

# Миома матки: новые и перспективные варианты медикаментозного лечения

**Е.Н. Карева**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-9441-3468, e-mail: elenakareva@mail.ru

**Т.Е. Самойлова**<sup>3</sup>, e-mail: tesamoylova@mail.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

## Резюме

В обзоре представлены сведения о возможностях терапии миомы матки – доброкачественной опухоли, происходящей из миометрия, которая является наиболее распространенной доброкачественной опухолью малого таза, а также наиболее частым показанием к операции у женщин. Миома матки, как правило, вызывает аномальное маточное кровотечение, симптомы, связанные с давлением, выкидыши и в некоторых случаях бесплодие. Аномальное маточное кровотечение (меноррагия и метроррагия) является основной причиной, по которой женщины обращаются для лечения миомы и основной причиной хирургического вмешательства.

В статье проанализированы сведения о медикаментозном лечении миомы матки в сравнительном аспекте. В качестве медикаментозного лечения первыми были предложены гестагены и их комбинации с эстрогеном, которые не продемонстрировали надежной эффективности. Позже была обнаружена очевидная польза применения агонистов/антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые вызывают эффект «центральной» химической кастрации, и поэтому их использование ограничено 6 месяцами, и они с успехом используются для подготовки пациенток к операции. Недавно предложены непептидные, перорально активные антагонисты рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые находятся на ранних стадиях клинических испытаний. Однако изменения лекарственной формы и пути введения препаратов, тормозящих активность гонадотропин-рилизинг-гормона, не улучшают профиль их безопасности. Очередным прорывом в терапии миомы матки стало использование селективных модуляторов рецепторов прогестерона, которые ранее называли «антипрогестинами». Препараты данной группы обладают сравнимой с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона эффективностью и лучшей переносимостью, что делает возможным длительное лечение миомы матки, особенно у женщин в пременопаузе, с помощью этих препаратов.

**Ключевые слова:** миома матки, лиганды рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Карева Е.Н., Самойлова Т.Е. Миома матки: новые и перспективные варианты медикаментозного лечения. *Медицинский совет*. 2020;(3):49–58. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-49-58.

**Информация о конфликте интересов.** Карева Е.Н. читает лекции по фармакологии для фармацевтических компаний («Др. Редди'с», «Эббот», «Ферринг», «Астеллас», «Штада», «ОТС», «Оболенское», «Гедеон Рихтер»). Это никак не повлияло на результаты исследования.

# Uterine myoma: new and perspective options for medicinal treatment

**Elena N. Kareva**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-9441-3468, e-mail: elenakareva@mail.ru

**Tatiana E. Samoylova**<sup>3</sup>, e-mail: tesamoylova@mail.ru

<sup>1</sup> Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 65, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

## Abstract

The review provides information on the medical treatment of uterine fibroids (MM) in a comparative aspect. MM are one of the most common gynecological diseases requiring surgical intervention in the presence of symptoms. As a drug treatment, gestagens and their combinations with estrogens, which did not demonstrate reliable efficacy, were the first to be proposed. Later, obvious advantages of using GnRH agonists/antagonists that cause the effect of “central” chemical castration were discovered, and therefore their use is limited to 6 months, and they are successfully used to prepare patients for surgery. Recently, non-peptide orally active GnRH receptor antagonists have been proposed that are in the early stages of clinical trials. However, changes in the dosage form and route of administration of drugs that inhibit the activity of GRH do not improve their safety profile. Another breakthrough in MM therapy has been the use of selective progesterone receptor modulators, previously called “antiprogestins.”

The drugs of this group have comparable efficacy and better tolerance to AGnRH, which makes the possible long-term treatment of uterine fibroids, especially in premenopausal women, using these drugs.

**Keywords:** uterine fibroids, gonadotropin-releasing hormone receptor ligands, selective progesterone receptor modulators, efficacy, safety

**For citation:** Kareva E.N., Samoilova T.E. Uterine myoma: new and perspective options for medicinal treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):49–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-49-58.

**Information about conflict of interests.** Kareva E.N. delivers lectures on pharmacology to pharmaceutical companies (DrReddis, Abbot, Ferring, Astellas, Stada, OTC, Obolenskoe, Gideon Richter). That did not really affect the study results one way or the other.

## ВВЕДЕНИЕ

Миома матки (ММ) – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, требующее хирургического вмешательства при наличии симптомов.

Симптоматическая ММ требует терапевтического и/или хирургического лечения в зависимости от размеров и локализации узлов. Развитие современных технологий привело к появлению минимально травмирующих, лапароскопических методов, а также эмболизации маточных артерий и фокусированной ультразвуковой хирургии с применением магнитно-резонансной томографии, однако все эти подходы не снимают вопрос о рецидивировании заболевания [1]. Кроме того, многие женщины предпочли бы терапевтическое лечение, а не хирургическое вмешательство, поэтому более полувека предпринимались серьезные попытки лекарственного лечения ММ с различной степенью успеха.

Сегодня общепризнанно, что пациенткам с бессимптомной миомой матки, которые не желают беременности, никакого специального лечения не требуется, им необходим только периодический мониторинг состояния. Данные о медикаментозном лечении ММ систематически анализировались, и в 2016 г. [2] на основании данных 75 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) был сделан вывод о том, что недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какое-либо медицинское лечение при ММ. Интересно, что в том же году другой систематический обзор [3] после оценки 52 РКИ утверждает об эффективности ряда препаратов.

## ГЕСТАГЕНЫ

Первые сведения о лечении прогестероном женщин с ММ опубликованы в 1940-х гг. До настоящего время доказательств пользы применения прогестинов при ММ недостаточно, и поэтому их нельзя рутинно рекомендовать к использованию с этой целью. Индивидуальный анализ узлов с помощью МРТ тем не менее позволяет выделить варианты ММ, претерпевающие под действием гестагенов дегенеративную регрессию, в том числе коагуляционный некроз [4]. С молекулярных позиций ситуация эффектов прогестерона на ткань миомы неоднозначная: с одной стороны, он стимулирует ее рост через повышение экспрессии EGF и Bcl-2, с другой стороны, прогестерон тормозит рост миомы через подавление

ние транскрипции генов инсулиноподобных факторов роста (IGF) [5].

## КОМБИНАЦИИ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТИНА (ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, КПК)

Два клинических аспекта необходимо учитывать при анализе эффективности применения КПК молодыми женщинами – возможная профилактика или эффект на существующую ММ. Первый вопрос остается в основном без ответа: одно исследование [6] показало, что длительное использование КПК снижает риск ММ; два других исследования «случай – контроль» [7, 8] не дали надежных результатов.

Аналогичная ситуация сложилась и относительно влияния КПК на размер уже существующих миом. В 1995 году было сообщено, что длительное использование КПК привело к значительному сокращению размеров миом [9], однако сразу после этого журнал отозвал эту работу [9].

