



© М. А. Данилова, С. Я. Максимов,
Э. Д. Гершфельд, Ю. А. Бараш,
Л. М. Берштейн

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ МАТКИ

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова,
Санкт-Петербург

УДК 618.14-006-08

■ В статье представлен обзор научных публикаций отечественных и зарубежных авторов за последние годы, посвященных проблеме синтеза эстрогенов, активности фермента ароматазы и их роли в развитии предопухолевой и опухолевой патологии матки. Проведен анализ имеющихся на сегодняшний день в научной литературе результатов применения ингибиторов ароматазы при различных заболеваниях матки.

■ **Ключевые слова:** рак эндометрия; саркома матки; гиперплазия эндометрия; лейомиома матки; аденомиоз; ингибиторы ароматазы; фермент ароматаза; цитохром P450; эстрогены; прогестерон

За последнее десятилетие в России наметилась стойкая тенденция к увеличению заболеваемости карциномой тела матки. Стандартизованный показатель заболеваемости на 100 000 женского населения в 1991 году был равен 9,81, в 2000 году — 12,55, а в настоящее время составляет 19,5. За десять лет прирост заболеваемости составил 31,95 %, со среднегодовым темпом 3,13 % [15]. В нашей стране рак эндометрия занимает 2-е место в структуре онкологической патологии у женщин, уступая лишь раку молочной железы, и 1-е место среди опухолей женской репродуктивной системы. Смертность от рака тела матки составляет 2 % [22].

Заболеваемость раком эндометрия делает резкий скачок в возрастных интервалах 40–44 года и 50–54 года, достигая пика к периоду 60–64 лет, после чего постепенно снижается. В то же время, по мнению Е. Г. Новиковой и соавт., за последние годы среди женщин до 29 лет отмечен наибольший прирост заболеваемости — до 50 % за 10 лет [16].

Рак тела матки относится к гормонально-зависимым опухолям, в частности потому, что эндометрий, являясь тканью-мишенью для половых гормонов, чрезвычайно чувствителен к действию эстрогенов. Увеличение заболеваемости гормонозависимыми опухолями определяется совокупностью причин, создающих благоприятный фон для развития новообразований: генетической, метаболической, гормональной и некоторых других. К факторам риска развития рака эндометрия относятся: ожирение, хроническая гиперэстрогения, ановуляция, увеличение репродуктивного периода за счет раннего менархе и поздней менопаузы, сахарный диабет, прием тамоксифена и другие. Указанные факторы определяют эндокринную зависимость и гормональную чувствительность рака эндометрия.

В результате комплексных исследований, проведенных петербургскими онкогинекологами, морфологами и онкоэндокринологами, была выдвинута и обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах гиперпластических процессов и рака тела матки [6]. В соответствии с этим представлением: I тип — гормонозависимый, наблюдается у 60–70 % больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия и характеризуется многообразием проявлений хронической гиперэстрогении в сочетании с нарушением жирового и углеводного обмена; II тип — автономный, отмечен у 30–40 % больных, а перечисленные эндокринно-обменные нарушения выражены нечетко или вообще отсутствуют. При I варианте чаще возникает дифференцированная аденокарцинома с высоким уровнем рецепторов эстрогенов и прогестерона.

Среди факторов, способствующих возникновению злокачественных новообразований репродуктивной системы, особое

внимание привлекает способность опухолевой ткани продуцировать эстрогены на основе реакции ароматизации андрогенных предшественников.

Гонадный и внегонадный синтез эстрогенов, ароматаза и реакция ароматизации

После менопаузы основным источником эстрогенов является их образование в жировой ткани [67]. Тем не менее, в случае стромальной гиперплазии ткани яичников нельзя исключить того, что в постменопаузе продуцируемые яичниками андрогены могут быть источником для внутриопухолевого синтеза эстрогена в тканях эндометрия. Местное присутствие андрогенов, как и локальная экспрессия и активность ароматазы считаются важными для стероидогенеза [30]. Одна из характерных особенностей внегонадной продукции эстрогенов при опухолевом росте состоит в том, что: а) заметная активность ароматазы имеется в сходной нормальной ткани, и эта способность количественно, а нередко и качественно, в том числе на уровне генома, изменяется в ткани новообразования (рак молочной железы, меланобластома), или б) ароматаза выявляется в опухоли практически *de novo*, представляя собой свойство, приобретенное в ходе неопластической трансформации (рак тела матки, рак шейки матки, гепатоцеллюлярная карцинома и т. д.) [2].

Биосинтез эстрогенов, как и всех стероидных гормонов в организме, ведет свое начало от холестерина, который может образовываться внутриклеточно из ацетата или поступать в организм с пищей [17, 61]. Ключевым звеном в цепи реакций является последний этап – конверсия C19 андрогенных предшественников в эстрогены, или реакция ароматизации [45, 58].

Необходимо отметить, что, хотя ароматизация и является конечным звеном в цепи биосинтеза эстрогенов, в дальнейшем так называемые классические эстрогены (прежде всего эстрон и эстрадиол) могут подвергаться дополнительным метаболическим превращениям, сопровождающимся значительным изменением их активности и образованием новых соединений, включая катехолэстрогены. В эндометрии (в отличие от ткани молочной железы) превалирует оксидантная форма 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, которая способна обеспечивать конверсию эстрадиола в эстрон [46]. При исследовании нормального эндометрия менопаузальных женщин и рака эндометрия [77] было продемонстрировано более высокое содержание в них эстрадиола, чем эстрона. В другой работе отличий между содержанием эстрадиола и эстрона в трансформированном эндометрии обнаружить не удалось [38]. В некоторых из иссле-

дований была выявлена тенденция к повышению содержания эстрадиола в опухолевой ткани как у больных репродуктивного, так и менопаузального возраста. В то же время установлена склонность к нарастанию эстрогенпродуцирующей активности опухоли по мере увеличения стадии заболевания [1]. Чем выше содержание эстрадиола в ткани рака тела матки, тем большей оказалась распространенность опухолевого процесса. Кроме того, при сопоставлении концентрации эстрогенов в опухоли с пролиферативной активностью клеток выяснилось, что под влиянием эстрогенов достоверно увеличивается число патологических митозов, которые являются патогномичным признаком злокачественного процесса [21].

