

John Wilks, B.Pharm. MPS MACPP

Воздействие Пилюли на Факторы Имплантации. Новые Открытия Научного Исследования

Для пациентов и профессионалов медицины, принадлежащих к ортодоксальной еврейско-христианской или исламской традициям, также как и для людей действительно озабоченных о всемирном уважении неотъемлемых прав человека, подтвержденная способность пилюли действовать как абортив, как при ежедневном приеме так и на “следующий день”, представляет собой значительную моральную проблему. Исследования о “прорывной овуляции” ('break-through' ovulation или 'escape-ovulation' –)¹⁻³ приводят моралистов, философов и защитников прав человека к осуждению применения термина “противозачаточное” относительно названия пилюли. Эта терминология - конфликтивна. Слово “противозачаточное” (или “контрацептивное”) обозначает вещество, устройство или химический продукт, мешающие соединению спермы с женским ооцитом второго порядка (обычно названным “яичко”).³

Проблема возникает потому, что женская сексуальная клетка, ооцит второго порядка, может присутствовать в репродуктивном аппарате в момент сексуального сношения или в ближайший момент и тем самым дает возможность оплодотворению. Однако, как увидим дальше, пилюля нарушает приемную структуру эндометрия, делая имплантацию затруднительной.

Но, эти озабоченные группы людей правы, когда переходят из одной позиции в другую? Когда переходят указывая, что пилюля не всегда добивается препятствия оплодотворения “яичка”, с возможным результатом начала зарождения человеческой жизни, к тому, чтобы утверждать, что пилюля имеет абортивную способность? Первая позиция указывает, что овуляция может иногда произойти вопреки пилюле, с последующей возможностью оплодотворения, но утверждает что нет доказательства того, что имплантация имеет препятствия. Другой вариант считает, что поскольку обнаружена овуляция, и внутренность матки находится в неразвитом состоянии, поставлена под опасность человеческая жизнь.

Находимся перед коренной переменной перспективы. Какое значение имеет эта последняя позиция? Это нечто более чем предположение или сомнение? Когда классифицируется пилюля как абортивная, делается утверждение на основании предположений, или делается утверждение, основанное на фактах?

Данное исследование попытается внести свет в этот спор. Приведу подробные примеры множества факторов имплантации, связанных с микросредой эпителия эндометрия. Также обсудим механизмы гормонального диалога между человеческим эмбрионом от 5 до 7 дней (бластоцит) и клетками, покрывающими эндометрий.

Коснусь также воздействия сверхнормальных уровней эстрогенов и прогестерона на факторы имплантации, и эффектов гормонов пилюли на целостность эндометрия. Посвящу особое внимание воздействию пилюли на циклическое развитие толщины эндометрия, и отношению между этой маточной характеристикой и достижением имплантации человеческого эмбриона. Является центральным вопросом разобрать научные исследования о “прорывной овуляции”, факт, чья реальность расстраивает возможность оставить без основания озабоченность тех, кто видит в пилюле вектор нарушения прав человека.

Данное исследование обязательно является подробным. Надеюсь, что применение подходящих аналогий, вместе с пояснением терминов или медицинских понятий в скобках, сделают его доступным как специалисту так и непосвященному.

1.1 КРАТКИЙ ОБЗОР

Процесс имплантации человеческого эмбриона в стенку матки очень сложный и тонкий.⁴ Правильное закрепление и достигнутая имплантация проводятся под руководством и контролем большого разнообразия “факторов имплантации”, таких как интерлевкин -1 β (IL-1 β)⁵, фактор активации тромбоцитов (PAF),^{6,7} фактор роста инсулинового типа (IGF),⁸ фактор ингибирования белокровия (LIF),⁹ фактор опухолевого некроза α (TNF α).¹⁰

Многие из этих химических факторов участвуют в процессе, названном в медицинской литературе как “клеточная сигнализация”, процесс влекущий за собой химическую связь между новым человеческим эмбрионом и стенкой матки.^{11,12,13,14} Цель этой химической связи – создание благоприятного и оптимального окружения в эндометрии для момента, когда человеческий эмбрион пытается имплантироваться.

Кроме этой биохимической эмбрио-маточной связи, успешная имплантация человеческого эмбриона зависит также от одного класса молекул, известных под названием интегринов. Речь идет о молекулах клеточного присоединения, находящихся “в зеркале”, как в человеческом эмбрионе так и на стенке матки.^{15,16} Эти интегрины связаны между собой через гликопротеины (например фибронектина). Успех или неудача такого процесса соединения тесно связаны с продолжением, или прерыванием беременности.

Читатель заметит, что я применяю термин “беременность” в своем классическом смысле, понимающем его как процесс, начинающийся с оплодотворения. Я не применяю и не одобряю мнение меньшинства, находящегося под влиянием политики аборта и выдающего начало беременности в имплантации.

1.2 ПЕРЕОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Не соглашаясь с ортодоксией, давно существующей в эмбриологической и лингвистической областях, относительно термина “беременность”, каждый раз делались все более частые попытки переопределить все аспекты беременности, но особенно, когда она начинается. Намерение этого действия явно: переопределение беременности – когда она начинается, какова природа эмбриона, т. д. –, откроет дорогу более быстрому введению RU-486, пилюли следующего дня, прививок анти-HCG, веществ анти-имплантации и других продуктов, убивающих эмбрион. Сознательно или нет, конечный результат – бесчувственность морального сознания общества.

Далее идет представительный отбор цитат, иллюстрирующих мое утверждение.

Предотвращение беременности до имплантации есть контрацепция, а не аборт.¹⁷ (Glasier, *NEJM*, 1997)

Как было предвидено, некоторые противники аборта аргументируют, что срочная контрацепция равноценна аборту... даже если срочная контрацепция функционирует только мешая имплантации зиготы, также не была бы абортивной... Беременность начинается с имплантации, а не с оплодотворения...Оплодотворение есть нужный, но недостаточный этап, ведущий к беременности.¹⁸ (Grimes, *NEJM*, 1997)

Срочная контрацепция действует ингибируя или замедляя овуляцию, или предотвращая имплантацию. Несмотря на некоторые противоположные утверждения, контрацепция не является формой аборта.¹⁹ (Guillebaud, *Lancet* 1998)

Эти мнения абсолютно противоречивые с эмбриологией²⁰ и этимологией²¹.

Перед более подробным рассмотрением этих вопросов, особенно относительно соответственных последствий пилюли, целесообразно предложить аналогию, позволяющую понимание различных факторов имплантации и роли интегринов.