Таким образом, хотя использование КПК не повышает риск развития миомы, нет доказательств, подтверждающих концепцию, что они могут ингибировать рост или уменьшать объем существующих миом.

## АНТИГОНАДОТРОПИНЫ

Для блокады рецепторов GnRH в гипофизе используют частичные агонисты (агонисты/антагонисты с первоначальным выбросом гонадотропинов – гозерелин, бусерелин, диферелин, лейпрорелин, трипторелин), полные антагонисты (без пика ЛГ – дегареликс, ганиреликс) и непептидные (пероральные – нет в ГРЛС РФ) блокаторы рецепторов GnRH.

## АГОНИСТЫ/АНТАГОНИСТЫ GnRH

В настоящее время используются два типа аналогов: суперагонисты действуют через длительную активацию GnRHR (с первичным пиком ЛГ), что приводит к десенситизации и, следовательно, к подавленной секреции гонадотропинов; в то же время полные антагонисты конкурируют с GnRH за рецепторы на клеточных мембранах, ингибируя секрецию гонадотропинов [10].

На фоне блокады аденогипофиза наблюдается отчетливое уменьшение объема образований и ассоциированных с ними симптомов. В частности, предвари-

тельное (подготовка к операции, неоадьювантное) лечение пациентов с тяжелой анемией АГнРГ дает следующие преимущества: остановка аномального кровотечения, улучшение гематологических показателей и в последующем снижение интраоперационной кровопотери [11]. АГнРГ вызывают значительные изменения скорости кровотока в маточных артериях с параллельным увеличением индекса резистентности. В качестве иллюстрации – объем маточного артериального русла уменьшился с 656 до 386 мл, а индекс артериальной резистентности матки увеличился с 0,52 до 0,92 [12].

Таким образом, пептидные аналоги ГнРГ приемлемы для подготовки к операции и в сочетании с так называемой дополнительной терапией.

Около 25 лет назад оценка преимуществ и недостатков подготовки АГнРГ перед миомэктомией привела к заключению, что в целом операция становится менее травматичной по длительности и объему кровопотери, хотя и ненамного. Через 3 месяца после операции не было серьезных ультразвуковых различий между двумя группами [13].

Вышеупомянутое РКИ, оценивающее эффективность АГнРГ до миомэктомии, приводит также данные по частоте рецидивов миомы и связанных с миомой симптомов. После 27–38 месяцев наблюдения рецидивы не были связаны с предоперационной медикаментозной терапией или предоперационным объемом матки. Однако частота рецидивов достоверно выше наблюдалась у женщин с множественной миомой матки после резекции по крайней мере четырех узлов.

Свои особенности имеет адьювантная терапия при лапароскопической миомэктомии: в случае интрамуральных опухолей предварительное лечение АГнРГ может сделать более проблемным удаление узлов из-за худшей их визуализации. По некоторым данным, лапароскопическая, по сравнению с лапаротомной, миомэктомия сама по себе может нести больший риск рецидива в течение 5 лет [14]. Возможно «сморщивание миомы» или уменьшение вплоть до ее исчезновения из поля зрения во время операции может подвергать пациентов более высокой степени риска рецидива. Два небольших исследования, посвященных этой теме, пришли к противоположным выводам [15, 16].

К сожалению, после значительного сокращения объема миоматозных узлов на фоне лечения АГнРГ, по окончании лечения происходит увеличение размеров миомы и рецидивирование симптомов неизменно следует за прекращением лечения. Более того, блокада рецепторов ГнРГ не может быть продлена после 6 месяцев из-за неблагоприятных последствий гипострогении, в первую очередь повышенного риска остеопороза, который не может быть нейтрализован кальцитонином. Значительны у АГнРГ и ранние (вегетососудистые) симптомы гипострогении, такие как приливы, бессонница, обильное потоотделение и др. Было предпринято несколько попыток фармакологической коррекции этих побочных эффектов, однако сегодня доступность новых лекарств сделала долгосрочное использование АГнРГ

маловероятным и более историческим, чем фактическим. В качестве примеров попыток улучшения спектра эффективности/безопасность АГнРГ были предложены: снижение дозы лиганда [17], комбинация с синтетическим прогестином (МПА, тиболон) [18] или антиэстрогеном (ралоксифен) [19]. Результативность этих вариантов имела переменный характер, да и вопросы полипрагматизации и отрицательного лекарственного взаимодействия никто не отменял. Эффективность перечисленных подходов была оценена в Кокрановском обзоре [20]. Показано, что МПА не влияет на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) при умеренной стимуляции роста размеров матки. При приеме тиболона потеря МПКТ снизилась и наблюдалось улучшение качества жизни, хотя истинный эффект был сомнительным. Кроме того, произошло некоторое увеличение объема матки и частоты кровотечений. С ралоксифеном не было обнаружено никаких признаков влияния на качество жизни, в то время как было отмечено благоприятное действие на МПКТ (основное показание к применению ралоксифена – остеопороз) без явных доказательств влияния на объем матки, частоту кровотечений или тяжесть вазомоторных симптомов.

Полные агонисты ГнРГ отличаются от частичных агонистов отсутствием выброса гонадолиберина при первичном введении, но так же как и частичные антагонисты, они имеют пептидную природу, что определяет инъекционный путь введения этих препаратов. Очевидным прогрессом явилось создание перорально активных антагонистов РнРГ.

## НЕПЕПТИДНЫЕ АНТАГОНИСТЫ ГНРГ

Химический поиск выявил ряд потенциальных кандидатов в непептидные АГнРГ [21]. Не все они предназначены для лечения миомы, в основном это противоопухолевые препараты. Тем не менее несколько препаратов непептидной природы протестированы в терапии ММ.

### ЭЛАГОЛИКС (ELAGOLIX, NBI-42902)

В 2003 г. опубликованы сведения о серии новых производных урацила с высокой АГнРГ-активностью [22], и в 2008 г. представлен мощный и непептидный АГнРГ [23]. Кроме прочего, это вещество ингибирует CYP3A4-фермент суперсемейства монооксигеназ, который катализирует синтез холестерина, стероидов и липидов. Элаголикс после приема внутрь дозозависимо (5–200 мг) подавляет секрецию ЛГ у женщин-добровольцев в постменопаузе. Подавление ФСГ было менее выраженным, препарат показал хороший профиль безопасности.

*In vitro* NBI-42902 действует как мощный функциональный конкурентный антагонист стимулированного ГнРГ-накопления в клетке инозитолтрифосфата,  $Ca^{2+}$  и активации внеклеточных сигнальных киназ  $\frac{1}{2}$  [24]. Соединение быстро всасывается после приема внутрь,

со средним временем достижения максимальной концентрации в плазме в диапазоне от 0,5 до 1 ч, хорошо переносятся. Среди побочных эффектов следует упомянуть головную боль, боль в животе и приливы.

