

Рецептивность эндометрия при акромегалии

Г.А.Мельниченко, И.В.Станоевич, Л.С.Селиванова, С.Ю.Воротникова, А.В.Ткачук, А.С.Луценко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Цель – определение рецептивности эндометрия у пациенток с активной стадией акромегалии на основании иммуногистохимической оценки экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), лейкоингибирующего фактора (LIF) в слизистой оболочке матки средней стадии фазы секреции.

Пациенты и методы. Группа 1: 12 образцов секреторного эндометрия (СЭ) пациенток репродуктивного возраста с впервые установленной акромегалией, нормальными показателями пролактина сыворотки крови и сохранным двухфазным менструальным ритмом. Группа 2А: 16 образцов СЭ женщин без доброкачественных заболеваний внутренних гениталий и нейроэндокринной патологии. Группа 2Б: 14 образцов СЭ пациенток без нейроэндокринной патологии, страдающих миомой матки и/или аденомиозом. Оценка экспрессии ER и PR проведена по системе HISTOScore, экспрессии LIF – полуколичественным методом по шестибальной системе.

Результаты. Отличий в экспрессии ER и PR между группами 1 и 2А не выявлено. Группа 2Б характеризовалась меньшей экспрессией PR. Образцы СЭ больных с изолированными или сочетанными миомой матки и аденомиозом продемонстрировали меньшую чувствительность стромальных клеток к прогестерону. Образцы группы 1 не отличались от группы 2А по экспрессии LIF. СЭ пациенток группы 2Б характеризовался достоверно меньшей экспрессией LIF как в эпителиальных, так и стромальных клетках.

Заключение. Несмотря на отсутствие снижения экспрессии LIF в эпителии, в том числе пиноподиях, нами впервые выявлено снижение экспрессии LIF в строме эндометрия, что может отрицательно влиять на формирование иммунологической толерантности к эмбриону и быть одним из патогенетических факторов повышенного риска акушерских осложнений при АМ.

Ключевые слова: аденомиоз, акромегалия, лейкоингибирующий фактор, миома матки, рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона

Для цитирования: Мельниченко Г.А., Станоевич И.В., Селиванова Л.С., Воротникова С.Ю., Ткачук А.В., Луценко А.С. Рецептивность эндометрия при акромегалии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(6): 12–18. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-12-18

Endometrial receptivity in acromegaly

G.A.Mel'nichenko, I.V.Stanoevich, L.S.Selivanova, S.Yu.Vorotnikova, A.V.Tkachuk, A.S.Lutsenko

National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation

The objective – determination of endometrial receptivity in patients at the active stage of acromegaly based on an immunohistochemical assessment of the expression of estrogen (ER), progesterone (PR), leukemia inhibitory factor (LIF) receptors in the mucous membranes of the uterus at the middle phase of secretion.

Patients and methods. Group 1: 12 specimens of secretory endometrium (SE) in patients of reproductive age with a newly diagnosed acromegaly, normal values of serum prolactin and regular two-phase menstrual rhythm. Group 2A: 16 specimens of SE from women without benign diseases of the internal genital organs or neuroendocrine pathologies. Group 2B: 14 specimens of SE of patients without neuroendocrine pathology, who have a uterine fibroid and/or adenomyosis. Assessment of ER and PR expression was performed by the HISTOScore system, LIF expression – by the six-score semi-quantitative method.

Results. No differences in ER and PR expression between groups 1 and 2A have been found. Group 2B was characterised by a less PR expression. SE specimens of patients with isolated or combined uterine leiomyoma and adenomyosis demonstrated a less progesterone sensitivity of stromal cells. Specimens of group 1 did not differ from group 2A by LIF expression. SE of patients from group 2B was characterised by a significantly less LIF expression in both epithelial and stromal cells.

Conclusion. In spite of the fact that there was no decrease of LIF expression in the endothelium, including in pinopods, we for the first time found a decreased LIF expression in the endometrial stroma, which might have a negative effect on the development of immunological tolerance to the embryo and be one of the pathogenetic factors of a higher risk for obstetric complications in AM.

Key words: adenomyosis, acromegaly, leukemia inhibitory factor, uterine leiomyoma, endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors

For citation: Mel'nichenko G.A., Stanoevich I.V., Selivanova L.S., Vorotnikova S.Yu., Tkachuk A.V., Lutsenko A.S. Endometrial receptivity in acromegaly. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018; 17(6): 12–18. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-12-18

Для корреспонденции:

Мельниченко Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (499) 124-5832
E-mail: teofrast2000@mail.ru

Статья поступила 26.10.2018 г., принята к печати 17.12.2018 г.