Возьмем пример космического корабля, у которого мало топлива и кислорода, которому срочно нужно стыковаться с орбитальной станцией. Главное судно и корабль общаются, чтобы этот знал куда причалиться, и то, какое расположение ему готовить. Абсолютно необходимо, чтобы связь была отличной. Если электронный контакт проваливается (если прерывается эмбрио-маточный “клеточный диалог”), космический корабль может направиться не туда, куда положено, потерпеть неудачу в маневре и дрейфовать, с последствиями гибели экипажа от нехватки пищи и кислорода. Или также может случиться, что корабль найдет правильное расположение, но установки стыковки неправильно обустроены. В данном случае также провалится маневр из-за плохого сообщения, и экипаж погибнет. Эта работа связи между эмбрионом и эндометрией осуществляется факторами имплантации, такими как: интерлевкин, TNF, NDF и PAF. Следуя за аналогией, интегрин можно считать как анкерные крючья, которые “удерживают” человеческий эмбрион на стенке матки пока заканчивается процесс имплантации.

Таков, тогда, краткий обзор данного исследования. Хотелось бы проанализировать эти вопросы с большим вниманием, рассматривая роль и специфическое действие основных факторов имплантации, описанных в научно-исследовательской литературе. Коснусь также

взаимодействия между данными факторами и гормонами стероидами: эстрогенами и их синтетическими копиями (особенно этинилэстрадиолом, содержащимся в пилюле), также как прогестероном и его искусственными дубликатами (норэтистероном, левоноргестрелом, гестоденом и дезоргестрелом)

1.3 ИНТЕРЛЕВКИНСКАЯ СИСТЕМА

Интерлевкинская система (IL), состоящая из IL-1 α , IL-1 β и IL-1ая, имеет эндометриальное происхождение, и в свою очередь гормонально регулируется (Simon, 1996).²² При нормальных физиологических условиях, прогестерон умножает производство IL-1 α и IL-1 β эндометрием²³, и уровни системы IL достигают своего максимального предела во время лутеальной стадии (постовульторной) менструального цикла.²⁴

Среди разных составляющих интерлевкинской системы, исследование как бы доказывает, что IL-1 β играет ключевую роль в правильном направлении эмбриона к маточной слизи, процесс названный апоозицией. Возвращаясь к нашей предыдущей аналогии, апоозиция могла бы сравниваться с маневрами приближения, направленные к тому, чтобы правильно выстраивать в ряд установки сцепления космического корабля и главного судна.

В этой рамке, думается, что роль IL-1 β - это “сигнальная система” между эндометрием и эмбрионом.²⁵ “[Он] успех имплантации эмбриона основывается на отличном диалоге между эмбрионами хорошего качества и рецептивным эндометрием.”²⁶

Huang и его сотрудники (1997) также сообщили, что система IL является “важным фактором молекулярной эмбрио-маточной коммуникации во время процесса имплантации”²⁷

Пока нормальные количества придаточных гормонов (эстрогенов и прогестеронов) имеют благоприятный эффект на уровни IL-1 β , доказано, что высокие гормональные уровни, называемые “супрафизиологическими указателями стероидов”, являются причиной понижения уровней IL-1 β . От этого получается значительный спад в указателях имплантации. Симон и его сотрудники (*J Reprod Immun*, 1996) доказали, что существует обратная связь между уровнями эстрогена и прогестерона, и уровнями IL-1 β (когда повышаются указатели эстрогенов, снижаются указатели имплантации).²⁸

Прямое последствие этих открытий, относительно продолжения беременности, так выражена Карлом Сином:

...мы доказали гипотезу о том, что супрафизиологические уровни сыворотки E2 (эстрадиола) во время предимплантационного периода, ответственны за плохую эмбриональную имплантацию на пациентках, подвергающихся F.I.V. – Вирус кошачьего иммунодефицита - . Возможно, что излишние уровни (супрафизиологические) сыворотки E2 нарушат имплантацию, мешая регулированию маточных паракринных факторов. Более конкретно, система IL-1 является возможным кандидатом, когда рассматривается сообщение в данном исследовании.²⁹

Термин “паракрин” относится к эффекту (или эффектам) спровоцированному (спровоцированным) гормонами, но находящемуся (находящимся) в непосредственно соседних клетках,³⁰ то есть, в эндометрии, а не в более широкой области тела, характеризующейся влиянием гормонов.³¹

Исследования Simon показали, что излишние уровни эстрадиола (одного эстрогена) затрудняют имплантацию, так как мешают системе IL-1. Исследования о F.I.V. доказали, что высокие уровни эстрадиола (E2) приносят как результат низкий показатель успешной имплантации (8,5%), когда сниженные уровни E2 повышают пропорцию успешных имплантаций до 29.3%.³²

Как заметил Simon и его сотрудники, “Высокие уровни E2, уже известны своим пресекающим эффектом, и измененная пропорция E2/прогестерона, также связанная с видоизменением восприимчивости эндометрия, являются главными факторами, нарушающими эндометриальную рецептивность у людей с высокой восприимчивостью.”³³

Применение слова 'interceptive' - “пресекающий” показательно. Проф. Rahwan, с кафедры Фармакологии и Токсикологии в State University Огайо, определяет interception - “пресечение” как “интерференция с имплантацией уже оплодотворенного яичка, и потому с биологической точки зрения, должно считаться, как преждевременный abortивный подход.”³⁴

Данное исследование Simon имеет свое значение в контексте растущего использования пилюли больших доз, как посткойтальная пилюля или, “следующего дня” (“MAP-Morning After Pill”). Режим приема этой пилюли означает вводить в течении двенадцати часов, приблизительно в 10 раз больше эстрогена и от 10 до 20 раз больше прогестерона, чем при обычной ежедневной пилюле (в зависимости от использованной марки). Само собой, данные уровни - супрафизиологические.

Как указал Simon, нарушающий эффект в имплантации, спровоцированный высокими уровнями эстрадиола или неправильными пропорциями эстрогена/прогестерона, означают, что биологически является приемлемым предположить, что пилюля следующего дня представляет собой лекарство с возможными abortивными эффектами, из-за ее способности интерферировать с интерлевкинской системой.

Исследования Swahn *et al.* (1966), подкрепили это утверждение, показав, что прием данного типа пилюли вызывал приостановку повышения LH, сокращал процент прегнандиола и повышал процент эстроны (Фигура 1, стр. 741).³⁵ Данные изменения гормональной модели менструального цикла имели воздействие на развитие эндометрия.

Через неделю после лечения проведена биопсия эндометрия. Хотя было трудно датировать биопсию у некоторых женщин, из-за отсутствия различимого пика LH. Вывод таков: эндометрий проявлял заметные нарушения в своем развитии, с расчленением в созревании железистых и стромальных составляющих [36].

