https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190684

Обзор

Локальные ангиогенные эффекты гормональной контрацепции: обзор литературы

К.Р. Набиева, В.А. Бурлев, Е.А. Межевитинова✉, Н.А. Ильясова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
✉Mejevitinova@mail.ru

Аннотация

Процессы ангиогенеза являются одними из ключевых в функционировании репродуктивной системы у женщин. Исследования по циклическому ангиогенезу в репродуктивной системе позволили выделить отдельное направление научных исследований и получить результаты, имеющие важное научное и практическое значение. Достаточно детально изучены процессы циклического ангиогенеза в органах репродуктивной системы в норме. В то же время вопросы влияния различных методов гормональной контрацепции на взаимосвязь ангиогенных факторов роста, гемостаза, регионарной гемодинамики остаются неизученными. Предположение, что подобная взаимосвязь играет существенную роль в функционировании эндометрия и модификация данных факторов может иметь место при различных методах воздействия, в том числе и при назначении гормональной контрацепции, способно служить предметом научного поиска с большим практическим компонентом.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, побочные эффекты, ангиогенез.

Для цитирования: Набиева К.Р., Бурлев В.А., Межевитинова Е.А., Ильясова Н.А. Локальные ангиогенные эффекты гормональной контрацепции: обзор литературы. Гинекология. 2019; 21 (6): 16–20. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190684

Review

Local angiogenic effects of hormonal contraception: literature review

Kemalya R. Nabieva, Vladimir A. Burlev, Elena A. Mejevitinova✉, Natalia A. Ilyasova
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
✉Mejevitinova@mail.ru

Abstract

The processes of angiogenesis are one of the key in the functioning of the reproductive system in women. Studies on cyclic angiogenesis in the reproductive system have allowed us to single out a separate area of scientific research and to obtain results that have important scientific and practical value. The processes of cyclic angiogenesis in the organs of the reproductive system are studied in sufficient detail. At the same time, the issues of the influence of various methods of hormonal contraception on the relationship of angiogenic growth factors, hemostasis, regional hemodynamics remain unstudied. The assumption that such a relationship plays a significant role in the functioning of the endometrium, and modification of these factors can occur with various methods of exposure, including the appointment of hormonal contraception, can serve as a scientific research subject with a large practical component.

Key words: hormonal contraception, side effects, angiogenesis.

For citation: Nabieva K.R., Burlev V.A., Mejevitinova E.A., Ilyasova N.A. Local angiogenic effects of hormonal contraception: literature review. Gynecology. 2019; 21 (6): 16–20. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190684

Введение

Гормональная контрацепция является надежным и современным методом планирования беременности. Несмотря на хорошую переносимость и безопасность данного метода, в ряде случаев наблюдаются побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются межменструальные кровянистые выделения [1–3]. Патогенез данных осложнений до сих пор окончательно не известен.

Исследователи, которые изучали данную проблему, связывают появление межменструальных кровянистых выделений с низкой дозой эстрогенного компонента – чем более низкодозированный контрацептив, тем чаще они появляются. Предполагается, что кровянистые выделения на фоне применения низкодозированных гормональных контрацептивов связаны с дисфункцией ангиогенных и антиангиогенных факторов [4].

Однако имеющиеся публикации, посвященные влиянию комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на те или иные факторы ангиогенеза, немногочисленны, основаны на небольшом числе наблюдений и требуют дальнейшей разработки.

В связи с этим цель обзора – оценка влияния гормональной контрацепции на ангиогенные факторы роста на локальном уровне.

Процессы ангиогенеза, являясь ключевыми в функционировании репродуктивной системы женщины, подвергались особому тщательному изучению [5–8].

Ангиогенез – это образование кровеносных сосудов. Данный процесс характерен для различных биологических и патологических процессов человеческого организма.

Физиологический ангиогенез играет важную роль в формировании желтого тела, росте эндометрия, имплантации эмбриона и плацентации, а также в процессах заживления ран и переломов. Патологический ангиогенез лежит в основе таких состояний, как рост злокачественных новообразований и метастазирование, развитие ревматоидного артрита, ретинопатии и псориаза [9–11].

