тип патологии эндометрия, который сейчас называют нефизиологическим эффектом [49, 57–59]. В исследованиях определили, что SPRM-опосредованные изменения эндометрия являются непролиферативными и не предшествуют раку [60–63]. Таким образом, использование SPRMs как формы лечения лейомиомы перспективно.

Физиологическое действие прогестерона опосредовано взаимодействием с PR, членами суперсемейства ядерных гормонов, лиганд-активирующих факторов транскрипции [64, 65]. Есть две преобладающие изоформы PR, обозначаемые как PR-A и PR-B. Хотя данные противоречивы, некоторые исследователи показали, что уровни PR в лейомиомах не меняются в течение менструального цикла и что концентрация как PR-A, так и PR-B в ткани лейомиомы повышается по сравнению с тканью миометрия [17, 66, 67]. Как и другие типы клеток, клетки лейомиомы отвечают на эстрадиол (E2) экспрессией и увеличением изоформ PR [68]. Соответственно, избыточная экспрессия доминантно-негативных ER снизила экспрессию PR в клетках лейомиомы [69]. В последних работах Н. Ishikawa et al. (2010) [70] предположили, что E2 поддерживает уровни PR и что прогестерон через свои рецепторы стимулирует рост матки. Регулирование экспрессии PR в лейомиомах на сегодняшний день детально не изучено.

Несколько групп исследователей изучали роль эстрогенов в положительной регуляции PR в лейомиоме. Ароматаза — фермент, который конвертирует тестостерон в эстрадиол. Экспрессия ароматазы выше в лейомиомах, и лейомиомы способны продуцировать свой E2 [71–73]. Экспрессия ароматазы лейомиомами также варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Например, у афроамериканских женщин уровни мРНК ароматазы значительно более высокие, чем у женщин европеоидной расы и японок [72]. Вопреки предположению, что активность ароматазы, приводящая к увеличению E2, будет повышать уровни PR, такая корреляция не отмечена в этом исследовании. В самом деле, уровни мРНК PR в лейомиомах были значительно выше у японских женщин по сравнению с афроамериканскими или американками — представительницами европеоидной расы. В дальнейших исследованиях необходимо соотнести действие

ароматазы и функцию PR. Важно, что ингибиторы ароматазы могут уменьшать размеры лейомиомы и ее симптомы и в настоящее время проходят испытания по их использованию в терапии лейомиомы. Ингибиторы ароматазы привлекательны с позиций потенциальных методов лечения, потому что они не уменьшают уровни E2 в сыворотке или не вызывают побочные менопаузальные эффекты, как агнРГ [74, 75]. Катехол-О-метилтрансфераза (СОМТ) метаболизирует эстрогены в неактивную форму. Аллели СОМТ ассоциируются с различными уровнями сывороточных эстрогенов у женщин [76], что наводит исследователей на мысль о возможной роли СОМТ в развитии лейомиомы. 2-метоксистероид (2МЕ) является продуктом активности СОМТ и может ингибировать пролиферацию клеток лейомиомы [77]. Сверхэкспрессия СОМТ и высокие уровни 2МЕ нарушают динамику микротрубочек, что может повлиять на клеточное распределение стероидных рецепторов и транскрипционный потенциал. Общий уровень PR снижается при высокой экспрессии СОМТ, это дало возможность предположить, что нарушение уровней PR через метаболизм эстрогенов может ингибировать пролиферацию клеток лейомиомы.

Было четко задокументировано для различных типов клеток, что и E2, и прогестерон могут действовать через свои классические рецепторы, быстро активируя сигнальные пути внегеномным образом. Учитывая важную роль E2 и прогестерона в росте лейомиомы, была изучена способность гормонов быстро активировать сигнальные пути в качестве потенциальных механизмов действия, хотя эти данные ограничены. А. Barbarisi et al. (2001) [78] показали быструю активацию пути MAPK-E2 в первичных клетках лейомиомы. Кроме того, происходит быстрое протеиновое тирозиназное фосфорилирование подмножества внутриклеточных белков, таких как GAP, PI3K, а также PLC $\gamma$ . Интересно, что активация этого пути была связана с E2-индуцированной секрецией тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Предположили, что PDGF, отдельно или в сочетании с другими факторами роста, был основным фактором роста, участвующим в пролиферации клеток лейомиомы в ответ на стимуляцию E2. Другое исследование показало быстрое увеличение фосфорилированной протеинкиназы C- $\alpha$  (PKC- $\alpha$ ) и ERK1/2-E2 в иммобилизированной гладкой мышце матки, что соответствовало усилению пролиферации [79]. В исследовании, которое показало более высокое фосфорилирование ER $\alpha$  в тканях матки, взятых от пациенток в пролиферативной фазе менструального цикла, которое коррелировало с повышением фосфорилирования белков p44/p42 MAPK в лейомиоме, была высказана гипотеза о взаимодействии между ER $\alpha$  и сигнальными путями [80]. Фосфорилированные p44/42 локализируются с фосфорилированными ER $\alpha$  на серине 118, что привело к предположению, что MAPK может фосфорилировать ER $\alpha$  в лейомиоме.

Исследования показали, что прогестерон может иметь быстрые мембраноиницированные эффекты, зависящие от транскрипции генов, для изменения продукции вторичного мессенджера и пути клеточной сиг-

нальной трансдукции. В клетках рака молочной железы прогестерон вызывает быстрые негеномные эффекты через ядерные PR, непосредственно связываясь с доменом SH3 Src киназы, и активирует киназу [81]. Аналогичным образом прогестерон-опосредованное регулирование PI3K/Akt пути было продемонстрировано в клетках рака молочной железы и у крыс в стромальных клетках эндометрия [81–85].