For correspondence:

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, DSc, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 11 Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation
Phone: (499) 124-5832
E-mail: teofrast2000@mail.ru

The article was received 26.10.2018, accepted for publication 17.12.2018

Акромегалия – редкое (60–85 случаев на 1 млн населения) медленно прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, обусловленное избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ) аденомой гипофиза, что приводит к повышению продукции инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) печенью [1]. Основной акушерско-гинекологической проблемой у пациенток репродуктивного возраста, которые составляют не менее трети общего количества женщин, страдающих акромегалией, является эндокринное бесплодие и гипоменструальный синдром вследствие хронической ановуляции. В связи с этим особую актуальность приобретает возможность реализации генеративной функции у больных с сохранным двухфазным менструальным ритмом до проведения нейрохирургического лечения, которое может повлечь развитие гипопитуитаризма: гипогонадотропного гипогонадизма, вторичного гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности в различных сочетаниях (до 5% наблюдений) [2–4]. «Мягкое» клинико-лабораторное течение активной стадии акромегалии, неполная ремиссия после повторного нейрохирургического вмешательства или длительная стабильная компенсация на фоне терапии аналогами соматостатина позволяет ряду зарубежных школ нейроэндокринологов допускать подобных пациенток к деторождению [5–11]. Однако, по данным отечественных авторов, беременность у больных, страдающих акромегалией, нередко заканчивается самопроизвольным абортom, причем на сроке более 10 нед – в 50% наблюдений, что указывает на особенности эмбрионально-эндометриального взаимодействия и плацентации в условиях повышенной продукции ИФР-1 печенью матери под действием СТГ и неуточненные возможности профилактики невынашивания беременности при данной нейроэндокринной патологии [2].

Локальная продукция в эндометрии ИФР-1 рассматривается большинством авторов как важнейший фактор гестационного ремоделирования эндометрия и развития ворсин хориона [3, 12–14]. Низкое содержание ИФР-1 в сыворотке крови и плаценте ассоциировано с синдромом внутриутробной задержки роста плода и преэклампсией [15]. Указанные факты позволяют рассматривать пациенток репродуктивного возраста с сохранным двухфазным менструальным ритмом, страдающих активной стадией акромегалии, в качестве уникальной модели для изучения *in vivo* рецептивности эндометрия в условиях длительного системного повышения ИФР-1 [16].

Цель – определение рецептивности эндометрия у пациенток с активной стадией акромегалии на основании иммуногистохимической оценки экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), лейкоингибирующего фактора (LIF) в слизистой оболочке матки средней стадии фазы секреции.

Пациенты и методы

Основная группа (1-я группа) представлена 12 образцами секреторного эндометрия больных репродуктивного возраста с впервые установленным диагнозом акромегалии (до начала лечения), нормальными значениями пролактина сы-

воротки крови и сохранным двухфазным менструальным ритмом; группа сравнения (2-я группа) А – образцами секреторного эндометрия 16 женщин без доброкачественных заболеваний внутренних гениталий и нейроэндокринной патологии; группа сравнения Б – образцами секреторного эндометрия 14 пациенток без нейроэндокринной патологии, страдающих миомой матки и/или аденомиозом. Средний возраст больных составил $40,1 \pm 4,2$; $35,8 \pm 6,1$ и $37,2 \pm 3,6$ лет соответственно. Материал для проведения морфологического исследования получен путем аспирационной биопсии или раздельного диагностического выскабливания. Рецептивность эндометрия оценивали путем определения экспрессии PR, ER, LIF в эпителиальных и стромальных клетках слизистой оболочки матки иммуногистохимическим методом [17, 18].

Материал, полученный от пациентов, фиксировали в 10%-м забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы «Leica» и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало 48 ч. Затем готовили серийные срезы (не менее 10) толщиной 3–4 мкм, которые помещали на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течении 12 ч. Далее срезы последовательно депарафинировали в ряде растворов, состоящем из 3 ксилолов, 2 абсолютных спиртов, 80–70%-го спирта и дистиллированной воды. Затем препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Отсутствие морфологических признаков секреторных изменений эндометрия являлось критерием исключения клинического наблюдения из группы.

Имуногистохимическое исследование проведено на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизиновым слоем (Leica, Германия). Исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond max (Германия), позволяющем депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами при постоянной заданной температуре, проводить энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную демаскировку антигенов в буферах pH 6,0 и 8,8, подкрашивать препараты гематоксилином. Исследование проводилось по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем, с антителами к ER (моноклональные мышинные, ready-to-use, Leica); к PR (моноклональные кроличьи, ready-to-use, Leica); к LIF (моноклональные мышинные, 1:100, Genotex).

Оценка экспрессии ER и PR проведена по системе HISTOScore (HS) в % по формуле: $HS = 3a + 2b + 1c$, где числа от 1 до 3 отражают интенсивность окрашивания, выраженную в баллах; a, b, c – соответственно доли интенсивно, умеренно и слабо окрашенных клеток, выраженные в процентах. Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в процентах: 0–10% – отсутствие экспрессии, 11–100% – слабая экспрессия, 101–200% – умеренная экспрессия, 201–300% – выраженная экспрессия [19].

Оценка экспрессии LIF проведена полуколичественным методом по шестибалльной системе: 2 балла – до 20% окрашенных клеток; 4 балла – от 20 до 40% окрашенных клеток; 6 баллов – более 40% окрашенных клеток [19].

