

# Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

М.И. Ярмолинская<sup>✉1,2</sup>, А.К. Беганова<sup>1</sup>, А.С. Ревенко<sup>1</sup>

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

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

## Аннотация

Тазовая боль является одним из наиболее часто встречающихся и значимых клинических симптомов эндометриоза. Многогранность патогенеза и парадоксальность эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, хронизация и централизация боли, выраженное снижение качества жизни больных, отсутствие «идеального», не имеющего ограничений и эффективного для всех пациенток лекарственного средства, а также прогрессирующий и рецидивирующий характер заболевания – факторы, определяющие необходимость поиска новых, дополнительных, терапевтических возможностей. На основании литературных данных, представленных в электронных базах PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, рассмотрены механизмы формирования боли при эндометриозе, а также возможности патогенетического влияния транс-ресвератрола и индол-3-карбинола на различные аспекты эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома. Описанные фармакологические свойства соединений позволяют предположить, что сочетанное применение транс-ресвератрола и индол-3-карбинола является патогенетически обоснованным и многообещающим направлением лечения многогранного эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, эндометриоз-ассоциированный болевой синдром, ресвератрол, транс-ресвератрол, индол-3-карбинол

**Для цитирования:** Ярмолинская М.И., Беганова А.К., Ревенко А.С. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром и новые возможности терапии. Гинекология. 2022;24(6):444–450. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201975

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

## Endometriosis-associated pain and new therapeutic options: A review

Maria I. Yarmolinskaya<sup>✉1,2</sup>, Aleksandra K. Beganova<sup>1</sup>, Anastasia S. Revenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Pelvic pain is one of the most common and significant clinical symptoms of endometriosis. The complex pathogenesis and paradoxical nature of endometriosis-associated pain, its chronicity and centralization, a marked decrease in the quality of life of patients, the lack of an "ideal" and effective remedy with no limitation for all patients, as well as the progressive and recurrent nature of the disease are factors that determine the need for novel, additional therapeutic options. The pain mechanisms in endometriosis and the potential pathogenetic effects of trans-resveratrol and indole-3-carbinol on various aspects of endometriosis-associated pain are addressed based on the literature sources presented in electronic databases PubMed, CyberLeninka, and Google Scholar. The described pharmacological properties of the compounds suggest that the combined use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol is a pathogenetically justified and promising treatment for complex endometriosis-associated pain.

**Keywords:** external genital endometriosis, adenomyosis, endometriosis-associated pain, resveratrol, trans-resveratrol, indole-3-carbinol

**For citation:** Yarmolinskaya MI, Beganova AK, Revenko AS. Endometriosis-associated pain and new therapeutic options: A review. Gynecology. 2022;24(6):444–450. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201975

Согласно современным статистическим данным более 190 млн женщин в мире страдают эндометриозом [1], при этом распространенность заболевания неуклонно растет. Болевой синдром является наиболее частым и достаточно специфичным симптомом эндометриоза и мо-

жет проявляться в виде дисменореи, диспареунии, дизурии, дисхезии, и при отсутствии своевременной коррекции формируется хроническая тазовая боль (ХТБ) с последующей центральной сенситизацией. ХТБ – это боль в области нижних отделов живота и поясницы длительностью более 6 мес.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. Центра «Диагностики и лечения эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Беганова Александра Камильевна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: alexandra.beganova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4705-7990

Ревенко Анастасия Сергеевна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: revenko\_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3460-828X

<sup>✉</sup>Maria I. Yarmolinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Aleksandra K. Beganova – Res. Assist., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: alexandra.beganova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4705-7990

Anastasia S. Revenko – Res. Assist., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: revenko\_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3460-828X