Процессы ангиогенеза находятся под контролем активаторов и ингибиторов васкуляризации. Последние превалируют, поскольку необходимо подавление стимуляторов ангиогенных факторов в целях предупреждения неоангиогенеза, способствующего формированию гиперпластических процессов, эндометриоза, миомы матки, включая другие опухолевидные заболевания, раковых процессов, в том числе и органов репродуктивной системы [12, 13].

К активаторам ангиогенеза относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), фактор роста гепатоцитов, ангиогенин, ангиопоэтины, а также инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, оксид азота (NO), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и матриксные металлопротеиназы (ММП), продуцируемые неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях организма. Эти факторы роста могут оказывать эндокринное, паракринное и аутокринное действие.

Самый важный из них – СЭФР, более известный под английским названием vascular endothelial grow factor (VEGF), обнаруженный в 1989 г. французским медиком Наполеоном Феррара.

Свои функции СЭФР реализует через два основных тиразинкиназных рецептора на клетках эндотелия СЭФР Р-1 (Flt1) и СЭФР Р-2 (Flk1/KDR) [14].

Проведенные опыты на мышах указывают на важную роль СЭФР и его рецепторов для образования сосудов. Утрата одной аллели гена СЭФР или его гиперэкспрессия приводит к гибели развивающегося эмбриона на ранних стадиях развития, что объясняется нарушением формирования сосудистого русла [15–17].

Наиболее значимыми ингибиторами ангиогенеза являются ангиостатин и тромбоспондин, которые оказывают сильное антипролиферативное действие на эндотелиальные клетки.

Нормальный менструальный цикл представляет естественную модель ангиогенеза в физиологических условиях [18–21].

Процессы ангиогенеза в эндометрии происходят ежемесячно. По мнению некоторых авторов, стероиды, синтезируемые в яичниках, являются основными регуляторами морфологических изменений функционального слоя эндометрия в течение менструального цикла. Эндометрий подвергается циклическим изменениям под влиянием половых стероидов и факторов роста, служащих медиаторами как эстрогена, так и прогестерона. Однако последовательные изменения на протяжении цикла в эндометрии – пролиферация, секреция и менструация – зависят не только от циклических колебаний уровней половых стероидов в крови, но и от состояния тканевых рецепторов к этим гормонам.

Эстрадиол усиливает синтез собственных рецепторов и рецепторов к прогестерону. Прогестерон, напротив, подавляет синтез собственных рецепторов и рецепторов к эстрадиолу [22].

В проведенных исследованиях на животных отмечают участие СЭФР в развитии эстрогениндуцированных пролиферативных изменений в эндометрии с повышением экспрессии мРНК в железах и строме [23].

Данные литературы относительно роли стероидных гормонов в регуляции СЭФР противоречивы. При снижении уровня эстрогенов и прогестерона во время менструации, когда преобладают явления гипоксии в эндометрии, выявлено значительное увеличение активности мРНК СЭФР [19, 24].

Общеизвестно, что эстрогены приводят к снижению сопротивления сосудов матки и, соответственно, к повышению скорости кровотока. Прогестерон тормозит действие эстрогенов, не подавляя при этом синтез NO в эндотелиальных клетках. Оксид азота, образующийся в эндометрии, может быть вовлечен в контроль менструального кровотечения, способствуя отслойке эндометрия, расширению сосудов и снижению агрегационной функции тромбоцитов.

NO является ключевым ферментом регуляции тонуса кровеносных сосудов, работы гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования. Дисбаланс NO ведет к нарушению сосудистого тонуса. Ген NOS3 кодирует фермент – синтазу окиси азота, функцией которого является выработка NO.

