

# Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания

М.И.Ярмолинская<sup>✉1,2</sup>, М.А.Петросян<sup>1</sup>, М.С.Флорова<sup>1</sup>, А.С.Молотков<sup>1,3</sup>, А.С.Денисова<sup>1</sup>, Е.В.Суслова<sup>1</sup>, С.Ш.Тхазаплизева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 99034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

✉m.yarmolinskaya@gmail.com

**Актуальность.** Хронический, прогрессирующий, рецидивирующий характер эндометриоза делает крайне актуальным поиск новых направлений таргетной терапии генитального эндометриоза, обладающих высокой терапевтической эффективностью и минимальными побочными действиями. В настоящий момент стандартом специфической терапии эндометриоза является применение диногеста 2 мг – производного 19-нортестостерона, доказавшего свою эффективность *in vitro*, *in vivo* и в клинической практике.

**Цель:** оценить эффективность новых видов таргетной патогенетической терапии эндометриоза на модели эндометриоза у крыс по сравнению с диногестом и отсутствием лечения.

**Материалы и методы.** Эндометриоз был индуцирован на 69 крысах линии Wistar путем аутотрансплантации маточных фрагментов на внутреннюю поверхность брюшной стенки. Через 14 дней была произведена оценка сформировавшихся гетеротопий путем лапароскопии и рандомизация крыс в одну из 6 основных групп (диногест, летрозол, каберголин, метформин, витамин D, мелатонин) или группу контроля. Все препараты применялись ежедневно перорально в течение 3 нед, после чего были произведены вскрытие и повторная оценка размеров эндометриодных имплантатов.

**Результаты.** Наиболее выраженное уменьшение размеров эндометриодных имплантатов наблюдалось в группе животных, получавших диногест (полная резорбция – 48%, регресс – 48%, без динамики – 4%) и летрозол (полная резорбция – 44%, регресс – 56%), без статистически значимой разницы между группами, в остальных группах, получавших терапию, было продемонстрировано достоверное уменьшение размеров эндометриодных имплантатов по сравнению с контрольной группой, без статистически значимой разницы между группами.

**Выводы.** Представленное исследование подтверждает отсутствие в настоящий момент пероральных препаратов для лечения эндометриоза, сопоставимых по эффективности и безопасности с диногестом. Необходимо дальнейшее изучение различных схем применения агонистов дофамина, бигуанидов, витамина D, мелатонина в качестве дополнения к классической гормонотерапии эндометриоза или в качестве монотерапии у пациенток с наличием противопоказаний к стандартной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** эндометриоз, экспериментальная модель, диногест, летрозол, каберголин, метформин, мелатонин, витамин D.

**Для цитирования:** Ярмолинская М.И., Петросян М.А., Флорова М.С. и др. Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания. Гинекология. 2018; 20 (5): 46–51. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.5.46-51

## Classical Article

## Comparative assessment of effectiveness of new drugs for targeted therapy of endometriosis by experimental model

M.I.Yarmoliskaya<sup>✉1,2</sup>, M.A.Petrosyan<sup>1</sup>, M.S.Florova<sup>1</sup>, A.S.Molotkov<sup>1,3</sup>, A.S.Denisova<sup>1</sup>, E.V.Suslova<sup>1</sup>, S.Sh.Tkhazaplizheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Mendeleevskaia liniia, d. 3;

<sup>2</sup>I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

✉m.yarmolinskaya@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** The chronic, progressive, recurrent nature of the endometriosis results new avenues of targeted therapy for genital endometriosis with high therapeutic efficacy and minimal side effects must be explored. Nowadays, the standard of prolonged specific therapy for endometriosis is the dienogest 2 mg daily, which has already been proven to be effective *in vitro*, *in vivo* and in clinical practice.

**Purpose:** to evaluate the effectiveness of new types of targeted pathogenetic therapy for endometriosis on the model of endometriosis in rats compared to dienogest and without treatment.

**Materials and methods.** Endometriosis was induced on 69 Wistar rats by autotransplantation of uterine fragments onto the inner surface of the abdominal wall. After 14 days, the heterotopies had been measured by laparoscopy and then rats were randomized of into one of 6 experimental groups (dienogest, letrozole, cabergoline, metformin, vitamin D, melatonin) or a control group. All drugs were administered daily orally for three weeks, after which an autopsy and re-measuring of the size of endometrial implants were performed.

**Results.** The most pronounced decrease in the size of endometrial implants was observed in the group of animals treated with dienogest (complete resorption – 48%, regression – 48%, without dynamics – 4%) and letrozole (complete resorption – 44%, regression – 56%) without the statistically significant difference between groups. In other groups, a significant decrease in the size of endometrial implants was demonstrated compared with the control, without a statistically significant difference between the groups.