Протеинкиназа B или Akt (PKB/Akt) представляет собой серин-/треонинкиназу, которая у млекопитающих состоит из трех высокомолекулярных членов, известных как PKB $\alpha$  (Akt1), PKB $\beta$  (Akt2) и PKB $\gamma$  (Akt3). PKB/Akt активируется в клетках, подвергнутых различным стимулам, таким как гормоны, факторы роста и компоненты внеклеточного матрикса. PKB/Akt фосфорилирует и регулирует функцию многих клеточных белков, участвующих в процессах, включающих метаболизм, апоптоз и пролиферацию. В клетках лейомиомы прогестерон через свой рецептор может быстро активировать PI3K/Akt пути [86]. В частности, уровни фосфорилированной Akt и ее эффекторов, p-GSK3 $\beta$  и p-FOXO1, быстро увеличиваются при наличии прогестина в клетках лейомиомы. Фосфорилирование Akt было нивелировано антагонистом PR RU 486 и ингибитором PI3K LY290004 в первичных клетках лейомиомы, демонстрируя зависимость от PR и PI3K. Кроме того, ингибитор Akt снизил жизнеспособность клеток лейомиомы и способствовал апоптозу, несмотря на присутствие прогестина. Путь PI3K/Akt был подчеркнут в качестве потенциального промоутера роста лейомиомы в последние годы. Уровни фосфорилированной Akt (p-Akt) выше в опухолях матки, чем в соответствующем миометрии [87]. В опухолях у менопаузальных женщин также показано снижение уровня p-Akt по сравнению с пременопаузальными пациентками. Такие эффекторы Akt, как GSK3 $\beta$  и FOXO1, также были более высоко фосфорилированы в опухоли матки по сравнению с миометрием [88, 89]. В частности, уровни pSer256-FOXO1 были выше в лейомиоме, чем в окружающем миометрии, и, что интересно, pSer256-FOXO1 был локализован преимущественно в ядерной фракции [88]. Уровни pGSK3 $\alpha$  и белков циклина D2 были значительно повышены в лейомиоме по сравнению с нормальным миометрием [89]. Негативным регулятором Akt является PTEN. Менее активный фосфорилированный p-PTEN был более распространенным в лейомиоме по сравнению с соответствующим миометрием в течение менструального цикла [90]. Уровни p-PTEN не отличались от миометрия матки в тканях женщин в постменопаузе, получены убедительные доказательства участия стероидных гормонов в увеличении p-PTEN и pAkt [90]. Важно отметить, что ингибирование PI3K позитивным регулятором Akt редуцирует лейомиому миометрия, пролиферацию клеточной линии лейомиомы и прогрессию клеточного цикла [91]. Терапия агнРГ снижает активность PI3K и фосфорилирование Akt, поэтому активация Akt является гормонозависимой [92].

Как продемонстрировано во многих клеточных системах, сигнальные пути гормонов и факторов ро-

ста взаємозв'язані, спільно беруть участь у регуляції фізіологічних процесів, включаючи проліферацію, апоптоз і диференціацію [93–95]. Це також було в центрі уваги нещодавно проведеного дослідження кліток матки [96–98]. Рецептори факторів росту, також відомі як рецептори тирозинкінази (RTK), представляють собою трансмембранні рецептори, які активують внеклітковий ліганд або фактор росту. Після того, як фактор росту зв'язується з рецептором, останній димеризується або піддається конформаційним змінам, індуючим аутофосфорилування і активацію кіназної активності, в тому числі PI3K, Ras-MAPK і JAK-STAT [99].

Було проведено багато досліджень, що характеризують диференціальну експресію різних факторів росту і їх рецепторів в лейомиомі і міометрії. Деякі результати показують, що експресія рецептора інсуліну (IR), рецептора інсуліноподібного фактора росту I (IGFRI), IGF-II, епідермального фактора росту (EGF), фактора росту тромбоцитів (PDGF) і його рецепторів, лігандів трансформуючого ростового фактора  $\beta$  (TGF $\beta$ ) і його рецепторів [100–105], більш виражена в лейомиомі, ніж в міометрії. В одному дослідженні по вивченню фосфо-RTKs набору в лейомиомі і ткани міометрії у 10 пацієнток виявлено високу експресію фосфо-RTKs, що належать до родини генів рецепторів факторів росту EGF, FGF, IGF-I, HGF і PDGF, в лейомиомі. Дослідження показали, що фактори росту можуть індукувати проліферацію кліток лейомиоми. TGF $\beta$ 1 і PDGF збільшували в лейомиомі проліферацію кліток в культурі [106, 107]. Клітки лейомиоми, вирощені підшкірно і оброблені PDGF, викликали у мишей більший ріст пухли, ніж необроблені [107]. Крім того, інгібування PDGF з РНК лентивирусів зменшувало розмір підшкірних лейомиом. B.S. Lee, R.A. Nowak (2001) [108] виявили, що обробка кліток міометрії високими концентраціями лігандів TGF $\beta$  призвела до редукції проліферації, яку очікували при високих концентраціях. Клітки лейомиоми, з іншої сторони, не відповіли на те ж лікування, що вказує на дисрегуляцію сигналізації TGF $\beta$  в клітках лейомиоми. Інгібітор EGFR AG1478 зменшував лейомиому і проліферацію кліток міометрії матки, ймовірно, арестом кліток в G1 [109]. Ефекти AG1478 не зменшилися при наявності прогестерону або E2, що вказує на те, що AG1478 все одно буде ефективним у менструюючих жінок.

