

Роль гестагенов в лечении эндометриоза

© Т.А. Федотчева*, Н.Л. Шимановский

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Эндометриоз встречается у 10% женщин репродуктивного возраста и занимает третье место среди гинекологических заболеваний, являясь одной из причин бесплодия. Успех лечения эндометриоза зависит от индивидуально подобранной медикаментозной терапии на основании молекулярно-генетической характеристики эндометриальной ткани пациента. Обзор посвящен механизмам развития эндометриоза и роли гестагенов в патогенезе этого заболевания. Описаны генетические и эпигенетические механизмы развития эндометриоза, приводящие к резистентности к эндогенному прогестерону — ключевому звену патогенеза эндометриоза. Так как монотерапия гестагенами рассматривается в качестве терапии первой линии, анализируются свойства гестагенов, обуславливающие показания к их применению при эндометриозе. В частности, гестаген должен обладать высокой гестагенной активностью и антипролиферативным действием на клетки-мишени. Перспективным для клинического применения является пероральный гестаген Гестобутаноил на основе 17-ацетокси-3-бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-она (АМП-17), являющийся оригинальной отечественной разработкой. Гестагенная активность АМП-17 в тесте Клауберга—МакФейла в 102 раза выше, чем у прогестерона. АМП-17 обладает выраженным антипролиферативным действием на эстрогензависимые мишени — клетки рака молочной железы, клетки рака шейки матки и др.

Ключевые слова: эндометриоз, прогестерон, полиморфизм, рецепторы прогестерона, рецепторы эстрадиола, резистентность.

Gestagens in the treatment of endometriosis

© Tatiana A. Fedotcheva*, Nikolai L. Shimanovsky

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Endometriosis occurs in 10% of females of reproductive age and ranks third among gynecological diseases, being one of the causes of infertility. The success of endometriosis treatment depends on individually selected therapy based on molecular-genetic characterization of the patient endometrial tissue. The review addresses the mechanisms of endometriosis development and the role of gestagens in the pathogenesis of this disease. We describe the genetic and epigenetic mechanisms of endometriosis development, which lead to resistance to endogenous progesterone, a key link in the pathogenesis of endometriosis. Because gestagen monotherapy is considered as first-line treatment, we analyze the gestagen properties that underlie the indications for their use in endometriosis. In particular, gestagen should have high gestagenic activity and an antiproliferative effect on target cells. An original domestic drug, an oral gestagen Gestobutanoil based on 17 α -acetoxy-3 β -butanoyloxy-6-methyl-pregna-4,6-dien-20-one (AMP-17), is promising for clinical use. The gestagenic activity of AMP-17 in the Clauberg-McPhail test is 102-fold higher than that of progesterone. AMP-17 has a pronounced antiproliferative effect on estrogen-dependent targets, such as breast cancer cells, cervical cancer cells, etc.

Keywords: endometriosis; progesterone; polymorphism; progesterone receptors; estradiol receptors; resistance.

Эндометриоз — хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее и гормонозависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам сходной с эндометрием [1]. Эндометриоз встречается у 10% женщин репродуктивного возраста и занимает третье место среди гинекологических заболеваний [2, 3], являясь одной из причин бесплодия. Так как длительное течение эндометриоза приводит к малигнизации [4], своевременное и индивидуально подобранное медикаментозное лечение эндометриоза является чрезвычайно актуальной задачей. Согласно рекомендациям ведущих мировых гинекологических обществ, монотерапию прогестагенами (принимаемыми внутрь, вводимыми внутримышечно или подкожно) можно рассматривать в качестве терапии первой линии (уровень доказательности Ia) [5]. При этом важными характеристиками, которыми должен обладать гестаген, являются отсутствие

вирилизующего действия, высокая гестагенная активность и наличие антипролиферативной активности, что обуславливает необходимость поиска новых безопасных и эффективных аналогов прогестерона. Для персонализации терапии необходимо понимание причин возникновения и прогрессирования данного заболевания, а также различий механизмов действия препаратов с гестагенной активностью.

Этиология эндометриоза

В настоящее время доказано, что в развитии эндометриоза принимают участие как генетические, так и эпигенетические факторы (рис. 1).

К эпигенетическим механизмам относятся полиморфизм и изменение экспрессии ДНК-метилтрансфераз, к генетическим — мутации гена, кодирующего белок TP53. Существуют исследования, подтверждающие корреляцию между полиморфизмом генов системы детоксикации, генов ферментов