**Findings.** The presented study confirms the absence at the present time of oral drugs for the treatment of endometriosis, comparable in efficacy and safety with dienogest. Further research are needed to evaluate the different combinations of dopamine agonists, biguanides, vitamin D, melatonin as the supplement to the classic hormone-modulating therapy for endometriosis or as monotherapy in patients with contraindications to standard hormone therapy.

**Key words:** endometriosis, experimental model, dienogest, letrozole, cabergoline, metformin, melatonin, vitamin D.

**For citation:** Yarmoliskaya M.I., Petrosyan M.A., Florova M.S. et al. Comparative assessment of effectiveness of new drugs for targeted therapy of endometriosis by experimental model. Gynecology. 2018; 20 (5): 46–51. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.5.46-51

## Введение

Эндометриоз – хроническое заболевание, которое встречается примерно у 10–15% женщин репродуктивного возраста. Этиология процесса до конца не выяснена и, вероятно, многофакторна [1, 2]. Эктопически расположенный эндометрий в большинстве случаев продолжает реагировать на изменения уровней стероидных гормонов, проходя через стадии пролиферации, дифференцировки и кровотечения. Симптомы эндометриоза включают дисменорею, диспареунию, тазовую боль, нарушения менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности. Это может приводить к значительному ухудшению качества жизни и сопровождаться различными психологическими и даже психическими изменениями (биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, психотизм и депрессия) [3]. Несмотря на совершенствующиеся методы диагностики заболевания, согласно данным, опубликованным в 2017 г., средняя задержка с постановкой диагноза составляет 8,6 года [4]. О какой высокой эффективности лечения хронического, прогрессирующего заболевания можно говорить, если период его существования без предшествующего лечения столь длительный?

На протяжении долгого времени считалось, что хирургическое лечение является наилучшим подходом, так как позволяет элиминировать патологические очаги и эффективно устраняет симптомы заболевания [5, 6]. К сожалению, публикации последних лет подчеркивают высокую частоту рецидивов после операции и возможные осложнения, связанные с обширным хирургическим вмешательством, особенно в отношении снижения овариального резерва [7–11]. В отличие от онкологического принципа радикального удаления поражений, который исторически применялся к эндометриозу, современное лечение основывается на сохранении качества жизни и репродуктивных возможностей женщины путем применения гормональных препаратов с благоприятным профилем переносимости [12]. В настоящее время основной целью современной терапии наружного генитального эндометриоза (НГЭ) является не только подавление уровня эстрогенов, синтезируемых яичниками, но и патогенетическое влияние на сам очаг эндометриоза (подавление локальной выработки эстрогенов, преодоление «прогестеронорезистентности», антипролиферативный и антиангиогенный эффекты, повышение апоптоза).

Тем не менее наличие побочных эффектов применяемых в настоящее время медикаментозных препаратов в отношении минеральной плотности костной ткани, выраженных нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, вызванных выраженной гипоэстрогемией, изменения липидного профиля, гепатотоксичности, нерегулярных кровотечений, увеличения массы тела, подчеркивают необходимость поиска новых методов лечения эндометриоза, совмещающих эффективную терапию с минимальными побочными явлениями.

В качестве эталона сравнения для оценки эффективности новых направлений медикаментозной терапии эндометриоза нами был выбран диеногест, который в настоящее время считается «специфической терапией заболевания» и доказал свою высокую эффективность как в экспериментальных исследованиях, так и в рутинной практике. Эффективность диеногеста на экспериментальной модели была впервые продемонстрирована в 1998 г. [13].

Диеногест является уникальным прогестином, который сочетает фармакологические свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона и демонстрирует высокую специфичность и силу связи с рецепторами прогестерона, низкую аффинность к рецепторам андрогена [14]. Таким образом, диеногест проявляет сильную прогестагенную активность в эндометрии без значимой эстрогенной или глюкокортикоидной активности *in vivo* [15–17] и в отличие от других производных 19-нортестостерона обладает прямой антиандрогенной активностью.