D. John и соавт. при инкубации эндотелиальных клеток пупочной вены человека, в среде, содержащей СЭФР, в течение 1, 12, 24 и 48 ч отмечали стимуляцию образования NO. Причем через 1 ч инкубации наблюдалась резкая, а при более 24 ч – стабильная стимуляция NO. Проведенный авторами западный и северный блоттинг (метод молекулярной биологии, определяющий специфические белки и последовательность РНК в образцах) позволил сделать вывод, что СЭФР активирует экспрессию мРНК гена eNOS в зависимости от дозы [25–27].

На процессы ангиогенеза в эндометрии оказывают влияние ММП. За способность этих ферментов специфически гидролизовать все основные белки матрикса они получили свое название. ММП – семейство внеклеточных цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они играют ведущую роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [28].

Источниками ММП являются в основном клетки стромы репродуктивных органов: фибробласты, эндотелиальные клетки формирующихся сосудов, а также инфильтрирующие клетки, такие как макрофаги и нейтрофилы. Отличие составляет ММП-7, экспрессируемая исключительно клетками эпителиального происхождения [29, 30].

Продукция ММП регулируется стероидами и цитокинами [31]. Гены ММП экспрессируются в пролиферативную фазу и во время менструации, когда концентрация прогестерона низкая. В секреторную фазу при высокой концентрации прогестерона экспрессия ММР снижается [32].

В норме выработка протеаз (в частности, коллагеназ) и их ингибиторов уравновешена. Повышение уровня металлопротеиназ наблюдается и при некоторых физиологических процессах – при имплантации оплодотворенной яйцеклетки и во время фолликулярной фазы менструального цикла.

F. Goffin и соавт. методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией оценили экспрессию ММП и тканевых ингибиторов металлопротеиназ – ТИМП (ММП-1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 12, 19, 26, МТ1-ММП, МП2-ММП, МП3-ММП, ТИМП-1, 2, 3) в эндометрии во время менструального цикла. Авторы отмечают экспрессию ММП-2, МТ1-ММП, МП2-ММП, ММП-19, ТИМП-1, 2 на протяжении всего менструального цикла, а ММП-1, 3, 8, 9, 12 – непосредственно во время менструации. В пролиферативную фазу повышается экспрессия ММП-7, 11, 26 и МТ3-ММП. Экспрессия ТИМП-3 максимальна в конце секреторной фазы и во время менструации [5]. СЭФР индуцирует экспрессию ММП и угнетает синтез ТИМП в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, способствуя деградации базальной мембраны кровеносных сосудов. ТИМП являются ингибиторами ангиогенеза и подавляют экспрессию СЭФР, что способствует физиологическому течению процессов ангиогенеза в эндометрии во время менструального цикла [33].

Представляет большой интерес изучение ангиогенеза у женщин, использующих гормональную контрацепцию, так как ряд побочных эффектов (межменструальные кровянистые выделения, повышение артериального давления, тромбофилии, мастодинии) на фоне приема контрацептивов, возможно, связаны с нарушением ангиогенеза.

Так, M. Hickey и соавт. считают, что появление кровянистых выделений связано с трансформацией сосудистой сети эндометрия, которая проявляется образованием новых сосудов, формированием их различных типов и повышением плотности сосудистой стенки [34]. Кроме того, некоторыми авторами отмечено повышение ММП, СЭФР, снижение кровоснабжения и развитие гипоксии эндометрия, в результате чего повышается ломкость сосудов и увеличивается частота разрывов сосудистой стенки. Также авторы отмечают изменение эндометриального гемостаза, что проявляется снижением вазоконстрикторных свойств эндометрия, уменьшением экспрессии ряда биологически активных веществ (эндотелинов и СЭФР), повышением NO, приводящим к вазодилатации, подавлению и агрегации тромбоцитов, активации ММП и СЭФР [35, 36].

