

Выводы. Установлено, что производные морфолина АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41 по показателю острой токсичности LD50 при подкожном введении относятся к малоопасным соединениям, причём величины LD50 АГВ-40 и АГВ-41 превышает 1000 мг/кг. Производные пиперидина АГВ-45 и АГВ-46 новых производных пиперидина обладают значительно большей токсичностью, они относятся к умеренно опасным соединениям.

Литература

1. Bandelow, B. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century / B. Bandelow, S. Michaelis // Dialogues in Clinical Neuroscience – 2015. – Vol. 17(3). – P. 327–335.
2. Ленин, О. С. Тревожные расстройства в общеклинической практике / Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 36–40.
3. Щербакова, И. В. Психофармакотерапия тревожных расстройств: современный взгляд на проблему / И. В. Щербакова, В. Ю. Крылатых, Л. М. Барденштейн // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 107–112.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ РАЗМЕРОВ МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫМИ МОДУЛЯТОРАМИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Миомы матки (ММ) представляет собой доброкачественную опухоль, чаще встречающуюся у женщин репродуктивного возраста. Наличие ММ вызывает различные симптомы, в том числе аномальные маточные кровотечения, тазовые боли и бесплодие [1].

Следует отметить, что рост этой опухоли происходит за счет пролиферации клеток и дисрегуляции синтез внеклеточного матрикса, что приводит к обильным и неорганизованным отложениям коллагена. Известно, что ММ гиперэкспрессируют рецепторы прогестерона (PR), и центральная роль прогестерона в этой патологии привела к клиническому применению селективных модуляторы PR, таких как улипристала ацетат (УПА) [2].

Миомы обычно демонстрируют заметное уменьшение размера от 35% после однократного 3-месячного курса лечения УПА 5 мг/сут до 50% после повторных курсов лечения, прежде чем полностью исчезнуть [3].

Однако в 25% случаев узлы миомы не реагируют на лечение, не наблюдается их уменьшение. Уменьшение объема ММ, вызванное

лечением УПА, является многофакторным. Установлено *in vitro*, что УПА уменьшает синтез внеклеточного матрикса и увеличивает экспрессию широкого спектра ряда матриксных металлопротеиназ (ММП) в культивируемых клетках ММ [1, 3].

Цель исследования: оценить особенности изменения размеров миомы матки после лечения селективными модуляторами прогестероновых рецепторов на основе исследования экспрессии и активности ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМР).

Материалы и методы исследования. В группу сравнения вошли 59 женщин с симптомной ММ, которые не получали гормональную терапию до включения в исследование. Основную группу составили 47 женщин с ММ, которые на протяжении 3-х месяцев принимали УПА. Всем женщинам проводилось УЗИ с определением размеров и локализации миоматозных узлов и расчётом объёма. Ответ на УПА считали положительным, когда регистрировали уменьшение объема узлов ММ на 25%, а отсутствие ответа регистрировалось, когда объем ММ не изменялся или увеличился во время лечения. По истечении 3-месячного лечения женщинам по показаниям выполнялось хирургическое вмешательство в объеме миомэктомии.

Полученный материал подвергался иммуногистохимическому исследованию по стандартным методикам. Результаты внесены в компьютерную базу данных и обработаны с использованием стандартного пакета Statistica 10.0.

Результаты. Средний возраст обследованных статистически не различался между группами и в среднем составил $29,3 \pm 2,7$ года.

Нами установлено, что возраст менархе, длительность менструального цикла и его продолжительность были сопоставимы, соответствовали нормам начала и становления полового развития. Анализ особенностей сексуального анамнеза не установил статистической разницы у изучаемой группы женщин. На момент осмотра у гинеколога экстрагенитальная патология имелаась у 55,9% женщин группы сравнения и 61,7% пациентов основной группы. Статистически значимой разницы в количестве женщин в исследуемых группах с экстрагенитальной патологией не было.

Репродуктивная функция у обследуемых пациентов группы сравнения: достоверно чаще ($p < 0,005$) в анамнезе были роды – 69,5% по сравнению с основной (40,4%) группой. Неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши установлены в анамнезе у 32,2% пациентов группы сравнения и у 36,2% женщин основной группы без статистической разницы.

Обнаружено, что нелеченные ММ проявляют протеолитическую активность, возможно соответствующую латентной и активной экспрессии ММП-1, ММП-3. В основной группе женщин, которые принимали УПА установлено значительное увеличение общей (сочетания латентной и активной формы) экспрессии и активности ММР-1, -3 ($p < 0,0001$).

Также нами установлено, что общее количество уровня ММР-2 было значительно выше у женщин основной группы.

С использованием модели линейной регрессии, ММР-1, -3 и уровней экспрессии ММР-2 сравнивали с установленной кратностью изменений объема ММ после лечения УПА.

Была обнаружена значимая корреляция между высокой активностью ММП и уменьшение объема миомы (ММП-1, -3: $r=19,703$, $r^2=0,528$, $p < 0,0001$; ММП-2: $r=18,693$, $r^2=0,342$, $p < 0,005$). ТИМР-1 и ТИМР-2 – обнаружены их соответствующие уровни 23 кДа и 26 кДа. Количественный анализ показал более низкую полосу ТИМР-1 интенсивности в образцах основной группы, чем в группе сравнения. Не установлено существенных изменений в экспрессии ТИМР-2 между группами наблюдения.

Выводы. Таким образом, в нашем исследовании мы показали, что уменьшение объемов миомы матки у женщин после лечения УПА коррелирует с увеличением активности ММП-1 и ММП-2. Это увеличение может быть объяснено достигнутым положительным балансом ММР/ТИМР, благодаря гораздо более высокому уровню белка ММР-1 и -2, которое сопровождается умеренным снижением экспрессии ТИМР.

Выполненное нами исследование подтверждает важную роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе миомы матки и подчеркивает многофакторность изучаемой патологии.

Литература

1. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators / J. Donnez [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 27(6). – P. 422–431.
2. Long-term nonsurgical control with ulipristal acetate of multiple uterine fibroids, enabling pregnancy / M. Luyckx [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 214(6). – P.756–756.
3. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells / Q. Xu [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2008. – № 14(3). – P. 181–191.