Применение диеногеста в дозировке 2 мг в день подавляет овуляцию. Концентрация эстрогенов снижается до уровня, соответствующего началу фолликулярной фазы менструального цикла, что подавляет прогрессирование эндометриоза, однако не оказывает значительного влияния

на минеральную плотность костной ткани [18, 19]. Кроме того, диеногест обладает противовоспалительной и антиангиогенной активностью [20–22], эффективно подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) и, следовательно, уменьшает «инвазивную способность» эндометриоза [23], влияя на снижение уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ), подавляет экспрессию фактора роста нервов в очаге эндометриоза, способствуя уменьшению болевого синдрома [19], уменьшает ароматазную активность. *Уникальность механизма действия диеногеста при эндометриозе подчеркивает исследование, продемонстрировавшее прямой ингибирующий эффект препарата на пролиферацию эндометрий-подобной ткани вне зависимости от прогестагенных эффектов через рецепторы прогестерона* [24]. В экспериментальном исследовании антипролиферативный и противовоспалительный эффекты диеногеста сохранялись даже при применении блокатора прогестероновых рецепторов [24]. Представленные данные объясняют эффективность действия препарата при лечении «прогестеронорезистентного заболевания».

Высокая эффективность диеногеста в клинической практике подтверждается многочисленными исследованиями в разных странах [25–30].

Согласно данным ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», 937 больных НГЭ получили 6-месячный курс терапии диеногестом 2 мг, 572 пациентки в дальнейшем продолжили данный вид лечения (продолжительность терапии в среднем составила 29,5 $\pm$ 8,2 мес). На фоне применения диеногеста отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии – в 2 раза, тазовой боли – в 2,5 раза, дизурии – в 3 раза, дисхезии – в 3,4 раза. После терапии диеногестом 2 мг беременность наступила у 33,8% женщин, страдающих бесплодием, из них у 41,5% – в естественном цикле, у 58,5% – в результате проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения. Важно отметить, что сниженный овариальный резерв до начала лечения наблюдался у 59,2% женщин. Частота рецидивов заболевания в группе пациенток, получавших диеногест 2 мг, оказалась невысокой (11,9%) по сравнению с другими видами гормональной терапии [31].

В качестве новых возможностей таргетной терапии эндометриоза нами были рассмотрены ингибиторы ароматазы, агонисты дофамина, бигуаниды, витамин D и мелатонин.

**Ингибиторы ароматазы.** В многочисленных исследованиях было продемонстрировано повышение ароматазной активности в эндометриоидных гетеротопиях, которое приводит к увеличению локального синтеза эстрогенов [32, 33]. Кроме того, ароматаза катализирует внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани и коже [34]. Таким образом, благодаря повышенной экспрессии ароматазы, эндометриоидная гетеротопия способна продуцировать эстрогены. Летрозол относится к нестероидным ингибиторам ароматазы III поколения и является сильнодействующим и специфическим супрессором локального и системного производства эстрогенов [35]. Клинические исследования этой группы препаратов для лечения агрессивного рефрактерного эндометриоза впервые были проведены в 1998 г. у женщин в постменопаузе, терапия привела к достоверному уменьшению размеров имплантатов и снижению выраженности эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [36]. Эти данные были подтверждены результатами лечения 75 пациенток репродуктивного возраста в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта». На фоне терапии ингибиторами ароматазы в сочетании с прогестагенами в течение 6 мес болевой синдром отсутствовал у 97,3% пациенток. После окончания лечения ингибиторами ароматазы у 30,8% пациенток с бесплодием, распространенным НГЭ и неоднократными курсами неэффективной гормональной терапии в анамнезе наступила беременность [37].

**Агонисты дофамина.** Механизмы, с помощью которых агонисты дофамина ингибируют действие васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и ангиогенез, до конца не выяснены. Рассматриваются две гипотезы: опосредованное воздействие через дофаминергические рецепторы 2-го типа, что приводит к

ингибированию фосфорилирования VEGFR-2 и последующей внутриклеточной сигнализации (присутствие данных рецепторов в эутопическом и эктопическом эндометрии подтверждено), или прямое ингибирование экспрессии VEGF и VEGFR-2 [38]. Также были проведены исследования на экспериментальной модели с применением каберголина или хинаголида у мышей с индуцированным перитонеальным эндометриозом [39]. Использование агонистов дофамина было связано со статистически значимым снижением числа активных эндометриоидных очагов и увеличением некротических областей. Сниженный неангиогенез и экспрессия VEGF и VEGFR-2, сверхэкспрессия антиангиогенного ангиопоэтина 1-го типа и пониженное фосфорилирование тирозина VEGFR-2 951 свидетельствуют о поливалентном воздействии агонистов дофамина на ангиогенез [38, 39]. Также было проведено пилотное исследование по применению агонистов дофамина у 10 пациенток с тяжелым эндометриозом и диагностированной гиперпролактинемией (пролактин более 30 нг/мл) [40]. Во время первой лапароскопии были зарегистрированы местоположение и размер изолированных повреждений, после чего начата пероральная терапия хинаголидом. При завершении лечения выполнена повторная лапароскопия. Уменьшение площади поражений в среднем составило 69,5%. У 2 из 9 пациенток все эндометриоидные очаги исчезли. Гистологический анализ показал регрессию тканей в эндометриоидных гетеротопиях. Отмечено снижение экспрессии VEGF в очагах эндометриоза, а также плотности VEGFR-2.