Авторы, затем указывают, несколько противоречивым образом, что “относительно мелкие изменения в развитии эндометрия кажутся недостаточно эффективными для предотвращения беременности”.³⁷ Данное утверждение, казалось, могло бы дискредитировать любое утверждение о том, что пилюля следующего дня отчасти действует abortивным механизмом. Продолжая чтение, обнаруживается, что исследователи не изучали “биохимические эффекты (пилюли) на молекулярные уровни эндометрия”.³⁸ То есть, исследователи не изучали гормональный эффект пилюли следующего дня на разные факторы имплантации.

Я понимаю, что это упущение отнимает силу в их стараниях недооценить abortивное значение “относительно мелких изменений в развитии эндометрия”, вызванных пилюлей следующего дня. Как увидим дальше, измерения толщины эндометрия не являются достаточными сами по

себе, чтобы оценить точные необходимые условия для имплантации. Речь идет об исключаемом подходе, не имеющем в виду те факторы, являющиеся второй и главной характеристикой, связанной с успехом имплантации.

1.4 ФАКТОР АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТА (PAF)

Другой фактор имплантации, связанный с хорошей маточной восприимчивостью – это фактор “активации тромбоцита” (PAF).³⁹ PAF взаимодействует с рецепторами PAF, находящимися в эндометрии. Давайте вспомним, что данные рецепторы являются местами биохимической связи, расположенными на поверхности клеток, специально построены для взаимодействия исключительно со специфичным химическим продуктом, в данном случае PAF. Когда PAF соединяется с рецептором, передается послание данным клеткам.⁴⁰

Эффект PAF на эндометрий – это производить разгрузку оксида азота (NO), что провоцирует сосудистое расширение и повышение проницаемости кровяных сосудов эндометрия.⁴¹ Тот факт, что химическое блокирование мест связи (рецепторов) PAF эндометрия ингибирует имплантацию, поддерживает идею о том, что рецепторы PAF играют первостепенную роль в маточной восприимчивости.⁴²

PAF также находится в циклическом развитии эндометрия.^{43,44} Нас не удивит, что указатели рецепторов PAF меняются в течении менструального цикла, наблюдая наиболее высокие эндометрические уровни во время продвинутой стадии пролиферации (то есть, в дни предшествующие овуляции) и во время более поздней стадии секреции,⁴⁵ когда эндометрий близок, или уже на стадии максимального месячного развития. Эти открытия совместимы с идеей, что PAF имеет подготовительную роль в маточной подготовке к принятию человеческого эмбриона.

Как в интерлевкинской системе, контроль PAF находится в зависимости от яичниковых гормонов, эстрадиола и прогестерона.⁴⁶ Доказано, что производство PAF регулируется яичниковыми гормонами....⁴⁷

Видя роль, которую играют яичниковые гормоны в деятельности PAF и их рецепторов в эндометрии, является биологически приемлемым указать, что ненормальные уровни маточных гормонов, вызванных пилюлей, могут иметь отрицательный эффект на подготовку матки для имплантации. Эта идея находит поддержку в работе Rabe и его сотрудников, наблюдавших снижение толщины эндометрия у женщин принимающих пилюлю, в течении тех дней когда обычно могло бы иметь место имплантация.⁴⁸

В частности, эти исследователи доказали, что у некоторых женщин, использующих пилюли наблюдалось сокращение развития эндометрия на 50%, по сравнению с наблюдением в одной контрольной группе (не использующих).⁴⁹ Тогда, разумно заключить, что существует противостоящий эффект в экспрессии рецепторов PAF. И действительно, в связи с гормональным влиянием, которое оказывают эстрогены, было бы биологически нелогично делать вывод, что не существует ущерб экспрессии рецепторов PAF эндометрия.

1.5 ЭФФЕКТ “ЗАБЫВАНИЙ ПИЛЮЛИ” В ОВУЛЯЦИИ

Чтобы пилюля могла иметь abortивный эффект, существенно необходим биологический процесс: овуляция.

Главный вопрос таков: “прорывная овуляция”, происходит когда прием пилюль регулярен ?

Grimes *et al.* (*Obstet Gynecol*, 1994) сообщили раньше, что “отмена фолликулярного развития является неполной, при современной пилюле низкой дозировки”.⁵⁰

Работа Grimes характеризовалась высоким процентом дисциплинированных пациенток, то есть, обследуемые женщины уважали протокол исследования, предусматривающего ежедневный прием пилюли.⁵¹ Однако, прорывная овуляция была обнаружена в самой рамке одного строго контролируемого научного исследования.

Данное подтверждение является сильным аргументом в пользу тезиса о том, что прорывная овуляция также происходит среди общего числа потребительниц пилюли. Последняя группа женщин необязательно должна быть мотивирована так, как те, кто участвует в научном исследовании. Соблюдать надоедливый каждодневный режим приема пилюль в течении месяцев и даже лет без наблюдения, является, как выражается одна писательница феминистка, “скучно и тяжело”.⁵² Поскольку требование каждодневного приема является таким тяжелым, дисциплина пациенток будет ниже желательного. При всем при том, следует вопрос: случайное забывание пилюли выражается в какой-нибудь пропорциональной форме повышения “прорывной овуляции”?

Чтобы попытаться определить частоту прорывной овуляции в более реалистичных условиях, исследователи разработали эксперименты, при которых участники должны были умышленно пропустить один или несколько дней не принимая пилюли. Использовано множество тестов, включающих эхографию яичников, измерение уровней эстрадиола (E2), прогестерона (O) и LH (гормона лютеинизации), чтобы определить произошла ли овуляция.

Nedon и его сотрудники (1992) работали с 47 молодыми женщинами с хорошим состоянием здоровья, они пропустили прием пилюли несколько раз (от 1 до 4 раз), начиная с первого дня нового цикла. “Ни одна из этих пациенток не имела нормальной овуляции”, хотя у одной, которая не приняла 3 таблетки в начале цикла, “был фолликулярный разрыв”, но без пика LH и повышения прогестерона, обычно связанных с нормальной овуляцией.⁵³ Заметьте, что исследование делалось на одном цикле, и что это ограничение ослабело исследование, так как не позволило обнаружить никакого разрыва фолликула, который мог бы произойти в течении 7 дней, обычно без пилюль между двумя циклами.