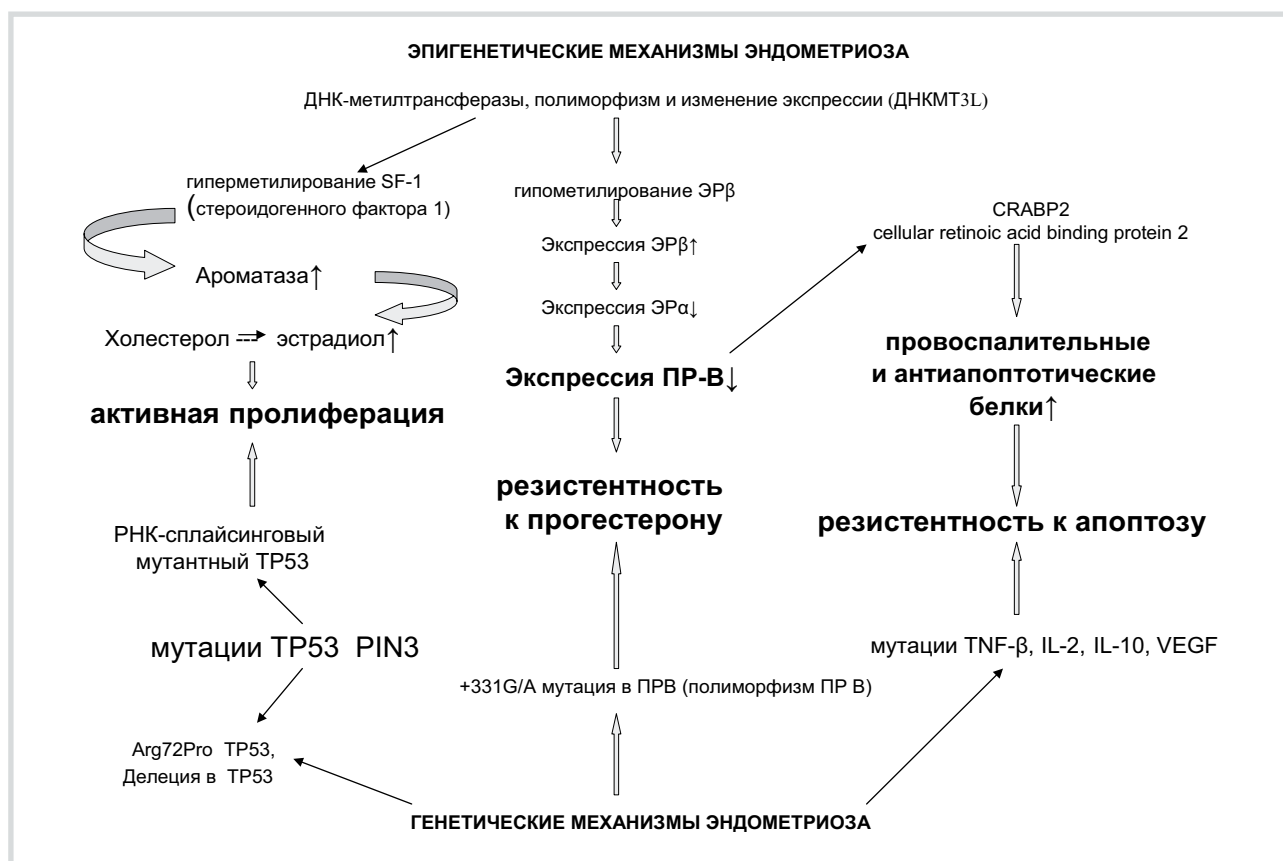


Рис. 1. Генетические и эпигенетические факторы развития эндометриоза.

метаболизма половых стероидов, генов иммунного ответа и увеличенным риском заболевания эндометриозом [6]. Так, выявление аллельных вариантов генов ферментов метаболизма глутатион-S-трансферазы *GSTM1*, N-ацетилтрансферазы *NAT-2*, ферментов семейства цитохромов P450 — *CYP17*, *CYP19* коррелирует с предрасположенностью к эндометриозу.

Доказана роль полиморфизма гена 17β-гидростероиддегидрогеназы типа 2 в риске развития и патогенезе эндометриоза [7]. Полиморфизм генов иммунного ответа также играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза, так как широкий спектр цитокинов участвует в распознавании, деструкции, а возможно, и в имплантации эктопических клеток эндометрия. Доказана корреляция полиморфизма промотора 509C/T гена трансформирующего фактора роста β1, 881 T/C полиморфизма гена рецептора ИЛ-2β и полиморфизма 627 A/C промотора гена ИЛ-10 с предрасположенностью к эндометриозу [8–10].

Важным звеном патогенеза эндометриоза является активная васкуляризация эктопических очагов эндометрия. Часто неоангиогенез активируется в результате полиморфизма гена *VEGF* [11]. Ингибиторы неоангиогенеза и блокаторы простагландино-

вых рецепторов рассматриваются в качестве дополнительной терапии эндометриоза [12].

Продукты вышеперечисленных генов регулируют ключевые процессы пролиферации и апоптоза в нормальной эндометрии, и мутации в этих генах неизбежно ведут к нарушению гомеостаза эндометрия, приводящему к активации одного или нескольких патогенетических звеньев эндометриоза. Основные из них:

- 1) полиморфизм, мутации в генах прогестероновых (ПР) и эстрогеновых (ЭР) рецепторов;
- 2) полиморфизм, мутации в генах ферментов метаболизма половых стероидов;
- 3) мутации генов иммунного ответа и неоангиогенеза — ИЛ-2, ИЛ-10, TNF-β, VEGF.