Прогестерон може регулювати експресію сигнальних білків факторів росту. В секреторну фазу менструального циклу рівень мРНК EGF вище в лейомиомі, ніж в міометрії [110]. Лікування прогестероном, але не E2, стимулює експресію білка EGF [111]. Крім того, SPRM азопризнив знизив експресію мРНК EGF [47, 112]. З іншої сторони, прогестерон знизив експресію мРНК IGF-I, в той час як рівні IGFRI залишилися постійними [113]. Точно так же у жінок в проліферативну фазу відзначаються найвищі концентрації IGF-I в тканин лейомио-

ми [114]. Рівні мРНК IGF-I негативно корелюють з рівнем PR в лейомиомі [115]. Оскільки було показано, що лікування IGF-I може збільшити проліферацію лейомиоми [103, 116, 117], то слід уточнити, як регуляція IGFs прогестероном вносить свій вклад в ріст лейомиоми.

Дані про диференціальну експресію PDGFs в лейомиомі і клітках міометрії суперечливі в різних дослідженнях [105, 118–122]. Було показано, що збільшення експресії PDGF-BB відбувається в секреторній фазі порівняно з проліферативною фазою в лейомиомах [118]. Рецептори TGF $\beta$  типу I–II і TGF $\beta$ -1, -2, -3 були виявлені в міометрії [123, 124], але дані про їх експресію в лейомиомі залишаються суперечливими [118, 119]. Як підвищення, так і зниження експресії мРНК TGF $\beta$ -1 було продемонстровано в лейомиомі порівняно з міометрією [106, 123, 125].

Експресія TGF $\beta$ -3 значно вище в лейомиомі порівняно з міометрією [126], пікові рівні були відзначені в секреторній фазі менструального циклу, що підтверджує участь прогестерону [106, 108]. В підтвердження цього SPRM азопризнив знизив мРНК TGF $\beta$ -3 в клітках лейомиоми [47, 112]. Очевидно, що перекрестні взаємодії між прогестероном і сигнальними шляхами факторів росту в лейомиомі слабо вивчені. Враховуючи важливу роль прогестерону в розвитку і ріст лейомиоми і загальну дисрегуляцію сигнальних факторів росту, яку викликає дане захворювання, вирішальне значення буде мати вивчення механізмів взаємодії між прогестероном і факторами росту.

Рівень ядерного антигену проліферуючих кліток (PCNA), який зв'язаний з проліферацією кліток, був вище в лейомиомах, ніж в міометрії, в секреторній фазі менструального циклу [111]. Лікування лейомиоми прогестероном і E2 підвищує експресію PCNA порівняно з необробленими клітками [127]. Азопризнив і CDB-4124 знизив PCNA в оброблених клітках лейомиоми при відсутності ефекту в клітках міометрії [47, 128]. Дослідження показали, що прогестерон може підвищувати експресію антиапоптотичного гена BCL-2 [129, 130]. Пряме зв'язування лігандом PR промотора BCL-2 підвищує його транскрипцію в первинних клітках лейомиоми [130]. Відповідно, азопризнив знизив експресію BCL-2 з посиленням окрашування при TUNEL-методі, розщепленням каспази-3, розщепленням PARP підтверджує участь рецепторів прогестерону в запобіганні апоптозу в цих клітках [45, 47]. Хоча очевидно, що прогестерон грає ключову роль в проліферації і апоптозі в лейомиомі, ідентифікація генів, зв'язаних з цими фізіологічними процесами, не вивчена в найменшій деталі. P. Yin et al. [131] використовували метод імунопреципітації хроматину (ChIP) для виявлення цільових генів PR в первинних клітках лейомиоми матки. Були визначені 18 нових PR-зв'язуваних сайтів, один з яких був розташований в 20,5 кб вище сайту ініціації транскрипції гена Krüppel-

подобного фактора транскрипції 11 (KLF11). Після підтвердження аналізу рівня мРНК KLF11 були мінімально понижені під впливом прогестерона, но значительно підвищались в присутстві антагоніста прогестерона RU486. Активність промотора як базальних, так і дистальних зв'язуваних PR областей KLF11 була активірована RU486. В цих регіонах також містилось декілька Sp1-зв'язуваних послідовностей і відзначалась нехватка класических елементів прогестеронового відгу. RU486 стимулював рекрутинг SP1, РНК-полімерази II, PR і коактиваторів SRC-1 і SRC-2 к дистальної області і базальному промотору. Ісследования нокдаун-гена показало, що KLF11 інгібує проліферацію кліток лейомиоми і що його експресія значенно нижче в тканих лейомиоми по сравнению с сусідніми тканими міометрія. Другой новий целевой ген рецептора прогестерона, определенный при ChIP-клонировании, — аминокислотный транспортер 2 L-типа (LAT2) [132].

Прогестерон значенно індукіував рівні мРНК LAT2, которые были заблокованы применением RU486. LAT2 образует гетеродимерные комплексы с тяжелой цепью 4F2 (4F2hc), и это было отмечено в этом исследовании; в то время как прогестерон не изменил уровни мРНК 4F2hc, RU486 значенно індукіував експресію мРНК 4F2hc. Малые интерферирующие нокдаун РНК LAT2 или 4F2hc заметно увеличили проліферацію кліток лейомиоми. Уровни LAT2, но не 4F2hc, были выше в ткани лейомиоми по сравнению с соответствующими тканими міометрія. Еще многое предстоит сделать, чтобы определить, какие гены регулируются прогестероном для промоции роста лейомиоми.

В последних исследованиях обнаружили, что микроРНК могут играть определенную роль в патогенезе лейомиоми [133–139]. МикроРНК — небольшие некодирующие РНК, которые інгібує трансляцію в основном за счет связывания с целевой mRNA 3'UTR. Было исследовано регулирование микроРНК гормонами. При использовании микрочипов [138] обнаружили микроРНК, которые дифференцированно экспресировались в міометрии и клетках лейомиоми. Была проанализирована регуляция miR-20a, miR-21 и miR-26a в ответ на лечение различными гормонами и антагонистами.