До этого, Hamilton (1989) провел похожее исследование, но растянув наблюдения в течении двух последующих месяцев. Из 30 женщин участниц, одна имела возможную овуляцию, возникшую из намеренного пропуска принятия таблетки один день во *втором* цикле.⁵⁴

Позже, Letterie (1998) опубликовал результаты одного исследования, проведенного с новой формулой пилюли низкой дозировки. Десять женщин разделились на две группы, применяющие слегка разные формулы, которые охватывали запоздалое начало и ограниченное пользование эстрогена и прогестерона в середине цикла. Каждая группа была контролирована в течении двух циклов подряд. Всего, в 30% этих циклов обнаружена овуляция, все они имели место во время *второго* цикла.⁵⁵

Показательно рассмотреть с большим вниманием данные двух групп. В первой, овуляция произошла в 10% циклов (одна из десяти). Эта группа приняла 50 μ г этинилэстрадиола / 1mg норэтинодроны, с 6-го до 10-го дня, и 0,7 mg норэтинодроны с 11-го до 19-го дня. Вторая группа принимала 50 μ г этинилэстрадиола / 1 mg норэтинодроны, с 8-го до 12-го дня, и только 0,7 mg норэтинодроны в периоде дней с 13-го до 21-го. Было “5 овуляций в 10 циклах”.⁵⁶ Процент овуляции здесь - 50%. Данное изучение не исследовало имплантацию; все

участницы применяли механические контрацептивы или практиковали воздержание (из частной переписки).⁵⁷

Укажем, что эти открытия, полученные при идеальных условиях исследования, представляют наилучшие возможные результаты в отношении эффекта пилюли, аннулирующего овуляцию. Эти результаты, однако, не являются верной меркой реальных условий жизни, так как, не имеют в виду обычные явления как: желудочно-кишечные болезни или лекарственные негативные взаимодействия. Желудочные расстройства сокращают абсорбцию лекарств, смягчая таким образом контроль овуляции, который ведут гормоны пилюли. Таким же образом, фармакологические взаимодействия уменьшают количество активных гормонов пилюли, пригодных для отрицательного действия на яичники.^{58,59} Другие исследователи, и я тоже, согласны в мнении, что эти два фактора способствуют повышению частоты прорывных овуляций.⁶⁰

1.6 КОНТРОЛЬ ПИЛЮЛЕЙ Фолликулярного ЯИЧНИКОВОГО РАЗВИТИЯ

За мой 20-летний опыт в фармацевтической области, мне понятно всеобщее мнение о том, что пилюля совсем приостанавливает овуляцию (ановуляция). Но это ошибочное мнение. Недавняя работа Rabe *et al.* (1997) противоречит этому недоразумению. Далее излагаю некоторые выделяющиеся точки этих исследований.

- Фолликулярные мешки преовуляторные (> 20mm) появились в 7,3 % из 329 потребительниц пилюли, участвующих в исследовании.⁶¹ Размер фолликула отождествляется с повышением пропорции прорывных овуляций.⁶²
- Для непотребительниц, процент овуляторных мешков был 13,9%.
- Некоторые женщины, особенно те, что принимали трехфазные пилюли, имели фолликулы в размере 60 mm.
- Наблюдались более высокие уровни эстрадиола у потребительниц пилюли с увеличенными фолликулами, чем у непотребительниц (также имеющие увеличенные фолликулы). Соответствующие уровни были 153 pg/ml и 126 pg/ml.⁶³

Уровень эстрадиола 153 pg/ml, обнаруженный среди потребительниц пилюли с толстыми фолликулами – очень важен, так как приближается к “высшей точке 150/200 pg/ml” что, если продолжается приблизительно 36 часов, ставит в движение овуляцию.⁶⁴

Излагая кратко эти исследования, Rabe указывал: “Анализ яичниковой деятельности в настоящем исследовании доказывает, что общее число развивающихся фолликулов повысилось, вместо того, чтобы уменьшиться, при применении противозачаточной пилюли, без наблюдения выраженных различий между разными пилюлями”.⁶⁵

Данное исследование обнаруживает ненадежность контроля, проведенного пилюлей над овуляцией. Она является фактом, который должен произойти. Участие разных собственных факторов “образа жизни”, как забывание приема, лекарственное взаимодействие или желудочно-кишечные расстройства, могут ослабить контроль, проведенный пилюлей над естественными функциями яичника.

Помимо этой дискуссии, FDA в США, в конце 1998 г., разрешил формулу пилюли с низкими дозами эстрогена (ацетата норэтинодроны 1mg, этинилэстрадиола 20 μ г). Похожие формулы с низкими дозами эстрогена сейчас также находятся в распространении в Австралии.⁶⁶ Разумно ожидать, что с сокращением гормонального приема, наметится повышение частоты прорывной овуляции.

1.7 ТОЛЩИНА ЭНДОМЕТРИЯ И ИМПЛАНТАЦИЯ

Тогда полагается задать следующий вопрос: пилюля низкой дозы, направленная скорее на то, чтобы позволить прорывную овуляцию, повысит частоту имплантаций, неудавшихся из-за слаборазвитости эндометрия? Медицинская литература указывает, что существует критическая толщина эндометрия, необходимая для поддержания имплантации человеческого эмбриона.

Issacs (*Fertil Steril.*, 1996) сообщил, что толщина эндометрия по крайней мере 10 мм, или больше, во время дней овуляции, “определяла 91% циклов зачатия”.⁶⁷ Spandorfer (*Fertil Steril.*, 1996) указал, что 97% ненормальных беременностей, то есть имплантации в фаллопиевой трубе или стехийных аборт, имели толщину эндометрия 8 мм или меньше.⁶⁸ Shoham (*Fertil Steril.*, 1991) сообщил, что толщина 11 мм или больше в середине лютеальной стадии “была признана как хороший фактор прогноза на преждевременное обнаруживание беременности”, но не было обнаружено ни одной беременности при программе индукции овуляций “когда толщина эндометрия была ниже или равна 7 мм.”⁶⁹

В медицинской литературе, средний период лютеальной стадии менструального цикла – приблизительно на 20-ый день - считается днем возможной имплантации.⁷⁰⁻⁷¹

Gonen (*Journ. In Vitro Fert. Embryo Transf.*, 1990) сообщил также, что “толщина эндометрия была значительно больше в группе пациенток, успевших забеременеть, чем в неуспешной группе”.⁷² Неудача имплантации была связана с толщиной эндометрия приблизительно 7,5 мм, и успех с толщиной с 8,5 до 9 мм.

Результаты этих исследований, ставящие как нормальную толщину эндометрия для успеха имплантации, приблизительно 8,5 мм, являются существенно важными относительно пресекающей/абортивной способности пилюли. Открытия Rabe и его сотрудников (1997) подчеркивают этот пункт.