Генетические дефекты приводят также к нарушению восприимчивости эндометрия к бластоцисте и бесплодию. Снижение экспрессии молекул адгезии (интегрина, L-селектина), прецидуализация эндометрия вследствие повышенного синтеза простагландинов, дисрегуляция экспрессии генов секреторной трансформации — все это влияет на процесс имплантации и обуславливает так называемое эндометриальное бесплодие [13]. В дальнейшем увеличенная экспрессия периостина, N-кадгерина и виментина способствует миграции и инвазии кле-

ток эндометрия, активируется эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМТ). [14]. При ЭМТ эктопические очаги эндометриоза ускоренно пролиферируют, увеличение активности и экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) способствует миграции и инвазии клеток эпителия эндометрия [15].

Лечение эндометриоза сегодня и будущие перспективы

Лечение эндометриоза предусматривает удаление эндометриоидных очагов хирургическими методами. Медикаментозная терапия направлена на устранение болевого синдрома (использование нестероидных противовоспалительных средств — НПВС) и снижение уровня или активности эстрогенов (гормонотерапия), а также преодоление прогестероновой резистентности.

НПВС применяют для кратковременного устранения боли, связанной с эндометриозом, так как при эндометриозе обнаруживается гиперэкспрессия циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, вследствие чего повышенный синтез простагландинов провоцирует болевой синдром и активирует ароматазу. Активация ароматазы в свою очередь приводит к повышению концентрации эстрадиола. Таким образом, НПВС влияют как на синтез простагландинов, так и на синтез эстрадиола.

В качестве гормонотерапии рекомендованы:

— гестагены, инициирующие состояние псевдодецидуализации с последующей атрофией очагов эндометриоза;

— препараты для моделирования состояния «псевдоменопаузы» с помощью агонистов (аГнРГ) или антагонистов (антГнРГ) гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ);

— комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Механизм их действия обусловлен блокадой синтеза ГнРГ и, как следствие, подавлением циклической секреции ФСГ и ЛГ, что сопровождается ановуляцией, децидуализацией стромы и атрофией очагов эндометриоза;

— аГнРГ [16].

В большинстве международных рекомендаций к медикаментозным методам лечения первой линии относили КОК и прогестины. Лишь в случае безуспешного их применения в течение 3 мес рекомендовали средства второй линии терапии, включающей аГнРГ с «возвратной» («add-back») терапией/терапией прикрытия или левоноргестрел-выделяющую систему (Мирена). Лечение другими средствами является либо паллиативным (анальгетики, НПВП), либо сопровождается многими побочными эффектами (даназол, гестринон), либо экспериментальным [ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СЭРМ), агонисты эстрогеновых рецепторов β (ЭР- β), антиангиогенные препараты и др.] [17, 18]. Современная фармакология предусма-

тривает комплексную терапию эндометриоза с использованием противовирусных препаратов, иммуномодуляторов и гормональных препаратов [19].

Однако первой линией терапии с уровнем доказательности 1а следует считать использование гестагенов. Во-первых, гестагены оказывают центральное действие, блокируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и тем самым уменьшая секрецию эстрогенов яичниками. Во-вторых, они оказывают непосредственное влияние на эндометриоидные очаги, стимулируя дифференцировку стромальных клеток (децидуализацию) и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что, в конечном счете, приводит к его атрофии. В-третьих, гестагены активируют 17β -гидростероиддегидрогеназу типа 2 (17β -ГСД-2), преобразующую эстрадиол в менее активный эстрон. Прогестагены оказывают ингибирующее влияние на синтез простагландина E_2 (ПГЕ₂), играющего ключевую роль в патогенезе эндометриоза и способствующего повышению синтеза эстрогенов за счет модулирующего влияния на экспрессию ароматазы (рис. 2).

В настоящее время для лечения эндометриоза применяют следующие пероральные прогестагены: медроксипрогестерона ацетат (МПА, провера), мегестерола ацетат (мегейс), норэтистерона ацетат (НЭТА), дидрогестерон (дюфастон), диеногест (визанна), а также парентеральные формы прогестагенов: МПА, вводимый внутримышечно (депо-провера), и внутриматочная система с левоноргестрелом (мирена). Рекомендуются дозы большинства пероральных прогестагенов для лечения эндометриоза достаточно велики, что не отвечает современным требованиям, предъявляемым к препаратам (максимальный эффект при минимальной дозе). В наиболее низкой дозе используют диеногест (визанна, 2 мг/сут внутрь) и левоноргестрел (внутриматочно в составе системы мирена, 20 мг/сут). В табл. 1 приведены данные о современных возможностях использования прогестинов в лечении эндометриоза.

Современные подходы к лечению эндометриоза, по данным разных авторов [20], могут включать фармакологические препараты и других групп, однако уровень доказательности их эффективности значительно ниже, чем у гестагенов.

В частности, антигестагены не влияют на размеры эктопического очага, но снижают экспрессию ЦОГ-2 и уровень ПГЕ₂ [21].

Сорафениб ингибирует MAP-киназы и VEGFR [22], активирует HIF-1, но его действие неспецифическое.

Активно исследуется препарат элаголикс (пероральный антГнРГ) [23]. Однако элаголикс предназначен для терапии ассоциированной с эндометриозом тазовой боли и диспареунии. О влиянии элаголикса на пролиферацию эндометрия пока неизвестно.