В частности, лечение медроксипрогестерона ацетатом увеличивало експресію микроРНК-21 и інгібуєло микроРНК-26a в клетках лейомиоми, в то время как експресія микроРНК-20a не подвергалась влиянию по сравнению с необработанными клетками в контрольной группе. RU-486 значенно увеличивал микроРНК-21 и інгібуєло експресію микроРНК-26a в клетках лейомиоми. Дополнительные исследования с микроРНК-21 показали, что ее експресія была повышена в лейомиомах в секреторную фазу менструального цикла [134]. Кроме того, miR-21 была найдена у женщин, которые получали депо-провера и ОК, но ее уровень понижался при терапии аГнРГ [135]. Эта область исследований все еще находится в за-

точном состоянии, а учитывая, что гормональная регуляция микроРНК является развивающейся областью, которая изучается при других гормонозависимых заболеваниях, целесообразно включить лейомиому в эти исследования.

## Выводы

Несмотря на распространенность лейомиоми матки у женщин, об этой болезни известно относительно мало. Существует большое количество доклинических и клинических доказательств участия прогестерона в стимуляции роста лейомиоми. Большая часть исследований до сих пор была сосредоточена на дифференцированной экспресии белков и генов во время менструального цикла и в ответ на экзогенный прогестерон или прогестин, а также влиянию гормонов и факторов роста на физиологические процессы, связанные с патологией матки, такие как проліферація і апоптоз. Необходимо изучение того, как прогестерон способствует проліферації, рекрутингу задействованных генов и как прогестерон и сигнальные пути факторов роста взаимодействуют при лейомиоме. Эти механизмы должны быть исследованы детально. Использование SPRMs для лечения лейомиоми является перспективным и подчеркивает важную роль прогестерона в генезе лейомиоми. В зависимости от результатов клинических испытаний SPRMs могут стать альтернативой хирургическим вмешательствам у женщин с лейомиомами. Учитывая высокую заболеваемость лейомиомой у женщин, крайне важно, чтобы были разработаны альтернативные гистерэктомии методы лечения. Это может быть сделано только с позиций понимания молекулярных механизмов, связанных с ключевыми объектами, такими как прогестерон, при этом заболевании.

## Список литературы

1. Cramer S.F., Patel A. *The frequency of uterine leiomyomas* / Cramer S.F., Patel A. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1990. — Vol. 94. — P. 435-438.
2. *Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States* / [Flynn M., Jamison M., Datta S., Myers E.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195. — P. 955-964.
3. *Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women* / [Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K. et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105. — P. 19887-19892. doi: 10.1073/pnas.0808188105.
4. *Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis* / [Kjerulff K.H., Langenberg P., Seidman J.D. et al.] // *J. Reprod. Med.* — 1996. — Vol. 41. — P. 483-490.
5. *Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives* / [Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P. et al.] // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. — 1986. — Vol. 293. — P. 359-362.
6. *Diet and uterine myomas* / [Chiaffarino F., Parazzini F., La Vecchia C. et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 395-398.
7. *Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women* / [Nagata C., Nakamura K., Oba S. et al.] // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 101(10). — P. 1427-1431.

8. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia / [Sayed G.H., Zakherah M.S., El-Nashar S.A., Shaaban M.M.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2011. — Vol. 112. — P. 126-130. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.08.009.
9. Soysal S. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial / Soysal S., Soysal M.E. // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2005. — Vol. 59. — P. 29-35.
10. Starczewski A. Intrauterine therapy with levonorgestrel releasing IUD of women with hypermenorrhea secondary to uterine fibroids / Starczewski A., Iwanicki M. // *Ginekol. Pol.* — 2000. — Vol. 71. — P. 1221-1225.
11. Wildemeersch D. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel «frameless» intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study / Wildemeersch D., Schacht E. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2002. — Vol. 102. — P. 74-79.
12. Freed M.M. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes / Freed M.M., Spies J.B. // *Semin. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 28. — P. 235-241. doi: 10.1055/s-0030-1251480.
13. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids / [Edwards R.D., Moss J.G., Lumsden M.A. et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 360-370.
14. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery / Al Hilli M.M., Stewart E.A. // *Semin. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 28. — P. 242-249. doi: 10.1055/s-0030-1251481.
15. Malone L.J. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas / Malone L.J. // *Obstet. Gynecol.* — 1969. — Vol. 34. — P. 200-203.
16. Cermik D. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma / Cermik D., Arici A., Taylor H.S. // *Fertil. Steril.* — 2002. — Vol. 78. — P. 979-984.
17. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy / [Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al.] // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* — 1991. — Vol. 419. — P. 309-315.
18. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle / [Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 160. — P. 637-641.
19. Rosati P. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study / Rosati P., Exacoustos C., Mancuso S. // *J. Ultrasound. Med.* — 1992. — Vol. 11. — P. 511-515.
20. Patterns of growth of uterine leiomyomas during pregnancy. A prospective longitudinal study / [Aharoni A., Reiter A., Golan D. et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 95. — P. 510-513.
21. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas / [Neiger R., Sonek J.D., Croom C.S., Ventolini G.] // *J. Reprod. Med.* — 2006. — Vol. 51. — P. 671-674.
22. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? / [Hammoud A.O., Asaad R., Berman J. et al.] // *Invasive. Gynecol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 386-390.
23. Mixson W.T. Response of fibromyomas to a progestin / Mixson W.T., Hammond D.O. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1961. — Vol. 82. — P. 754-760.
24. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis / [Lamminen S., Rantala I., Helin H. et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1992. — Vol. 34. — P. 111-114.
25. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial / [Carr B.R., Marshburn P.B., Weatherall P.T. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 1217-1223.
26. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin «add-back» for 2 years / [Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al.] // *Hum. Reprod.* — 1994. — Vol. 9. — P. 1618-1625.
27. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin «add-back» regimens for women with leiomyomata uteri / [Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 1439-1445.
28. Fong Y.F. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient / Fong Y.F., Singh K. // *Contraception.* — 1999. — Vol. 60. — P. 51-53.
29. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas / [Grigorieva V., Chen-Mok M., Tarasova M., Mikhailov A.] // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79. — P. 1194-1198.
30. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel releasing intrauterine system: effects on ovarian function and uterus / [Tasci Y., Caglar G.S., Kayikcioglu F. et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2009. — Vol. 280. — P. 39-42. doi: 10.1007/s00404-008-0871-5.
31. Downregulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system / [Orbo A., Arnes M., Pettersen I. et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2010. — Vol. 89. — P. 1438-1446.
32. Jarvela I. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women / Jarvela I., Tekay A., Jouppila P. // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — P. 3379-3383.
33. Levonorgestrel inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells / [Xu Q., Qiu L., Zhu L. et al.] // *Contraception.* — 2010. — Vol. 82. — P. 301-308. doi: 10.1016/j.contraception.2010.03.002.
34. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial / [Bagaria M., Suneja A., Vaid N.B. et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2009. — Vol. 49. — P. 77-83. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00931.x.
35. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata / [Eisinger S.H., Meldrum S., Fiscella K. et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 101. — P. 243-250.
36. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo-controlled trial / [Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1870-189. doi: 10.1093/humrep/dep100.
37. Feng C. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone / Feng C., Meldrum S., Fiscella K. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2010. — Vol. 109. — P. 121-124. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.019.
38. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial /

- [Fiscella K., Eisinger S.H., Meldrum S. et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 108. — P. 1381-1387.
39. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestosterone RU 486 / [Murphy A.A., Kettel L.M., Morales A.J. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 513-517.
40. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogestosterone RU486: dose-response effect / [Murphy A.A., Morales A.J., Kettel L.M., Yen S.S.] // *Fertil. Steril.* — 1995. — Vol. 64. — P. 187-190.
41. The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: a prospective, randomized study / [Reinsch R.C., Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 170. — P. 1623-1627.
42. Twelvemonth safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas / [Eisinger S.H., Bonfiglio T., Fiscella K. et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2005. — Vol. 12. — P. 227-233.
43. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata / [Chwalisz K., Larsen L., Mattia-Goldberg C. et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 87(6). — P. 1399-1412.
44. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy / [Wilkens J., Chwalisz K., Han C. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4664-71. doi: 10.1210/jc.2008-1104.
45. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells / [Chen W., Ohara N., Wang J. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1296-1304.
46. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer / [Morikawa A., Ohara N., Xu Q. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23. — P. 944-951. doi: 10.1093/humrep/den025.
47. Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells / [Ohara N., Morikawa A., Chen W. et al.] // *Reprod. Sci.* — 2007. — Vol. 14. — P. 20-27. doi: 10.1177/1933719107311464.
48. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil activates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated signaling pathway in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells / [Sasaki H., Ohara N., Xu Q. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 616-623.
49. Effect of asoprisnil on uterine proliferation markers and endometrial expression of the tumour suppressor gene, PTEN / [Wilkens J., Williams A.R., Chwalisz K. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1036-1044. doi: 10.1093/humrep/den494
50. Selective progesterone receptor modulator asoprisnil induces endoplasmic reticulum stress in cultured human uterine leiomyoma cells / [Xu Q., Ohara N., Liu J. et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 293. — P. 1002-1011.
51. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells / [Xu Q., Ohara N., Chen W. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21. — P. 2408-2416.
52. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells / [Xu Q., Ohara N., Liu J. et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 14. — P. 181-191. doi: 10.1093/molehr/gan004.
53. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells / [Xu Q., Takekida S., Ohara N. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 953-961.
54. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas / [Maruo T., Ohara N., Matsuo H. et al.] // *Contraception.* — 2007. — Vol. 75. — P. 99-103.
55. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial / [Levens E.D., Potlog-Nahari C., Armstrong A.Y. et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 111. — P. 1129-1136. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181705d0e.
56. Spitz I.M. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium / Spitz I.M. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 318-324. doi: 10.1097/GCO.0b013e32832e07e8.
57. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata / [Williams A.R., Critchley H.O., Osei J. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 22(6). — P. 1696-1704.
58. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators / [Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al.] // *Mod. Pathol.* — 2008. — Vol. 21. — P. 591-598. doi: 10.1038/modpathol.2008.19.
59. Horne F.M. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / Horne F.M., Bliethe D.L. // *Hum. Reprod. Update.* — 2007. — Vol. 13. — P. 567-580.
60. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium / [Baird D.T., Brown A., Critchley H.O. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 61-68.
61. Effects of daily low dose mifepristone on endometrial maturation and proliferation / [Cameron S.T., Critchley H.O., Thong K.J. et al.] // *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11. — P. 2518-2526.
62. Low-dose mifepristone inhibits endometrial proliferation and up-regulates androgen receptor / [Narvekar N., Cameron S., Critchley H.O. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 2491-2497.
63. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 / [Stratton P., Levens E.D., Hartog B. et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93. — P. 2035-2041. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.057.
64. The nuclear receptor superfamily: the second decade / [Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. et al.] // *Cell.* — 1995. — Vol. 83. — P. 835-839.
65. Robinson-Rechavi M. The nuclear receptor superfamily / Robinson-Rechavi M., Escriva Garcia H., Laudet V. // *J. Cell. Sci.* — 2003. — Vol. 116. — P. 585-586.
66. Marelli G. Estrogen and progesterone receptors in leiomyomas and normal uterine tissues during reproductive life / Marelli G.,