C. Sannecke и соавт. провели исследование о влиянии прогестинов (прогестерон, дидрогестерон, дигидрогестерон) на активность ММП и ангиогенез. Культивированные эксплантаты (группа клеток, отделенная от материнского организма) эндометрия человека пересаживали внутрибрюшинно «голым мышам» (nude mouse – мыши с иммунодефицитом, у них отсутствует тимус и волосяной покров), с последующим подкожным введением прогестинов. Авторами обнаружено снижение плотности микрососудов и активности ММП-2, ММП-3 и СЭФР-А. Изменение в активности ММП-2, 3, 7, 9 обнаружено не было [37].

M. Wahab и соавт. предположили, что разные прогестагены имеют тонкие различия влияний на экспрессию

ММП. Возможно, это объясняет различный клинический эффект прогестагенов на эндометрий [38].

Имеются также исследования, посвященные изучению механизмов развития межменструальных кровянистых выделений на фоне приема гормональных контрацептивов [39]. По мнению этих исследователей, способствовать кровотечению могут измененные микрососуды эндометрия, подвергающиеся непрерывному влиянию низких доз гестагенов [40–42]. Авторы полагают, что под влиянием гестагенного компонента происходит истончение эндометрия, развивается густая сеть небольших тонкостенных, аномально расширенных сосудов, склонных к кровоточивости [43]. Эти сосуды состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране и окруженных перицитами. Поддержка сосудов со стороны перицитов также страдает, что приводит к повышенной ломкости сосудов [44–47].

P. Rogers и соавт. оценили влияние Норпланта (подкожный имплантат, состоящий из 6 капсул, содержащих левоноргестрел, который в постоянном режиме высвобождается в кровь) на состояние эндометрия. В результате своих исследований они пришли к выводу, что кровотечение у женщин, использующих Норплант, происходит из тонкого атрофического эндометрия [48].

Помимо увеличения ломкости сосудов в происхождении кровотечений прорыва имеет значение изменение ангиогенеза в эндометрии. E. Pritts и соавт. [49] провели исследование с применением пайпель-биопсии эндометрия. В исследовании приняли участие 28 женщин, использующих Норплант в течение 6–8 мес. Группу контроля составили 13 женщин, пользующихся барьерным методом контрацепции и не принимающих гормональные контрацептивы. Все женщины были репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом. Пайпель-биопсия выполнялась после предварительно проведенной гистероскопии, вне зависимости от фазы менструального цикла. Авторы пришли к выводу, что более значимое повышение пролиферативной активности СЭФР наблюдается у женщин, использующих Норплант, чем в контрольной группе применяющих барьерный метод. Сосудистая плотность не коррелировала с уровнем СЭФР в эпителии желез, но были отмечены взаимосвязь с активностью СЭФР в строме и периваскулярном пространстве и достоверная корреляция с частотой прорывного кровотечения. Авторы предположили, что назначение ингибиторов СЭФР и других ангиогенных факторов может привести к уменьшению прорывных кровотечений у женщин, применяющих Норплант [50].

Результаты O. Marilia и соавт. противоречат другим исследованиям. Авторы в свое исследование включили 58 женщин, применяющих Мирену более 3 лет. Были сформированы 2 группы по 29 женщин, в зависимости от наличия или отсутствия прорывных кровотечений. В группу с кровотечениями вошли женщины, имевшие прорывные кровотечения в течение 3 мес до биопсии. Группу без кровотечений составили женщины, не имевшие прорывных кровотечений в течение 3 мес до биопсии. Исследователями не было выявлено различий при измерении сосудистой плотности, между группами с и без прорывных кровотечений [51] при длительном применении Мирены.

Для определения степени сосудистого ремоделирования в эндометрии S. Ravet и соавт. [52] в своем исследовании сравнили площадь, плотность и созревание сосудов при краткосрочном (1–3 мес) и длительном воздействии (более 12 мес) левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы. При краткосрочном использовании отмечалась повышенная васкуляризация с преобладанием незрелых сосудов, площадь которых значительно увеличивалась, что, по мнению исследователей, объясняет появление кровянистых выделений преимущественно в первые месяцы использования внутриматочной гормональной системы (ВМГС). Эти данные согласуются с выводами C. McGavigan и соавт. [53], которые показали, что при долгосрочном применении ВМГС преобладают зрелые сосуды. Несмотря на тенденцию к нормализации структуры сосуда, количество и площадь их увеличивается, что также может способствовать кровотечению.