Первое клиническое применение элаголикса было у пациентов с эндометриозом, где эффекты антагониста (внутри по 75 мг два раза в день) сравнивали с эффектом подкожных инъекций депо-медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) в течение 24 недель лечения и 24 недель послеоперационного наблюдения [25]. В ходе исследования была собрана информация о влиянии препарата на ряд параметров. Во-первых, было обнаружено, что все виды лечения вызывали минимальные средние изменения МПКТ через 24 недели с аналогичными или более низкими изменениями на 48-й неделе после старта терапии. Уровни циркулирующего  $E_2$  дозозависимо снижались, но быстро восстанавливались после прекращения лечения с возвращением нормальных менструальных циклов. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получавших элаголикс, были головная боль, тошнота и ринофарингит. В течение 1 месяца лечения приливы наблюдались у 40–50% пациентов, в дальнейшем этот процент достиг 70–82%.

В двух исследованиях оценивали эффекты элаголикса (150 мг/день и 200 мг два раза в день) по сравнению с плацебо у женщин с эндометриозом и сильной болью [26, 27]. У всех пациенток, получавших элаголикс, отмечена более высокая частота приливов (в основном легкой или средней степени тяжести), более высокий уровень липидов в сыворотке и значительное снижение от исходного уровня МПКТ, чем у пациенток группы плацебо. В исследованиях отмечена высокая эффективность терапии: снижение выраженности дисменореи, неменструальной боли в области таза и диспареунии. Элаголикс позволяет контролировать концентрации гонадотропинов и гормонов яичников в крови женщин с частичным подавлением при низких дозах и почти полным подавлением – при более высоких.

После этих обнадеживающих результатов элаголикс был протестирован у женщин в менопаузе с миомами и тяжелым менструальным кровотечением в трехэтапном исследовании: элаголикс против плацебо и элаголикс плюс низкие дозы эстрогена или прогестина (аддитивная терапия) [28]. В это клиническое исследование фазы II включили 271 женщину со средним возрастом 41,8 года. Элаголикс значительно уменьшал менструальные кровотечения у женщин с миомой. Самый частый побочный эффект – приливы, частота которых снижалась на фоне аддитивной терапии. Дальнейший поиск непептидных антагонистов РнРГ выявил целый ряд перспективных соединений с большей селективностью и улучшенными фармакокинетическими характеристиками по сравнению с элаголиксом [29–32].

Таким образом, ни создание новых лекарственных форм препаратов АГнРГ с модифицированным высвобождением, ни новые непептидные антагонисты ГнРГ принципиально не решают вопроса профиля безопасности такой терапии.

Причиной появления миомы матки, вероятнее всего, являются хромосомные aberrации и/или специфические мутации [33], ее развитие зависит от уровня половых стероидов. Хотя экспериментальные данные, полученные в исследованиях на клеточных культурах *in vitro* и на моделях на животных, подчеркивают первостепенное значение эстрогена в патогенезе миомы матки, все больше данных, полученных в ходе биохимических, гистологических, клинических и фармакологических исследований, указывают на то, что прогестерон и его рецепторы играют ключевую роль в росте и развитии миомы матки [34]. Например, индексы пролиферации в миоме у женщин в постменопаузе значительно увеличены на фоне комбинированной МГТ, но не при монотерапии эстрогеном [35]. МГТ значительно увеличивает рост миомы при использовании более высоких доз (5 мг/сут) МПА по сравнению с более низкими дозами (2,5 мг/сут) [36]. При использовании в качестве дополнительной терапии прогестина (МПА и норэтиндрон) в сочетании с АГнРГ ослабляют или обращают ингибирующее действие агонистов гонадолиберина на размер лейомиомы [37]. Наиболее убедительные данные о митогенном действии прогестерона *in vivo* на миому матки получены в клинических исследованиях, в которых разные антипрогестины сокращают размеры ММ [38]. Следовательно, рецепция прогестерона занимает одну из ключевых позиций в контроле деления утеромиоцитов, в том числе в миомном узле [39].

## СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА (SPRM)

Переосмысление сложного механизма роста и регрессии миомы матки [40] легло в основу рационального использования нового класса соединений под названием «антипрогестины», который сегодня более правильно называть «SPRM». Основная программа синтеза этих соединений была осуществлена в последнее десятилетие двадцатого века [41]. Но первый так называемый «класс» – препарат мифепристон – появился еще в середине прошлого века. Все клинически значимые SPRM являются производными прогестерона с ароматическим заместителем в 12-м положении стероидной молекулы.

В одном из недавних Кокрейновских обзоров проведено сравнение профиля эффективности и безопасности SPRM и лейпролида ацетата [42]. Исследователи оценили три SPRM: мифепристон (МФП, пять исследований), улипристал ацетат (УПА, четыре исследования) и азапристал (АЗО, два исследования). Кратковременное использование SPRM привело к улучшению качества жизни, уменьшению менструального кровотечения и более высокой частоте аменореи по сравнению с плацебо. Таким образом, SPRM могут обеспечить эффективное лечение для женщин с симптомной ММ. Доказательств было недостаточно для того, чтобы показать, отличалась ли эффективность лечения между SPRM и лейпролидом. Также исследователи чаще выявляли связанные с SPRM изменения эндометрия, подобные гиперпластическим процессам эндометрия (в ранних работах), у женщин,



получавших SPRM, и отсутствие подобных изменений эндометрия у женщин, получавших плацебо или лейпролид ацетат. Как отмечено выше, связанные с SPRM изменения эндометрия, являются доброкачественными, не связаны с раком и не являются предраковыми. Авторы делают заключение, что необходимы хорошо продуманные РКИ, сравнивающие SPRM между собой, а также с другими методами лечения ММ.

Данных сравнения разных SPRM между собой по эффективности и безопасности в лечении ММ представлены крайне скудно. Обычно исследователи сравнивают с плацебо или АГНПГ. Тем не менее в одном таком исследовании [43] приведены сравнительные данные. По влиянию на размер миомного узла SPRM расположились в следующем порядке: МФП (26–74% через 3–6 месяцев); УПА (36–42% – 3 месяца); АЗО (до 35% – 3 месяца). По снижению кровопотери: МФП (63–100% аменорея – 3–6 месяцев); УПА (90–98% – 3 месяца); АЗО (до 70% – 3 месяца дозозависимо). Снижение МПКТ нет ни в какой группе SPRM. Риск железистой дисплазии эндометрия, связанный с ятрогенным влиянием этой группы препаратов, наблюдался у всех.