Таблица 1. Применение прогестинов в лечении эндометриоза

Препарат	Доза, мг/сут
Пероральные формы:	
медроксипрогестерона ацетат*	30—100
мегестрола ацетат	30—100
медрогестон	75
дидрогестерон†	10—60
норэтистерона ацетат	10
диеногест†	2
Парентеральные формы:	
депо-МПА*	104 мг подкожно каждые 12 нед
левоноргестрел	20 мкг/сут внутриматочно в составе ВМС на 5 лет

Примечание. * — разрешен FDA для лечения эндометриоза; † — разрешен в странах Евросоюза и в России для лечения эндометриоза.

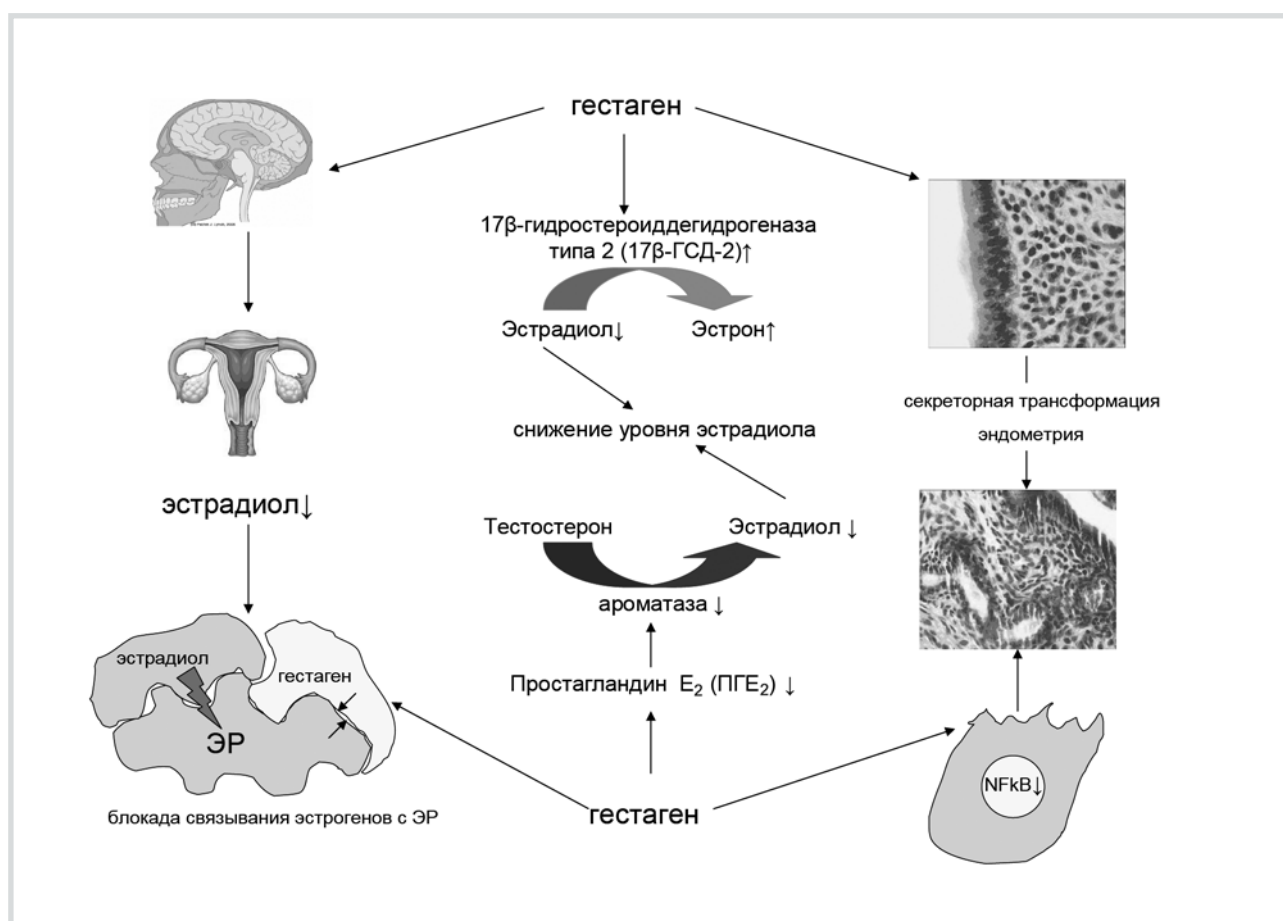


Рис. 2. Участие гестагенов в патогенезе эндометриоза.

Единственной группой препаратов, направленных на патогенетическое лечение эндометриоза, остаются гестагены.

Молекулярные механизмы действия гестагенов на эндометрий

Прогестерон и его синтетические аналоги реализуют свои биологические эффекты через ядерные и мембранные рецепторы.

Активация ПР приводит к модуляции транскрипции не менее 1800 генов [24]. Установлено более 60 конкретных генов, транскрипция которых специфически регулируется ПР.