Таблица 1. Уровни экспрессии ER и PR в эпителиальных и стромальных клетках секреторного эндометрия пациенток 1, 2А и 2Б групп, %

Table 1. Levels of ER and PR expression in epithelial and stromal cells of secretory endometrium in patients of groups 1, 2A and 2B, %

Тип клеток эндометрия / Type of endometrial cells	основная (I) / treatment (I)		Группы / Groups		группа сравнения Б (2Б) / control group B (2B)	
	ER	PR	группа сравнения А (2А) / control group А (2А)	PR	ER	PR
Эпителиальные / Epithelial	150 ± 15	250 ± 30	150 ± 20	230 ± 20	150 ± 20	170 ± 20*
Стромальные / Stromal	120 ± 15	230 ± 20	110 ± 15	210 ± 20	110 ± 10	170 ± 15*

*достоверные отличия от группы сравнения А для $p < 0,05$.*significant differences with control group A for $p < 0.05$.

Для иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли, которые выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя.

Все препараты прошли сканирование на сканирующей системе Leica, позволяющей получать высокоточные изображения гистологических препаратов и создавать полноценное изображение, которое возможно подвергать многократному увеличению, что позволяет просматривать отдельные фрагменты микропрепарата в высоком качестве, максимально приближенному к тому, которое традиционно получают с помощью светового микроскопа.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (версия 6.0). Оценку репрезентативности групп/подгрупп определяли по формулам оценки репрезентативности для количественных и качественных признаков при неодинаковом числе наблюдений в группах/подгруппах. Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра определены среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (δ), ошибка среднего (m), 95%-й доверительный интервал. Для выявления различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий определяли для уровня значимости $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Результаты исследования и их обсуждение

Экспрессия ER и PR выявлялась в виде коричневого окрашивания ядер эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, LIF – в виде коричневого окрашивания цитоплазматической мембраны. Типичные примеры микроскопической картины экспрессии ER, PR и LIF в секреторном эндометрии женщин – представительниц группы 1, 2А и 2Б отражены на рис. 1 (ER), 2 (PR) и 3 (LIF).

Уровень экспрессии ER и PR в группах 1, 2А и 2Б в эпителии и строме отражен в табл. 1.

Достоверных отличий экспрессии ER и PR между 1-й группой и группой 2А не выявлено, что указывает на сохраненную чувствительность к эстрогенам и прогестерону эндометрия второй фазы у женщин, страдающих активной стадией акромегалии. Группа 2Б характеризовалась меньшей экспрессией рецепторов половых стероидов: достоверно меньшие значения получены по экспрессии PR как в эпителии, так и строме слизистой оболочки матки пациенток без акромегалии, страдающих миомой матки и/или аденомиозом.

Полученные данные возможно интерпретировать в пользу отсутствия негативного влияния длительного хронического повышения ИФР-1 и СТГ на экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии пациенток без клинико-морфологических признаков хронической ановуляции, основной причиной которой при акромегалии служит гиперпролактинемия вследствие масс-эффекта опухоли или ее смешанного характера секреции (соматопрولاктонома) [3, 4].

Образцы секреторного эндометрия больных, страдающих изолированными или сочетанными миомой матки и аденомиозом, продемонстрировали достоверно меньшую чувствительность стромальных клеток к прогестерону, что является одной из молекулярных основ неполноценной децидуализации эндометрия на ранних сроках беременности с повышением риска непосредственно связанных с этим процессом событий: самопроизвольного аборта, недостаточности первой волны инвазии трофобласта и создании предпосылок для патологии второй волны инвазии [2, 15].

Уровень экспрессии LIF в группах 1, 2А и 2Б в эпителии и строме, а также поверхностных эпителиоцитах, содержащих зрелые пиноподии, отражен в табл. 2.

Образцы эндометрия больных, страдающих активной стадией акромегалии, не отличались от группы 2А по экспрессии LIF, как в целом, в эпителиальных клетках, так и в поверхностных эпителиоцитах, содержащих зрелые пиноподии, что может быть интерпретировано в пользу сохран-

Таблица 2. Уровни экспрессии LIF в эпителиальных и стромальных клетках секреторного эндометрия пациенток 1, 2А и 2Б групп, баллы

Table 2. Levels of LIF expression in epithelial and stromal cells of secretory endometrium in patients of groups 1, 2A and 2B, scores

Тип клеток эндометрия / Type of endometrial cells	основная (I) / treatment	Группы / Groups	
		группа сравнения А (2А) / control group А (2А)	группа сравнения Б (2Б) / control group B (2Б)
Эпителиальные / Epithelial	4,4 ± 0,4	4,2 ± 0,4	2,8 ± 0,4**
Поверхностные эпителиоциты / Surface epitheliocytes	5,2 ± 0,6	4,4 ± 0,4	2,0 ± 0,4**
Стромальные / Stromal	2,0 ± 0,6*	4,0 ± 0,4	2,0 ± 0,2**

*достоверные отличия от группы сравнения А для $p < 0,05$.**достоверные отличия от группы сравнения А для $p < 0,05$.*significant differences with the control group A for $p < 0.05$.**significant differences with control group A for $p < 0.05$.