Известно, что 90% пациенток с эндометриозом предъявляют жалобы на дисменорею, у 76% отмечена диспареуния, у 77% больных – ХТБ, у 66% наблюдается дисхезия и у 15% – гематохезия [2]. Любое проявление болевого синдрома является фактором, значительно снижающим качество жизни женщины, в связи с этим лечение эндометриоза становится не только медицинской, но и социальной проблемой, требующей решения. Особенностью болевого синдрома при эндометриозе является отсутствие корреляции между распространенностью самого патологического процесса и выраженностью боли. Также проведены исследования, которые демонстрируют, что локализация болевого симптома не соответствовала месту расположения самих эндометриоидных очагов, обнаруженных в ходе оперативного вмешательства [3]. Патогенез боли при эндометриозе остается не до конца изученным. Исследователи выделяют периферический и центральный механизмы возникновения болевого синдрома [4]. Периферические механизмы его возникновения многочисленны и являются следствием взаимодействия эндометриоидных очагов, иммунной системы и периферических нервов. В патогенезе возникновения боли на первом месте стоит образование болевого стимула. В составе перитонеальной жидкости (ПЖ) больных наружным генитальным эндометриозом обнаружены различные аллогены (интерлейкин – ИЛ-1b, ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , васкулоэндотелиальный ростовой фактор – VEGF, моноцитарный хемотаксический протеин-1), способные повысить чувствительность периферических нервных окончаний через специфические рецепторы [5, 6]. Именно эти вещества, выделяемые эндометриоидными гетеротопиями, и являются биохимическим субстратом возникновения боли и опосредуют ноцицептивный механизм ее развития. Помимо этого в ПЖ обнаружены повышенные концентрации фактора роста нервов (NGF) и нейротрофинов, способствующих нейрогенезу. Однако зависимость клинической выраженности боли от уровня концентрации нейротрофинов и NGF в ПЖ не доказана [7]. Эстрогены, которые играют ключевую роль в патогенезе эндометриоза, могут напрямую стимулировать выработку NGF, VEGF и мозгового нейротрофического фактора (BDNF), поддерживая нейроангиогенез. Наблюдается повышенная иннервация чувствительными нервными волокнами эндометриоидных гетеротопий, более того, их количество коррелирует с тяжестью тазовой боли и дисменореей [8]. В очагах эндометриоза отмечена положительная реакция на содержание в чувствительных нервных волокнах кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), что означает присутствие ноцицептивных С-волокон [9]. Как и при других хронических заболеваниях, при эндометриозе происходит нарушение регуляции периферической автономной нервной системы. В тканях, подверженных хроническому воспалению, увеличение числа чувствительных нервных волокон в патологическом очаге коррелирует с уменьшением количества симпатических нервных волокон, что вносит свой вклад в создание провоспалительной среды и формирование нейропатического компонента боли [10]. Длительная и повторяющаяся стимуляция ноцицепторов в центре воспаления приводит к снижению их активационного порога и состоянию, известному как периферическая сенситизация [11]. Активированные ноцицепторы могут самостоятельно способствовать сенситизации, секретировав такие нейропептиды, как субстанция P и CGRP, их патологическое высвобождение в периферические ткани вызывает повторную стимуляцию ноцицепторов. Эти субстанции индуцируют вазодилатацию, повышение локальной сосудистой проницаемости, активацию иммунных клеток и тем самым запускают нейрогенное воспаление. Длительная

активация ноцицепторов создает афферентный поток патологических стимулов в задние рога спинного мозга. Этот процесс в свою очередь дает начало структурным и функциональным изменениям центральной нервной системы – спинного мозга и других вышележащих структур – которые в конечном итоге приводят к центральной сенситизации и усиленному ответу на периферические стимулы [12, 13]. Клинически центральная сенситизация проявляется в виде аллодинии (болевая реакция на неболевой стимул), гипералгезии (повышенная болевая реакция на стимул) и отраженной боли (восприятие боли вне зоны болевой стимуляции).

Два аспекта центральной сенситизации особенно важны в отношении ХТБ и эндометриоза – это висцеросоматическая конвергенция и висцеросоматический рефлекс. Висцеральные афферентные волокна составляют только от 2 до 7% всех афферентных волокон, которые проходят через спинальный ганглий и синапс в спинной мозг. В результате практически все спинальные нейроны, которые получают висцеральный сигнал, также принимают и соматосенсорный сигнал от мышц и кожи. Таким образом, происходит висцеросоматическая конвергенция [14], которая маскирует точную локализацию боли и не позволяет различать поступающую сенсорную информацию. Она также является основой для отраженной боли и объясняет, почему висцеральная патология зачастую ощущается как повреждение соматических структур, иннервируемых теми же сегментами спинного мозга. Еще одно следствие центральной интеграции висцеральных импульсов – это развитие висцеросоматического рефлекса. Висцеральные ноцицепторы конвергируют с соматическими в интернейронных связях спинного мозга, которые активируют и  $\alpha$ - и  $\gamma$ -моторные нейроны, иннервирующие скелетную мускулатуру. Это слияние приводит к усиленному напряжению скелетной мускулатуры и образованию миофасциальных триггерных точек (точек спазмированных мышечных волокон, пальпация которых вызывает болезненные ощущения).