Комплекс, осуществляющий ароматизацию андрогенов, находится в эндоплазматическом ретикулуле эстрогенпродуцирующих клеток и состоит из двух пептидов. Один из них, собственно ароматаза, принадлежит к семейству цитохромов P450, обозначается P450arom и непосредственно отвечает за связывание субстрата и его ароматизацию. Вторым компонентом комплекса является флавопротеиновая NADPH-зависимая цитохром-P450-редуктаза, которая является неспецифическим переносчиком электронов с NADPH на различные формы цитохромов P450 и обнаруживается во многих клетках, независимо от присутствия там собственно ароматазы P450arom [23, 25, 69].

Реакция ароматизации не абсолютно специфична в отношении субстрата — в ней могут использоваться различные андрогенные предшественники, с образованием соответственно разных эстрогенов. В яичниках основным доступным андрогеном является тестостерон, поэтому в результате ароматизации образуется эстрадиол. В периферической крови и во многих тканях (включая эндометрий) главным андрогенным предшественником является андростендион, и в результате периферической экстрагонадной ароматизации из него образуется эстрон [60].

В геноме человека присутствует одна копия гена ароматазы [59], располагающаяся на длинном плече 15-й хромосомы [50]. Ген ароматазы обозначается как CYP19 (вариант цитохрома P450 XIX класса). Он содержит 10 экзонов, первый из которых не транслируется и представлен несколькими вариантами, а остальные девять являются кодирующими [29, 32, 39, 48]. Альтернативное использование разных вариантов первого экзона различными тканями связано с тканеспецифической регуляцией экспрессии ароматазы.

В последние годы в литературе активно изучается связь строения ароматазы с ее функцией. Так, например, молекулярно-генетическими методами в X экзоне была локализована последователь-

ность, кодирующая гем-связывающий участок [81] и были обнаружены мутации, сохраняющие активность фермента, но вызывающие потерю чувствительности к ингибиторам ароматазы [53], что пока еще редко принимается во внимание при использовании этих препаратов. В то же время изучение ароматазы методами молекулярно-биологического анализа может способствовать разработке новых поколений ее ингибиторов как резерва и современного варианта лечения гормонозависимых злокачественных новообразований женской репродуктивной системы.

Гормонотерапия патологии матки

Гормонотерапия занимает одно из ведущих мест в адъювантном лечении рака эндометрия при наличии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в опухоли эндометрия. Однако у трети таких пациентов нарушены пострецепторные взаимодействия стероидных гормонов с клеткой, что приводит к неэффективности традиционной гормонотерапии прогестинами. Также нельзя не учитывать такие побочные эффекты, как кушингоидный синдром, значительная прибавка в весе, повышение артериального давления, которые возникают при постоянном приеме прогестинов [12]. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа многоцентровых рандомизированных исследований, опубликованных с 1996 по 2000 год, на основании чего был сделан вывод о нецелесообразности адъювантной прогестинотерапии больных раком эндометрия в связи с ее относительно низкой эффективностью [24, 26, 40, 57, 62]. Учитывая вышесказанное, возникает необходимость расширения используемого ассортимента гормонотерапевтических средств, а следовательно, и апробации новых вариантов гормонотерапии.

В связи с тем, что основным фактором риска развития рака эндометрия, как было отмечено ранее, является хроническая гиперэстрогения и состояния, связанные с ней, становится очевидной необходимость проведения дополнительных исследований по изучению ароматазы (как основного фермента, участвующего в синтезе эстрогенов из андрогенов) в малигнизированной ткани тела матки, а также анализа эффективности применения ингибиторов данного фермента при этом заболевании.

Ароматаза и ее ингибиторы при раке тела матки

Ингибиторы ароматазы появились в клинической практике свыше 25 лет тому назад. Одним из первых среди них нашел применение аминоглютетимид (ориметен, маммомит). Однако его назначение сопровождалось серьезными побочными реакциями, такими как надпочечниковая

недостаточность (для предотвращения которой требовалось применение глюкокортикоидов), сонливость, выраженная тошнота, рвота. В настоящее время существуют ингибиторы ароматазы нескольких новых поколений, различающиеся по структуре и механизму действия. К ингибиторам I типа относятся инактиваторы ароматазы, являющиеся стероидными аналогами андростендиона и необратимо связывающиеся с ферментом. Ингибиторы II типа имеют нестероидную структуру, и их эффект носит обратимый характер.

За последние годы все более широкое применение находят ингибиторы ароматазы – анастрозол (аримидекс) и летрозол (фемара), а также стероидный инактиватор экземестан (аромазин). Отличительной особенностью данных препаратов является высокая активность (снижение уровня эстрогенов на 96–98 %), избирательность действия, удобство применения и селективность (отсутствие подавления иных энзиматических реакций стероидогенеза).

Как ингибиторы, так и инактиваторы ароматазы не только ограничивают локальный синтез эстрадиола, но и существенно снижают его уровень в крови, что в совокупности, очевидно, обеспечивает регрессию опухоли [18].

Наряду с широким применением ингибиторов ароматазы в лечении рака молочной железы, имеются предпосылки для расширения спектра их применения. В частности, в исследованиях *in vitro* был выявлен противоопухолевый эффект ингибиторов ароматазы в отношении части злокачественных опухолей эндометрия и яичников [41]. Данные по этой проблеме применительно к раку эндометрия, полученные в клинике, пока, к сожалению, относительно немногочисленны.

Проведенное исследование 44 пациенток, страдавших карциномой тела матки, выявило высокую активность ароматазы в малигнизированном эндометрии, что, по данным этой группы авторов, ассоциировано с ухудшением прогноза заболевания. Об этом свидетельствует незначительный процент рецепторположительных опухолей, часто встречающаяся низкая степень дифференцировки и глубокая инвазия в миометрий, а также выраженная распространенность процесса и наличие опухолей неэндометриоидной гистологической структуры у этих больных.