M. Hickey и соавт. провели исследование, в которое вошли 7 женщин в возрасте 21–41 года с регулярным менструальным циклом, желающие использовать Импланон и не применяющие гормональные контрацептивы более 1 мес. Критериями исключения явились: гипертония, сосудистые заболевания, коагулопатии, патология малого таза и употребление лекарственных препаратов (вазоактивные препараты или ингибиторы циклооксигеназы). Для оценки состояния кровотока на капиллярном уровне применяли методику лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) во II фазу менструального цикла до, а также через 1 и 6 мес после введения Ипмланона. В связи с чем в асептических условиях в полость матки после предварительного расширения шейки матки вводился гибкий эндоскопический зонд (2,1 мм в диаметре). Биопсия эндометрия проводилась дважды в секреторную фазу до и через 1 мес применения Импланона, сразу после проведения ЛДФ. Авторы предположили, что прогестинсодержащие контрацептивы при длительном применении снижают кровоток в сосудах матки и эндометрия. Вследствие этого появляется гипоксия с дальнейшей реперфузией, что способствует повышенному появлению активных форм кислорода и приводит к дисбалансу ангиогенных факторов Ang-1 и Ang-2. СЭФР чувствителен к воздействию кислорода: физиологические уровни его способствуют ангиогенезу, а его повышенная экспрессия индуцирует развитие неполноценных сосудов, способствующих появлению кровотечения [54].

Помимо вышеуказанных изменений при долгосрочном применении прогестинсодержащих противозачаточных средств J. Charles и соавт. в образцах эндометрия, полученных при гистероскопии с кровоточащих участков после 1 года применения Норпланта, отмечают преимущественное увеличение тканевого фактора в децидуализированных стромальных клетках по сравнению с участками без кровотечения. Аберрантные сосуды с повышенной проницаемостью значительно увеличивают экспрессию тканевого фактора в децидуализированной строме, что приводит к активации фактора VII с образованием избыточного уровня тромбина. Под действием гипоксии и тромбина увеличивается экспрессия СЭФР и ИЛ-8 в строме, что приводит к активации ангиогенеза с образованием сосудов повышенной хрупкости и кровоточивости [55, 56].

Имеются также данные по влиянию на эндометрий КОК, содержащих этинилэстрадиол и различные гестагенные компоненты (левоноргестрел, дроспиренон, дезогестрел, хлормадинона ацетат), используемые в различных режимах. При этом при всех видах КОК, как и при использовании чистых гестагенов, отмечается подавление пролиферативной активности и развитие обратимых атрофических изменений эндометрия [57–62]. Ни в одном исследовании каких-либо патологических изменений эндометрия в виде гиперпластических и злокачественных процессов не выявлено.

Заключение

Таким образом, в настоящее время наиболее эффективным методом предупреждения нежелательной беременности является гормональная контрацепция, однако наблюдаемые побочные эффекты в виде прорывных кровотечений снижают приемлемость данного метода. Анализ литературы показал, что в отношении механизмов, которые могут быть ответственны за прорывные кровотечения, пока не существует единой точки зрения необходимости биопсии эндометрия у женщин с подобными побочными эффектами [23]. Патогенез этих осложнений окончательно не выяснен. Одним из вероятных механизмов может быть нарушение ангиогенеза в эндометрии на фоне приема гормональной контрацепции.. Мы предполагаем, что причина кровянистых выделений на фоне гормональных контрацептивов тесно связана с плотностью и пролиферативной активностью микрососудов в клетках стромы, эпителии