- Codegoni A.M., Bizzi A. // *Acta Eur. Fertil.* — 1989. — Vol. 20. — P. 19-22.
67. Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium / [Sadan O., van Iddekinge B., van Gelderen C.J. et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* — 1987. — Vol. 24 (Pt 3). — P. 263-267.
68. Transdominant suppression of estrogen receptor signaling by progesterone receptor ligands in uterine leiomyoma cells / [Hodges L.C., Houston K.D., Hunter D.S. et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 196. — P. 11-20.
69. Adenovirus-mediated delivery of a dominant-negative estrogen receptor gene in uterine leiomyoma cells abrogates estrogen- and progesterone-regulated gene expression / [Hassan M.H., Salama S.A., Arafat H.M. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 3949-3957.
70. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma / [Ishikawa H., Ishi K., Serna V.A. et al.] // *Endocrinology.* — 2010. — Vol. 151. — P. 2433-2442. doi: 10.1210/en.2009-1225.
71. Aromatase expression in uterine leiomyomata is regulated primarily by proximal promoters I.3/II / [Imir A.G., Lin Z., Yin P. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 1979-1982.
72. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women / [Ishikawa H., Reierstad S., Demura M. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 1752-1756. doi: 10.1210/jc.2008-2327.
73. Shozu M. Aromatase and leiomyoma of the uterus / Shozu M., Murakami K., Inoue M. // *Semin. Reprod. Med.* — 2004. — Vol. 22. — P. 51-60.
74. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients / [Hilario S.G., Bozzini N., Borsari R., Baracat E.C.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91. — P. 240-243. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.006.
75. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status / [Parsanezhad M.E., Azmoon M., Alborzi S. et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 93. — P. 192-198. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.064.
76. Influence of the catechol-O-methyltransferase (COMT) codon 158 polymorphism on estrogen levels in women / [Worda C., Sator M.O., Schneeberger C. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 262-266.
77. Catechol-O-methyltransferase expression and 2-methoxyestradiol affect microtubule dynamics and modify steroid receptor signaling in leiomyoma cells / [Salama S.A., Kamel M.W., Botting S. et al.] // *PLoS One.* 2009. — Vol. 4. — P. 7356. doi: 10.1371/journal.pone.0007356.
78. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway / [Barbarisi A., Petillo O., Di Lieto A. et al.] // *J. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 186. — P. 414-24.
79. Human uterine smooth muscle and leiomyoma cells differ in their rapid 17beta-estradiol signaling: implications for proliferation / [Nierth-Simpson E.N., Martin M.M., Chiang T.C. et al.] // *Endocrinology.* — 2009. — Vol. 150. — P. 2436-2445. doi: 10.1210/en.2008-0224.
80. Estrogen receptor alpha (ERalpha) phospho-serine-118 is highly expressed in human uterine leiomyomas compared to matched myometrium / [Hermon T.L., Moore A.B., Yu L. et al.] // *Virchows Arch.* — 2008. — Vol. 453. — P. 557-569. doi: 10.1007/s00428-008-0679-5.
81. Progesterone receptor contains a proline-rich motif that directly interacts with SH3 domains and activates c-Src family tyrosine kinases / [Boonyaratanakornkit V., Scott M.P., Ribon V. et al.] // *Mol. Cell.* — 2001. — Vol. 8. — P. 269-280.
82. Progesterone signaling in breast and endometrium / [Ballare C., Vallejo G., Vicent G.P. et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 102. — P. 2-10.
83. Progesterone effects on breast cancer cell proliferation, proteases activation, and in vivo development of metastatic phenotype all depend on progesterone receptor capacity to activate cytoplasmic signaling pathways / [Carnevale R.P., Proietti C.J., Salatino M. et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 1335-1358.
84. Effect of estrogen and inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase on Akt and FOXO1 in rat uterus / [Lengyel F., Vertes Z., Kovacs K.A. et al.] // *Steroids.* — 2007. — Vol. 72. — P. 422-428.
85. Progesterone activation of nongenomic pathways via cross talk of progesterone receptor with estrogen receptor beta induces proliferation of endometrial stromal cells / [Vallejo G., Ballare C., Baranao J.L. et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 3023-3037.
86. Progesterone activates the AKT pathway in leiomyoma cells and promotes survival / [Hoekstra A.V., Berry E., Lu Z. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94(5). — P. 1768-1774. doi: 10.1210/jc.2008-2093.
87. Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium / [Kovacs K.A., Lengyel F., Kornyei J.L. et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 87. — P. 233-240.
88. Involvement of FKHR (FOXO1) transcription factor in human uterine leiomyoma growth / [Kovacs K.A., Lengyel F., Wilhelm F. et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94. — P. 1491-1495. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1670.
89. Changes related to phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling in leiomyomas: possible involvement of glycogen synthase kinase 3alpha and cyclin D2 in the pathophysiology / [Karra L., Shushan A., Ben-Meir A. et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93. — P. 2646-2651. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.100.
90. Phosphorylation of PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten) protein is enhanced in human fibromyomatous uteri / [Kovacs K.A., Lengyel F., Vertes Z. et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 103. — P. 196-199.
91. Yin X.J. Requirements of phosphatidylinositol-3 kinase and mammalian target of rapamycin for estrogen-induced proliferation in uterine leiomyoma- and myometrium-derived cell lines / Yin X.J., Wang G., Khan-Dawood F.S. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 196. — P. 1-5.
92. Molecular mechanisms involved in GnRH analogue-related apoptosis for uterine leiomyomas / [Bifulco G., Miele C., Pellicano M. et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 10. — P. 43-48.
93. Zhu M.L. Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells / Zhu M.L., Kyprianou N. // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2008. — Vol. 15. — P. 841-849. doi: 10.1677/ERC-08-0084.
94. Arpino G. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance / [Arpino G.,