Рассматривая центральные механизмы возникновения боли при эндометриозе, следует поговорить о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, эндокринной системы стрессового ответа. Низкий базальный уровень кортизола является «маркером выгорания» всей системы ответа на стресс. Хронический воспалительный процесс, характеризующий эндометриоз, рассматривается как стрессорный фактор, который в силу своего длительного воздействия ведет к истощению антистрессорной системы и, как следствие, ослаблению выброса кортизола. Низкий ответ на стресс может обострить течение заболевания, в связи с чем исследователи предлагают подавлять активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси во избежание негативных последствий ее гиперактивации. Однако данные относительно уровня кортизола среди женщин, страдающих эндометриозом, противоречивы. Существуют исследования, которые показывают, что женщины с дисменореей имеют более низкие уровни кортизола слюны по сравнению с женщинами группы контроля, а также установлена взаимосвязь снижения концентрации кортизола как с наличием бесплодия, так и с диспареунией. Помимо этого обнаружено, что, чем ниже уровень кортизола слюны у женщин с эндометриоз-ассоциированной болью, тем дольше длительность течения болевого синдрома, что подтверждает «теорию выгорания» при данном заболевании [15].

Помимо истощения системы защиты от стресса в исследовании S. As-Sanie и соавт. 2012 г. показано наличие морфологических изменений в структурах центральной нервной системы у женщин, страдающих ХТБ, как с эндометриозом,

так и без него. Продемонстрировано уменьшение объема серого вещества в левой части таламуса, скорлупе, островке и левой поясной извилине, структурах, участвующих в системе болевого восприятия [16]. Изменения центральной нервной системы позволяют объяснить другую особенность болевого синдрома, характерного для эндометриоза, – резистентность к хирургическому лечению [17]. Как уже отмечено выше, распространенность патологического процесса может не соответствовать выраженности боли, а также локализации самих очагов, подтвержденных лапароскопически. Существуют данные о рецидиве ХТБ после хирургического лечения в 28,7% случаев, об отсутствии эффекта от хирургического лечения в 34,3% [18]. Сложности отмечаются и при назначении гормональной терапии, которая направлена на устранение и/или на снижение активности эндометриозных гетеротопий и биохимического болевого стимула. Продемонстрирована наиболее высокая эффективность в уменьшении болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), уменьшающих выраженность боли в 4 раза [19]. Однако данная группа препаратов согласно гайдлайну Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) «Эндометриоз» 2022 г. относится ко 2-й линии терапии, так как имеет многочисленные побочные эффекты и ограничение в длительности применения [20]. Рецидив болевого синдрома возникает в среднем через 18 мес после окончания курса лечения аГнРГ. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов «Эндометриоз» 2020 г. [21] и рекомендациями ESHRE 2022 г., в качестве 1-й линии терапии предписано применение гестагенов в непрерывном режиме. «Золотым стандартом» лечения эндометриоза и ассоциированной с ним ХТБ принято считать диеногест по 2 мг/сут, который демонстрирует высокую эффективность [22]. Помимо пероральных форм прогестагенов левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) и этоноргестрел-содержащий подкожный имплант также нашли свое применение в терапии эндометриоз-ассоциированной боли. По данным зарубежных авторов, ЛНГ-ВМС по своей эффективности не уступает аГнРГ, а в некоторых исследованиях даже превосходит эту группу препаратов [23]. Использование подкожного импланта или ЛНГ-ВМС значительно уменьшает выраженность эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома в течение двухлетнего применения [24]. По данным Кокрановского обзора, аГнРГ также демонстрируют свою эффективность в терапии болевого синдрома при эндометриозе. Однако на сегодняшний день нет убедительных данных о рекомендуемой схеме их применения [20]. Ингибиторы ароматазы, летрозол и анастрозол, показали свою эффективность в лечении боли при эндометриозе в сочетании с прогестагенами, аГнРГ или комбинированными контрацептивами. Перечисленные комбинации препаратов рекомендуют назначать для устранения боли при эндометриозе, резистентной к другим методам терапии [20].