желез и в кровеносных сосудах эндометрия, а именно – в асинхронном их проявлении в клетках эндометрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. *Wang G et al. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in human endometrium from women experiencing abnormal bleeding patterns after prolonged use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. Hum Reprod 2005; 20 (5): 1410–7.*
2. *Hague S, MacKenzie IZ, Bicknell R, Rees MC. In-vivo angiogenesis and progestogens. Hum Reprod 2002; 17 (3): 786–93.*
3. *Roopa BA, Loganath A, Singh K. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium. Hum Reprod 2003; 18 (9):1809–19.*
4. *Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. Contraception 2006; 74 (3): 220–3.*
5. *Hoebena A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev 2004; 56: 549–80.*
6. *Bruegmann E, Gruemmer R, Neulen J, Motejlek K. Regulation of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1secretion from human endothelial cells by tissue inhibitor of metalloproteinase 1. Mol Hum Reprod 2009; 15 (11): 749–56.*
7. *Cristin P, Reija V, Amanda E et al. In addition, Stephen S. Soluble factors from human endometrium promote angiogenesis and regulate the endothelial cell transcriptase. Hum Reprod 2004; 19 (10): 2356–66.*
8. *Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8 (6): 464–78.*
9. *Naik NA, Bhat IA, Afroze D et al. Vascular endothelial growth factor a gene (VEGFA) polymorphisms and expression of VEGFA gene in lung cancer patients of Kashmir Valley (India). Tumor Biol 2012; 33 (3): 833–9. DOI: 10.1007/s13277-011-0306-y*
10. *Boer K, Troost D, Spliet WG et al. Cellular distribution of vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and B (VEGFB) and VEGF receptors 1 and 2 in focal cortical dysplasia type IIB. Act Neuropathol 2008; 115 (6): 683–96. DOI: 10.1007/s00401-008-0354-6*
11. *Kaur H, Li JJ, Bay BH, Yung LY. Investigating the antiproliferative activity of high affinity DNA aptamer on cancer cells. PLoS One 2013; 8 (1): e50964. DOI: 10.1371/journal.pone.0050964*
12. *Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Волков Н.И. и др. Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза. Проблемы репродукции. 2004; 10 (6): 51–6.*
[Burlev V.A., Il'iasova N.A., Volkov N.I. et al. Plotnost' mikrososudov i angiogennaia aktivnost' v eutopicheskom endometrii u bol'nykh s peritoneal'noi formoi endometrioza. Problemy reproduktsii. 2004; 10 (6): 51–6 (in Russian).]
13. *Sa-Nguanraksa D, O-Charoenrat P. The role of vascular endothelial growth factor a polymorphisms in breast cancer. Int J Mol Sci 2012; 13 (11): 14845–64. DOI: 10.3390/ijms131114845*
14. *Bates DO, Hillman NJ, Williams B et al. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. J Anat 2002; 200 (6): 581–97.*
15. *Ylikorkala A, Rossi DJ, Korsisaari N et al. Vascular abnormalities and deregulation of VEGF in Lkb1-deficient mice. Science 2001; 293 (5533): 1323–6.*
16. *Carmeliet P, Ferreira V, Breier G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. Nature 1996; 380 (6573): 435–9.*
17. *Miquerol L, Langille BL, Nagy A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. Development 2000; 127 (18): 3941–6.*
18. *Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Ильясова Н.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2008; 14 (3): 18–32.*
[Burlev V.A., Zaidieva Z.S., Il'iasova N.A. Reguliatsiia angiogeneza gestatsionnogo perioda (obzor literatury). Problemy reproduktsii. 2008; 14 (3): 18–32 (in Russian).]
19. *Soares R, Reis-Filho JS, Gartner F, Schmitt FC. Vascular Endothelial Growth Factor, Transforming Growth Factor-α, and Estrogen Receptors: Possible Cross-Talks and Interactions. Am J Pathol 2002; 160 (1): 381–3.*
20. *Girling JE, Rogers PA. Recent advances in endometrial angiogenesis research. Angiogenesis 2005; 8 (2): 89–99.*