**Бигуаниды.** Метформин – инсулиносенситайзер из семейства бигуанидов, широко используется при лечении сахарного диабета 2-го типа и синдрома поликистозных яичников. В исследовании Y.Takemura и соавт. было зафиксировано модулирующее влияние препарата на воспалительную реакцию и производство половых стероидов [41]. В клеточной культуре стромальных клеток эндометрия при инкубировании с метформином было показано статистически значимое дозозависимое снижение продукции ИЛ-8, уровень которого достоверно повышен при эндометриозе [41]. Применение метформина приводило к снижению способности стромальных клеток превращать андростендион в эстрон (ингибирование ароматазной активности) и синтезировать ДНК (ингибирование клеточной пролиферации).

На экспериментальной модели эндометриоза на крысах было показано уменьшение размера эндометриоидных гетеротопий под воздействием метформина. Эффективность такой терапии была аналогична эффективности ингибитора ароматазы – летрозола [42]. Аналогичное исследование, проведенное B.Yilmaz и соавт., показало, что метформин значительно уменьшает размер экспериментально индуцированных эндометриоидных имплантатов у крыс путем снижения уровня VEGF и MMP-9, на фоне увеличения уровня супероксиддисмутазы и тканевого ингибитора MMP-2 [43].

**Витамин D.** Традиционно считалось, что основная роль витамина D заключается в регуляции обмена кальция и фосфора, однако накопленные в настоящее время данные о неклассических эффектах, таких как противовоспалительное, антипролиферативное, антиангиогенное и иммуномодулирующее действия, значительно меняют общее представление о препарате и открывают новые возможности для его использования. Известно, что витамин D способен значительно увеличивать клеточную адгезию, но при этом способен уменьшать инвазию и пролиферацию клеток. Также известно, что витамин D снижает синтез провоспалительных цитокинов в моноцитах, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-12. Имеются данные о взаимодействии витамина D и белков класса forkhead box O, которые являются важными факторами транскрипции и участвуют во многих клеточных процессах, начиная от клеточной смерти до подавления опухолевой активности [44]. Описанные эффекты явились основанием для изучения возможностей прогормона витамина D в терапии генитального эндометриоза. В эксперименте на крысах применение витамина D<sub>3</sub> привело к уменьшению площади эндометриоидных имплантатов на 48,8%. Гистологическое исследование показало, что в эндометриоидных гетеротопиях у крыс, получавших витамин D, отмечены фиброз и апоптоз в стромальном компоненте [45].

Рис. 1. Оценка размеров эндометриоидной гетеротопии при диагностической лапароскопии *in vivo*.

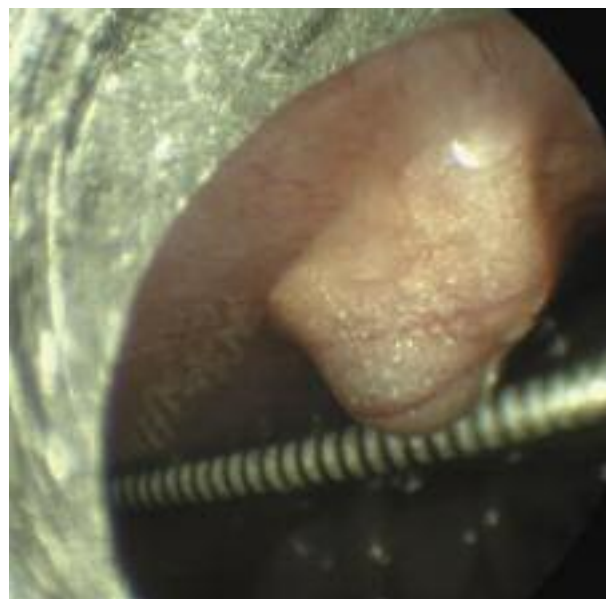


Рис. 2. Аутопсия. Резорбция эндометриоидной гетеротопии на фоне лечения диеногестом.