Чем выше сродство гестагена к ПР и чем меньше его связывание с другими гормональными рецепторами, тем выше специфическая гестагенная активность и терапевтический эффект при эндометриозе. Однако характер биологической активности того

Таблица 2. Фармакологические эффекты различных гестагенов [25]

Гестаген	Эффекты				
	гестагенный	эстрогенный	антиэстрогенный	андрогенный	антиандрогенный
Прогестерон	+	–	+	+	+/-
Ципротерона ацетат	+	–	+	-	+
Дидрогестерон	+	–	+	–	–
Медроксипрогестерона ацетат	+	–	+	–	+
Норэтистерона ацетат	+	+	+	+	–
Левоноргестрел	+	+	+	+	–
Диеногест	+	–	–	–	+

или иного гестагена определяется не только его сродством к ПР, но и фармакокинетическим профилем. В табл. 2 представлены фармакологические эффекты различных гестагенов.

В лечении эндометриоза эффективны гестагены без андрогенной активности. К ним относятся ципротерона ацетат, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат и диеногест. Диеногест оказался наиболее эффективным как для профилактики, так и для лечения эндометриоза [26]. При клинических испытаниях диеногеста у больных с эндометриозом учитывалось, что он обладает не только прогестагенным, но и антипролиферативным эффектом [27].

Влияние прогестерона на пролиферацию и апоптоз в эндометрии

Эндометрий представляет собой внутреннюю выстилку полости матки, состоящую из люминального эпителия, эпителиальных желез и прилежащей стромы. Функция прогестерона в эндометрии заключается в подавлении эстрогензависимой пролиферации эпителия и последующей секреторной трансформации желез, индукции децидуализации стромальных клеток, т.е. их дифференцировки в специализированные секреторные децидуальные клетки [28]. Ядерные рецепторы прогестерона экспрессируются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия. Строма и эпителий эндометрия содержат ПР в разных пропорциях, что затрудняет выбор тактики лечения, которое должно учитывать структуру эктопического очага эндометрия. При культивировании клеток, выделенных из очагов эндометриоза, последовательные пересевы сопровождаются исчезновением эпителиальных клеток; остаются лишь мезенхимальные стромальные клетки [29]. Прогестерон, действуя через ядерные ПР стромы, паракринно регулирует экспрессию в клетках эпителия ГСД17В2, катализирующую превращение эстрадиола в эстрон. Таким образом, координированное взаимодействие между эпителиальными и стромальными клетками важно для нормальных процессов пролиферации и апоптоза, ответа на действие гормонов, в том числе — прогестерона [28].

В экспериментах показано, что делеция ядерных ПР приводит к эпителиальной гиперплазии [30]. Резистентность к прогестерону или гипоекспрессия его рецепторов также приводит к гиперплазии. Для реализации антипролиферативного действия прогестерона необходима изоформа ПР-А. Перед имплантацией содержание ядерных ПР в эпителиальных клетках снижается, а в стромальных возрастает. Причем, как показали эксперименты с нокаутными мышами, только наличие ПР-А необходимо для обеспечения функций матки, так как при делеции ПР-В биологические функции матки сохраняются.

При эндометриозе в строме эктопической ткани наблюдается повышенная выживаемость и устойчивость клеток к апоптозу. Причиной такой устойчивости является резистентность клеток к прогестерону при эндометриозе, характеризующемся чрезвычайно низким уровнем ПР-А и полным отсутствием ПР-В (см. рис. 2). Дефицит ПР в клетках стромы блокирует паракринный сигналинг транскрипционно активной ретиноевой кислоты (ta-RA), в норме продуцируемой стромой в ответ на прогестерон. Это, с одной стороны, еще больше снижает чувствительность клеток к прогестерону, поскольку снижается экспрессия ГСД17В2, превращающей эстрадиол в эстрон, а аномально высокий уровень эстрадиола повышает соотношение ЭР-β/ЭР-α. Стимуляция же экспрессии ядерных ПР осуществляется эстрогенами через ЭР-α. ЭР-β, связываясь с промотором гена ПР, блокирует индукцию гена эстрадиола в клетках стромы эндометрия [31].

С другой стороны, показано, что ПР, независимо от связывания с лигандом, являются мощными регуляторами экспрессии STRA6 — специфического рецептора ретинолсвязывающего белка крови на поверхности клеток и CRABP2 — белка, связывающего липиды. В отсутствие ПР снижается захват из крови ретинолсвязывающего белка, что приводит к устойчивости и повышенной выживаемости клеток [32].

Исследование процессов, происходящих при эндометриозе, еще раз доказывает антипролиферативную и проапоптотическую функцию ПР не только в эпителиальных, но и в стромальных клетках

эндометрия; прогестины в эндометрии выполняют антипролиферативную, противовоспалительную и проапоптотическую функцию [33].

Таким образом, основные молекулярные механизмы действия гестагенов на патогенетические звенья эндометриоза заключаются в следующем:

1) гестагены блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось синтеза эстрогенов;

2) гестагены конкурентно связываются с ЭР, оказывая антиэстрогенное действие;

3) гестагены ингибируют синтез простагландина E₂;

4) гестагены ингибируют фермент ароматазу (СУР19);

5) гестагены активируют фермент ГСД17В2;

6) гестагены прямо ингибируют внутриядерный фактор каппа В (NF-κB), играющий ключевую роль в процессах воспаления и неоангиогенеза;

7) гестагены оказывают непосредственное влияние на эндометриозные очаги, вызывая дифференцировку стромальных клеток (децидуализация) и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что в конечном счете приводит к его атрофии.