### Мифепристон

Мифепристон (RU486) представляет собой прототип SPRM. История применения препарата в клинической практике омрачена политическими играми и псевдосоциальными течениями, потому что его первое использование было предназначено для медицинского прерывания беременности [44]. После выяснения молекулярных механизмов действия мифепристон значительно расширил сферу своего применения – от экстренной контрацепции (10 мг), лечения миомы матки и эндометриоза (5–50 мг), индукции родов при доношенной беременности у пациенток с патологическим прелиминарным периодом (200–400) до терапии СД2 у больных с синдромом Иценко – Кушинга (300–1200 мг в сутки – годы) и терапии менингиомы (прогестеронзависимой опухоли головного мозга; мифепристон – препарат выбора, от 800 мг в день) [45]. Следует обратить внимание на тот факт, что для проявления антиглюкокортикоидного эффекта мифепристон необходимо использовать в дозах в 30–120 раз больших, чем для антигестагенного действия. Это прямо отражает различия аффинитета глюкокортикоидных и гестагенных рецепторов к препарату (селективность действия) и отсутствие антиглюкокортикоидной активности мифепристона при использовании его в рекомендованных для лечения миомы матки дозах. Возвращаясь к медикаментозному прерыванию беременности, необходимо помнить, что мифепристон спас огромное количество жизней молодых женщин. В большей степени с этим связан тот факт, что мифепристон включен ВОЗ в перечень основных лекарственных средств с 2005 г. Перечень основных лекарственных средств ВОЗ издается с 1977 г., обновляется 1 раз в 2 года. Представляет собой минимальный список лекарственных средств, необходимых для базового функционирования системы

здравоохранения в странах, в него включаются наиболее эффективные, безопасные и экономически выгодные лекарственные средства.

Мифепристон в дозах 25–50 мг приводит к значительному уменьшению размеров миоматозных узлов (в пределах от 0% до 87%), объема матки и кровотока в матке сравнимо с эффектом лейпролида ацетата. При использовании низких (5 мг) и сверхнизких (2,5 мг) суточных доз мифепристона уменьшение объема матки составило в среднем 47 и 11% соответственно [46, 47]. Нами ранее показано, что показатели внутриопухолевого кровотока отличаются в прогестерон-зависимом и -независимом варианте ММ [48]. При применении мифепристона в дозе 10 мг объем матки, размер доминирующего узла уменьшился примерно на 25% и объем кровопотери – почти на 95%, при этом уровень гемоглобина увеличился с 9,5 до 11,2 г/дл, а дисменорея полностью купирована у 80% пациентов [49].

За последнее десятилетие было проведено несколько дополнительных исследований с использованием суточных доз мифепристона от 50 до 10 мг, все с хорошими результатами [51–53].

Кроме игры с дозами, предлагаются разные, успешные для лечения ММ схемы и даже пути введения (вагинально) МФП [53, 54].

Механизм противоопухолевого действия МФП многокомпонентный [45, 55, 56], он включает как минимум 47 молекулярных мишеней [57]. Следует отметить, что в каждой хромосоме человека представлены гены-мишени для прогестерона [58]. Транскриптомный анализ с успехом используют для прогноза эффективности терапии МФП (уровень экспрессии глутатион-трансферазы-Mu-1 в ткани миомы [59], уровень мРНК глюкокортикоидного рецептора в мононуклеарах периферической крови) [60].

### Азопреснил (АЗО)

ASP(1867) и его основной метаболит (1912) тестировали для лечения миомы матки группой Chwalisz et al. [61]. Позднее эта же группа ученых опубликовала результаты многоцентрового РКИ с использованием доз 5, 10 и 25 мг в день. АЗО значительно дозозависимо подавлял как продолжительность, так и интенсивность маточных кровотечений, вызывая аменорею, увеличивая концентрацию Hb и значительно уменьшая объем миомы и общий объем матки в группе пациенток, получавших дозу 25 мг [62]. В 2005 г. из-за аномальных гистологических результатов в биопсиях эндометрия у женщин, клинические испытания с ASP были приостановлены производителем.

### Улипристал (УПА)

УПА (CDB-2914 или VA-2914) появился в 2000 г. [64]. Первично этот SPRM был разработан для экстренной контрацепции, для чего отбирали молекулу с высокой тропностью к ткани яичников. По данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA), с августа 2010 г. улипристал утвержден как препарат экс-

тренной контрацепции. В США он выпускается под торговой маркой Ella. С мая 2009 г. препарат применяют в странах Европы под названием Ella One. Как и остальные SPRM, УПА продемонстрировал эффективность в лечении ММ. УПА ингибирует пролиферацию культивируемых клеток лейомиомы, подавляя экспрессию PCNA и Bcl-2 и повышая экспрессию каспазы-3 и поли(ADP-рибозы)-полимеразы [65]. Он также снижает содержание ангиогенных факторов: VEGF, аденомедулина и их рецепторов в культивируемых клетках лейомиомы [66].

Начиная с 2008 г. селективное действие УПА на миому было проверено клинически. УПА в дозах 5 или 10 мг в сутки вызвал нормализацию менструального кровотечения и уменьшение объема матки на 21 и 12% соответственно.

В 2016 г. был проведен систематический анализ эффектов УПА у женщин, страдающих миомой [67]. Он включал четыре РКИ (три сравнения с плацебо и один – с АГнРГ). Отмечено уменьшение чрезмерного маточного кровотечения, уменьшение размера миомы и повышение качества жизни у пациенток в группе УПА. И был сделан вывод, что использование УПА может облегчить хирургическое вмешательство и восстановить нормальный уровень Hb [68].

## БЕЗОПАСНОСТЬ SPRM

### Железистая дилатация эндометрия

Все SPRM оказывают уникальное действие на эндометрий. Группа патологов предложила создать новые термины для описания морфологических изменений эндометрия, развивающихся на фоне терапии SPRM, чтобы дополнить существующие общепринятые описательные критерии [69]. Эта ситуация побудила NIH США спонсировать исследование [70] для оценки образцов эндометрия женщин, получающих четыре разных SPRM. В заключении этого исследования сделан однозначный вывод, что эндометрий на фоне терапии SPRM – неактивный или нормально циклический, без признаков предраковых поражений. В то же время в некоторых случаях наблюдалась асимметрия клеток стромы и эпителия с кистозно-расширенными железами в сочетании с митотическими и секреторными эффектами. Эти изменения были расценены и поименованы как «изменения эндометрия, связанные с PRM» (РАЕС), они могут быть идентифицированы и визуализированы при ультразвуковом исследовании. Важно, что эта железистая дилатация эндометрия обратима после отмены препарата.

В Кокрейновском обзоре (УПА РАЕС) 10 РКИ (1 450 участников) [71] сделаны следующие выводы:

- Все исследования описали наличие РАЕС у 41–78,8% пациентов.
- После прекращения терапии в трех исследованиях процент РАЕС снизился с 62 до 0%, с 78,8 до 0% и от 59 до 6–7%, то есть происходит полное самоизлечение.
- У 0,4% всех субъектов выявлена гиперплазия эндометрия во время или после окончания терапии УПА: простая гиперплазия (пять случаев) и простая атипичная гиперплазия, которая к концу лечения трансформирова-

лась в нормальный секреторный эндометрий (один случай). Описан один случай аденокарциномы эндометрия, которая уже определялась до начала лечения.