Этим же исследователями проведено изучение активности ароматазы в малигнизированном эндометрии и влияния ингибиторов ароматазы на выживаемость у 83 пациенток. При анализе основной группы (19 пациенток после комбинированного метода лечения с применением ингибитора ароматазы аримидекса в адъювантном режиме) и контрольной группы (64 пациентки с

комбинированным методом лечения без применения ингибиторов ароматазы) было выяснено, что 2-летняя безрецидивная выживаемость у больных основной группы составила 90 %, в контрольной группе 68 %, а общая 2-летняя выживаемость составила 100 и 86 % соответственно. При данном комплексном способе лечения значительно снижается уровень местных рецидивов заболевания в первые 2 года жизни после установления диагноза при сохранении высокого качества жизни вследствие минимального количества осложнений гормонотерапии. Таким образом, отмечен положительный эффект в терапии резектабельных форм рака эндометрия путем включения в комплексное лечение ингибиторов ароматазы [8].

В НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, проанализировав данные по исследованию активности ароматазы в опухолевой ткани рака эндометрия у 25 пациенток на той же базе, пришли к заключению о том, что средняя величина активности ароматазы в опухолях равнялась $12,9 \pm 1,7$ фМ/мг белка/ч. При этом у больных с сохраненным циклом она была лишь чуть выше ($14,8 \pm 3,6$ фМ/мг белка/ч.), чем у больных в менопаузе. На данном материале не было обнаружено разницы в активности ароматазы в опухолевой ткани и у больных с различными патогенетическими вариантами [3]. При дальнейшем наборе материала была проанализирована активность ароматазы в ткани рака эндометрия у 72 пациенток, принадлежавших к двум патогенетическим вариантам этого заболевания. По полученным данным, в образцах малигнизированного эндометрия от больных со II типом заболевания была выявлена склонность к более высокой активности ароматазы в сравнении с I типом. У больных в постменопаузе активность данного фермента была несколько выше, чем в репродуктивном периоде, свидетельствуя о том, что в противоположность динамике эстрадиола в крови тканевой пул эстрогенов мало зависит от возраста и наступления менопаузы. В дополнение было обнаружено повышение активности ароматазы в низкодифференцированных опухолях, чаще встречающихся при II патогенетическом варианте [34]. С другой стороны, при этом же варианте выявлена тенденция к более высокой безрецидивной выживаемости при более высокой активности ароматазы [10], причина чего нуждается в дальнейшем анализе.

Определенный интерес представляет исследование по оценке эндокринных и клинических эффектов при неоадьювантном применении ингибитора ароматазы (летрозол) у 10 пациенток, страдающих раком эндометрия. Летрозол назначался в дозе 2,5 мг/с, в течение 14 дней. До начала гормонотерапии и по ее завершению проводилось УЗИ малого таза, выполнялось диагностическое выскабливание

полости матки. В результате у 2 больных на фоне лечения было отмечено уменьшение болей, а у 1 из них — снижение интенсивности патологических выделений из полости матки. В 3 случаях зарегистрировано отчетливое уменьшение величины эндометриального М-эхосигнала. Снижение активности ароматазы выявлено у 6 больных, в среднем на 17,5 %. Существенно, что снижение активности ароматазы было отмечено у больных, относимых ко II патогенетическому варианту. Полученные данные приводят к выводу, что даже непродолжительное предоперационное применение ингибиторов ароматазы сопровождается устранением ряда клинических симптомов и логически обоснованной динамикой гормонально-метаболических параметров [14].

При проведенном исследовании по сравнительному анализу экспрессии генов ERα и ароматазы в опухолевой ткани эндометрия с помощью иммуногистохимического метода у 10 пациенток, страдающих раком тела матки, было выявлено повышение уровня экспрессии гена CYP19 в малигнизированном эндометрии (в 1,2–2,5 раза) относительно прилежащей нетрансформированной ткани [19]. В то же время при иммуногистохимическом анализе 141 случая рака эндометрия у пациентов после хирургического лечения Y. T. Jeon et al. [27] отметили низкую экспрессию ароматазы в опухолевой ткани, что свидетельствует о необходимости продолжения подобного анализа.

Заслуживает внимания исследование P. G. Rose, V. L. Brunette [66], проведенное на 23 пациентках с диссеминированной формой рака эндометрия, которые получали комбинированное лечение, включавшее ингибитор ароматазы анастрозол. Было показано, что частота полных ремиссий в случае использования ингибиторов ароматазы (анастрозол) составила 9 %, а медиана без прогрессии и общая выживаемость — 1 и 6 месяцев соответственно. Таким образом, анастрозол проявил низкую активность при этой форме заболевания, что, однако, не исключает необходимости поиска групп больных, более чувствительных к действию данных средств.

В целом, ввиду относительной малочисленности исследований по изучению активности ароматазы в малигнизированной ткани эндометрия и применению ингибиторов ароматазы при раке тела матки, сделать корректные выводы по данной проблеме не представляется возможным до тех пор, пока не будет проведено ее более масштабное изучение.

Ингибиторы ароматазы при патологии матки

Одной из актуальных проблем в онкогинекологии является изучение патогенеза предопухолевой патологии эндометрия, учитывая неуклонный рост заболеваемости ею в последние годы.

Гиперпластические процессы в репродуктивном возрасте нередко ассоциируются с нарушением овуляции, хронической гиперэстрогемией, бесплодием, миомой матки, гиперандрогемией в сочетании с ожирением и гиперинсулинемией. В постменопаузе развитие патологии эндометрия часто связано с усилением экстрагонадного синтеза эстрогенов в периферических тканях и тканях-мишенях. В литературе последних лет обычно используется классификация гиперпластических процессов эндометрия, предложенная ВОЗ [38]:

I. Типичная гиперплазия:

- 1) простая гиперплазия эндометрия без атипии;
- 2) сложная гиперплазия эндометрия без атипии.

II. Атипичная гиперплазия эндометрия:

- 1) простая атипичная гиперплазия;
- 2) сложная атипичная гиперплазия (аденоматоз с атипией).

III. Полип эндометрия.

Гиперплазии без атипии представляют собой избыточный пролиферативный ответ на единственный эстрогенный стимул. Эндометрий отвечает в диффузной манере сбалансированным увеличением как желез, так и стромы. При простой гиперплазии железы имеют тубулярное строение, хотя часто встречаются кистозный или ангулярный варианты, а в некоторых даже выявляется минимальная эпителиальная выстилка. При сложной (железистой) гиперплазии железы представлены распространенными сложными архитектурными изменениями в виде непостоянных эпителиальных разрастаний, вдающихся как в просвет, так и в строму; часто встречается дисбаланс желез и стромы в сторону железистого компонента. Основной чертой, отличающей атипичную гиперплазию от сложной (железистой), является своеобразная цитологическая картина железистой выстилки, проявляющаяся потерей осевой полярности, непостоянством форм ядер (чаще округлая), нестабильностью ядерных мембран, хорошо заметными ядрышками со светлым или плотным хроматином [38].