Как уже сказано, в настоящее время показания к лечению эндометриоза имеют только 3 гестагена — МПА, диеногест и дидрогестерон. Из них в России назначается только диеногест.

Анализ фармакологической активности МПА, диеногеста и дидрогестерона показал, что, помимо общих механизмов действия, отраженных на рис. 2, каждый из них имеет определенные особенности.

Так, МПА обладает высокой антипролиферативной активностью, тормозит фазу G2M митоза, ингибирует теломеразу, регулирующую репликационную активность клеток [34].

Для диеногеста характерна высокая фармакологическая активность при низкой дозе. Диеногест сочетает свойства 19-нортестостерона (мощное прогестагенное воздействие на эндометрий, относительно короткий период полувыведения, высокая биоактивность при пероральном приеме) и производных прогестерона (антиандрогенный эффект, хорошая толерантность, преимущественно локальное действие). Диеногест ингибирует овуляцию в минимальной дозе 2 мг в день, оказывает мощное прогестагенное (проапоптотическое) влияние на эндометриозные клетки, обладает антипролиферативным, противовоспалительным, антиангиогенным действием [18, 35, 36].

Кроме того, диеногест лишен седативного эффекта и положительно влияет на психоэмоциональное состояние [37]. Не менее широко применяемый в России дидрогестерон обладает высокой аффинностью к ПР [38], стимулирует синтез прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF),

который запускает механизмы иммуносупрессии во время беременности: ингибирование цитотоксичности НК-клеток, изменение пути дифференцировки Т-клеток в сторону Th2, преобладание регуляторных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10). Из всего ряда прогестагенных препаратов, применяемых во время беременности, доказанным увеличивающим продукцию PIBF действием обладает только дидрогестерон [24].

В Эндокринологическом научном центре РАМН группой В.М. Ржевникова был синтезирован новый гестаген — 17-ацетокси-3-бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он (АМП-17), предназначенный для коррекции гестагенной недостаточности. Отсутствие в структуре АМП-17 Δ⁴-3-кето-группировки, характерной не только для прогестерона, но и для тестостерона, лишает этот препарат побочного андрогенного действия [39]. Гестагенная активность АМП-17 в 102 раза выше, чем у прогестерона [38], тогда как у дидрогестерона она лишь в 1,5 раза выше, чем у прогестерона [41]. АМП-17 обладает оптимальными физико-химическими свойствами для перорального применения, выраженным антипролиферативным влиянием на эстрогензависимые клеточные мишени (клетки рака молочной железы и рака шейки матки) [42], благодаря чему является перспективным препаратом для лечения эндометриоза.

Заключение

Гестагены считаются препаратами первой линии в терапии эндометриоза. Для эффективного лечебного действия препарат должен обладать не только высокой гестагенной активностью, но и антипролиферативными свойствами. В настоящее время показания к лечению эндометриоза имеют только 3 гестагена — МПА (медроксипрогестерона ацетат), диеногест и дидрогестерон. Все они производятся за рубежом. Созданный в РФ гестаген на основе 17-ацетокси-3-бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-она (АМП-17) обладает высокой гестагенной активностью и антипролиферативным действием на эстрогензависимые клеточные мишени и пригоден для перорального применения, что служит основанием для его внедрения в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Государственного контракта №14.N08.11.0133 «Доклинические исследования лекарственного средства стероидной структуры для гормональной заместительной терапии гестагенной недостаточности».