- Wiechmann L., Osborne C.K., Schiff R.]// *Endocr. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 217-233. doi: 10.1210/er.2006-0045.
95. Lange C.A. Integration of progesterone receptor action with rapid signaling events in breast cancer models / Lange C.A. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2008. — Vol. 108. — P. 203-212.
96. A low concentration of genistein induces estrogen receptor- $\alpha$  and insulin-like growth factor-I receptor interactions and proliferation in uterine leiomyoma cells / [Di X., Yu L., Moore A.B. et al.]// *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1873-1883. doi: 10.1093/humrep/den087.
97. Yu L. Receptor tyrosine kinases and their hormonal regulation in uterine leiomyoma / Yu L., Moore A.B., Dixon D. // *Semin. Reprod. Med.* — 2010. — Vol. 28(3). — P. 250-259. doi: 10.1055/s-0030-1251482.
98. Chegini N. Proinflammatory and profibrotic mediators: principal effectors of leiomyoma development as a fibrotic disorder / Chegini N. // *Semin Reprod Med.* — 2010. — Vol. 28(3). — P. 180-203. doi: 10.1055/s-0030-1251476.
99. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases / Schlessinger J. // *Cell.* — 2000. — Vol. 103. — P. 211-225.
100. Activin-A and myostatin response and steroid regulation in human myometrium: disruption of their signalling in uterine fibroid / [Ciarmela P., Bloise E., Gray P.C. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 755-765. doi: 10.1210/jc.2010-0501.
101. Transforming growth factor beta3 regulates the versican variants in the extracellular matrix-rich uterine leiomyomas / [Norian J.M., Malik M., Parker C.Y. et al.]// *Reprod. Sci.* — 2009. — Vol. 16(12). — P. 1153-1164. doi: 10.1177/1933719109343310.
102. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas / [Peng L., Wen Y., Han Y. et al.]// *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91(6). — P. 2664-75. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.083.
103. Growth advantage of human leiomyoma cells compared to normal smooth-muscle cells due to enhanced sensitivity toward insulin-like growth factor I / [Van der Ven L.T., Gludemans T., Roholl P.J. et al.]// *Int. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 59. — P. 427-434.
104. Vollenhoven B.J. Messenger ribonucleic acid expression of the insulin-like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium / Vollenhoven B.J., Herington A.C., Healy D.L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 1106-1110.
105. Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas / [Yu L., Saile K., Swartz C.D. et al.] // *Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14(5-6). — P. 264-275. doi: 10.2119/2007-00101.Yu.
106. Arici A. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta 1 in human myometrium and leiomyoma / Arici A., Sozen I. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188. — P. 76-83.
107. Platelet-derived growth factor C is upregulated in human uterine fibroids and regulates uterine smooth muscle cell growth / [Suo G., Jiang Y., Cowan B., Wang J.Y.]// *Biol. Reprod.* — 2009. — Vol. 81(4). — P. 749-758. doi: 10.1095/biolreprod.109.076869.
108. Lee B.S. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta / Lee B.S., Nowak R.A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 913-920.
109. The AG1478 tyrosine kinase inhibitor is an effective suppressor of leiomyoma cell growth / [Shushan A., Rojansky N., Laufer N. et al.]// *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1957-1967.
110. Harrison-Woolrych M.L. Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata using reverse transcriptase polymerase chain reaction / Harrison-Woolrych M.L., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 1179-1184.
111. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma / [Shimomura Y., Matsuo H., Samoto T., Maruo T.]// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 2192-2198.
112. 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 / [Wang J., Ohara N., Wang Z. et al.]// *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1869-1877.
113. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells / [Yamada T., Nakago S., Kurachi O. et al.] // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — P. 815-821.
114. Insulin-like growth factor (IGF), IGF binding protein (IGFBP), and IGF receptor gene expression and IGFBP synthesis in human uterine leiomyomata / [Giudice L.C., Irwin J.C., Dsupin B.A. et al.]// *Hum. Reprod.* — 1993. — Vol. 8. — P. 1796-1806.
115. Ying Z. Dual actions of progesterone on uterine leiomyoma correlate with the ratio of progesterone receptor A:B / Ying Z., Weiyuan Z. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 25(8). — P. 520-523. doi: 10.1080/09513590902972117.
116. Up-regulation by IGF-I of proliferating cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression in human uterine leiomyoma cells / [Gao Z., Matsuo H., Wang Y. et al.]// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 5593-5599.
117. Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro / [Strawn E.Y. Jr., Novy M.J., Burry K.A., Bethea C.L.]// *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 172. — P. 1837-1843. discussion 1843-4.
118. Expression and functional analysis of platelet-derived growth factor in uterine leiomyomata / [Liang M., Wang H., Zhang Y. et al.]// *Cancer Biol. Ther.* — 2006. — Vol. 5. — P. 28-33.
119. Expression of the insulin-like and platelet-derived growth factor genes in human uterine tissues / [Boehm K.D., Daimon M., Gorodeski I.G., Ilan J.]// *Mol. Reprod. Dev.* — 1990. — Vol. 27. — P. 93-101.
120. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium / [Mangrulkar R.S., Ono M., Ishikawa M. et al.]// *Biol. Reprod.* — 1995. — Vol. 53. — P. 636-646.
121. Increased expression of platelet-derived growth factor C messenger ribonucleic acid in uterine leiomyomata / [Hwu Y.M., Li S.H., Lee R.K. et al.]// *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 89(2). — P. 468-471.
122. Expression of proliferative and preapoptotic molecules in human myometrium and leiomyoma throughout the menstrual cycle / [Kayisli U.A., Berkanoglu M., Kizilay G. et al.]// *Reprod Sci.* — 2007. — Vol. 14. — P. 678-686.
123. Suppression of transforming growth factor-beta (TGF beta) and TGF beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hor-

*mone agonist therapy* / [Dou Q., Zhao Y., Tarnuzzer R.W. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 3222-3230.