Чтобы свести к минимуму возникновение РАЕС, некоторые авторы предлагают попробовать смешанный режим, используя сначала АГнРГ, и после получения надежного уменьшения объема и неактивного эндометрия начать лечение с SPRM [72]. Другой подход – поиск маркеров прогноза появления РАЕС на фоне терапии SPRM. Таким маркером служит уровень экспрессии андрогеновых рецепторов в мононуклеарах периферической крови пациенток с ММ (до лечения, 21–23-й день м.ц.) [73].

### Гепатотоксичность

После появления сообщений о редких серьезных повреждениях печени, включая печеночную недостаточность, у пациенток с ММ на фоне применения УПА, Комитет по оценке рисков фармаконадзора ЕМА (PRAC) провел полную оценку и пришел к выводу, что УПА, возможно, способствовал развитию некоторых из зарегистрированных случаев. Поэтому PRAC рекомендовал меры по минимизации рисков лекарственного повреждения печени. Такие меры включают список противопоказаний для пациенток с известным заболеванием печени, мониторинг уровня печеночных ферментов у пациенток до, во время и после прекращения лечения. Однако несмотря на соблюдение предложенных мер в марте 2020 г. был зарегистрирован новый случай серьезного повреждения печени, потребовавший пересадку печени, ЕМА начинает новый пересмотр и рекомендует приостановить применение улипристала для лечения миомы матки на всей территории Европейского Союза до появления новых рекомендаций<sup>1</sup>.

Следует отметить, что гепатотоксичность не является уникальной характеристикой УПА. Некоторые SPRM также вызывают нарушение функции печени (онапристон, талапристон). Но это не является класс-эффектом для SPRM, в частности, мифепристон даже в высоких дозах и при длительных сроках применения не оказывает отрицательного действия на функцию печени [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Попытки медикаментозного лечения ММ, вероятно, начались сотни лет назад, но научно обоснованные методы стали доступны лишь около 40 лет назад. В течение этого относительно короткого периода времени было введено несколько успешных схем с использованием разных категорий лекарств. Разработаны алгоритмы оценки прогноза эффективности и безопасности лекарственной терапии. На сегодняшний день наиболее перспективными являются две категории: SPRM и неопептидные АГнРГ. 

Поступила / Received 03.02.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2020  
Принята в печать / Accepted 19.02.2020

<sup>1</sup>EMA Suspends Use of Ulipristal Acetate for Fibroids Pending New Review. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926833>.

- Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Benagiano B.I.G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15:157–178. doi: 10.2147/TCRM.S147318.
- Gurusamy K.S., Vaughan J., Fraser I.S., Best L.M.J., Richards T. Medical therapies for uterine fibroids – a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631.
- Bartels C.B., Cayton K.C., Chuong F.S. et al. Anevidence-based approach to the medical management of fibroids: a systematic review. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):30–52. doi: 10.1097/GRF.0000000000000171.
- Nakai G., Yamada T., Hamada T. et al. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI. *Abdom Radiol*. 2017;42(7):1825–1831. doi: 10.1007/s00261-017-1126-3.
- Xu Q., Ohara N., Liu J. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(3):181–191. doi: 10.1093/molehr/gan004.
- Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P. et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J*. 1986;293(6543):359–362. doi: 10.1136/bmj.293.6543.359.
- Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. et al. Epidemiological characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol*. 1988;72(6):853–857. doi: 10.1097/00006250-198812000-00008.
- Samadi A.R., Lee N.C., Flanders W.D. et al. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*. 1996;86(6):858–862. doi: 10.2105/ajph.86.6.858.
- Friedman A.J., Thomas P.P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol*. 1995;85(4):631–635. doi: 10.1016/0029-7844(95)00007-E.
- Ortmann O., Weiss J.M., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online*. 2002;5(Suppl 1):1–7. doi: 10.1016/S1472-6483(11)60210-1.
- Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L. et al. Use of goserelin depot, a gonadotropin releasing hormone agonist, for the treatment of menorrhagia and severe anemia in women with leiomyomata uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69(5):413–415. doi: 10.3109/00016349009013304.
- Matta W.H.M., Stabile I., Shaw R.W., Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin releasing hormone agonist buserelin. *Fertil Steril*. 1988;49(6):1083–1085. doi: 10.1016/S0015-0282(16)59966-x.
- Benagiano G., Morini A., Primiero F.M. Fibroids: overview of current and future treatment options. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(s7):18–22. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13534.x.
- Dodir V., Dubuisson J.-B., Chapron C. et al. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8(4):495–500. doi: 10.1016/S1074-3804(05)60610-x.
- Fedele L., Vercellini P., Bianchi S. et al. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(5):393–396. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb01824.x.
- Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. Recurrence of myomas after myomectomy in women pretreated with leuprolide acetate depot or placebo. *Fertil Steril*. 1992;58(1):205–208. doi: 10.1016/S0015-0282(16)55164-4.
- Broekmans F.J., Hompes P.G.A., Heitbrink M.A. et al. Two-step gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomas: standard-dose therapy followed by reduced-dose therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1208–1216. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70030-3.
- Carr B.R., Marshburn P.B., Weatherall P.T. et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1217–1223. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496313.
- Palomba S., Orlo F. Jr., Russo T. et al. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1308–1314. doi: 10.1093/humrep/deh296.
- Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani P.A. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(20):CD010854. doi: 10.1002/14651858.CD010854.pub2.
- Betz S.F., Zhu Y.-F., Chen C., Struthers R.S. Non-peptide gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem*. 2008;51(12): 3331–3348. doi: 10.1021/jm701249f.
- Zhu Y.-F., Gross T.D., Guo Z. et al. Identification of 1-aryl-methyl-3-(2-aminoethyl)-5-aryluracil as novel gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem*. 2003;46(11):2023–2026. doi: 10.1021/jm034041s.
- Chen C., Wu D., Guo Z. et al. Discovery of sodium R-(+)-4-[2-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino] butyrate (elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem*. 2008;51(23):7478–7485. doi: 10.1021/jm8006454.
- Struthers R.S., Xie Q., Sullivan S.K. et al. Pharmacological characterization of a novel nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor, NBI-42902. *Endocrinology*. 2007;148(2):857–867. doi: 10.1210/en.2006-1213.
- Carr B., Dmowski W.P., O'Brien C. et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxy-progesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci*. 2014;21(11):1341–1351. doi: 10.1177/1933719114549848.
- Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A. et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28–40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089.
- Surrey E., Taylor H.S., Giudice L. et al. Long-term outcomes of elagolix in women with endometriosis: results from two extension studies. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):147–160. doi: 10.1097/AOG.0000000000002675.
- Archer D.F., Stewart E.A., Jain R.I., et al. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril*. 2017;108(1):152–160. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.006.
- Kim S.M., Yoo T., Lee S.Y. et al. Effect of SKI2670, a novel, orally active, non-peptide GnRH antagonist, on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Life Sci*. 2015;139:166–174. doi: 10.1016/j.lfs.2015.08.016.
- Kim S.M., Lee M., Lee S.Y. et al. Discovery of an orally bioavailable gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist. *J Med Chem*. 2016;59(19):9150–9172. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01071.
- Miwa K., Hitaka T., Imada T., et al. Discovery of 1-[4-{1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl} phenyl]-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem*. 2011;54(14):4998–5012. doi: 10.1021/jm200216q.
- Nakata D., Masaki T., Tanaka A. et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice. *Eur J Pharmacol*. 2014;723:167–174. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.12.001.
- Kim J.J., Kurita T., and Bulun S.E. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocrine Reviews*. 2013;34(1):130–162. doi: 10.1210/er.2012-1043.
- Cermik D., Arici A., Taylor H.S. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma. *Fertil Steril*. 2002;78(5):979–984. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03366-6.
- Lamminen S., Rantala I., Helin H. et al. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 1992;34(2):111–114. doi: 10.1159/000292738.
- Palomba S., Sena T., Morelli M. et al. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102(2):199–201. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00588-7.
- Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1439–1445. doi: 10.1210/jcem.76.6.8501148.
- Fiscella K., Eisinger S.H., Meldrum S. et al. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1381–1387 doi: 10.1097/01.AOG.0000243776.23391.7b.
- Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y. et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids*. 2003;68(10–13):817–824. doi: 10.1016/j.steroids.2003.08.017.
- Smith S.K. The regulation of fibroid growth: time for a re-think? *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(11):977–978. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb15136.x.
- Spirtas R., Blithe D., Blye R. et al. *Contraception & Reproductive Health Branch*. NICHD: Report to the NACHHD Council; 2004. Available at: [https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/council\\_crhb\\_2004/index](https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/council_crhb_2004/index).
- Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
- Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H. Uterine Fibroids: Clinical Manifestations and Contemporary Management. *Reprod Sci*. 2014;21(9):1067–1092. doi: 10.1177/1933719114533728.
- Herrmann W., Wyss R., Riondel A., Philibert D., Teutsch G., Sakiz E., Baulieu E.E. The effects of an antiprogesterone steroid in women: interruption of the menstrual cycle and of early pregnancy. *C R Seances Acad Sci III*. 1982;294(18):933–938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6814714>.
- Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Кочина Н.А. и соавт. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2018;81(10):36–44. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-36-44.
- Eisinger S.H., Fiscella J., Bonfiglio T., Meldrum S., Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomy-