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

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Игенбаева Е.В., Узлова Т.В., Куренков Е.Л. Эндометриоз — вопросы прежде... // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — №6. — С. 58—67. [Igenbaeva EV, Uzlova TV, Kurenkov EL. Endometrioz — voprosy prezhnije... *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2016;(6):58-67. (In Russ.)].
- Денисова В.М., Ярмолинская М.И., Полякова В.О., и др. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при наружном генитальном эндометриозе. // *Молекулярная медицина*. — 2014. — №5. — С. 29—32. [Denisova VM, Yarmolinskaya MI, Poliakova VO, et al. Osobennosti ekspressii receptorov steroidnykh hormonov pri naruzhnom genitalnom endometriozе. *Molekularnaya meditsina*. 2014;(5):29-32. (In Russ.)].
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(1):41-47. doi: 10.5812/ijem.4158
- Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М., и др. Эндометриоз и рак яичников: продолжение темы. // *Онкогинекология*. — 2015. — №2. — С. 16—24. [Jordania KI, Pajanidi UG, Sonova MN, et al. Endometrioz i rak jaichnikov. *Onkoginekologija*. 2015;(2):16-24. (In Russ.)].
- Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Москва. 2013. [Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitaciya. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniya bol'nykh*. M. 2013. (In Russ.)].
- Бруснищина В.Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз. // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2009. — №4. — С. 7—9. [Brunsitsina VYu. Geneticheskij polimorfizm i endometrioz. *Vestnik Uralskoj meditsinskoj akademicheskoy nauki*. 2009;(4):7-9. (In Russ.)].
- Hu X, Zhou Y, Feng Q, et al. Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving biosynthesis of sex steroids and their receptors: an updating meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;164(1):1-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.008
- Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, et al. Association of an A allele for interleukin-10 -627 gene promoter polymorphism with higher susceptibility to endometriosis. *J Reprod Med*. 2003;48(9):735-738.
- Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, et al. Interleukin-2 receptor beta (IL-2R beta)-627*С homozygote but not IL-12R beta 1 codon 378 or IL-18 105 polymorphism is associated with higher susceptibility to endometriosis. *Fertil Steril*. 2005;84(2):510-512. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.025
- Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, et al. Polymorphism for transforming growth factor beta 1-509 (TGF-B1-509): association with endometriosis. *Biochem Genet*. 2005;43(5-6):203-210.
- Kim SH, Choi YM, Choung SH. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2904-2908. doi: 10.1093/humrep/dei146
- Arosh JA, Lee J, Balasubramanian D, et al. Molecular and pre-clinical basis to inhibit PGE2 receptors EP2 and EP4 as a novel nonsteroidal therapy for endometriosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(31):9716-9721. doi: 10.1073/pnas.1507931112
- Xu X, Zheng Q, Zhang Z, et al. Periostin enhances migration, invasion, and adhesion of human endometrial stromal cells through Integrin-linked kinase 1/Akt signaling pathway. *Reprod Sci*. 2015;22(9):1098-1106. doi: 10.1177/1933719115572481
- Zheng QM, Lu JJ, Zhao J, et al. Periostin facilitates the epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells through ILK-Akt signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9842619. doi: 10.1155/2016/9842619
- Pan H, Zhang P, Li JR, et al. c-Fos-Regulated matrix metalloproteinase-9 expression is involved in 17 β -estradiol-promoted invasion of human endometrial stromal cell. *Curr Mol Med*. 2016;16(3):266-275.
- Descamps P, Andreeva E, Leng J, et al. The place of gonadotropin-releasing hormone agonists in the management of endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2014;6(1):1-11. doi: 10.5301/je.5000174
- Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Ревিশвили Н.А., и др. Современные подходы к применению прогестинов у женщин репродуктивного возраста. *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2010. — №3—4. — С. 6—8. [Nazarenko TA, Durinjan ER, Revishvili NA, et al. Sovremennye podkhody k primeneniju progestinov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Vestnik reproduktivnogo zdorovja*. 2010;(3-4):6-8. (In Russ.)].
- Орлова С.А., Балан В.Е., Левкович Е.А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза. // *Медицинский совет*. — 2015. — №20. — С. 28—33. [Orlova SA, Balan VE, Levkovich EA. Sovremennye tendentsii medikamentoznogo lechenija endometriozа. *Meditsinskij sovet*. 2015;(20):28-33. (In Russ.)].
- Андреева Е.Н., Гаврилова Е.Ф. Генитальный эндометриоз: пути решения в XXI веке. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2011. — №2. — С. 3—10. [Andreeva EN, Gavrilova EF. Genitalnij endometrioz: puti reshenija v XXI veke. *Vestnik reproduktivnogo zdorovja*. 2011;(2):3-10. (In Russ.)].
- Johnson NP, Hummelshoj L. Консенсус по ведению эндометриоза. // *Репродуктивная эндокринология*. — 2013. — №12. — С. 66—88. [Johnson NP, Hummelshoj L. Konsensus po vedeniju endometriozа. *Reproduktivnaja endokrinologija*. 2013;(12):66-88. (In Russ.)].
- Li X, Bao Y, Fang P, et al. Effect of mifepristone on COX-2 both in eutopic and ectopic endometrium in mouse endometriotic model. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):939-946. doi: 10.1007/s00404-012-2379-2
- Leconte M, Santulli P, Chouzenoux S, et al. Inhibition of MAPK and VEGFR by Sorafenib Controls the Progression of Endometriosis. *Reprod Sci*. 2015;22(9):1171-1180. doi: 10.1177/1933719115592708
- Carr B, Giudice L, Dmowski WP, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist for endometriosis-associated pain: a randomized controlled study. *J Endometr Pelvic Pain Disorders*. 2013;5(3):105-115. doi: 10.5301/je.5000157
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (ДЮФАСТОН). Полногеномное исследование транскрипционных факторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. // *Гинекология*. — 2009. — Т. 11. — №5. — С. 9—15. [Torshin IYu, Gromova OA, Sukhikh GT, et al. Molekularnye mekhanizmy didrogesterona (DЮФАСТОН). Polnogenomnoe issledovanie transkriptsionnykh faktorov progesterona, androgenov i estrogenov. *Ginekologija*. 2009;11(5):9-15. (In Russ.)].
- Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакологические свойства гестагенов // *Фарматека*. — 2003. — Т. 71. — №8. — С. 33—41. [Sergeev PV, Shimanovskij NL. Farmakologicheskije svojstva gestagenov. *Farmateka*. 2003;71(8):33-41. (In Russ.)].
- Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011;(3):175-184. doi: 10.2147/IJWH.S5633
- Moore C, Kohler G, Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Drugs of Today*. 1999;35(C):41-52.
- Щелкунова Т.А., Морозов И.А. Молекулярные основы и тканевая специфичность действия прогестинов. // *Молекулярная биология*. — 2015. — Т. 49. — №5. — С. 649—667. [Shchelkunova TA, Morozov IA. Molecular basis and tissue speci-