При всем морфологическом разнообразии гиперпластических изменений эндометрия их объединяет одно свойство — оставаться гормональнозависимыми образованиями, сохраняющими способность реагировать на все изменения гормонально-метаболического фона в организме, как возникающие спонтанно, так и в результате целенаправленного медикаментозного воздействия [5].

Риск малигнизации гиперплазии без атипии и полипов эндометрия минимален (1–2 %), что дает основание относить их к фоновым, а не предраковым состояниям [13]. Вероятность озлокачивания гиперпластических процессов возрастает

при метаболических нарушениях, обусловленных экстрагенитальным заболеванием (ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, расстройства функций гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта), сопутствующим развитию патологии эндометрия.

Атипичную гиперплазию (аденоматоз) эндометрия относят к предраку эндометрия. Особую онкологическую настороженность вызывает аденоматоз с интенсивной пролиферацией и атипизмом железистого эпителия, а также атипичная гиперплазия в базальном слое эндометрия. Предраковые гиперпластические процессы переходят в рак эндометрия примерно у 10 % больных (по различным данным от 2 до 50 %), длительно персистируют и иногда подвергаются обратному развитию.

При изучении гормонального статуса у больных с гиперпластическими процессами эндометрия выявлено, что уровень общего эстрадиола в локальном кровотоке в 3 раза ниже по сравнению с его уровнем в системном кровотоке. Аналогичная менее выраженная зависимость обнаружена и для эстрогена. Данный факт может свидетельствовать о повышенном локальном потреблении эстрогенов из кровотока гиперплазированным эндометрием или об их усиленном образовании в нем [7], хотя по некоторым наблюдениям локальный биосинтез эстрогенов — это черта, присущая только трансформированному (малигнизированному) эндометрию [36].

Проведено исследование по изучению влияния летрозолола в качестве I линии терапии типичной или атипичной гиперплазии эндометрия у молодых женщин пременопаузального возраста. Летрозолол назначался в дозе 2,5 мг/сутки, в течение 3 месяцев. Каждый месяц исследовался уровень эстрадиола в сыворотке крови. Через 3 месяца в соскобе из полости матки не выявлено признаков гиперплазии или атипии эндометрия. Уровень эстрадиола у всех женщин заметно снизился. Таким образом, ингибиторы ароматазы проявили положительный эффект в лечении данной патологии [54].

T. Agorastos et al. исследовали эффективность ингибитора ароматазы в лечении гиперплазии эндометрия у женщин постменопаузального возраста с ожирением и высоким риском хирургического лечения. В течение 12 месяцев 11 пациенток получали анастрозолол. Во всех случаях наступили атрофические изменения эндометрия во время лечения и последующие 10,2 месяца последующего наблюдения. Анастрозолол представляется новой формой лечения гиперплазии эндометрия [31].

По данным С. Н. Lai et al., ингибиторы ароматазы продемонстрировали хорошие результаты в лечении гиперплазии эндометрия как самостоятельный метод лечения, так и в комбинации с прогестинами [78].

Помимо гиперпластических разрастаний эндометрия, важными представляются и другие состояния, характеризующиеся заметной или частичной эстрогенозависимостью. Эндометриоз — это системное заболевание, характеризующееся наличием эндометриoidной ткани или эктопических очагов на поверхности матки, яичниках, кишечнике, стенках таза [47]. Согласно данным последних лет, генитальный эндометриоз относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста и поражает около 10 % от общей популяции. В Японии и США генитальный эндометриоз выявлен соответственно в 11 и 10 % всех случаев обращения женщин к гинекологу, а также является одной из главных причин госпитализации в стационар и выполненных гистерэктомий. В соответствии с современной концепцией о природе генитального эндометриоза рассматривается участие различных факторов: наследственность, феномен ретроградной менструации и имплантация на поверхности брюшины клеточных элементов менструального содержимого, дефекты клеточного и гуморального иммунитета, роль избыточной экспрессии энзима ароматазы и развитие в связи с этим феномена локальной гиперэстрогении и т. д. Большой риск развития эндометриоза отмечен у женщин с ранним менархе, регулярным менструальным циклом и запоздалым наступлением первой беременности [9].

Для эндометриоза характерен высокий уровень экспрессии 17-HSD-1 (редуктазы), что является причиной превращения эстрона в эстрадиол. Эстрадиол напрямую стимулирует циклооксигеназу-2 (COX-2), что вызывает повышение образования простагландина E2 [64], играющего ключевую роль в биосинтезе эстрогенов [79]. Последние в свою очередь стимулируют образование того же простагландина E2 α , образуя замкнутый круг.

Развитию эндометриоза также способствуют собственная экспрессия ароматазы, некоторых цитокинов, тканевых металлопротеиназ, дефицит энзима 17 β -оксистероиддегидрогеназа (17 β -ОСД) 2-го типа и определенная резистентность к защитному действию эндогенного прогестерона. Как уже отмечалось выше, по данным некоторых исследователей, в нормальном эндометрии ароматаза не найдена [33], однако в ткани эндометриoidных гетеротопий она активируется под влиянием стимулирующего эффекта простагландина E2 α . Выявленные молекулярные нарушения в совокупности приводят к возникновению локальной гиперэстрогении с накоплением в ткани эндометриoidных очагов эстрадиола и простагландина E2 α [37].

При лечении генитального эндометриоза используют три основных метода лечебного воздействия: хирургический, медикаментозный (гормональный) и комбинированный. Хирургический метод занимает ведущее место при симптомном и тяжелом течении заболевания. Применение различных видов гормонотерапии сводится к угнетению активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и развитию атрофических изменений в ткани эндометриoidных гетеротопий. Из числа медикаментозных средств используют прогестагены, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, антигонадотропины, аГнРГ, антигестагены и др. Однако большинство данных препаратов обладает лишь временным хорошим эффектом в ликвидации основных симптомов заболевания, а развитие частых побочных реакций ограничивает их применение. Углубленное изучение патофизиологии генитального эндометриоза в современных условиях дает основание ожидать положительных результатов от применения новых медикаментозных средств, таких как ингибиторы ароматазы.