Продолжается поиск негормональных препаратов, способных купировать болевой синдром при эндометриозе. Наиболее распространенные и доступные – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно гайдлайну ESHRE «Эндометриоз» 2022 г. доказательств использования данной группы для купирования эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома недостаточно, так как они представлены только в одном рандомизированном клиническом исследовании [20]. Однако их использование в сочетании с хирургическим лечением и/или гормональной терапией, вероятно, способно предотвратить формирование осложнений

ХТБ (периферической и центральной сенситизации), поэтому НПВП могут быть предложены для лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Помимо НПВП есть данные о применении различных нейромодуляторов (антидепрессантов, противосудорожных препаратов), которые в отличие от анальгетиков воздействуют на центральные механизмы боли. По данным исследований, эффективность этих групп препаратов не превосходит эффект плацебо, а их использование ограничивается развитием дозозависимых побочных эффектов [25]. Учитывая нейропатический характер боли, существует опыт применения психомоторных препаратов, антидепрессантов, нейромодуляторов, иглорефлексо-терапии, демонстрирующих различную эффективность.

Таким образом, необходим поиск новых направлений патогенетически обоснованной медикаментозной терапии, эффективно устраняющей различные проявления эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома и обладающей минимальными побочными эффектами. Одним из таких перспективных направлений является комбинация транс-ресвератрола и индол-3-карбинола.

### **Возможности влияния транс-ресвератрола и индол-3-карбинола на патогенетические механизмы эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома**

Ресвератрол – природный полифенол, который содержится в таких продуктах питания, как виноград, арахис, темный шоколад, красное вино [26]. Возможности терапевтического применения полифенола активно исследуются с 1992 г., когда выдвинули гипотезу о кардиопротективном эффекте соединений, содержащихся в вине, в качестве объяснения причины «французского парадокса» (обратная корреляция между сердечно-сосудистыми событиями и потреблением пищи с большим количеством насыщенных жиров) [27]. В 2011 г. K. Bruner-Tran и соавт. впервые продемонстрировали ингибирующее влияние ресвератрола на развитие эндометриоза, индуцированного путем имплантации мышечной ткани эндометрия человека [28]. Показано, что биологически активный изомер ресвератрола – транс-ресвератрол обладает плеiotропными фармакологическими эффектами, которые реализуются посредством прямого и опосредованного влияния на экспрессию генов, активацию транскрипционных факторов, образование биологически активных молекул, ферментативную активность [29].

В патогенезе эндометриоза играют важную роль хроническая эстрогензависимая воспалительная реакция, неоангиогенез, нейрогенез, оксидативный стресс, сниженный апоптоз и гиперпролиферативные процессы. Как уже отмечалось ранее, воспалительная реакция является одним из механизмов формирования болевого синдрома при эндометриозе. Ресвератрол снижает образование медиаторов воспаления – мощных аллогенных модуляторов. Биосинтез простагландинов осуществляется через циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. В ряде исследований показано, что ресвератрол регулирует активность циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) на транскрипционных и посттрансляционных уровнях. Ресвератрол блокирует активацию промотора ЦОГ-2 [30] и непосредственно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [31].

Уменьшая транскрипционную активность ядерного фактора каппа-би (NF-κB) посредством активации сиртуина 1 (SIRT1), полифенол снижает транскрипцию генов провоспалительных цитокинов *ИЛ-1*, *ИЛ-8*, фактора некроза опухоли α. Кроме того, ресвератрол ингибирует лейкотриен-А4-гидролазу, участвующую в синтезе хемоаттрактанта и активатора воспалительных реакций лейкотриена-А4 [29].