ных процессов адгезии и начальных этапов nidации бластоцисты при соматотропиномах в отсутствии ановуляции, учитывая локальную роль данного фактора в развитии беременности [3, 17, 20, 21]. Однако достоверно более низкая экспрессия (в два раза меньшая) LIF в строме эндометрия при достаточной его экспрессии в эпителии на фоне усиленного ИФР-1-сигналинга вследствие акромегалии, по

нашему мнению, является одним из ведущих патогенетических факторов повышенной частоты потери беременности после 10–11-й недели беременности, а также высокого риска «больших» акушерских синдромов при СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза [2, 21]. По-видимому, уровень стромальной экспрессии LIF, наряду с количественными и качественными характеристиками естественных кил-

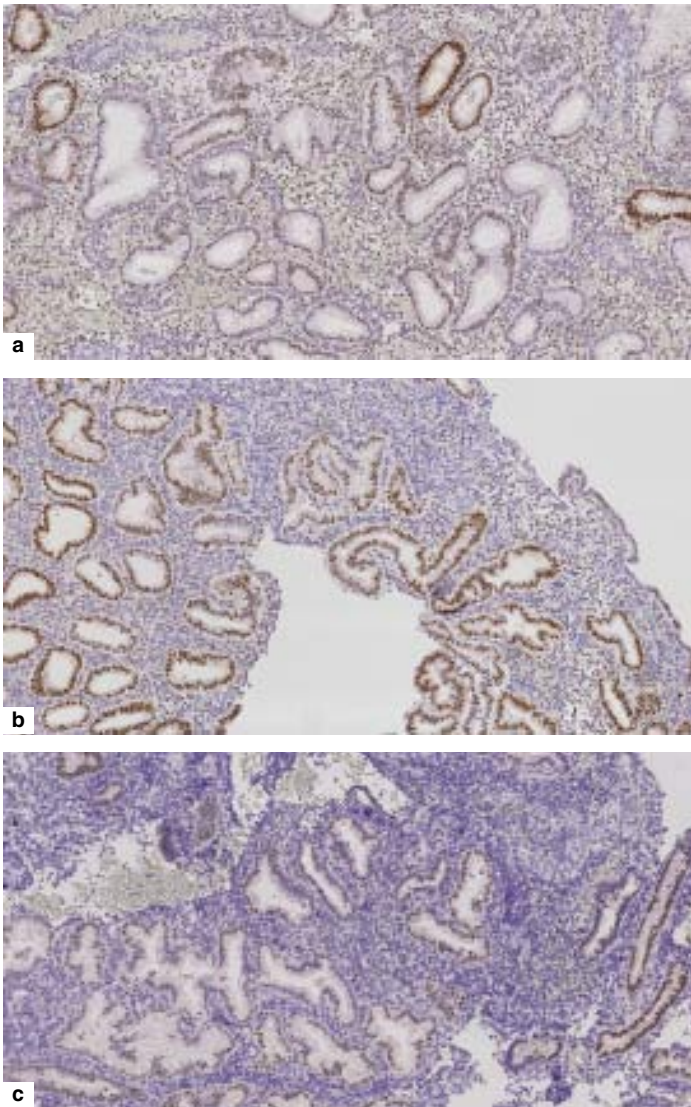


Рис. 1. **a** – ER в эндометрии пациенток 1-й группы во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: умеренная неравномерно выраженная экспрессия ER в эндометрии пациенток с акромегалией, $\times 200$; **b** – ER в эндометрии пациенток группы 2A во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия ER в эндометрии пациенток контрольной группы, $\times 200$; **c** – ER в эндометрии пациенток группы 2B во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: слабая экспрессия ER в эндометрии пациенток контрольной группы, $\times 200$.

Fig. 1. a – ER in the endometrium of patients of group 1 in the second phase, immunoperoxidase reaction: moderate unevenly expressed ER expression in the endometrium of patients with acromegaly, $\times 200$; **b** – ER in the endometrium of patients of group 2A in the second phase, immunoperoxidase reaction: high ER expression in the endometrium of patients of the control group, $\times 200$; **c** – ER in the endometrium of patients of group 2B in the second phase, immunoperoxidase reaction: weak ER expression in the endometrium of patients of the control group, $\times 200$.