Rabe сообщил, что среди обследованных пациенток, принимавших трехфазную формулу левоноргестрела / этинилэстрадиола имели наибольший процент фолликулярных мешков с диаметром выше 20 мм⁷³, но не добивались развития средней толщины эндометрия выше 6 мм.⁷⁴ Вспомним, что фолликулы этого размера “считаются связанными с большим риском прорывной овуляции”.⁷⁵

Ясна важность этих фактов: у женщин принимающих ежедневно пилюлю могут развиваться фолликулы подходящего размера, но доказано, что толщина эндометрия остается малоразвитой. Если произойдет разрыв фолликула и случайное освобождение одного “яичка”, имплантация человеческого эмбриона будет в очень затруднительном положении. Rabe подтверждает этот последний пункт: “... беременность была бы невозможной, так как второстепенные контрацептивные механизмы, такие как враждебность шейки матки и аннулирование эндометрия, находятся обычно в действии”.⁷⁶

Нужно указать, что в этой цитате, Rabe ложно определил имплантацию как начало беременности. Беременность начинается с оплодотворения одной женской сексуальной клетки (яичка) сперматозоидом, с соответствующим полным восстановлением 23 пар хромосом, и следовательно, с созданием нового человека.

На основе этих результатов напрашиваются некоторые выводы:

- Доказано, что успешная имплантация связана с толщиной эндометрия приблизительно 8,5 мм.
- Трехфазные пилюли низкой дозировки (самые обычные в Австралии) не успевают полностью помешать фолликулярному развитию, что является этапом, предшествующим освобождению одной женской сексуальной клетки.
- прорывная овуляция является фактом, способным произойти, даже при ежедневном приеме пилюли.
- Если прорывная овуляция состоится, имплантация может провалиться, потому что эндометрий слишком тонкий.

Важно отметить, что эти четыре замечания независимы от воздействия пилюли на различные факторы имплантации, замешанные в клеточной сигнализации.

1.8 ИНТЕГРИНЫ

Как показывают вышеупомянутые исследования, в эти последние годы наметились значительные открытия в процессе имплантации человеческого эмбриона в маточной ткани. Ныне существует широкий набор доказательств того, что процесс имплантации, больше чем случайное явление, связанное со жребием, является мультифакторным явлением: биомолекулярным, физиологическим и гормональным каскадом,⁷⁷ состоящим запутанный факт необыкновенной сложности, утонченности и взаимозависимости.⁷⁸ Имплантация несравнима, как можно было бы предположить, с двумя кусками Велкро, которые прилипают только от того, что случайно соприкоснулись. Скорее – это настолько сложное явление, во всех смыслах термина, как механизмы коагуляции кардио-сосудистой системы.

Кроме PAF, интерлевкинской системы и других факторов, кратко изложенных во вступлении, молекулы клеточного присоединения, известные как интегрины также играют критическую роль в успешной имплантации человеческого эмбриона в эндометрии.

Как указывает название молекулы, роль интегринов – это соединять клетки между собой. Etzioni указал, что клеточное соединение, благоприятствуемое интегрином, является “существенным процессом для сцепления клеток между собой” (*Lancet*, 1999).⁷⁹

Существует несколько разных видов интегринов в человеческом теле. Один из них играет существенную роль в имплантации: известен как $\alpha\beta 3$. Современная медицинская литература имеет несколько работ, показывающих существенную роль этого интегрин в процессе связывания человеческого эмбриона 5-7 дней в эндометрии (в маточной слизи).

Например, Somkuti и его сотрудники (*Fertil Steril.*, 1996), сообщили, что “можно было бы доказать, что интегрины полезны как указатели нормальной рецептивности эндометрия”⁸⁰, потому что доказано, что они отсутствовали у женщин, страдающих необъяснимым бесплодием и эндометриозом.⁸¹

Lessey, также (*Am. J. Reprod. Immunol.*, 1996) сообщил, что “совсем ошибочное выражение этого интегрин связано с бесплодием у женщин”⁸² Widra (*Mol. Hum. Reprod.*, 1997) заметил “отсутствие эндометриальной $\alpha\beta 3$ во время критического периода имплантации... у женщин с необъяснимым бесплодием и эндометриозом”.⁸³ Другие уже говорили об отсутствии или понижении $\alpha\beta 3$ у женщин, потерпевших повторные потери беременности⁸⁴ или необъяснимое бесплодие.⁸⁵

В своей оценке роли пилуоли, Somkuti (1996) сравнил образцы эндометрия потребителей пилуоли с образцами непотребителей и сообщил, что экспрессия интегринна “была заметно изменена у потребителей противозачаточных пилуолей”.⁸⁶

Дополнениями к этой работе являются наблюдения Yoshimura (1997): “... потеря нормальной экспрессии $\alpha\beta 3$ связана с первичным бесплодием и с более умеренными формами болезни. Эти наблюдения указывают, что данный интегрин играет значительную роль в процессе имплантации”.⁸⁷

Eric Widra и его коллеги (1997) из Университета Georgetown, исследовали эффект супрафизиологических уровней эстрогена и прогестерона на уровнях $\alpha\beta 3$ в эндометрии. Сообщили, что эстроген причинял регуляторную подсистему экспрессии $\alpha\beta 3$,⁸⁸ а это является важным открытием, если иметь в виду, что “экспрессия интегринна $\alpha\beta 3$ может быть на деле необходимой для произведения нормальной имплантации”.⁸⁹

Castelbaum и его сотрудники (*J. Clin. Endo. Metab.*, 1997) сообщили, что эндометриальная экспрессия (наличие) $\alpha\beta 3$ была “сокращена лечением E2 [этинилэтрадиолом] и даже отменена E2 плюс P[прогестерон]...”⁹⁰

Данные результаты указывают, что существует связь между воздействием гормонов на экспрессию интегриннов и ролью интегриннов в имплантации. Хотя взаимоотношения между гормонами, интегриннами и имплантацией пока еще не совсем понятны,⁹¹ существуют достаточные доказательства для заключения о том, что данные взаимоотношения значительны в перспективе для имплантации. И это потому, что имплантация происходит только на “20-ый день или около 20-ого дня при идеальном менструальном цикле 28 дней”⁹² и потому, что интегринна $\alpha\beta 3$ “выражена в эпителиальных клетках эндометрия только при открытии отверстия имплантации, на 6-ой день после овуляции”.⁹³

1.9 ФАКТОР РОСТА ИНСУЛИНОВОГО ТИПА (IGF)

Система IGF является важным фактором роста, играющим существенную роль в месячном развитии эндометрия и в процессе имплантации.⁹⁴ Охватывает две подгруппы, IGF-1 и IGF-11. Думают, что первая способствует митотическому действию эстрадиола [E2] на эндометрий, в то время как IGF-11 “выражена большим количеством в эндометрии на секреторной стадии (немного позже средней стадии), может быть посредником действия прогестерона”.⁹⁵ Кроме этого гормонального момента, наиболее достаточная экспрессия IGF-11 находится в столбах нашествующего трофобласта в якорных ворсинках.