- omata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(2):215–218. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.004.
47. Ray R.K., Samal S. Efficacy of mifepristone in reducing the size of fibroids. *J Evid Based Med Healthc.* 2018;5(50):3436–3439. doi: 10.18410/jebmh/2018/699.
  48. Буянова С.Н., Титченко Л.И., Карева Е.Н., Гаспарян И.Д., Титченко И.П., Чечнева М.А. Клиническое значение оценки показателей внутриопухолевого кровотока в диагностике эстроген- и прогестеронзависимой миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2006;6(3):42–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9247532>.
  49. Bagaria M., Suneja A., Vaid N.B., Guleria K., Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):77–83. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00931.x.
  50. Seth S., Goel N., Singh E., Mathur A.S., Gupta G. Effect of mifepristone (25 mg) in treatment of uterine myoma in perimenopausal woman. *J Midlife Health.* 2013;4(1):22–26. doi: 10.4103/0976-7800.109630.
  51. Kulshrestha V., Kiplani A., Agarwal N., Sareen N., Garg P., Hari S., Thulkar J. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma – an experience from a tertiary care hospital from north India. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1154–1162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852296>.
  52. Feng C., Meldrum S., Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(2):121–124. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.019.
  53. Kapur A., Angomchanu R., Dey M. Efficacy of use of long-term, low-dose mifepristone for the treatment of fibroids. *J Obstet Gynecol India.* 2016;66(Suppl 1):494–498. doi: 10.1007/s13224-016-0861-7.
  54. Arora D., Chawla J., Kochar S.P.S., Sharma J.C. A randomized control trial to assess efficacy of mifepristone in medical management of uterine fibroid. *Med J Armed Forces India.* 2017;73(3):267–273. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.02.013.
  55. Сергеев П.В., Карева Е.Н., Гаспарян И.Д., Подвальнюк В.В. Эффект мифегина на содержание циклических нуклеотидов в цервикальной ткани при срочных родах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002;134(4):349–350. doi: 10.1023/a:1021900129419.
  56. Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки. *Фарматека.* 2010;(14):18–30. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7920>.
  57. Yu S., Yan C., Wu W. et al. RU486 Metabolite Inhibits CCN1/Cyr61 Secretion by MDA-MB-231-Endothelial Adhesion. *Front Pharmacol.* 2019;10:1296. doi: 10.3389/fphar.2019.01296.
  58. Карева Е.Н., Ганковская Л.В., Шимановский Н.Л. Половые стероиды и иммунитет. *Российский иммунологический журнал.* 2012;6(1):3–13. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18918115>.
  59. Engman M., Varghese S., Lagerstedt R.K. et al. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment. *PLoS One.* 2013;8(12):e80114. doi: 10.1371/journal.pone.0080114.
  60. Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х., Горенкова О.С., Самойлова Т.Е. Персонализированный подход к назначению мифепристона пациенткам с миомой матки. *Акушерство и гинекология.* 2015;(5):61–65. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Personalizirovannyi-podhod-k-naznacheniu-mifepristona-pacientkam-s-miomoi-matki.html>.
  61. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D., Winkel C., Schubert G., Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26(3):423–438. doi: 10.1210/er.2005-0001.
  62. Chwalisz K., Garg R., Brenner R., Slayden O., Winkel C., Elger W. Role of nonhuman primate models in the discovery and clinical development of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4(Suppl 1):S8. doi: 10.1186/1477-7827-4-S1-S8.
  63. Luo X., Yin P., Coon V.J.S., Cheng Y.H., Wiehle R.D., Bulun S.E. The selective progesterone receptor modulator CDB4124 inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril.* 2010;93(8):2668–2673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.031.
  64. Rao P.N., Acosta C.K., Bahr M.L. et al. A practical large-scale synthesis of 17alpha-acetoxy-11beta-(4-N, N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione (CDB-2914). *Steroids.* 2000;65(7):395–400. doi: 10.1016/S0039-128X(00)00100-8.
  65. Xu Q., Takekida S., Ohara N. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):953–961. doi: 10.1210/jc.2004-1569.
  66. Xu Q., Ohara N., Chen W. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2408–2416. doi: 10.1093/humrep/del159.
  67. Kalampokas T., Kamath M., Boutas I., Kalampokas E. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):91–96. doi: 10.3109/09513590.2015.1106471.
  68. Pourcelot A.G., Capmas P., Fernandez H. Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: preoperative treatment or sequential treatment? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(3):249–254. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.001.
  69. Williams A.R., Critchley H.O., Osei J., Ingamells S., Cameron I.T., Han C., Chwalisz K. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1696–1704. doi: 10.1093/humrep/dem026.
  70. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008;21(5):591–598. doi: 10.1038/modpathol.2008.19.
  71. de Milliano I., van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:56–64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
  72. Moravsek M.B., Yin P., Ono M. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyomata: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):1–12. doi: 10.1093/humupd/dmu048.
  73. Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х., Горенкова О.С., Самойлова Т.Е. Поиск маркеров прогноза нежелательных эффектов препаратов с антигестагенной активностью в лечении миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2016;(4):94–100. doi: 10.18565/aig.2016.4.94-100.
  74. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod.* 2009;24(8):1870–1879. doi: 10.1093/humrep/dep100.