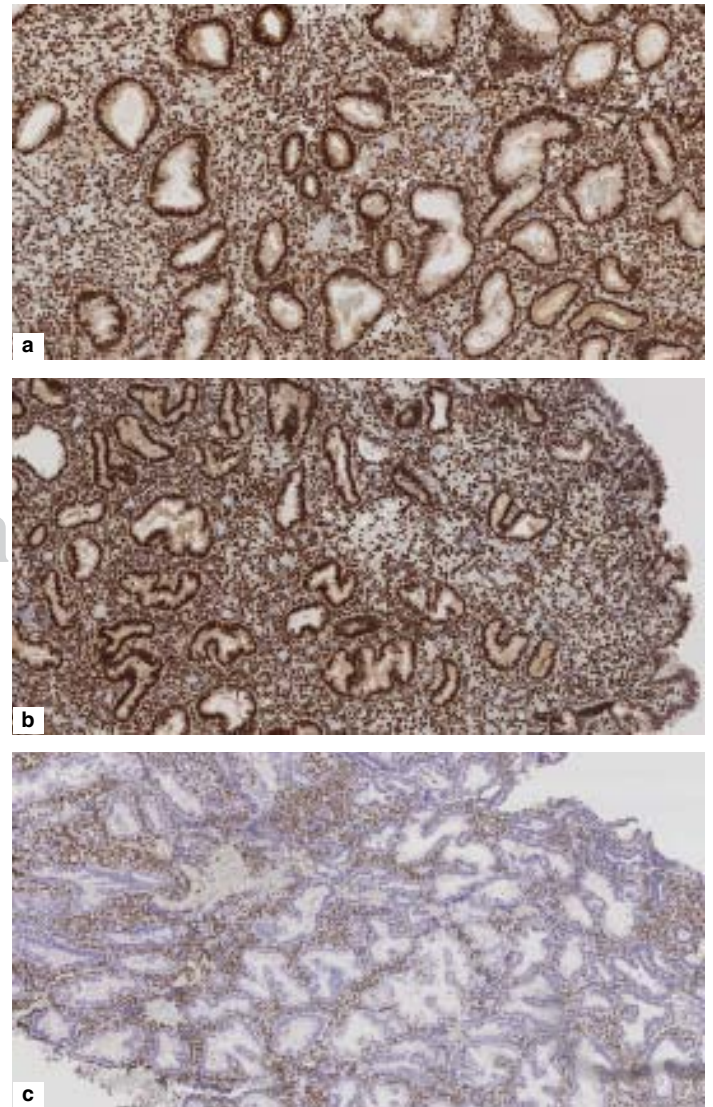


Рис. 2. **a** – PR в эндометрии пациенток 1-й группы во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия PR в эндометрии пациенток с акромегалией, $\times 200$; **b** – PR в эндометрии пациенток группы 2A во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия PR в эндометрии пациенток контрольной группы, $\times 200$; **c** – PR в эндометрии пациенток группы 2B во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия PR в эндометрии пациенток контрольной группы, $\times 200$.

Fig. 2. a – PR in the endometrium of patients of group 1 in the second phase, immunoperoxidase reaction: high PR expression in the endometrium of patients with acromegaly, $\times 200$; **b** – PR in the endometrium of patients of group 2A in the second phase, immunoperoxidase reaction: high PR expression in the endometrium of patients of the control group, $\times 200$; **c** – PR in the endometrium of patients of group 2B in the second phase, immunoperoxidase reaction: high PR expression in the endometrium of patients of the control group, $\times 200$.

леров в эндометрии, участвует в формировании иммунологической толерантности материнского организма к эмбриону и плоду [12–15, 19, 21].

Согласно данным Youssef et Han, ИФР-1 совместно с ИФР-2 играет важнейшую роль в поддержании плюрипотентности плацентарных мезенхимальных стволовых клеток при условии низкого напряжения кислорода в тканях на мышинных

моделях [13]. Достаточная экспрессия LIF поддерживает плюрипотентность и пролиферацию стромальных клеток эндометрия человека [20]. По нашему мнению, в становлении и физиологическом функционировании системы мать–плацента–плод важнейшее значение приобретают структурные и функциональные характеристики децидуальной оболочки, требующие не только пролиферации, но и высокой специализации достигнутого пула стволовых клеток. Принимая во внимание данные отечественных исследователей по срокам и характеру акушерской патологии при акромегалии, а также собственные полученные данные, свидетельствующие о сниженной экспрессии LIF в строме секреторного эндометрия больных 1-й группы, выявленная особенность может быть важным патогенетическим фактором акушерской патологии второй половины беременности [2, 22].

Секреторный эндометрий пациенток группы 2Б характеризовался достоверно меньшей экспрессией LIF, как в эпителиальных, так и стромальных клетках, что согласуется с данными литературы о нарушении рецептивности слизистой оболочки матки при аденомиозе и лейомиоме [17, 19, 23].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий по чувствительности к эстрогенам и прогестерону при сохранном двухфазном менструальном ритме у пациенток репродуктивного возраста, страдающих активной стадией акромегалии. Однако, несмотря на отсутствие снижения экспрессии LIF в эпителии, в том числе пиноподиях, нами впервые выявлено снижение экспрессии LIF в строме эндометрия, что может отрицательно влиять на формирование иммунологической толерантности к эмбриону и быть одним из патогенетических факторов повышенного риска акушерских осложнений при акромегалии.

Информация о финансировании

Публикация настоящей работы поддержана грантом Президента Российской Федерации МД – 3061.2017.7.