Из этого можно заключить, что IGF имеет продвигающий эффект на процесс имплантации. Но IGF в свою очередь урегулирован. “Биологические действия IGF модулированы семейством союзных протеинов (IGFBP)”. Доказательство транскрипций [легкости копирования] IGF и IGFBP на эмбрионах при предимплантации указывает, что влияние IGF и IGFBP на зародышевое развитие начинается даже до имплантации”.⁹⁶

До сих пор, можно видеть, что эти факторы играют существенную роль в подготовке и в процессе имплантации. Как указал Nan *et al.*: “Вероятно IGF-11 и IGFBP применяются в межклеточных коммуникациях между зародышевым трофобластом и материнскими децидуальными клетками в зародышевой материнской интерфазе для развития плаценты и/или ее функционирования”.⁹⁷

В данном контексте, важна роль гормонов пилуоли, и в частности их влияние в имплантации. “Несколько исследователей доказали, что пилуоля вызывает повышение уровней IGFBP-1 и уменьшение концентраций IGF-1 в плазме.”^{98 99} Более конкретно, в течении недели без пилуоли, “IGFBP-1 был значительно ниже в дни без лекарства, чем на 14-ый день цикла... Кратковременное отсутствие экзогенного эстрогена и прогестерона на неделе без лекарства, также влияла на уровни IGF-1, которые значительно повысились”.¹⁰⁰

Изобилие IGFBP, индуцировано пилуолей, имеет значение в отношении имплантации. Giudice сообщил, что “IGFBP связываются с IGF с большим сходством, и в основном, ингибируют биопригодность IGF для своих рецепторов в действии на свои мета-органы”.¹⁰¹ И так, супрафизиологические уровни IGFBP, индуцированные пилуолей, могут повредить процессу имплантации через ингибирующее действие уровней IGF. Giudice подчеркивает этот пункт: “Доказано, что IGFBP-1 ингибирует нашествие трофобласта в децидуализированных стромальных эндометриальных культивированиях, это подает мысль о том, что этот IGFBP-1 является материнским “тормозом” перед нашествием трофобласта”.¹⁰²

Кроме косвенного антиимплантационного эффекта лишних уровней IGFBP на IGF, IGFBP имеет также прямой антисвязывающий эффект на человеческий эмбрион. “IGFBP-1 специфично присоединяется к трофобласту первого триместра и (...) присоединяется к интегрину $\alpha 5\beta 1$ в трофобласте. Более того: ингибирует также присоединение трофобласта к фибронектине, другой лиганд RGB находящийся внутри плаценты.”¹⁰³

Вкратце, пилуоля вызывает повышение пропорции IGFBP, что приводит к сокращению указателя IGF. Это может иметь отрицательный эффект на имплантацию. IGFBP может иметь также прямой эффект на уровень интегринного союза трофобласта/эндометрия. Понадобится больше исследований, чтобы полностью понять роли IGF и IGFBP. Это означает появление новой области изучения многочисленных факторов, связанных с процессом имплантации. Хотя упомянутые здесь исследования показывают, что пилуоля способствует эндометриальному антиимплантационному микро-окружению, еще необходимо найти подтвердительное доказательство. В настоящее время существует только одно обоснованное сомнение, как указывают главные исследователи в этой области.¹⁰⁴

1.10 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эта дискуссия сосредоточилась на мультифакториальной природе имплантации эмбриона. Порою, трактовка требовала подробного анализа соответствующих факторов, влияющих на успех этого дела. Иногда невозможно говорить об этих фактах, касающихся сохранения человеческой жизни, без некоторой усложненности и подробностей. Приношу свои извинения читателям, приложившим усилия в чтении этого документа.

Данная статья не имеет намерения быть последним словом в этой сложной, и находящейся в самом развитии, области медицинского знания. Почти каждый месяц появляются новые исследования, приносящие большую ясность и иногда путаницу в этой новой развивающейся медицинской дисциплине. Однако, надеюсь, что смог сообщить читателю о вопросах, относительно первого права всех людей: права остаться живым. Кто-то попытается недооценить пресекающую или абортивную способность пилуоли. Это было бы научно несостоятельной позицией, по трем основаниям.

Во первых, думаю, что предыдущие элементы представляют собой мощные аргументы в пользу того, что пиллюля имеет пресекающую/абортивную способность. Минимум, что можно сказать – это то, что доказательства являются повторяющимися и обстоятельными. В самом деле, можно выразить этот вопрос более ясным и прямым образом, чем следующим объявлением Eric Widra и его коллег?: “Доказательство того, что экспрессия интегринов благоприятствует эмбрионам в предимплантации, вкладывало дополнительную поддержку аргументу о том, что данные молекулы являются важными для начала беременности”.¹⁰⁵

Во вторых, даже исследователи считают взаимосвязанную систему факторов имплантации новой “ареной” изучения “контрацепции”. Carlos Simon и его коллеги (*Fertil Sterility*, 1998), после спора о взаимосвязанном отношении между интерлевкинской системой -1, интегринной системой присоединения $\alpha\beta 3$ и имплантацией, в заключение объявляют, что интерлевкинская система -1 могла бы быть новым поприщем многообещающих исследований для развития новых “контрацептивов”.¹⁰⁶ Зная это мнение, я думаю, что химические анти-интерлевкинские продукты будут эквивалентами RU-486 на следующую декаду.

В третьих, – и это не самое показательное – абортивная способность пиллюли признана теми, кто защищает аборт. Учтите следующий текст, взятый из *Guttmacher Report*. “Наилучшие научные доказательства подают мысль о том, что ЕСП [Срочные контрацептивные пиллюли] обычно действуют аннулируя овуляцию. Но, в зависимости от момента сексуального сношения по отношению к гормональному циклу женщины, они могут – таков случай всех контрацептивных гормональных методов – предотвращать беременность, то ли препятствуя оплодотворению, то ли препятствуя имплантации оплодотворенного яичка в матке”.¹⁰⁷

Надо еще что-нибудь добавить?