## References

1. Farris M., Bastianelli C., Rosato E., Benagiano B.I.G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2019;15:157–178. doi: 10.2147/TCRM.S147318.
2. Gurusamy K.S., Vaughan J., Fraser I.S., Best L.M.J., Richards T. Medical therapies for uterine fibroids – a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631.
3. Bartels C.B., Cayton K.C., Chuong F.S., et al. Anevidence-based approach to the medical management of fibroids: a systematic review. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):30–52. doi: 10.1097/GRF.0000000000000171.
4. Nakai G., Yamada T., Hamada T. et al. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI. *Abdom Radiol.* 2017;42(7):1825–1831. doi: 10.1007/s00261-017-1126-3.
5. Xu Q., Ohara N., Liu J. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(3):181–191. doi: 10.1093/molehr/gan004.
6. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P. et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J.* 1986;293(6543):359–362. doi: 10.1136/bmj.293.6543.359.
7. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. et al. Epidemiological characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol.* 1988;72(6):853–857. doi: 10.1097/00006250-198812000-00008.
8. Samadi A.R., Lee N.C., Flanders W.D. et al. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health.* 1996;86(6):858–862. doi: 10.2105/ajph.86.6.858.
9. Friedman A.J., Thomas P.P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):631–635. doi: 10.1016/0029-7844(95)00007-E.
10. Ortmann O., Weiss J.M., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online.* 2002;5(Suppl 1):1–7. doi: 10.1016/S1472-6483(11)60210-1.
11. Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L. et al. Use of goserelin depot, a gonadotropin releasing hormone agonist, for the treatment of menorrhagia and severe anemia in women with leiomyomata uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(5):413–415. doi: 10.3109/00016349009013304.
12. Matta W.H.M., Stabile I., Shaw R.W., Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin releasing hormone agonist buserelin. *Fertil Steril.* 1988;49(6):1083–1085. doi: 10.1016/S0015-0282(16)59966-x.
13. Benagiano G., Morini A., Primiero F.M. Fibroids: overview of current and future treatment options. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(57):18–22. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13534.x.
14. Dodirot V., Dubuisson J.-B., Chapron C. et al. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(4):495–500. doi: 10.1016/S1074-3804(05)60610-x.



15. Fedele L., Vercellini P., Bianchi S. et al. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(5):393–396. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb01824.x.
16. Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. Recurrence of myomas after myomectomy in women pretreated with leuprolide acetate depot or placebo. *Fertil Steril.* 1992;58(1):205–208. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55164-4.
17. Broekmans F.J., Hompes P.G.A., Heitbrink M.A. et al. Two-step gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomas: standard-dose therapy followed by reduced-dose therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1208–1216. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70030-3.
18. Carr B.R., Marshburn P.B., Weatherall P.T. et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1217–1223. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496313.
19. Palomba S., Orio F. Jr., Russo T. et al. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1308–1314. doi: 10.1093/humrep/deh296.
20. Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani R.A. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(20):CD010854. doi: 10.1002/14651858.CD010854.pub2.
21. Betz S.F., Zhu Y.-F., Chen C., Struthers R.S. Non-peptide gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem.* 2008;51(12):3331–3348. doi: 10.1021/jm701249f.
22. Zhu Y.-F., Gross T.D., Guo Z. et al. Identification of 1-arylmethyl-3-(2-aminoethyl)-5-aryluracil as novel gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem.* 2003;46(11):2023–2026. doi: 10.1021/jm034041s.
23. Chen C., Wu D., Guo Z. et al. Discovery of sodium R-(+)-4-(2-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino) butyrate (elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem.* 2008;51(23):7478–7485. doi: 10.1021/jm8006454.
24. Struthers R.S., Xie Q., Sullivan S.K. et al. Pharmacological characterization of a novel nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor, NBI-42902. *Endocrinology.* 2007;148(2):857–867. doi: 10.1210/en.2006-1213.
25. Carr B., Dmowski W.P., O'Brien C. et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxy-progesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci.* 2014;21(11):1341–1351. doi: 10.1177/1933719114549848.
26. Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A. et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med.* 2017;377(1):28–40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089.
27. Surrey E., Taylor H.S., Giudice L. et al. Long-term outcomes of elagolix in women with endometriosis: results from two extension studies. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):147–160. doi: 10.1097/AOG.0000000000002675.
28. Archer D.F., Stewart E.A., Jain R.I., et al. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril.* 2017;108(1):152–160. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.006.
29. Kim S.M., Yoo T., Lee S.Y. et al. Effect of SKI2670, a novel, orally active, non-peptide GnRH antagonist, on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Life Sci.* 2015;139:166–174. doi: 10.1016/j.lfs.2015.08.016.
30. Kim S.M., Lee M., Lee S.Y. et al. Discovery of an orally bioavailable gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist. *J Med Chem.* 2016;59(19):9150–9172. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01071.
31. Miwa K., Hitaka T., Imada T., et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl] phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem.* 2011;54(14):4998–5012. doi: 10.1021/jm200216q.
32. Nakata D., Masaki T., Tanaka A. et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice. *Eur J Pharmacol.* 2014;723:167–174. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.12.001.
33. Kim J.J., Kurita T., and Bulun S.E. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocrine Reviews.* 2013;34(1):130–162. doi: 10.1210/er.2012-1043.
34. Cermik D., Arici A., Taylor H.S. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma. *Fertil Steril.* 2002;78(5):979–984. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03666-6.
35. Lamminen S., Rantala I., Helin H. et al. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34(2):111–114. doi: 10.1159/000292738.
36. Palomba S., Sena T., Morelli M. et al. Effect of different doses of progesterin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;102(2):199–201. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00588-7.
37. Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progesterin or progesterin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(6):1439–1445. doi: 10.1210/jcem.76.6.8501148.
38. Fiscella K., Eisinger S.H., Meldrum S. et al. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1381–1387. doi: 10.1097/01.AOG.0000243776.23391.7b.
39. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y. et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids.* 2003;68(10–13):817–824. doi: 10.1016/j.steroids.2003.08.017.
40. Smith S.K. The regulation of fibroid growth: time for a re-think? *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(11):977–978. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb15136.x.
41. Spirtas R., Blithe D., Blye R. et al. *Contraception & Reproductive Health Branch.* NICHD: Report to the NACHHD Council; 2004. Available at: [https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/council\\_crbh\\_2004/index](https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/council_crbh_2004/index).
42. Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
43. Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H. Uterine Fibroids: Clinical Manifestations and Contemporary Management. *Reprod Sci.* 2014;21(9):1067–1092. doi: 10.1177/1933719114533728.
44. Herrmann W., Wyss R., Riondel A., Philibert D., Teutsch G., Sakiz E., Baulieu E.E. The effects of an antiprogesterone steroid in women: interruption of the menstrual cycle and of early pregnancy. *C R Seances Acad Sci III.* 1982;294(18):933–938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6814714>.
45. Kareva E.N., Serebrova S.YU., Kochina N.A. et al. Selective Modulators of Progesterone Receptors (Literature Review). *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(10):36–44. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-36-44.
46. Eisinger S.H., Fiscella J., Bonfiglio T., Meldrum S., Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(2):215–218. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.004.
47. Ray R.K., Samal S. Efficacy of mifepristone in reducing the size of fibroids. *J Evid Based Med Healthc.* 2018;5(50):3436–3439. doi: 10.18410/jebmh/2018/699.
48. Buyanova S.N., Titchenko L.I., Kareva E.N., Gasparyan N.D., Titchenko L.P., Chechneva M.A. The clinical value of estimation of intratumor blood flow values in the diagnosis of estrogen- and progesterone-dependent uterine myoma. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist.* 2006;6(3):42–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9247532>.
49. Bagaria M., Suneja A., Vaid N.B., Guleria K., Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):77–83. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00931.x.
50. Seth S., Goel N., Singh E., Mathur A.S., Gupta G. Effect of mifepristone (25 mg) in treatment of uterine myoma in perimenopausal woman. *J Midlife Health.* 2013;4(1):22–26. doi: 10.4103/0976-7800.109630.
51. Kulshrestha V., Kriplani A., Agarwal N., Sareen N., Garg P., Hari S., Thulkar J. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma – an experience from a tertiary care hospital from north India. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1154–1162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852296>.
52. Feng C., Meldrum S., Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(2):121–124. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.019.
53. Kapur A., Angomchanu R., Dey M. Efficacy of use of long-term, low-dose mifepristone for the treatment of fibroids. *J Obstet Gynecol India.* 2016;66(Suppl 1):494–498. doi: 10.1007/s13224-016-0861-7.
54. Arora D., Chawla J., Kochar S.P.S., Sharma J.C. A randomized control trial to assess efficacy of mifepristone in medical management of uterine fibroid. *Med J Armed Forces India.* 2017;73(3):267–273. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.02.013.
55. Sergeev P.V., Kareva E.N., Gasparyan N.D. et al. Effect of Mifegin on the Content of Cyclic Nucleotides in the Cervical Myometrium in Full-Term Pregnancy. *Byulleten' ékspperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2002;134(4):349–350. (In Russ.) doi: 10.1023/a:1021900129419.
56. Kareva E.N. Mifepristone and uterine myoma. *Farmateka.* 2010;(14):18-30. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/r/archive/article/7920>.
57. Yu S., Yan C., Wu W. et al. RU486 Metabolite Inhibits CCN1/Cyr61 Secretion by MDA-MB-231-Endothelial Adhesion. *Front Pharmacol.* 2019;10:1296. doi: 10.3389/fphar.2019.01296.