Financial support

Publication of this work has been supported by the Presidential grant of the Russian Federation MD – 3061.2017.7.

Согласие пациентов

Пациенты письменно изъявили добровольное информированное согласие на использование биологического материала в исследовании и представление обезличенных результатов в научной печати.

Patient consent

The patients have given a voluntary informed consent to the use of their biological material in the study and publication of depersonalised data in scientific literature.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

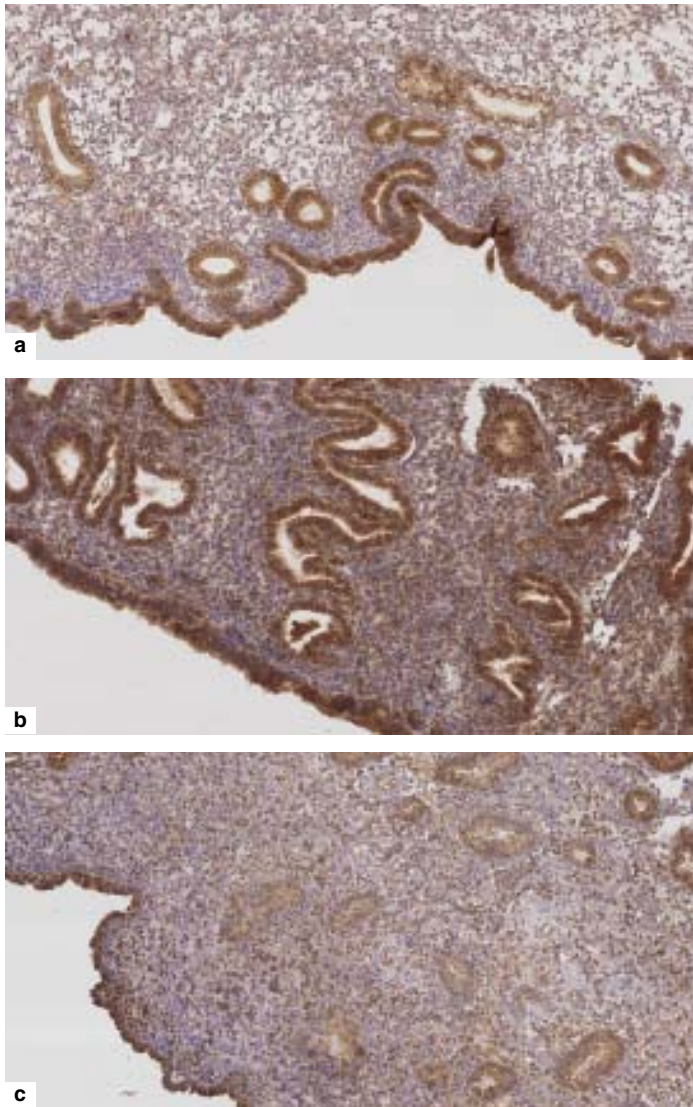


Рис. 3. а – LIF в эндометрии 1-й группы, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия маркера в пиноподиях, умеренная экспрессия маркера в строме и железах эндометрия пациенток с акромегалией, $\times 200$; б – LIF в эндометрии группы 2А, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия маркера в пиноподиях, железах и строме эндометрия пациенток контрольной группы, $\times 200$; в – LIF в эндометрии группы 2Б, иммунопероксидазная реакция: низкая экспрессия маркера в строме и железах эндометрия, умеренная экспрессия в пиноподиях пациенток с патологией миометрия, $\times 200$.

Fig. 3. а – LIF in the endometrium of group 1, immunoperoxidase reaction: high expression of the marker in pinopods, moderate expression of the marker in the stroma and endometrial glands of patients with acromegaly, $\times 200$; б – LIF in the endometrium of group 2A, immunoperoxidase reaction: high expression of the marker in pinopods, glands and endometrial stroma of patients of the control group, $\times 200$; в – LIF in the endometrium of group 2B, immunoperoxidase reaction: low expression of the marker in the stroma and endometrial glands, moderate expression in pinopods of patients with myometrial pathology, $\times 200$.