- ficity of the progestins action. *Mol Biol (Mosk)*. 2015;49(5):728-748. doi: 10.7868/S0026898415050158
29. Savilova AM, Yushina MN, Rudimova YV, et al. Characteristics of multipotent mesenchymal stromal cells isolated from human endometrium and endometriosis lesions. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(4):610-615. doi: 10.1007/s10517-016-3469-0
 30. Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):467-484. doi: 10.1093/humupd/dmu002
 31. Senol S, Sayar I, Ceyran AB, et al. Stromal clues in endometrial carcinoma: loss of expression of β -catenin, epithelial-mesenchymal transition regulators, and estrogen-progesterone receptor. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(3):238-248. doi: 10.1097/PGP.0000000000000233
 32. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013;34(1):130-162. doi: 10.1210/er.2012-1043
 33. Карева Е.Н., Соломатина А.А., Бехбудова Л.Х., и др. Молекулярные механизмы действия прогестерона в эндометрии. // *Молекулярная медицина*. — 2016. — Т. 14. — №3. — С. 9–16. [Kareva EN, Solomatina AA, Bekhbudova LH. Molekularnye mekhanizmy deistviya progesterone v ebdometrii. *Molekularnaja meditsina*. 2016;14(3):9-16. (In Russ.)].
 34. Valentijn AJ, Saretzki G, Tempest N, et al. Human endometrial epithelial telomerase is important for epithelial proliferation and glandular formation with potential implications in endometriosis. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2816-2828. doi: 10.1093/humrep/dev267
 35. Девятова Е.А., Цатурова К.А., Эсмурзиева З.И., и др. Эндометриоз. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2015. — №3. — С. 91–100. [Deviatova EA, Tsaturova KA, Esmurzueva ZI, et al. Endometrioz. *Akusherstvo i ginekologija: novosti, mnenija, obuchenije*. 2015;(3):91-100. (In Russ.)].
 36. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011;3:175-184. doi: 10.2147/IJWH.S5633
 37. Тетелютина Ф.К., Маркова С.С., Фазлеева Э.Р. Особенности психоэмоциональной адаптации больных генитальным эндометриозом при использовании диеногеста в комплексном лечении эндометриоза. // *Проблемы репродукции*. — 2015. — Т. 21. — №5. — С. 80–83. [Tetelutina FK, Markova SS, Fazleeva ER. Osobennosti psikhoemotsionalnoj adaptatsii bolnykh genitalnym endometrioziem pri ispolzovanii dienogesta v kompleksnom lechenii endometrioza. *Problemy reproduktcii*. 2015;21(5):80-83. (In Russ.)].
 38. Сукновалова М.В., Бехбудова Л.Х., Клименко М.П. и др. Относительная связывающая активность дидрогестерона с рецепторами прогестерона мононуклеарных клеток периферической крови пациенток, включенных в программу ЭКО. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2013. — Т. 76. — №7. — С. 24–26. [Suknovalova MV, Bekhbudova LKh, Klimentko MP, et al. Relative binding activity of dydrogesterone with blood mononuclear cells progesterone receptors of women included in the IVF program. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(7):24-26. (In Russ.)].
 39. Патент РФ на изобретение №2238095/20.10.2004. Бюл. №34. Ржезников В.М., Голубовская Л.Е., Минайлова О.Н. и др. Состав, обладающий контрацептивной активностью. [Patent RUS №2238095/20.10.2004. Byul. №34. Rzheznikov VM, Golubovskaya LE, Minailova ON, et al. Sostav, obladajushchij kontratseptivnoj aktivnostiu. (In Russ.)]. <http://bd.patent.su/2238000-2238999/pat/servl/servlited4d.html>
 40. Федотчева Т.А., Одинцова Е.В., Шимановский Н.Л. Молекулярные механизмы цитостатического и химиосенсибилизирующего действия гестагенов. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2010. — №9. — С. 42–50. [Fedotcheva TA, Odintsova EV, Shimanovskii NL. Molecular mechanisms of cytostatic and chemosensitizing action of gestagens. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2010;(9):42-50. (In Russ.)].
 41. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):171-180.
 42. Сергеев П.В., Федотчева Т.А., Ржезников В.М., и др. Новый отечественный гестаген с противоопухолевой активностью. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2007. — №5. — С. 27–32. [Sergeev PV, Fedotcheva TA, Rzheznikov VM, et al. A new Russian gestagen with anticancer activity. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2007;(5):27-32. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Федотчева Татьяна Александровна — д.м.н. [Tatiana A. Fedotcheva, MD, PhD]; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitjanova street, Moscow, 117997, Russia]; тел. 8(499)246-6942; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4998-9991>; eLibrary SPIN: 1261-5650; e-mail: tfedotcheva@mail.ru

Шимановский Николай Львович — проф., член-корр. РАН [Nikolai L. Shimanovskiy, MD, PhD], тел. 8(499)246-6942; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8887-4420>; eLibrary SPIN: 5232-8230; e-mail: shimann@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 30.05.17. Одобрена к публикации: 03.07.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 54–61. doi: 10.14341/probl8742

TO CITE THIS ARTICLE:

Fedotcheva TA, Shimanovsky NL. Gestagens in the treatment of endometriosis. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):54-61. doi: 10.14341/probl8742