По данным, полученным Y. Kitaoka et al. при исследовании ткани эктопических очагов эндометриоза у 31 женщины активность ароматазы выявлена в 60 %, уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона в 60 и 35 % случаев соответственно [28]. H. Ishihara et al. в результате обследования 53 женщин, страдающих эндометриозом, также выявили высокую активность ароматазы в эндометриoidных очагах и отметили значительное ее снижение на фоне применения антиароматазных препаратов с регрессией эндометриoidных гетеротопий в большинстве наблюдений [51].

X. Takayama et al. с успехом применили ингибитор ароматазы для лечения пациентки после экстирпации матки с придатками по поводу эндометриоза; на фоне лечения полностью исчезли боли и опухоль в малом тазу [44].

Поскольку при сохраненном менструальном цикле и изолированном применении ингибиторы ароматазы вызывают стимуляцию функции яичников в связи с избыточной продукцией гонадотропинов, женщинам в пременопаузе ингибиторы ароматазы назначаются в сочетании с прогестинами или аналогами ГнРг [70, 76, 80].

Так, назначение ингибитора ароматазы в комбинации с прогестином у 10 пациенток, страдающих генитальным эндометриозом, привело к полному регрессу его очагов и исчезновению болей [80]. Аналогичные данные были представлены E. Shippen [70]. Комбинация ингибитора ароматазы с гозерелином привела к значительному уменьшению симптомов эндометриоза у пациенток пременопаузального возраста и увеличению

бессимптомного интервала в сравнении с пациентками, получавшими только гозерелин; при этом в случае комбинации боли рецидивировали лишь у 3 из 40 пациенток по сравнению с группой гозерелина, где рецидив возникал у 14 пациенток из 40 [76].

В совокупности вышеизложенное свидетельствует о высокой эффективности ингибиторов ароматазы при генитальном эндометриозе и о необходимости дальнейшей популяризации этого вида терапии при данном заболевании.

Еще одно заболевание, привлекающее внимание применительно к проблеме ароматазы и ее ингибиторов, это миомы (фибромы, лейомиомы) — доброкачественные опухоли, происходящие из миометрия и являющиеся наиболее распространенными новообразованиями матки. Симптомные миомы матки диагностируются примерно у 30 % женщин после 30 лет и представляют собой основную причину гистерэктомий. Рост лейомиомы регулируется половыми стероидами, а именно эстрогенами и прогестероном [73]. Лейомиома развивается только после начала менструального цикла и становится симптомной обычно после 30–40 лет [71]. Во время менопаузы лейомиома у части больных начинает регрессировать. Предполагается, что яичники являются основными источниками половых стероидов при росте лейомиомы. С другой стороны, в ткани лейомиомы ароматаза экспрессируется в большем количестве, чем в окружающем эндометрии, что может приводить к локальному накоплению эстрогенов [36, 75, 83]. Действительно, концентрация эстрогенов в тканях узлов лейомиомы повышена [42]. Эстрогены могут напрямую усиливать пролиферацию клеток лейомиомы или косвенно увеличивать их рост, усиливая действие прогестерона [82]. В проведенных исследованиях был продемонстрирован местный биосинтез эстрогена в ткани миомы матки [36]. Инкубация с меченным по тритию андростендионом стимулирует значительную конверсию этого предшественника стероида в эстрон, который в дальнейшем редуцируется в биологически активный эстрадиол, посредством 17-гидроксистероидной дегидрогеназы в ткани лейомиомы. Добавление ингибитора ароматазы блокировало стимулирующий эффект андростендиона. В данном процессе ароматаза, по-видимому, является ключевым ферментом, поскольку ингибирование активности ароматазы прекращало пролиферацию миоматозных клеток [75]. Активность ароматазы в ткани миомы стимулировалась сAMP, PGE2 или комбинацией глюкокортикоида и цитокина (IL-1) [72].

Экспрессия мРНК ароматазы была выявлена в 91 % из 35 исследованных лейомиом. В ткани миометрия здоровой матки экспрессии гена аро-

матазы обнаружено не было. Связи между уровнем ароматазы и размером лейомиомы не было, хотя имелась тенденция к положительной связи между пожилым возрастом и уровнем ароматазы [36, 75]. В целом местная экспрессия ароматазы может иметь важное значение для стимуляции эстрогенами роста лейомиомы, несмотря на низкий уровень этих гормонов в крови у женщин в перименопаузе и постменопаузе или при терапии агонистами ГРП [38].

М. Shozu et al. провели исследование по влиянию нестероидных ингибиторов ароматазы на симптомную лейомиому матки. 53-летняя женщина с симптомами задержки мочи получала фадрозол 2 мг/сут. в течение 8 недель, затем 1 мг/сут. — 4 недели. В результате задержка мочи разрешилась через 2 недели после начала лечения и не рецидивировала. Размер лейомиомы, который контролировался ультразвуковым исследованием, уменьшился на 71 % после 8 недель лечения. Таким образом, ингибитор ароматазы показал свою эффективность при данной патологии [74].

В другом исследовании выявлено, что использование ингибиторов ароматазы привело к редукции миоматозных узлов и толщины эндометрия и, как следствие, прекращению кровотечения [52].

М. Han et al., продемонстрировав влияние ингибитора ароматазы на распространение и апоптоз клеток лейомиомы матки, пришли к выводу, что летрозол препятствует росту и вызывает апоптоз в клетках лейомиомы, блокируя действие ароматазы [43].