Ссылки

1. Van der Vange N., 'Ovarian Activity in Low Dose Oral Contraceptives. *Contemporary Obstetrics and Gynaecology*, ed. G. Chamberlain (London)
2. Grimes, D.A., Godwin, A.J., Rubin, A., et al. 'Ovulation and Follicular Development Associated with the Low-dose Oral Contraceptives: A Randomised Controlled Trial'. *Obstet Gynecol.* 83 (1994), 1,29-34.
3. Mosby's *Medical, Nursing and Allied Health Dictionary*, ed. K.N. Anderson (5th Edition 1998), 1178.
4. Reese, J., Brown, N., et al., 'Expression of New Differentiation Factor During the Pre-implantation Period in the Mouse Uterus', *Biol Reprod.* (1998); 58,3, 719-27.
5. Simon, C., Mercader, A., et al., 'Hormonal Regulation of Serum and Endometrial IL-1 α , IL-1 β and IL-1 γ : IL-1 Endometrial Micro environment of the Human Embryo at the Apposition Phase Under Physiological and Supraphysiological Steroid Level Conditions. *J Reprod Immun.* (1996), 31, 165-84.
6. Sato, S., Kume, K., et al., 'Up-regulating of the Intracellular Ca²⁺ Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Endometrial Cells', *Adv Exp Med Biol* (1997); 416, 95-100.
7. Ahmed, A., Dearn, S., et al., 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and PAK', *The FASEB Journal* (1998); 12, 831-43.
8. Rutanen, E.M., 'Insulin-like Growth Factors in Endometrial Function', *Gynecol Endocrinol* (1998); 12,6,399-406.
9. Sawai, K. et al., 'Human Decidual Cell Biosynthesis of Leukemia Inhibitor Factor: Regulation by Decidual Cytokines and Steroid Hormones. *Biol Reprod* (1997); 56,5,1274-80.
10. Klentzeris, L.D., 'The role of Endometrium in Implantation', *Hum Reprod* (1997), 12:11 Suppl., 170-5.
11. Simon, C., Gimeno, M.J., et al., 'Embryonic Regulation of Integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro', *J Clin Endocrinol Metab.* (1997); 82,8, 2607-16.
12. Reese J, op. cit.
13. Huang, H.Y., Krussel, J.S., et al., 'Use of Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction to Detect Embryonic Interleukin-1 System Messenger RNA in Individual Preimplantation Mouse Embryos co-cultured with Veto Cells', *Human Reprod.* (1997); 12, 7,1537-44.
14. Takacs, P., Kauma, S., 'The Expression of Interleukin-1 α Interleukin-1 β , and Interleukin-1 Receptor Type 1 mRNA during Preimplantation Mouse Development', *J Reprod Immunol.* (1996); 32, 1,27-35.
15. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Keio J Med.* (1997); 46 (1), 16-24.
16. Widra, E.A., Weeraratna, A., et al., 'Modulation of Implantation-associated Integrin Expression but Not Uteroglobulin by Steroid Hormones in An Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3, 7,563-68.
17. Glasier, A., 'Emergency Postcoital Contraception', *NEJM*, (1997); 337, 1058-64.
18. Grimes, D.A., 'Emergency Contraception—Expanding Opportunities for Primary Prevention', *NEJM*, (1997); 337,1078-79.
19. Guillebaud, J., 'Time for Emergency Contraception with Levonorgestrel Alone', *Lancet* (1998); 385,416.
20. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., *The Developing Human—Clinically Orientated Embryology*, (W.B. Saunders)—6th edition—, 532.
21. Mosby's Dictionary, 1309.
22. Simon, *J Reprod Immun.* (1993); 31,165-184.
23. Ibid., 180.
24. Ibid., 166.
25. Ibid., 180.
26. Simon, C., Velasco, J., et al., 'Increasing Uterine Receptivity by Decreasing Estradiol Levels During the Preimplantation Period in High Responders with the Use of Follicle-stimulating Hormone Step-down regimen', *Fert Steril.* (1998); 70,2,234-9.
27. Huang, op. cit.
28. Simon, *J Reprod Immun.* Ibid., p. 181
29. Loc cit.
30. Mosby's, op cit., p. 1201.
31. Ibid., p. 773.
32. Simon, C., *Fert Steril.* (1998); 237, Table 3.
33. Ibid., p. 238.
34. Rahwan Professor R., *Chemical Contraceptives, Interceptives, and Abortifacients* (1998), 5.
35. Swahn, M.L., Westlund, P., et al., 'Effects of Post-coital Contraceptive Methods on the Endometrium and the Menstrual Cycle', *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (1996); 75, 738^44.
36. Ibid., p. 742.
37. Ibid., p. 743.
38. Loc cit.
39. Sato, S., Kume, K., et al., 'Up-regulation of the Intracellular Ca²⁺ Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Uterine Endometrial Cells', *Adv Exp Med Biol.* (1997); 416,95-100.
40. Mosby's *Medical Dictionary*—5th edition—(1998), 1390.
41. Ahmed, A., Deam, S., Shams, M., et al., 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and FAK', *The FASEB Journal* (1998); 12,831^3.
42. Spinks, N.R., Ryan, J.P., O'Neill, C., 'Antagonists of Embryo-derived Platelet-activating Factor Act by Inhibiting the Ability of the Mouse Embryo to Implant', *J Reprod Fertil.* (1990); 88,1,241-8.
43. Ahmed, op cit., p. 842.
44. Sato S., op cit., p. 99.
45. Ahmed, op cit., p. 836.
46. Sato, op cit., p. 99.
47. Ahmed, op cit., p. 841.
48. Rabe, T., Nitsche, D.C., Runnebaum, B., 'The Effects of Monophasic and Triphasic Oral Contraceptives on Ovarian Function and Endometrial Thickness', *Eura J Contra of Reprod Health Care* (1997); 2,39-51.
49. Ibid., table 4, p. 46.
50. Grimes, A., Godwin, A.J., et al., op cit., p. 34.
51. Ibid., p. 33.