**Мелатонин.** Эндометриоз является заболеванием, связанным с дисбалансом окислительно-восстановительных процессов. Количество активных форм кислорода в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом повышается и защиты антиоксидантной системы организма оказывается недостаточно [46, 47]. Индол-N-ацетил-5-метокситриптамин, или мелатонин, является основным секреторным продуктом шишковидной железы млекопитающих. Мелатонин снижает чувствительность клеток передней доли к гонадотропин-рилизинг-фактору и может подавлять его секрецию, является акцептором свободных радикалов и антиоксидантом широкого спектра действия, также он влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса путем регуляции цинксвязывающих протеолитических ферментов MMP [48]. В исследованиях модели эндометриоза у крыс ежедневное применение мелатонина приводило к значительному уменьшению объема эндометриоидных поражений. Молекулярные маркеры окислительного стресса, такие

как малондиальдегид, статистически достоверно снижались, а антиоксидантная активность, измеренная супероксиддисмутазой и каталазой, статистически достоверно увеличивалась [47, 49]. При индуцировании эндометриоза у крыс с разрушенным эпифизом объем поражений был статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Введение мелатонина изменило эту картину – очаги эндометриоза достоверно уменьшались [50].

**Цель исследования:** оценить эффективность новых видов таргетной патогенетической терапии эндометриоза на модели хирургически индуцированного эндометриоза у крыс линии Wistar по сравнению с диеногестом и отсутствием лечения.

## Материалы и методы

Эксперимент был выполнен на 69 крысах линии Wistar массой 200±50 г. Все лабораторные животные были выведены в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Раполово» и содержались в регламентированных условиях вивария ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта» при соблюдении всех правил (время и порядок проведения карантина, маркировка всех особей, постоянный санитарный контроль, стандартный рацион питания, свободный доступ к воде и пище, автоматический режим освещения «день-ночь»). Уход за животными и проведение экспериментов осуществлялись согласно основным морально-этическим принципам проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных в следующих документах: «Правила лабораторной практики в РФ» (Good Laboratory Practice), утвержденные Приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23.08.2010 N708н, и «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

На этапе подготовки была проведена оценка регулярности эстрального цикла у крыс путем исследования влагалищных мазков в динамике. Формирование модели производилось в фазу эструса, аналогичную фазе менструальной реакции у женщин. В ходе операции делали срединную лапаротомию, затем ревизию брюшной полости. После выделения левого рога матки производились перевязка рога на уровне бифуркации маточных рогов и удаление левого рога и левого яичника, после этого выполнялась овариоэктомия справа. Удаленный рог матки рассекался продольно и из полужелудочного участка вырезали фрагменты 3×3 мм, которые затем подшивали справа и слева на внутреннюю поверхность передней брюшной стенки, на область бифуркации сосудов. С целью создания эстрогенного фона все крысы дважды в неделю получали масляный раствор эстрадиола внутримышечно с момента овариоэктомии до конца исследования. Контроль эффективности заместительной гормональной терапии также осуществлялся путем анализа влагалищных мазков. Через 14±2 дня после первой операции были произведены лапароскопия, осмотр и измерение сформировавшихся эндометриоидных имплантатов. Затем крысы были рандомизированы в группу лечения или группу контроля (11 крыс). Группа лечения включала 6 подгрупп: диеногест 1 мг/кг (10 крыс), летрозол 0,5 мг/кг (10 крыс), каберголин 0,1 мг/кг (9 крыс), метформин 300 мг/кг (9 крыс), витамин D<sub>3</sub> 2500 Ед/кг (11 крыс), мелатонин 1,5 мг/кг (9 крыс).

На следующий день после лапароскопии крысы начинали получать пероральную терапию в соответствии с группой рандомизации. Продолжительность введения препарата составила 21±3 дня. Все крысы выводились из эксперимента путем помещения в эксикатор с высокой концентрацией паров эфира, затем производилось вскрытие для оценки характера и размеров эндометриоидных гетеротопий. При сохранении эндометриоидной гетеротопии производились ее иссечение и фиксация в нейтральном формалине для последующего гистологического исследования. Также для гистологического исследования удалялся оставшийся рог матки.

Полученные экспериментальные данные обрабатывались в электронных таблицах Microsoft Excel с использованием статистических методов.