Есть основания проанализировать ту же проблему при саркомах матки. На долю этих заболеваний приходится 2–6 % всех злокачественных новообразований матки и менее 1 % всех злокачественных опухолей женской половой сферы [4]. Возраст больных саркомой матки колеблется от 16 до 80 лет. Средний возраст — 55 лет, что в среднем на 5 лет моложе больных карциномой эндометрия. Возрастной пик лейомиосарком — 40–45 лет, смешанных мезодермальных опухолей — 60–70 лет, рабдомиосаркомы выявляются преимущественно в молодом возрасте [20]. Чаще всего в клинической практике встречаются карциносаркомы, лейомиосаркомы и стромальные саркомы эндометриального типа, что позволяет рассматривать данный вопрос в настоящем обзоре. Факторами риска в возникновении сарком матки считают позднее наступление менструаций и первых родов, многочисленное искусственное прерывание беременностей, позднюю менопаузу, наличие миомы матки, радиационное воздействие на малый таз, сахарный диабет, ожирение и т. д. [11]. Предполагают, что одним из факторов риска развития саркомы матки может быть воздействие экзогенных половых гормонов,

оказывающих влияние на уровень эндогенных эстрогенов [68]. В исследовании Y. Kitaoka et al. в ткани саркомы матки высокая активность ароматазы была обнаружена в 55 % всех случаев, рецепторы к эстрогенам — в 42 %, рецепторы к прогестерону — в 42 %, экспрессия Ki 67 — в 90 % [28].

В последние годы выявилась высокая эффективность ингибиторов ароматазы (не уступающая, а то и превосходящая результаты применения прогестина) при эндометриальной саркоме [2, 65]. Так, в литературе есть указания на эффективность применения ингибиторов ароматазы у 48 женщин с эндометриальной стромальной саркомой, перенесших хирургическое лечение [65]. Обобщая свой опыт лечения сарком матки, D. Pink et al. приходят к выводу о том, что ингибиторы ароматазы увеличивают общий безрецидивный период и улучшают качество жизни пациенток. В проведенном ими исследовании 4 из 5 пациенток, страдающих саркомой тела матки, «ответили» на терапию летрозолом, как I линии лечения или как II линии после терапии МПА [49]. По результатам других исследователей, 5-летняя выживаемость при данной патологии с использованием ингибиторов ароматазы составляет 100 %, а прогрессия заболевания наступает медленно [63]. Ингибиторы ароматазы предлагают применять длительно и в качестве I линии при лечении рецидивирующей или метастатической формы саркомы эндометрия [55]. J. P. Spano исследовал применение ингибиторов ароматазы при метастазах саркомы матки в легкие: выявлен полный регресс очагов с ремиссией длительностью 6 лет [56]. Эти наблюдения подтверждаются данными J. M. Brechot, наблюдавшим исчезновение метастазов в легкие рецепторпозитивной саркомы матки у 56 пациенток при лечении ингибиторами ароматазы без появления новых очагов в период наблюдения длительностью до 2 лет [35].

Таким образом, проблема предопухолевой патологии, равно как и злокачественных новообразований матки, сохраняет свою актуальность, о чем свидетельствует продолжающийся рост заболеваемости. Неоспоримым является тот факт, что важную роль в развитии многих из этих процессов играют гиперэстрогения и состояния, сопутствующие ей, что подтверждают многочисленные исследования. В постменопаузе, как отмечалось, основными источниками эстрогенов являются периферический компонент — жировая ткань и, возможно, внутриопухолевый — в частности, малигнизированный эндометрий. В совокупности это подчеркивает необходимость дальнейшего анализа активности ароматазы и использования ее ингибиторов при ассоциированных с опухолевым ростом заболеваниях эндометрия и других

тканевых компонентов женской репродуктивной сферы с тем, чтобы прийти в конечном итоге к выводу о том, при каких из этих состояний применение препаратов данной группы является наиболее обоснованным и оправданным.

Литература

1. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака эндометрия / Берштейн Л. М., Чернобровкина А. Е., Максимов С. Я. [и др.] // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 1. — С. 55–59.
2. Ароматаза и ее ингибиторы при различных онкологических заболеваниях помимо рака молочной железы / Берштейн Л. М., Барчук А. С., Максимов С. Я. [и др.] // *Вопр. онкол.* — 2007. — Т. 52, № 1. — С. 7.
3. Берштейн Л. М. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака эндометрия / Берштейн Л. М., Чернобровкина А. Е. // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 1. — С. 55–59.
4. Бохман Я. В. Саркома матки / Бохман Я. В., Урманчеева А. Ф. — СПб., 1996.
5. Бохман Я. В. Гормональная терапия больных гиперпластическими процессами эндометрия: методические рекомендации / Бохман Я. В., Чепик О. Ф. — Л., 1981.
6. Бохман Я. В. Гормонотерапия рака эндометрия / Бохман Я. В., Бонтэ Я., Вишневский А. С. — СПб.: Гиппократ, 1992.
7. Бочкарева Н. В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2007.
8. Бочкарева Н. В. Патогенетическое обоснование и результаты комплексной терапии рака эндометрия с использованием ингибиторов ароматазы / Бочкарева Н. В., Коломиец Л. А., Кондакова И. В. // *Сибирский онкологический журнал.* — 2007. — Прилож. — С. 20–23.
9. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е. М. — М., 2006.
10. Гершфельд Э. Д. Активность ароматазы в опухолевой ткани и ее прогностическое значение при раке эндометрия / Гершфельд Э. Д., Данилова М. А., Берштейн Л. М. // *Сибирский онкологический журнал.* — 2007. — Прилож. — С. 127–128.
11. Козаченко В. П. Клиническая онкогинекология / Козаченко В. П. — М., 2005.
12. Коломиец Л. А. Новые подходы к гормонотерапии рака эндометрия / Коломиец Л. А., Бочкарева Н. А., Старова А. Б. // *Гормонозависимые опухоли.* — Томск, 2002. — С. 119–120.
13. Максимов С. Я. Минимальный рак эндометрия / Максимов С. Я. — СПб., 1994.
14. Неоадьювантное применение ингибитора ароматазы летрозолола при раке тела матки: эндокринные и клинические эффекты / Берштейн Л. М., Максимов С. Я. [и др.] // *Вопр. онкол.* — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 571–573.
15. Никанорова Л. В. Гормонозависимые опухоли / Никанорова Л. В., Попова А. А. — СПб., 2002. — 67 с.
16. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии / Новикова Е. Г., Чиссов В. И. [и др.]. — М., 2000. — 108 с.