Литература

- Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Williams textbook of endocrinology. 10th edition. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Philadelphia: Saunders Publishers, 2002;177-281.
- Рифатова АВ. Гинекологические заболевания у женщин, больных акромегалией, в различные периоды жизни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015.
- Chang AY, Auchus RJ. Endocrine Disturbances Affecting Reproduction. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Seventh Edition. Elsevier Inc, 2013;551-64. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2758-2.00025-1
- Пронин АВ, Кирыщенко АП, Мельниченко ГА, Хохлова ИД, Федорова ЕВ, Пронин ВС, и др. Репродуктивная система женщин с акромегалией. Вестник репродуктивного здоровья. 2011;1:32-9. DOI: 10.14341/brh2011132-39
- Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(3):411-5.
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. Eur J Endocrinol. 2006;155(2):279-84. DOI: 10.1530/eje.1.02215
- Qureshi A, Kalu E, Ramanathan G, Bano G, Croucher C, Panahloo A. IVF/ICSI in a woman with active acromegaly: Successful outcome following treatment with pegvisomant. J Assist Reprod Genet. 2006;23(11-12):439-42. DOI: 10.1007/s10815-006-9077-6
- Shimatsu A, Usui T, Tagami T, Kuzuya H, Takahashi JA. Suppressed levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 during successful pregnancy in persistent acromegaly. Endocr J. 2010;57(6):551-3. DOI: 10.1507/endocrj.K10E-069
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. J Clin Endocr Metab. 2010;95(10):4680-7. DOI: 10.1210/jc.2009-2331
- Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JG, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. Eur J Endocrinol. 2014;170(2):301-10. DOI: 10.1530/eje-13-0460
- Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. Nature Reviews Endocrinology. 2015;12(2):90-8. DOI: 10.1038/nrendo.2015.196
- Nawathe AR, Christian M, Kim SH, Johnson M, Savvidou MD, Terzidou V. Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. Clin Epigenetics. 2016 Jan 27;8:11. DOI: 10.1186/s13148-016-0178-5. eCollection 2016.
- Youssef A, Han VKM. Low Oxygen Tension Modulates the Insulin-Like Growth Factor-1 or -2 Signaling via Both Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor and Insulin Receptor to Maintain Stem Cell Identity in Placental Mesenchymal Stem Cells. Endocrinology. 2016;157(3):1163-74. DOI: 10.1210/en.2015-1297
- Ghanipoor-Samami M, Javadmanesh A, Burns BM, Thomsen DA, Natrass GS, Estrella CAS, et al. Atlas of tissue- and developmental stage specific gene expression for the bovine insulin-like growth factor (IGF) system. PLoS One. 2018;13(7):e0200466. DOI: 10.1371/journal.pone.0200466
- Garrido-Gomez T, Ona K, Kapidzic M, Gormley M, Simón C, Genbacev O, et al. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion. Development. 2017;144(5):767-77. DOI: 10.1242/dev.146100
- Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ. Факторы роста, их рецепторы и нижележащие сигнальные белки: от эксперимента к клинике. В монографии: Молекулярный канцерогенез. АБВ-пресс, 2016;374-93.
- Мартынова АЕ, Смольникова ВЮ, Демура ТА, Коган ЕА. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, клаудина-5. Акушерство и гинекология. 2013;8:40-5.
- Краснопольская КВ, Назаренко ТА, Ершова ИЮ. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016;22(5):61-9. DOI: 10.17116/repro201622561-69
- Парамонова НБ, Коган ЕА, Колотовкина АВ, Бурменская ОВ. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. Архив патологии. 2018;80(3):11-8. DOI: 10.17116/patol201880311-18
- Salehnia M, Fayazi M, Ehsani S. Leukemia inhibitory factor increases the proliferation of human endometrial stromal cells and expression of genes related to pluripotency. International journal of reproductive biomedicine. 2017;15(4):209-16.
- Yoo I, Chae S, Han J, Lee S, Kim HJ, Ka H. Leukemia inhibitory factor and its receptor: expression and regulation in the porcine endometrium throughout the estrous cycle and pregnancy. Asian-Australas J Anim Sci. 2018 Jul 26. DOI: 10.5713/ajas.18.0429 [Epub ahead of print].
- Станович ИВ. Акушерско-гинекологические маски акромегалии. Материалы XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». 26–28 сентября 2018 г. 2018;87.
- Станович ИВ. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2013.

References

- Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Williams textbook of endocrinology. 10th edition. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Philadelphia: Saunders Publishers, 2002;177-281.
- Rifatova AV. Ginekologicheskie zabolevaniya u zhenshchin, bol'nykh akromegaliei, v razlichnye periody zhizni. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow, 2015. (In Russian).
- Chang AY, Auchus RJ. Endocrine Disturbances Affecting Reproduction. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Seventh Edition. Elsevier Inc, 2013;551-64. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2758-2.00025-1
- Пронин АВ, Кирыщенко АП, Мельниченко ГА, Хохлова ИД, Федорова ЕВ, Пронин ВС, et al. Reproductive system of women with acromegaly. Bulletin of Reproductive Health. 2011;1:32-9. DOI: 10.14341/brh2011132-39 (In Russian).
- Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 55(3):411-5.
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. Eur J Endocrinol. 2006;155(2):279-84. DOI: 10.1530/eje.1.02215
- Qureshi A, Kalu E, Ramanathan G, Bano G, Croucher C, Panahloo A. IVF/ICSI in a woman with active acromegaly: Successful outcome following treatment with pegvisomant. J Assist Reprod Genet. 2006;23(11-12):439-42. DOI: 10.1007/s10815-006-9077-6
- Shimatsu A, Usui T, Tagami T, Kuzuya H, Takahashi JA. Suppressed levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 during successful pregnancy in persistent acromegaly. Endocr J. 2010;57(6):551-3. DOI: 10.1507/endocrj.K10E-069
- Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. J Clin Endocr Metab. 2010;95(10):4680-7. DOI: 10.1210/jc.2009-2331
- Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JG, et al. Acromegaly and pregnancy: a prospective study. Eur J Endocrinol. 2014;170(2):301-10. DOI: 10.1530/eje-13-0460
- Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. Nature Reviews Endocrinology. 2015;12(2):90-8. DOI: 10.1038/nrendo.2015.196
- Nawathe AR, Christian M, Kim SH, Johnson M, Savvidou MD, Terzidou V. Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. Clin Epigenetics. 2016 Jan 27;8:11. DOI: 10.1186/s13148-016-0178-5. eCollection 2016.
- Youssef A, Han VKM. Low Oxygen Tension Modulates the Insulin-Like Growth Factor-1 or -2 Signaling via Both Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor and