Антиноцицептивный эффект ресвератрола реализуется также путем влияния на окислительный стресс [32]. Ресвератрол увеличивает экспрессию генов факторов антиоксидантной защиты, таких как *глутатионпероксидаза*, *каталаза*, *супероксиддисмутаза*, путем модуляции активности SIRT1 и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK). Активируя фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2), ресвератрол оказывает антиоксидантное действие через активацию генов-мишеней Nrf2: *хиноноксидоредуктазы 1*, *γ-глутамилцистеинсинтетазы* и *гемоксигеназы-1* [29].

Ранее уже отмечена и объяснена парадоксальность болевого синдрома при эндометриозе, выраженность и локализация боли часто не коррелируют с распространенностью поражения и анатомической локализацией эндометриоидных гетеротопий. Однако по результатам многоцентрового исследования 2021 г. с участием более 1200 больных НГЭ установлено, что более распространенная стадия заболевания по новой классификации Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (2021 г.) ассоциирована с более высокими средними показателями выраженности дисменореи, диспареунии, дисхезии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а по классификации Американского общества репродуктивной медицины – с показателями дисменореи, диспареунии, дисхезии, а также ациклической тазовой боли. Частота встречаемости тяжелой дисменореи и дисхезии также выше при распространенных формах заболевания [33]. Необходимо отметить, что в приведенном выше исследовании М. Абрао и соавт. 2021 г., несмотря на обнаруженные взаимосвязи между клиническими симптомами и стадией заболевания, частота встречаемости тяжелой ациклической тазовой боли среди пациенток с эндометриозом различной степени распространения достоверно не различалась, что подчеркивает сложность и неоднозначность патофизиологии болевого синдрома при эндометриозе [33].

Несомненно, уменьшение размеров гетеротопий, характеризующихся локальной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, способствует снижению ноцицептивной афферентации. *In vitro* на культуре первичных стромальных клеток, а также линиях иммортализованных стромальных и эпителиальных клеток эндометриоидных гетеротопий показано, что ресвератрол индуцирует апоптоз, снижает жизнеспособность, инвазию клеток эндометриоидных гетеротопий, понижает экспрессию генов факторов ангиогенеза (*VEGF*, *ангиопоэтин-1*), модулирует экспрессию генов, ответственных за деградацию внеклеточного матрикса (понижает экспрессию матриксной металлопротеиназы-2, увеличивает экспрессию ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 – *ТМР-1*) [34]. В культуре клеток эндометрия пациенток с НГЭ ресвератрол повышает экспрессию проапоптотических генов, таких как *P53*, *BAX*, *Bcl2*, *каспаза-3* [35]. В нескольких исследованиях *in vivo* на моделях экспериментально индуцированного эндометриоза у крыс и мышей продемонстрировано уменьшение размеров эндометриоидных имплантатов при лечении ресвератролом. В клинических исследованиях применение ресвератрола сопровождалось снижением у больных эндометриозом уровня экспрессии генов *матриксной металлопротеиназы-2* и *9*, *VEGF* и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в субэпителиальном эндометрии [36].

Как сообщалось ранее, в результате воздействия медиаторов воспаления на периферические окончания ноцицепторов развивается периферическая сенситизация, которая проявляется снижением порога чувствительности и увеличением возбудимости периферических окончаний нервов. Повышению чувствительности способствует увеличенное

количество белка в нервном окончании вследствие усиленной трансляции [37]. Показано, что, активируя AMPK, ресвератрол подавляет трансляцию белков в сенсорных нейронах. В эксперименте *in vivo* установлено, что ресвератрол способствует регрессу аллодинии и предотвращает развитие стойкой ноцицептивной сенситизации [38].