52. Sieghart, M.A., 'What is the pill doing to my body?'. *The Times* 21st October 1995 (U.K.).
53. Hedon, B., Cristol, P., *et al.*, 'Ovarian Consequences of the Transient Interruption of Combined Oral Contraceptives', *Int J Fert.* (1995); 37, 5, 270-6.
54. Hamilton, C.J., Hoogland, H.J., 'Longitudinal Ultrasonographic Study of the Ovarian Suppressive Activity of a Low-dose Triphasic Oral Contraceptive During Correct and Incorrect Pill Intake', *Am J Obstet Gynecol.* (1989); 161,5,1159-62.
55. Letterie, G.S., 'A Regimen of Oral Contraceptives Restricted to the Perioviulatory Period May Permit Folliculogenesis but Inhibit Ovulation', *Contraception* (1998); 57, 39-14.
56. *Ibid.*, p. 39.
57. Private Correspondence. (Nov 11,1998).
58. MIMS on CD. MediMedia Australia P/L St. Leonards N.S.W. (Aust) 1590 (www.mims.com.au).
59. Wilks, J., *A Consumer's Guide the Pill (A.L.L., 1997) 2nd Edition*, 5.
60. Rabe, *op. cit.*, p. 48.
61. *Ibid.*, p. 43.
62. Sullivan, H., Furniss, H., *et al.*, 'Effect of 21-day and 24-day Oral Contraceptive Regimens Containing Gestodene (60ug) and Ethinyl Estradiol (15ug) on Ovarian Activity', *Fert Steril.* (1999); 72, 1, 115-120 'Ovulation was defined as the presence of a follicle-like structure that was <13mm in diameter and ruptured within 48 hours combined with serum 1713-E2 and progesterone concentrations of >30pg/ml and >1.6ng/ml, respectively, in the same cycle'. *Ibid.*, p. 116.
63. Rabe, *op. cit.*, p. 45.
64. Goodman and Oilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill 1996), 9th edition, 1417.
65. *Ibid.*, p. 48.
66. Microgynon 20ED. Approved product information. Approved by the Therapeutic Goods Administration, November, 1998.
67. Issacs, J.D., Wells, C.S., Williams, D.B., *et al.*, 'Endometrial Thickness is a Valid Monitoring Parameter in Cycles of Ovulation Induction with Menotropins Alone', *Fert Steril.* (1996); 65, 2,262-6.
68. Spandorfer, S.D., Bamhart, K.T., 'Endometrial Stripe Thickness as a Predictor of Ectopic Pregnancy', *Fert Steril.* (1996); 66,3,474-7.
69. Shoham, Z., Di Carlo, C., Patel, A., *et al.*, 'Is it Possible to Run a Successful Ovulation Induction Based Solely on Ultrasound Monitoring? The Importance of Endometrial Measurements', *Fert Steril.* (1991); 56, 5, 836-41.
70. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Kei J Med.* (1997); 46 (1), 16-24.
71. Somkuti, S.C., Yuan, L., *et al.*, 'Epidermal Growth Factor and Sex steroids Dynamically Regulate a Marker of Endometrial Receptivity in Ishikawa Cells', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(7), 2192-7.
72. Gonen, Y., Casper, R.F., *Journ In Vitro Fert Embryo Tranf* (1990); 7, 3, 146-52. (8.5mm +/- 0.4mm vs. 7.5mm +/- 0.2mm, P, 0.01).
73. Rabe, Table 3, p.44.
74. *Ibid.*, Figures 4 & 5, pp. 46.
75. *Ibid.*, p. 43.
76. *Ibid.*, p. 48.
77. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., *et al.*, 'Luminal and Glandular Endometrial Epithelial Express Integrins Differentially Throughout the Menstrual Cycle: Implications for Implantation, Contraception, and Infertility', *Am J Reprod Immunol* (1996); 35,3,195-204.
78. Yoshimura, Y., *op. cit.*, pp. 17,20.
79. Etzioni, A., 'The Glue of Life', *Lancet* (1999); 353,341-3.
80. Somkuti, S.C., Fritz, M.A., *et al.*, 'The Effect of Oral Contraceptive Pills on Markers of Endometrial Receptivity', *Fert Steril* (1996); 65,3,484-8.
81. *Ibid.*, p. 484.
82. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., Lessey, M.A., *et al.*, 'Luminal and Endometrial Epithelium Contraception, and Fertility', *Am J Reprod Immunol.* (1996); 35(3), 195-204.
83. Widra, E.A., Weeraratna, A., *et al.*, 'Modulation of Implantation—Associated Integrin Expression but Not Uteroglobin by Steroid Hormones in an Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3,7,563-8.
84. Somkuti, S.C., *J Clin Endo Metab.*, p. 2192.
85. Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., *et al.*, 'Integrins as Markers of Uterine Receptivity in Women with Primary Unexplained Infertility', *Fert Steril* (1995); 63(3), 535^2.
86. Somkuti, *Fert Steril.*, (1996), 488.
87. Yoshimura, Y., *op. cit.*, p. 18.
88. Widra, *op. cit.*, p. 566, table 1.
89. *Ibid.*, p. 563.
90. Castelbaum, A.J., Ying, L., *et al.*, 'Characterization of Integrin Expression in a Well-differentiated Endometrial Adenocarcinoma Cell Line (Ishikawa)', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(1), 136-42.
91. Somkuti, *J Clin Endo Metab.* (1997), 2192.
92. *Loc. cit.*
93. Castelbaum, *op. cit.*, p. 140.
94. Giudice, L.N., Mark, S.P., Irwin, J.C., 'Paracrine Actions of Insulin-like Growth Factors and IGF Binding Protein-1 in Non-pregnant Human Endometrium and at the Decidual-trophoblast Interface', *J Reprod Immunol.* (1998); 39,133-48.
95. Giudice, p. 135.
96. Han, V.K., 'The Ontogeny of Growth Hormone, Insulin-like Growth Factors and Sex Steroids: Molecular Aspects', *Horm Res.* (1996); 45, 1-2, 61-6.
97. Han, V.K., Bassett, N., *et al.*, 'The Expression of Insulin-like Growth Factor and IGF-binding Protein Genes in the Human Placenta and Membranes: Evidence for IGF-IGFBP Interactions at the Feto-maternal Interface', *J Clin Endocrinol Metab.* (1996); 81, 7,2680-93.
98. Suikkari, A.M. *et al.*, 'Oral Contraceptives Increase Insulin-like Growth Factor Binding protein-1 (IGFBP-1) Concentration in Women with Polycystic Ovarian Disease', *Fert Steril.* (1991); 55,5,895-9.
99. Westwood, M., Gibson, J.M., *et al.*, 'Modification of Plasma Insu-, lingo-growth Factors and Binding Proteins during Oral Contraceptive Use and the Normal Menstrual Cycle', *Am J Obstet Gynecol.* (1999); 180, 530-6.
100. Westwood, p. 533.
101. Giudice, p. 134.
102. Giudice, p. 138.
103. Giudice, p. 142.
104. Giudice, p. 141.
105. Widra, *op. cit.*, p. 563.
106. Simon, C., Valbuena, D., *et al.*, 'Interleukin-1 Receptor Antagonist Prevents Embryonic Implantation by a Direct Effect on the Endometrial Epithelium', *Fert Steril.* (1998); 70(5), 896-906.
107. Cohen, S.A., 'Objections, Confusion Among Pharmacists Threaten Access to Emergency Contraception', *The Guttmacher Report on Public Health.* (June 1999), 1-3.

John Wilks, B.Pharm MPS MACPP, аптекарь в Baulkham Hills. Австралия.