- Insulin Receptor to Maintain Stem Cell Identity in Placental Mesenchymal Stem Cells. *Endocrinology*. 2016;157(3):1163-74. DOI: 10.1210/en.2015-1297
14. Ghanipoor-Samami M, Javadmanesh A, Burns BM, Thomsen DA, Natrass GS, Estrella CAS, et al. Atlas of tissue- and developmental stage specific gene expression for the bovine insulin-like growth factor (IGF) system. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200466. DOI: 10.1371/journal.pone.0200466
 15. Garrido-Gomez T, Ona K, Kapidzic M, Gormley M, Simón C, Genbacev O, et al. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion. *Development*. 2017;144(5):767-77. DOI: 10.1242/dev.146100
 16. Gershtejn ES, Kushlinskij NE. Growth factors, their receptors and downstream signaling proteins: from experiment to clinic. In the monograph: *Molecular carcinogenesis*. ABV-press, 2016;374-93. (In Russian).
 17. Martynova AE, Smolnikova VYu, Demura TA, Kogan EA. Efficiency of an IVF program in women with uterine myoma in relation to the endometrial receptivity markers pinopodia, leukemia inhibitory factor, vascular endothelial growth factor-A, claudin-5. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;8:40-5. (In Russian).
 18. Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Ershova IYu. Modern approaches to endometrial receptivity assessment (a review). *Problemy reproduksii*. 2016;22(5): 61-9. DOI: 10.17116/repro201622561-69 (In Russian).
 19. Paramonova NB, Kogan EA, Kolotovkina AV, Burmenskaya OV. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Archive of Pathology*. 2018;80(3):11-8. DOI: 10.17116/patol201880311-18 (In Russian).
 20. Salehnia M, Fayazi M, Ehsani S. Leukemia inhibitory factor increases the proliferation of human endometrial stromal cells and expression of genes related to pluripotency. *International journal of reproductive biomedicine*. 2017;15(4):209-16.
 21. Yoo I, Chae S, Han J, Lee S, Kim HJ, Ka H. Leukemia inhibitory factor and its receptor: expression and regulation in the porcine endometrium throughout the estrous cycle and pregnancy. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2018 Jul 26. DOI: 10.5713/ajas.18.0429 [Epub ahead of print].
 22. Stanoevich IV. Akushersko-ginekologicheskie maski akromegalii. *Materialy XIX Vserossiiskogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma «Mat' i ditya»*. 26–28 sentyabrya 2018 g. 2018;87. (In Russian).
 23. Stanoevich IV. Dobrokachestvennye giperplasticheskie zabelevaniya matki: patogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika. *Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk*. Moscow, 2013. (In Russian).

Информация о соавторах:

Станоевич Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением оперативной гинекологии, врач акушер-гинеколог Института репродуктивной медицины Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (495) 668-2079 (5334)
E-mail: uglijesha@mail.ru

Селиванова Лилия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальной патоморфологии Института персонализированной медицины Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (495) 668-2082 (5805)
E-mail: liselivanova89@yandex.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (495) 668-2079 (5430)
E-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com

Ткачук Арина Вадимовна, клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (499) 124-5832
E-mail: arinatarasova@inbox.ru

Луценко Александр Сергеевич, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (499) 124-5832
E-mail: some91@mail.ru

Information about co-authors:

Irina V. Stanoevich, MD, PhD, DSc, associate professor, head of the department of operative gynaecology, obstetrician-gynaecologist at the Institute of Reproductive Medicine, National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 11 Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation
Phone: (495) 668-2079 (5334)
E-mail: uglijesha@mail.ru

Liliya S. Selivanova, MD, PhD, senior research fellow at the department of fundamental pathomorphology, Institute of Personalised Medicine, National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 11 Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation
Phone: (495) 668-2082 (5805)
E-mail: liselivanova89@yandex.ru

Svetlana Yu. Vorotnikova, PhD student at the department of neuroendocrinology and osteopathies, Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 11 Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation
Phone: (495) 668-2079 (5430)
E-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com

Arina V. Tkachuk, MD, resident at the National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 11 Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation
Phone: (499) 124-5832
E-mail: arinatarasova@inbox.ru

Aleksandr S. Lutsenko, research fellow at the department of neuroendocrinology and osteopathies, National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 11 Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation
Phone: (499) 124-5832
E-mail: some91@mail.ru