21. *Demir R, Yaba A, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. Acta Histochem 2010; 112 (3): 203–14.*
22. *Giuseppina L, Geri M, MAGALI A. Presence of Estrogen Receptor β in the Human Endometrium through the Cycle: Expression in Glandular, Stromal, and Vascular Cells. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (3).*
23. *Aberdeen GW, Wiegand SJ, Bonagura TW Jr et al. Vascular Endothelial Growth Factor Mediates the Estrogen-Induced Breakdown of Tight Junctions between and Increase in Proliferation of Microvessel Endothelial Cells in the Baboon Endometrium. Endocrinology 2008; 149 (12): 6076–83.*
24. *Fan X, Krieg S, Kuo CJ et al. VEGF blockade inhibits angiogenesis and reepithelialization of endometrium. Faseb J 2008; 22 (10): 3571–80.*
25. *Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. IUBMB Life 2001; 52 (1–2): 61–6.*
26. *Schini-Kerth VB, Busse R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. Cardiovascular Res 1999; 41 (3): 773–80.*
27. *Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates ecNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. Am J Physiol 1998; 274 (3 Pt2): H1054-8.*
28. *Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. J Leukoc Biol 2007; 82 (6): 1375–81.*
29. *Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. Front Biosci 2006; 11: 1696–701.*
30. *Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: экспрессия в органах женской репродуктивной системы. Акушерство и гинекология. 2007; 2: 17–21.*
[Soboleva G.M., Sukhikh G.T. Semeistvo matriksnykh metalloproteinaz: ekspressiia v organakh zhenskoi reproduktivnoi sistemy. Akusherstvo i ginekologiia. 2007; 2: 17–21 (in Russian).]
31. *Gaide Chevronnay HP, Selvais C, Emonard H et al. Regulation of matrix metalloproteinases activity studied in human endometrium as a paradigm of cyclic tissue breakdown and regeneration. Biochim Biophys Acta 2012; 1824 (1): 146–56.*
32. *Goffin F, Frankenne F, Béliard A et al. Human endometrial epithelial cells modulate the activation of gelatinase a by stromal cells. Gynecol Obstet Invest 2002; 53 (2): 105–11.*
33. *Plaisier M, Koolwijk P, Hanemaaijer R et al. Membrane-type matrix metalloproteinases and vascularization in human endometrium during the menstrual cycle. Mol Hum Reprod 2006; 12 (1): 11–8.*
34. *Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. Contraception 2002; 65 (1): 75–84.*
35. *Goffin F, Munaut C, Frankenne F et al. Expression pattern of metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix-metalloproteinases in cycling human endometrium. Biol Reprod 2003; 69 (3): 976–84.*
36. *Plaisier M, Koolwijk P, Hanemaaijer R et al. Membrane-type matrix metalloproteinases and vascularization in human endometrium during the menstrual cycle. Mol Hum Reprod 2006; 12 (1): 11–8.*
37. *Sannecke C, Husen B et al. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. Mol Hum Reprod 2009; 15 (10): 633–43.*
38. *Wahab M, Taylor AH, Pringle JH et al. Trimegestone differentially modulates the expression of matrix metalloproteinases in the endometrial stromal cell. Mol Hum Reprod 2006; 12 (3): 157–67.*
39. *Jensen JT, Parke S, Mellinger U et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. Obstetric Gynecol 2011; 117 (4): 777–87.*
40. *Simbar M, Manconi F, Markham R et al. A three-dimensional study of endometrial microvessels in women using the contraceptive subdermal levonorgestrel implant system, Norplant. Micron 2004; 35 (7): 589–95.*
41. *Hickey M, Fraser IS. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. Hum Reprod 2002; 17 (9): 2428–34.*
42. *Donoghue JF, McGavigan CJ, Lederman FL et al. Dilated thin-walled blood and lymphatic vessels in human endometrium: a potential role for VEGF-D in progestin-induced break-through bleeding. PLoSOne 2012; 7 (Issue 2); e30916.*