# Korga эндометриоз – большой вопрос

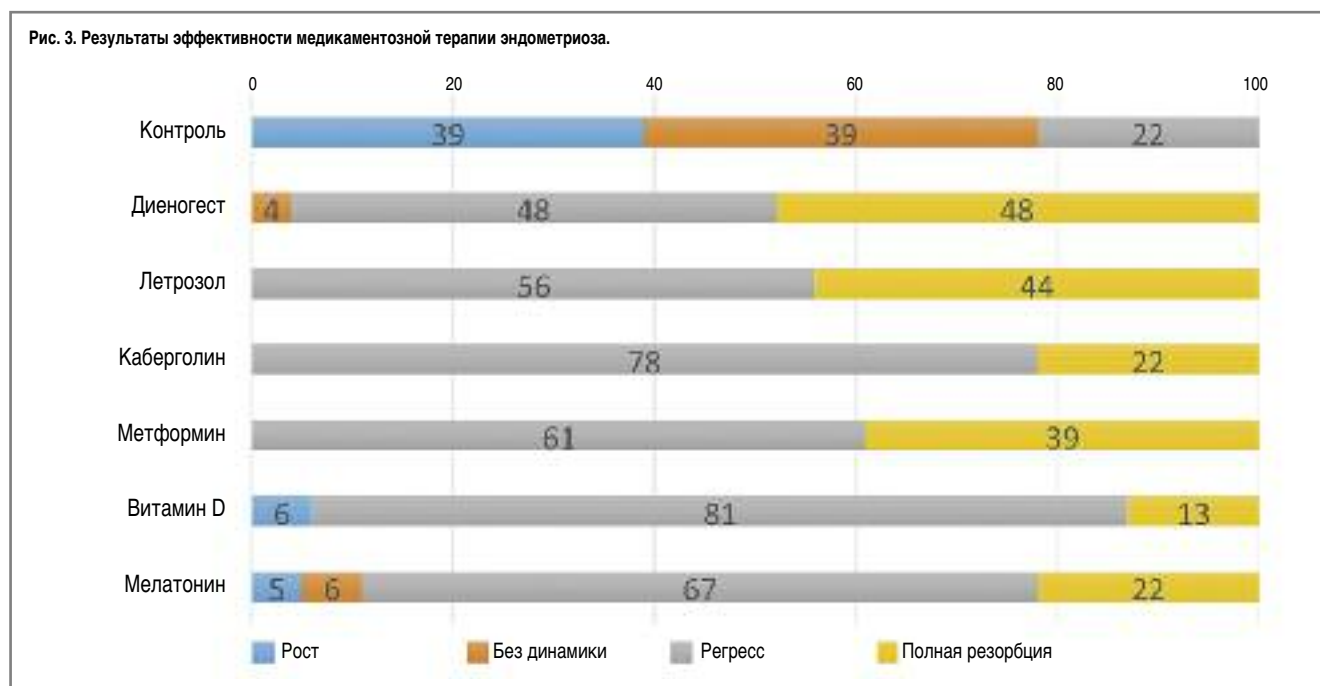
## Визанна – первая линия терапии эндометриоза<sup>1</sup>

- Сопоставимая с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона эффективность в купировании боли и сокращении очагов эндометриоза<sup>2,3</sup>
- Меньшее число серьезных побочных эффектов, связанных с гипозэстрогенией<sup>4,5</sup>
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования<sup>5</sup>

Международное непатентованное или группировочное наименование: Диеногест. Лекарственная форма: таблетки. Каждая таблетка содержит 2,000 мг диеногеста микронизированного. Показания к применению: лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбоз/фибрил, венозные тромбозы/эмболии в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежит атеросклеротическое повреждение сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми поражениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; желтушная гипертензия; беременность в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 12 лет (до наступления менархе); беременность и период грудного вскармливания. Применение с осторожностью: дислипемия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз/фибрил глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы/эмболии в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. До начала приема препарата Визанна необходимо прекратить применение гормональной контрацепции. Начало приема препарата Визанна возможно в любой день менструального цикла. Препарат принимают по одной таблетке в сутки без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от кровянистых выделений из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием из следующей упаковки, не делая перерыва в приеме препарата. Эффективность и безопасность применения препарата доказана при длительности терапии не более 15 месяцев. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах (включая увеличение молочных желез и боли в молочных железах), снижение настроения и ани. Также часто встречаются увеличение массы тела; нарушение сна (включая бессоницу); нервозность; потеря либидо; изменение настроения; мигрень; тошнота; боли в области живота (включая боли внизу живота и боли в эпигастрии); метеоризм; ощущение распирания живота; расстройство стула; алопеция; боли в спине; киста яичника (включая функциональную кисту); приливы жара; маточные кровотечения; аменорея; астеническое состояние (включая утомляемость, астению и недомогание); раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 24.08.2017. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Байер АГ, Германия. Производитель Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Ссылки: 1. JOGG, N32, V 7, 2010, Supplement | 2. T. Strowitzki et al. Human Reproduction, Vol.25, No.3, pp. 633-641, 2010 | 3. M. Cosson, D. Queheu, J. Domezeu Fertil Steril, VOL. 77, NO. 4, APRIL 2002 | 4. T. Harada, et al., Fertil Steril 2009;91:675-81 | 5. Seitz C et al., Fertility and Sterility 92 (3): S107 ABSTR P-66 (2009); 2009.