124. The expression of transforming growth factor-betas and TGF-beta receptor mRNA and protein and the effect of TGF-beta s on human myometrial smooth muscle cells in vitro / [Tang X.M., Dou Q., Zhao Y. et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 3. — P. 233-240.

125. Chegini N. Regulation of transforming growth factor-beta 1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells / Chegini N., Tang X.M., Ma C. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 4138-4143.

126. Preoperative treatment of uterine leiomyomas: clinical findings and expression of transforming growth factor-beta3 and connective tissue growth factor / [De Falco M., Staibano S., D'Armiendo F.P. et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2006. — Vol. 13. — P. 297-303.

127. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis / [Maruo T., Matsuo H., Samoto T. et al.] // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 585-592.

128. The selective progesterone receptor modulator CDB4124 inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells / [Luo X., Yin P., Coon V.J. et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93(8). — P. 2668-2673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.031.

129. Matsuo H. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone / [Matsuo H., Maruo T., Samoto T.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 293-299.

130. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells / [Yin P., Lin Z., Cheng Y.H. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92(11). — P. 4459-4466.

131. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells / [Yin P., Lin Z., Reierstad S. et al.] // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70(4). — P. 1722-1730. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2612.

132. Progesterone and mifepristone regulate L-type amino acid transporter 2 and 4F2 heavy chain expression in uterine leiomyoma cells / [Luo X., Yin P., Reierstad S. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94(11). — P. 4533-4539. doi: 10.1210/jc.2009-1286.

133. Profiling and functional analyses of microRNAs and their target gene products in human uterine leiomyomas / [Zavadil J., Ye H., Liu Z. et al.] // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5(8). — e12362. doi: 10.1371/journal.pone.0012362

134. Pan Q. MicroRNA 21: response to hormonal therapies and regulatory function in leiomyoma, transformed leiomyoma and leiomyosarcoma cells / Pan Q., Luo X., Chegini N. // *Mol. Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 16(3). — P. 215-27. doi: 10.1093/molehr/gap093.

135. Kim J.J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / Kim J.J., Sefton E.C. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 358(2). — P. 223-231. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.044.

Получено 20.08.13 □

Носенко О.М., Скиданова К.А.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

## ПРОГЕСТЕРОН І ЛЕЙОМІОМА МАТКИ

**Резюме. Мета** — вивчити роль прогестерону в розвитку лейоміоми матки та можливі терапевтичні методи лікування за даними літератури.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз 135 джерел бази Medline.

**Результати.** В огляді наведено відомості про етіологію та лікування лейоміоми матки в жінок, клінічні дані ролі прогестерону при лейоміомі, про регуляцію рецепторів прогестерону, активацію сигнальних шляхів у лейоміомі естрогенами та прогестероном, регуляції факторів росту та їх рецепторів прогестероном, регуляції прогестероном генів, пов'язаних із проліферацією та апоптозом у лейоміомі.

**Висновки.** Існує велика кількість доклінічних і клінічних доказів участі прогестерону у стимуляції росту лейоміоми. Ураховуючи високу захворюваність на лейоміому в жінок, край важливо, щоб були розроблені альтернативні гістеректомії методи лікування. Це може бути зроблено тільки з позицій розуміння молекулярних механізмів, пов'язаних із ключовими об'єктами, такими як прогестерон, при цьому захворюванні. Використання селективних модуляторів прогестеронових рецепторів (SPRMs) для лікування лейоміоми є перспективним і підкреслює важливу роль прогестерону в генезі лейоміоми. Залежно від результатів клінічних випробувань SPRMs можуть стати альтернативою хірургічним втручанням у жінок із лейоміомою.

**Ключові слова:** лейоміома матки, лікування, селективні модулятори прогестеронових рецепторів, улипристалу ацетат.

Nosenko Ye.N., Skidanova Ye.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

## PROGESTERONE AND UTERINE LEIOMYOMA

**Summary. Objective** — to study the literature data on the role of progesterone in the development of uterine leiomyomas and potential therapeutic interventions.

**Material and Methods.** The analysis of 135 Medline base sources.

**Results.** The survey provides the data on etiology and treatment of uterine leiomyoma in women, clinical data on the progesterone role in leiomyoma, the regulation of progesterone receptors, activation of signaling pathways in leiomyoma by estrogens and progesterone, regulation of growth factors and their receptors by progesterone, progesterone regulation of genes associated with cell proliferation and apoptosis in leiomyoma.

**Conclusions.** There are a number of preclinical and clinical evidence of the involvement of progesterone in stimulation of leiomyoma growth. Considering high incidence of uterine leiomyomas in women, it is extremely important to develop methods of treatment alternative to hysterectomy. This can be done only from the standpoint of understanding of the molecular mechanisms associated with key players such as progesterone in this disease. Using selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for the treatment of uterine leiomyoma is a promising and underlines the important role of progesterone in the genesis of a leiomyoma. Depending on the results of clinical trials SPRMs can be an alternative to surgery in women with leiomyomas.

**Key words:** uterine leiomyoma, treatment, selective progesterone receptor modulators, ulipristale acetate.