43. *Jondet M, Letellier B, Verdys M.T. Endometrial vascularization in levonorgestrel intrauterine device users; computerized microvessel measurement study. Contraception 2005; 71 (1): 60–4.*
44. *Hickey M, Dwarte D, Fraser IS. Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. Hum Reprod 2000; 15 (7): 1509–14.*
45. *Hickey M, Lau TM, Russell P et al. Microvascular density in conditions of endometrial atrophy. Hum Reprod 1996; 11 (9): 2009–13.*
46. *Smith OP, Critchley HO. Progestogen only contraception and endometrial break through bleeding. Angiogenesis 2005; 8 (2):117–26.*
47. *Hickey M, Fraser I. Human uterine vascular structures in normal and diseased states. Microsc Res Tech 2003; 60 (4): 377–89.*
48. *Rogers PA, Au CL, Affandi B. Endometrial microvascular density during the normal menstrual cycle and following exposure to long-term levonorgestrel. Hum Reprod 1993; 8 (9): 1396–404.*
49. *Pritts EA, Ryan IP, Mueller MD et al. Angiogenic effects of Norplant contraception on endometrial histology and uterine bleeding. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (4): 2142–7.*
50. *Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat Rev Cancer 2002; 2 (10): 727–39.*
51. *Oliveira-Ribeiro M, Petta CA et al. Correlation between endometrial histology, microvascular density and calibre, matrix metalloproteinase-3 and bleeding pattern in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. Human Reprod 2004; 19 (8): 1778–84.*
52. *Stephanie R, Labied S, Blacher S. Endometrial vessel maturation in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period. Hum Reprod 2007; 22 (12): 3084–91.*
53. *McGavigan CJ, Dockery P, Metaxa-Mariatou V et al. Hormonally mediated disturbance of angiogenesis in the human endometrium after exposure to intrauterine levonorgestrel. Hum Reprod 2003; 18 (1): 77–84.*
54. *Hickey M, Krikun G, Kodaman P et al. Long-term progestin-only contraceptives result in reduced endometrial blood flow and oxidative stress. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (9): 3633–8.*
55. *Charles JL, Graciela K, Hickey M et al. Decidualized Human Endometrial Stromal Cells Mediate Hemostasis, Angiogenesis, and Abnormal Uterine Bleeding. Reprod Sci 2009; 16 (2): 162–70.*
56. *Lockwood CJ, Schatz F, Krikun G. Angiogenic factors and the endometrium following long term progestin only contraception. Histol Histopathol 2004; 19 (1): 167–72.*
57. *Rowlands S. Newer progestogens. J Fam Plann Reprod Health Care 2003; 29 (1): 13–6.*
58. *Johannisson E, Helmerhorst FM et al. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium. Fertil Steril 2001; 76 (1): 102–7.*
59. *Anderson FD, Feldman R, Reape KZ. Endometrial effects of a 91-day extended-regimen oral contraceptive with low-dose estrogen in place of placebo. Contraception 2008; 77 (2): 91-6.*
60. *Rabe T, Hartschuh E, Wahlstrom T et al. Endometrial safety of a novel monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate administered in a 24/4-day regimen over six cycles. Contraception 2010; 82 (4): 358–65.*
61. *Johnson JV, Grubb GS, Constantine GD. Endometrial histology following 1 year of a continuous daily regimen of levonorgestrel 90 micro g/ethinyl estradiol 20 micro g. Contraception 2007; 75 (1): 23–6*
62. *Archer DF. Endometrial histology during use of a low-dose estrogen-desogestrel oral contraceptive with a reduced hormone-free interval. Contraception 1999; 60 (3): 151–4.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Набиева Кемаля Рагимовна – врач, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Бурлев Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Vbourlev@mail.ru

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Mejevitinova@mail.ru

Ильясова Наталья Алексеевна – науч. сотр., врач, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Natalia_ilyasova@mail.ru

Kemalya R. Nabieva – doctor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Vladimir A. Burlev – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Vbourlev@mail.ru

Elena A. Mejevitinova – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Mejevitinova@mail.ru

Natalia A. Ilyasova – Researcher Officer, Doctor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Natalia_ilyasova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019