### Результаты

На этапе рандомизации средние площади поверхности эндометриозидных имплантатов были сопоставимы во всех группах. Проводилась сравнительная оценка эффективности влияния различных препаратов с контрольной группой и сопоставление между группами. Средняя площадь эндометриозидных имплантатов была достоверно ниже во всех группах, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ , критерий Фишера). Наиболее выраженное уменьшение размеров эндометриозидных имплантатов наблюдалось в группе животных, получавших диеногест – рис. 1, 2 (полная резорбция – 48%, регресс – 48%, без динамики – 4%), и группе летрозолола (полная резорбция – 44%, регресс – 56%) без статистически значимой разницы между группами.

Средняя площадь эндометриозидных очагов в группе, получавшей лечение каберголином (полная резорбция – 22%, регресс – 78%), метформином (полная резорбция – 39%, регрессия – 61%), витамином D<sub>3</sub> (полная резорбция – 13%, регрессия – 81%, рост – 6%), мелатонином (полная резорбция – 22%, регресс – 67%, рост – 5%), была значительно снижена по сравнению с группой контроля (рост отмечен в 39% случаев, регресс – в 22%, без динамики – в 39%) без статистически значимой разницы между группами (U-критерий Манна–Уитни). Полученные результаты представлены на рис. 3.

### Заключение

Результаты экспериментального исследования подтвердили эффективность стандартной терапии эндометриоза диеногестом, при этом ингибиторы ароматазы продемонстрировали сопоставимые результаты. Применение агонистов дофамина, бигуанидов, витамина D, мелатонина, не оказывающих прямого влияния на стероидогенез, но имеющих возможное влияние на различные звенья патогенеза эндометриоза, также показало положительный терапевтический эффект по сравнению с контрольной группой, но менее выраженный, чем в группах диеногеста и летрозолола.

Полученные данные подтверждают отсутствие в настоящий момент пероральных препаратов для лечения эндометриоза, сопоставимых по эффективности и безопасности с диеногестом. Ингибиторы ароматазы демонстрируют аналогичный эффект на резорбцию и регресс эндометриозидных имплантатов, однако наличие значимых побочных эффектов, финансовый и юридический аспекты не позволяют в настоящее время рекомендовать данную группу препаратов в качестве 1-й линии терапии эндометриоза.

Необходимы дальнейшие исследования различных доз и схем применения агонистов дофамина, бигуанидов, витамина D, мелатонина в качестве дополнения к классической терапии эндометриоза для повышения ее эффективности или в качестве монотерапии у пациенток с наличием противопоказаний к стандартной гормональной терапии.

### Литература/References

1. Ярмолинская МИ, Айламазян ЭК. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб: Эко-Вектор, 2017. / Yarmolinskaya MI, Ailamazian EK. Genitalny endometrioz. Razlichnye grani problemy. SPb: Eko-Vektor, 2017. [in Russian]
2. Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG et al. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls – a pilot observational study. *Reprod Sci* 2009; 16: 559–72.
3. Dinsdale NL, Crespi BJ. Revisiting the wandering womb: Oxytocin in endometriosis and bipolar disorder. *Hormon Behav* 2017; 69: 69–83.
4. Barbieri RL. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? *OBG Manag* 2017; 29 (3): 8, 10–11.
5. Angioni S, Peiretti M, Zirone M et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without bowel involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006; 21: 1629–34.
6. Angioni S, Maricosu G, Mereu L et al. Single Port Access Laparoscopy (SPAL) for endometrioma excision. *J Endometriosis Pelvic Pain Dis* 2010; 2: 95–8.
7. Busacca M, Candiani M, ChiIntera V et al. Guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis. *Ital J Gynaecol Obstet* 2018; 30 (2): 7–15.
8. Pisanu A, Deplano D, Angioni S et al. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *WJ Gastroenterol* 2010; 16: 648–51.
9. Angioni S, Pontis V, Tinelli A et al. New trends of progestins treatment of endometriosis. *The official journal of the ISGE: Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (11): 1–5.
10. Rizzo A, Spedicato M, Mutinati M et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy: a review. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 2: 481–94.
11. Litta P, D'Agostino G, Conte L et al. Mullerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 452–4.
12. Vercellini P, Fedele L, Aimi G et al. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of current system. *Hum Reprod* 2006; 21: 2679–85.
13. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (2): 216–26.