17. Розен В. Б. Основы эндокринологии / Розен В. Б. — М.: Высшая школа, — 1984.
18. Семиглазов В. В. Рак молочной железы у пожилых женщин / Семиглазов В. В. — СПб., 2003.
19. Сравнительный анализ экспрессии генов ER α и ароматазы в опухолевых тканях молочной железы и эндометрия / Хвостова Е. П., Пустыльняк В. О., Гольдинштейн О. З. [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — № 4. — С. 89–95.
20. Урманчеева А. Ф. Клиническая онкология. Т. 2 / Урманчеева А. Ф. — СПб., 2006.
21. Чернобровкина А. Е. Клинико-патогенетическое значение содержания эстрогенов в ткани рака эндометрия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999.
22. Чиссов В. И. Клинические рекомендации по онкологии / Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. — М., 2006. — 527 с.
23. A three dimensional model of aromatase cytochrome P450 / Graham-Lorence S., Amarneh B., White R. E. [et al.] // Protein Sci. — 1995. — Vol. 4. — P. 1065–1080.
24. Adjuvant progesterone therapy in primary definitive treatment of endometrial cancer / Lewis G. C. Jr., Slake N. H. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 1974. — Vol. 2. — P. 368–376.
25. Akhtar M. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P450 enzymes / Akhtar M., Njar V. C. O., Wright J. N. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 1993. — Vol. 44. — P. 375–387.
26. A randomized trial of progestogens in the treatment of endometrial carcinoma / MacDonald R. R., Tborogood J. [et al.] // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 95. — P. 166–174.
27. Aromatase expression was not detected by immunohistochemistry in endometrial cancer / Jeon Y. T., Park S. Y. [et al.] // Ann. N. — Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1095. — P. 70–75.
28. Aromatase Cytochrome P450 and estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas: correlation with clinical parameters / Kitaoka Y. [et al.] // Journal Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2004. — Vol. 88, N 2. — P. 183–189.
29. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis / Simpson E. R., Mahendroo M. S., Means G. D. [et al.] // Endocrine Rew. — 1994. — Vol. 15. — P. 342–350.
30. Aromatase in the context of breast and endometrial cancer. A review / Jongen V. H. [et al.] // Minerva Endocrinol. — 2006. — Vol. 31, N 1. — P. 47–60.
31. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women / Aqorastos T. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 118, N 2. — P. 239–240.
32. Aromatase P450 gene expression in human adipose tissue. Role of a JAK/STAT pathway in regulation of the adipose-specific promoter / Zhao Y., Nichols J. E., Bulun S. E. [et al.] // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 16449–16457.
33. Baxendale P. Inability of human endometrium or myometrium to aromatase androstenedione / Baxendale P., Reed M., James V. H. T. // J. Steroid. Biochem. — 1981. — Vol. 14, N 3. — P. 305–306.
34. Berstein L. CYP19 gene expression and aromatase activity in endometrial cancer tissue: importance of the type of the disease / Berstein L., Zimarina T., Kovalevskij A. // Neoplasma. — 2005. — Vol. 52, N 2. — P. 11–18.
35. Brechot J. M. Pulmonary metastases from endometrial stromal sarcoma may benefit from hormone therapy / Brechot J. M., Kambouchner M., Brauner M. // Rev. Mol. Respir. — 2007. — Vol. 24, N 1. — P. 69–72.
36. Bulun S. E. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human leiomyoma tissues and cells in culture / Bulun S. E., Simpson E. R., Word R. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 736–743.
37. Bulun S. E. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis / Bulun S. E., Gurates B., Fang Z. // Journal Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 55, N 1–2. — P. 21–23.
38. Classification of Tumour Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO / eds. Tavassoli F. A., Devilee P. — Lyon: IARS Press, 2003.
39. Corbin C. J. Isolation of a full-length cDNA insert encoding human aromatase system cytochrome P450 / Corbin C. J., Graham-Lorence S., McPaul M. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1988. — Vol. 85. — P. 8948–8952.
40. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer // J. Gynecol. Cancer. — 1978. — Vol. 8. — P. 387–391.
41. Effect of aromatase inhibitors on the pathobiology of human breast, endometrial and ovarian carcinoma / Sasano H., Sato S., Ito K. [et al.] // Endocrinol. Related. Cancer. — 1999. — Vol. 6, N 2. — P. 197–204.
42. Effect of Decapeptyl, an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone on estrogens, estrogen sulfates and progesterone receptors in leiomyoma and muometrium / Pasqualini J. R., Cornier E., Grenier J. [et al.] // Fertil. Steril. — 1990. — Vol. 53. — P. 1012–1017.
43. Effects of letrozole on proliferation and apoptosis in cultured leiomyoma cells treated with prostaglandin E(2) / Han M. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2008. — Vol. 138, N 1. — P. 83–88.
44. Expression of the gene encoding aromatase cytochrome P450 (CYP19) in fetal tissues / Toda K., Simpson E. R., Mendelson C. R. [et al.] // Molecular Endocrinol. — 1994. — Vol. 8. — P. 210–217.
45. Fishman J. Biochemical mechanism of aromatization / Fishman J. // Cancer Res. — 1982. — Vol. 42, suppl. — P. 3277–3280.
46. Gastagnetta L. A. M. 17 β -hydroxysteroid oxidoreductase activity in intact cells significantly differs from classical enzymology analysis / Gastagnetta L. A. M., Granata O. M. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 150, suppl. — P. 73–78.
47. Giudice L. Endometriosis / Giudice L., Kao L. // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 1789–1799.
48. Harada N. Genetic analyses of human placental aromatase deficiency // J. Steroid Biochem. Molec. Biol. — 1993. — Vol. 44. — P. 331–340.
49. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature / Pink D., Linder T.,