58. Kareva E.N., Gankovskaya L.V., Shimanovsky N.L. Sex steroids and immunity. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology (RJI)*. 2012;6(1):3–13. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18918115>.
59. Engman M., Varghese S., Lagerstedt R.K. et al. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment. *PLoS One*. 2013;8(12):e80114. doi: 10.1371/journal.pone.0080114.
60. Kareva E.N., Bekhbudova L.Kh., Gorenkova O.S., Samoilova T.E. Personalized approach to using mifepristone in patients with uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;5:61–65. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Personalizirovannyi-podhod-k-naznacheniu-mifepristona-pacientkam-s-miomoi-matki.html>.
61. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D., Winkel C., Schubert G., Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev*. 2005;26(3):423–438. doi: 10.1210/er.2005-0001.
62. Chwalisz K., Garg R., Brenner R., Slayden O., Winkel C., Elger W. Role of nonhuman primate models in the discovery and clinical development of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4(Suppl 1):S8. doi: 10.1186/1477-7827-4-S1-S8.
63. Luo X., Yin P., Coon V.J.S., Cheng Y.H., Wiehle R.D., Bulun S.E. The selective progesterone receptor modulator CDB4124 inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril*. 2010;93(8):2668–2673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.031.
64. Rao P.N., Acosta C.K., Bahr M.L. et al. A practical large-scale synthesis of 17alpha-acetoxy-11beta-(4-N, N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione (CDB-2914). *Steroids*. 2000;65(7):395–400. doi: 10.1016/s0039-128x(00)00100-8.
65. Xu Q., Takekida S., Ohara N. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):953–961. doi: 10.1210/jc.2004-1569.
66. Xu Q., Ohara N., Chen W. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2408–2416. doi: 10.1093/humrep/del159.
67. Kalampokas T., Kamath M., Boutas I., Kalampokas E. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):91–96. doi: 10.3109/09513590.2015.1106471.
68. Pourcelot A.G., Capmas P., Fernandez H. Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: preoperative treatment or sequential treatment? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(3):249–254. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.001.
69. Williams A.R., Critchley H.O., Osei J., Ingamells S., Cameron I.T., Han C., Chwalisz K. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1696–1704. doi: 10.1093/humrep/dem026.
70. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. 2008;21(5):591–598. doi: 10.1038/modpathol.2008.19.
71. de Milliano I., van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:56–64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
72. Moravek M.B., Yin P., Ono M. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):1–12. doi: 10.1093/humupd/dmu048.
73. Kareva E.N., Bekhbudova L.Kh., Gorenkova O.S., Samoilova T.E. Search for prognostic markers of the undesirable effects of mifepristone in the treatment of uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;4:94–100. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.4.94-100.
74. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod*. 2009;24(8):1870–1879. doi: 10.1093/humrep/dep100.

### Информация об авторах:

**Карева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: [elenakareva@mail.ru](mailto:elenakareva@mail.ru)

**Самойлова Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65; e-mail: [tesamoylova@mail.ru](mailto:tesamoylova@mail.ru)

### Information about the authors:

**Elena N. Kareva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor, Chair for Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: [elenakareva@mail.ru](mailto:elenakareva@mail.ru)

**Tatiana E. Samoylova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Gynecopathy and Reproductive Health, Institute for Advanced Physicians, Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 65, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; e-mail: [tesamoylova@mail.ru](mailto:tesamoylova@mail.ru)