14. Oettel M, Breitbart H, Elger W et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (1): 2–13.
15. Oettel M, Breitbart H, Elger W et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (1): 2–13.
16. Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. *Drugs Exp Clin Res* 1997; 23: 45–62.
17. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
18. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151 (2): 193–8.
19. Mita S, Shimizu Y, Sato A et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$ . *Fertility and sterility* 2014; 101 (2): 595–601.
20. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (2): 216–26.
21. Katayama H, Katayama T, Uematsu K et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod* 2010; 25 (11): 2851–8.
22. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386 (1): 33–40.
23. Mönckedieck V, Sannecke C, Hussen B et al. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol Hum Reprod* 2009; 15 (10): 633–43.
24. Okada H, Nakajima T, Yoshibura T et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *MHR: Basic Sci Reprod Med* 2001; 7 (4): 341–7.
25. Yarmolinskaya M, Makarova I, Veremiova R et al. A non-interventional study with dienogest 2 mg to assess the quality of life in patients with endometriosis (DIVA study) – 2016. SEUD, Barcelona.
26. Lee SR, Yi KW, Song JY et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci* 2018; 25 (3): 341–6.
27. Park SY, Kim SH, Chae HD et al. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin Exp Reprod Med* 2016; 43 (4): 215–20.
28. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41 (12): 1921–6.
29. Chandra A, Rho AM, Jeong K et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61 (1): 111–7.
30. Romer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298 (4): 747–53.
31. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2017; 23 (1): 70–9. / Yarmolinskaya MI, Florova MS. Vozmozhnosti terapii dienogestom 2 mg u bol'nykh naruzhnym genital'nym endometriozom. Problemy reproduktivnoy. 2017; 23 (1): 70–9. [in Russian]
32. Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endo Rel Cancer* 1999; 6: 293–301.
33. Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Полякова В.О. и др. Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружного генитального эндометриоза. Молекулярная медицина. 2012; 4: 41–4. / Molotkov AS, Yarmolinskaya MI, Poliakov V.O. i dr. Znachenie ekspressii aromatazy v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometrioz. Molekuliarnaya meditsina. 2012; 4: 41–4. [in Russian]
34. Meinhardt U, Mullis PE. The essential role of the aromatase/p450arom. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 277–84.
35. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881–94.
36. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69: 709–13.
37. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф. и др. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. 2014; 1 (1): 36–40. / Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Bezhenar' VF. i dr. Effektivnost' ingibitorov aromatazy v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioz. Arkhiv akusherstva i ginekologii im. VF.Snegireva. 2014; 1 (1): 36–40. [in Russian]
38. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I et al. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 1025–35.
39. Delgado RF, Gomez R, Herrero H et al. The effects of ergot and non-ergot derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction* 2011; 142: 745–55.
40. Gomez R, Abad A, Delgado F et al. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2011; 95: 882–8.
41. Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1 $\beta$ -induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3213–8.
42. Oner G, Ozcelik B, Ozgun M et al. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum Reprod* 2010; 25 (4): 932–7.
43. Yilmaz B, Sucak A, Kilic S et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (4): 368.
44. An BS, Tavera-Mendoza LE, Dimitrov V et al. Stimulation of Sirt1-regulated FoxO protein function by the ligand-bound vitamin D receptor. *Molecular Cell Biol* 2010; 30 (20): 4890–900.
45. Yildirim B, Guler T, Akbulut M et al. 1- $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Regresses Endometriotic Implants in Rats by Inhibiting Neovascularization and Altering Regulation of Matrix Metalloproteinase. *Postgrad Med* 2014; 126 (1): 104–10.
46. Guney M, Oral B, Karaban N et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008; 89: 934–42.
47. Yildirim G, Attar R, Ozkan F et al. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertil Steril* 2010; 93: 1787–92.
48. Paul S, Sbarma AV, Mabapatra PD et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res* 2008; 44: 439–49.
49. Guney M, Oral B, Karaban N et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008; 89: 934–42.
50. Koc O, Gunduz B, Topcuoglu A et al. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 72–6.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ярмолинская Мария Игоревна** – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта», рук. Центра диагностики и лечения эндометриоза; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

**Петросян Мария Анатольевна** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. группы фармакологии ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: mariya@labpharm.spb.ru

**Флорова Маргарита Сергеевна** – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: fm.sergeevna@gmail.com

**Молотков Арсений Сергеевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта»; доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: arseny.molotkov@gmail.com

**Денисова Александра Сергеевна** – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: al.ser.denisova@gmail.com

**Суслова Елена Владимировна** – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: new2005job@yandex.ru

**Тхазаплижева Сaimат Шауаловна** – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: saim86@yandex.ru