- Mrozek A. [et al.] // J. Gynec. Oncol. — 2006. — Vol. 101, N 3. — P. 464–469.
50. Human aromatase : cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15 / Chen S., Besman M. J., Sparkes R. S. [et al.] // DNA. — 1988. — Vol. 7. — P. 27–38.
51. *Ishihara H.* Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas / Ishihara H., Kitawaki J., Kado N., Koshihara H. // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 79, suppl. 1. — P. 735–742.
52. *Kaunitz A. M.* Aromatase inhibitor therapy for uterine bleeding in a postmenopausal woman with leiomyomata / Kaunitz A. M. // Menopause. — 2007. — Vol. 14, N 5. — P. 941–943.
53. Kinetic properties of aromatase mutants Pro308Phe, Asp309Asn and Asp309Ala and their interactions with aromatase inhibitors / Kadohama N., Yarborough G., Zhou D. [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Bio. — 1992. — Vol. 43. — P. 693–701.
54. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women / Li H. Z. [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2008. — Vol. 100, N 1. — P. 10–12.
55. *Leunen M.* Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole / Leunen M., Breugelmans M., De Sutter P. // Gynec. Oncol. — 2004. — Vol. 95, N 3. — P. 769–771.
56. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma / Spano J. P., Soria J. C. [et al.] // Med. Oncol. — 2003. — Vol. 20, N 1. — P. 87–93.
57. *Martin-Hirsch P. L.* Progestagens for endometrial cancer (Cochrane Review) / Martin-Hirsch P. L., Jarvis G. // The Cochrane Library. Issue 2. — Oxford: Update Software, 2001.
58. *Medicine de la reproduction. Gynecologie endocrinienne* / eds. Mauvas-Jarvis P., Sitruk-Ware R. — 2nd ed. — Paris, 1986.
59. *Mendelson C. R.* Use of molecular probes to study regulation of aromatase cytochrome P450 / Mendelson C. R., Means G. D., Mahendroo M. S., Simpson E. R. // Biol. Reproduction. — 1990. — Vol. 42. — P. 1–10.
60. *Menini E.* Kinetic study of the aromatization of testosterone and androstendione by human placental microsomes / Menini E., Engel L. L. // Acta Endocrinol. — 1977. — Vol. 56, suppl. 119. — P. 76.
61. *Miller W. R.* Aromatase inhibitors / Miller W. R. // Endocrine Related Cancer. — 1996. — Vol. 3. — P. 65–79.
62. *Minckwitz G.* Von Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer — a multicentre, open, controlled, prospectively, randomized trial / Von Minckwitz G., Loibl S., Brunett K. // Europ. J. Cancer. — 2002. — Vol. 38, N 17. — P. 2265–2267.
63. *Paillocher N.* Low-grade endometrial stromal sarcoma: contribution of hormone therapy and etoposide / Paillocher N., Lortholary A. // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. — 2005. — Vol. 34, N 1, pt. 1. — P. 6.
64. Regulation of Aromatase expression estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench of treatment / Bulun S. E., Lin Z., Imir G. [et al.] // Pharmacol. Rev. — 2005. — Vol. 57. — P. 359–383.
65. *Reich O.* Survey of adjuvant hormone therapy in patients after endometrial stromal sarcoma / Reich O., Regauer S. // Europ. J. Gynaecol. Oncol. — 2006. — Vol. 27. — P. 150–152.
66. *Rose P. G.* A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecol. Oncology / Rose P. G., Brunette V. L. // Gynecol. Oncology. — 2000. — Vol. 78, N 2. — P. 212–216.
67. *Schindler A. E.* Conversion of androstendione to estrone by human fat tissue / Schindler A. E., Ebert A., Frederick E. // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1972. — Vol. 35. — P. 627–630.
68. *Schwartz S. M.* Exogenous sex hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus / Schwartz S. M., Weiss N. S. // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P. 717–724.
69. *Sebastian S.* A high complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (aromatase) gene revealed by the human genome project / Sebastian S., Bulun S. E. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86. — P. 4600–4602.
70. *Shippen E.* Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor / Shippen E., West W. J. // Fertil. Steril. — 2004. — Vol. 81. — P. 1395–1398.
71. *Shozu M.* Aromatase and leiomyoma of the uterus / Shozu M., Murakami K., Inoue M. // Semin. Reprod. Med. — 2004. — Vol. 22, N 1. — P. 51–60.
72. *Shozu M.* Overexpression of aromatase P450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter 1.4 of the aromatase P450 gene (CYP19) / Shozu M., Sumitani H., Segawa T., Yang H. J. // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2540–2548.
73. *Stewart E. A.* Uterine fibroids / Stewart E. A. // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 293–298.
74. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor / Shozu M., Murakami K. [et al.] // Fertil. Ster. — 2003. — Vol. 79. — P. 628–631.
75. *Sumitani H.* In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine / intracrine mechanism / Sumitani H., Shozu M., Segawa T. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 3852–3861.
76. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial / Soysal S., Soysal M., Ozer S. [et al.] // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19. — P. 160–167.
77. The relationship between oestradiol metabolism and adrenal steroids in the endometrium of postmenopausal women with and without endometrial cancer / Bonney R. C. [et al.] // Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. — 1986. — Vol. 22, N 8. — P. 953–961.
78. The role of hormones for the treatment of the endometrial hyperplasia and endometrial cancer / Lai C. H. [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 18, N 1. — P. 29–34.

79. Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is mediated by the prostaglandin EP2 receptor / Sun H. S., Hsiao K. Y., Hsu C. C. [et al.] // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 3934–3942.
80. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study / Ailawadi R., Jobanputra S. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 81. — P. 290–296.
81. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor / Takayama K., Zeitoun K., Gunby R. T. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 69. — P. 709–713.
82. Walker C. L. Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma / Walker C. L. // *Recent. Prog. Horm. Res.* — 2002. — Vol. 57. — P. 277–294.
83. Yamamoto T. Effect of aminoglutethimide on androstenedione aromatase activity in human uterine leiomyoma / Yamamoto T., Takamori K., Okada H. // *Horm. Metab. Res.* — 1985. — Vol. 17. — P. 548–549.

Статья представлена Г. А. Савицким
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

THE USE OF AROMATASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF BENIGN AND MALIGNANT PATHOLOGY OF THE UTERUS

Danilova M. A., Maximov S. Y., Gershfeld E. D.,
Barash U. A., Bernstein L. M.

■ **Summary:** This article provides an overview of scientific publications both domestic and foreign authors in recent years with a focus on the synthesis of estrogen, Aromatase enzyme activity and their role in the development of benign and neoplastic diseases uterus. The analysis we have today in the scientific literature, the results of Aromatase inhibitors in a variety of diseases uterus.

■ **Key words:** endometrial cancer; uterine sarcoma; endometrial hyperplasia; leiomyoma uterus; adenomioz; Aromatase inhibitors; Aromatase enzyme; cytochrome P450; estrogen; progesterone