Одним из патогенетических вариантов болевого синдрома при эндометриозе является невропатическая боль, связанная с патологическими изменениями в нервной системе. Отмечено, что интенсивность болевого синдрома у пациенток с эндометриозом коррелирует с нейрональной гипертрофией [39]. При этом наблюдается синхронизация между нейро- и ангиогенезом [40]. Отмечено, что ресвератрол подавляет экспрессию VEGF [41]. Установлено, что VEGF проявляет себя как нейротрофический фактор и стимулирует не только ангиогенез, но и рост аксонов. При этом активация рецептора к VEGF (VEGFR1) приводит к повышению выживаемости нервных клеток и стимулирует рост аксонов [40]. В экспериментальной модели компрессионной нейропатии седалищного нерва ресвератрол способствовал уменьшению симптомов невропатической боли через активацию SIRT-1 [42]. В другом экспериментальном исследовании продемонстрировано, что ресвератрол облегчает невропатическую боль за счет подавления экспрессии триггерного рецептора, экспрессируемого на миелиоидных клетках 2 (TREM-2), участвующего в формировании нейровоспаления [43]. Также предполагается, что ресвератрол участвует в модуляции боли на центральном уровне через опиоидную антиноцицептивную систему [44].

D. Mendes da Silva и соавт. (2017 г.) провели рандомизированное клиническое исследование с использованием монофазных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в сочетании с ресвератролом или плацебо. Статистически значимых различий между показателями интенсивности боли не обнаружено [45].

Однако в исследовании Н. Маia и соавт. 2012 г. получены противоположные данные. Сочетанное применение ресвератрола в дозе 30 мг ежедневно и КОК способствовало полному регрессу дисменореи и нециклической тазовой боли у 82% пациенток с наружным генитальным эндометриозом, в то время как на фоне монотерапии КОК не достигнут столь значимый терапевтический эффект в отношении болевого синдрома [46].

Индол-3-карбинол – соединение растительного происхождения, обладающее антипролиферативным эффектом [47]. Установлено, что соединение подавляет пролиферацию различных линий раковых клеток, включая линии клеток рака молочной железы и рака эндометрия [48]. Антиканцерогенные эффекты индол-3-карбинола обусловлены влиянием на клеточный цикл и компоненты сигнальных путей, участвующих в выживании клеток, такие как индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), NF- $\kappa$ B, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фосфоинозитид-3-киназа, Wnt [49]. На клеточной линии рака молочной железы MCF-7 продемонстрировано, что индол-3-карбинол ингибирует ER- $\alpha$  ( $\alpha$ -рецептор эстрогена) – индуцируемую передачу сигналов [50].

На основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс показано, что применение индол-3-карбинола ведет к снижению болевой чувствительности [51].

На фоне сочетанного применения индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в течение 6 мес пациентки с аденомиозом отметили снижение показателей интенсивности болевого синдрома по ВАШ: нециклическая ХТБ уменьшилась в 2,42 раза, дисменорея – в 2,55 раза, диспареуния – в 3,41 раза [52]. По результатам исследования Л.Ю. Карахалис

и соавт. 2009 г., добавление индол-3-карбинола и эпигаллата к терапии КОК у пациенток с аденомиозом также привело к более выраженному уменьшению дисменореи, объема менструальной кровопотери и снижению частоты перименструальных мажущих кровянистых выделений [53].

### Заключение

Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*, клинических исследований, приведенных выше, показывают, что применение как транс-ресвератрола, так и индол-3-карбинола является перспективным направлением в терапии генитального эндометриоза. В то же время клинические исследования, оценивающие влияние ресвератрола или индол-3-карбинола на болевой синдром у пациенток с эндометриозом, немногочисленны.

Таким образом, сочетанное применение транс-ресвератрола и индол-3-карбинола в терапии эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома является патогенетически обоснованным и многообещающим направлением. В состав БАД Имастон (Аквион) входит 60 мг транс-ресвератрола и 200 мг индол-3-карбинола. Рекомендуемые схемы применения при болевом синдроме – по 1 таблетке 1 раз в сутки курсом от 3 до 6 мес. Однако необходимы дальнейшие исследования, обосновывающие модификацию схем и продолжительности курса терапии.

Обзор подготовлен в рамках темы ФНИ №1021062812154-3-3.2.2.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

- Rasheed HAM, Hamid P. Inflammation to infertility: panoramic view on endometriosis. *Cureus*. 2020; 12(11):e11516. DOI:10.7759/cureus.11516
- Ben-Meir LC, Soriano D, Zajicek M, et al. The Association Between Gastrointestinal Symptoms and Transvaginal Ultrasound Findings in Women Referred for Endometriosis Evaluation: A Prospective Pilot Study. *Ultraschall MED*. 2022;43(05):81-9. DOI:10.1055/a-1300-1887
- Hsu AL, Sinaii N, Segars J, et al. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2):223-30. DOI:10.1097/AOG.0b013e318223fed0
- Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:53-67. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014
- Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):270-6. DOI:10.1016/j.tips.2015.03.004
- Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:8-13. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
- Zhou J, Chern BSM, Barton-Smith P, et al. Peritoneal fluid cytokines reveal new insights of endometriosis subphenotypes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3515. DOI:10.3390/ijms21103515
- de Arellano MLB, Arnold J, Vercellino F, et al. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1123-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.10.023
- Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:590823. DOI:10.3389/fncel.2020.590823
- Tamari M, Ver Heul AM, Kim BS. Immunosenescence: neuroimmune cross talk in the skin. *Ann Rev Immunol*. 2021;39:369-93. DOI:10.1146/annurev-immunol-101719-113805
- Gao D, Gao X, Yang F, et al. Neuroimmune Crosstalk in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8158. DOI:10.3390/ijms23158158
- Li T, Mamillapalli R, Ding S, et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol Reprod*. 2018;99(2):349-59. DOI:10.1093/biolre/iy035
- Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, et al. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):88-97. DOI:10.1055/s-0036-1597123
- Cao B, Scherrer G, Chen L. Spinal cord retinoic acid receptor signaling gates mechanical hypersensitivity in neuropathic pain. *Neuron*. 2022;S0896-6273(22):00866-2. DOI:10.1016/j.neuron.2022.09.027
- Petrelluzzi KE, Garcia MC, Petta CA, et al. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress*. 2008;11(5):390-7. DOI:10.1080/10253890701840610
- As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *PAIN*. 2012;153(5):1006-14. DOI:10.1016/j.pain.2012.01.032
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология*. 2021;23(4):314-23 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology*. 2021;23(4):314-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.201097
- Singh SS, Gude K, Perdeaux E, et al. Surgical outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. *J Obstet Gynaecol (Canada)*. 2020;42(7):881-8. DOI:10.1016/j.jogc.2019.08.004
- Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1109-25. DOI:10.1080/14656566.2018.1494154
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Ppn*. 2022;2022(2):hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Артымух Н.В., и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: <https://yadi.sk/i/yYPwxWe4uTZcWg>. Ссылка активна на 10.11.2022 [Adamian LV, Andreeva EN, Absatarova IuS, Artyumuk NV, et al. Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation, 2020. Available: <https://yadi.sk/i/yYPwxWe4uTZcWg>. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
- 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. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):70-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201723170-79
- Lan S, Ling L, Jianhong Z, et al. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res*. 2013;41(3):548-58. DOI:10.1177/0300060513479865

24. Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(2):133-40. DOI:10.1080/13625187.2020.1725461
25. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10255):909-17. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31693-7
26. Fiod Riccio BV, Fonseca-Santos B, Colerato Ferrari P, et al. Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Trans-Resveratrol: A Review. *Crit Rev Anal Chem*. 2020;50(4):339-58. DOI:10.1080/10408347.2019.1637242
27. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339(8808):1523-6. DOI:10.1016/0140-6736(92)91277-f
28. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, et al. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. *Biol Reprod*. 2011;84(1):106-12. DOI:10.1095/biolreprod.110.086744
29. Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Беганова А.К., и др. Перспективы сочетанного применения транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при эндометриозе. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:14-24 [Yarmolinskaya MI, Shalina MA, Beganova AK, Seyidova ChI. Prospects for the combined use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol in endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;4:14-24 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.4
30. Dull AM, Moga MA, Dimienescu OG, et al. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules*. 2019;24(4):667. DOI:10.3390/molecules24040667
31. Britton RG, Kovoov C, Brown K. Direct molecular targets of resveratrol: identifying key interactions to unlock complex mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1348(1):124-33. DOI:10.1111/nyas.12796
32. Singh AK, Vinayak M. Resveratrol alleviates inflammatory hyperalgesia by modulation of reactive oxygen species (ROS), antioxidant enzymes and ERK activation. *Inflamm Res*. 2017;66(10):911-21. DOI:10.1007/s00011-017-1072-0
33. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(11):1941-50.e1. DOI:10.1016/j.jmig.2021.09.709
34. Madanes D, Meresman G, Valla SA, et al. Resveratrol impairs cellular mechanisms associated with the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(6):976-90. DOI:10.1016/j.rbmo.2022.02.008
35. Khazaei MR, Rashidi Z, Chobsaz F, et al. Inhibitory effect of resveratrol on the growth and angiogenesis of human endometrial tissue in an In Vitro three-dimensional model of endometriosis. *Reprod Biol*. 2020;20(4):484-90. DOI:10.1016/j.repbio.2020.07.012
36. Gołabek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients*. 2021;13(4):1347. DOI:10.3390/nu13041347
37. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10-6 [Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain Syndrome Chronization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-2-10-16
38. Tillu DV, Melemedjian OK, Asiedu MN, et al. Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision-induced acute and chronic pain. *Mol Pain*. 2012;8:5. DOI:10.1186/1744-8069-8-5
39. Morotti M, Vincent K, Brawn J, et al. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):717-36. DOI:10.1093/humupd/dmu021
40. Бурлев В.А. Инвазия и повреждение нервных волокон при эндометриозе. *Проблемы репродукции*. 2020;26(3):53-60 [Burlev VA. Invasion and nerve fibers damage in endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):53-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202603153
41. Chen Y, Tseng SH. Review. Pro- and anti-angiogenesis effects of resveratrol. *In Vivo*. 2007;21(2):365-70.
42. Jia Q, Dong W, Zhang L, et al. Activating Sirt1 by resveratrol suppresses Nav1.7 expression in DRG through miR-182 and alleviates neuropathic pain in rats. *Channels (Austin)*. 2020;14(1):69-78. DOI:10.1080/19336950.2020.1732003
43. Wang Y, Shi Y, Huang Y, et al. Resveratrol mediates mechanical allodynia through modulating inflammatory response via the TREM2-autophagy axis in SNI rat model. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):311. DOI:10.1186/s12974-020-01991-2
44. Takeda M, Takehana S, Sekiguchi K, et al. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1702. DOI:10.3390/ijms17101702
45. Mendes da Silva D, Gross LA, Neto EPG, et al. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc*. 2017;1(4):359-69. DOI:10.1210/js.2017-00053
46. Maia H, Haddad C, Pinheiro N, et al. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Women's Health*. 2012;4:543-9. DOI:10.2147/IJWH.S36825
47. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle*. 2005;4(9):1201-15. DOI:10.4161/cc.4.9.1993
48. Katz E, Nisani S, Chamovitz DA. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-689. DOI:10.12688/f1000research
49. Karimabad MN, Mahmoodi M, Jafarzadeh A, et al. Molecular Targets, Anti-cancer Properties and Potency of Synthetic Indole-3-carbinol Derivatives. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(7):540-54. DOI:10.2174/1389557518666181116120145
50. Auburn KJ, Fan S, Rosen EM, et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. *J Nutr*. 2003;133(7 Suppl):2470S-5S. DOI:10.1093/jn/133.7.2470S
51. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Пронин С.М., и др. Изучение эффективности индол-3-карбинола на модели эндометриоза у крыс (экспериментальное исследование). *Акушерство и гинекология*. 2020;5:122-30 [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Pronin SM, et al. Investigation of the efficacy of indole-3-carbinol on a rat model of endometriosis (experimental study). *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020;5:122-30 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.5.122-30
52. Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2003;18(1):33-7 [Orazov MR, Chaika AV, Nosenko EN. Possibilities of non-hormonal pathogenetic treatment of chronic pelvic pain in women with adenomyosis. *Medical and social problems of family*. 2003;18(1):33-7 (in Russian)].
53. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Васина И.Б., и др. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология*. 2009;5:18-24 [Karakhalis LYu, Fedorovich OK, Vasina IB, et al. Influence of pathogenetically substantiated therapy for adenomyosis on its development. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2009;5:18-24 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

14.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU