

indole-5,10-dione derived analogues of tryptamine, a new type of cytotoxic topo I inhibitors. *Annals of Oncology*. 2007;18(4):iv35.

60. Gornostayev LM. Applied chemistry of quinones and quinoid compounds. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk. gos. ped. Un-t im. V.P. Astafieva; 2016. 114 p. (In Russian).

61. Patent № 2545091 RU. 1-R-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4-oxime-2-oxides and its derivatives possessing cytotoxic activity / Shtil' AA, Glazunova VA, Lavrikova TI, Khalyavina YuG, Gornostaev LM // Applicant and patent owner: N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, V.P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University. Appl. № 2014110207/04 от 18.03.2014. Publ. 27.03.2015. Bull. № 9.

62. Shtil AA, Gornostaev LM, Tsvetkov VB, Markova AA, Lavrikova TI, Khalyavina YuG, Kuznetsova AS, Kaluzhny DN, Shunayev AV, Tsvetkova MV, Glazunova VA, Chernyshev VV The Oxime Derivatives of 1-R-1H-Naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides: Synthesis and Properties. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017;17(14). DOI: 10.2174/1871520617666170327112216.

#### Сведения об авторах

Горностаев Леонид Михайлович, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: gornostaev@kspsu.ru

Арнольд Елена Владимировна, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: arnold@kspsu.ru

Лаврикова Татьяна Ильинична, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: lavrikova@kspsu.ru

Руковец Татьяна Анатольевна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)280769; e-mail: tatyana\_xim@mail.ru

Талдыкина Дарья Сергеевна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: darya.taldykina@yandex.ru

Халыавина Юлия Геннадьевна, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, д. 89; тел.: +7(3912)565393; e-mail: khalyavina@kspsu.ru

Штиль Александр Альбертович, Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Российская Федерация, 115478, г. Москва, ул. Каширское шоссе, д. 23; тел.: +7(499)6127834; e-mail: shtilaa@yahoo.com

#### Author information

Leonid M. Gornostaev, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: gornostaev@kspsu.ru

Elena V. Arnold, V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: arnold@kspsu.ru

Tatiana I. Lavrikova, V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: lavrikova@kspsu.ru

Tatyana A. Rukovets, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)280769 email: tatyana\_xim@mail.ru

Darya S. Taldykina, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: darya.taldykina@yandex.ru

Yuliya G. Khalyavina, V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University; Address: 89, A. Lebedevoy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: +7(3912)565393; e-mail: khalyavina@kspsu.ru

Alexander A. Shtil, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115478; Phone: +7(499)6127834; e-mail:shtilaa@yahoo.com

Поступила 29.04.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.

© EBERT A. D., ЦХАЙ В. Б., DAVID M., МАГАЛОВ И. С., ПАШОВ А. И., МАКАРЕНКО Т. А., НИКИФОРОВА Д. Е.

УДК [618.145-018-092+618.14-006.36]-08:615.332

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-31-39

## АКТИВНО ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО ИЗ ЗЕЛЁНОГО ЧАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И МИОМЫ МАТКИ. ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕМЕЦКИХ И РОССИЙСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

A. D. Ebert<sup>1</sup>, В. Б. Цхай<sup>2</sup>, M. David<sup>3</sup>, И. С. Магалов<sup>4</sup>, А. И. Пашов<sup>5</sup>, Т. А. Макаренко<sup>2</sup>, Д. Е. Никифорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства проф. Эберта, Берлин 10787, Германия

<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>3</sup>Университетская клиника Шарите, Берлин 13353, Германия

<sup>4</sup>Азербайджанский медицинский университет, Баку AZ1022, Азербайджан

<sup>5</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград 236016, Российская Федерация

**Цель исследования.** На основании проведения литературного обзора осветить существующие пути лечения миомы матки и эндометриоза и определить возможность применения Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) в лечении данных заболеваний.

**Материал и методы.** На основании литературного обзора обосновано применение EGCG в лечении миомы матки и эндометриоза как альтернативного, эффективного и доступного лекарственного средства с позиции его действия на патогенез развития данных патологий.

**Результаты.** При проведении исследований *in-vivo* с применением EGCG установлено, что развитие эндометриоза может быть приостановлено за счет антипролиферативного эффекта и ингибирования ангиогенеза, так же имеется достоверно значимое уменьшение размеров миомы матки в сравнении с группой плацебо.

**Заключение.** Таким образом, использование EGCG в лечении пациенток с эндометриозом и миомой матки может стать перспективной терапией в силу высокой индукции апоптоза, а также экономической доступности препарата.

**Ключевые слова:** эндометриоз, миома матки, эпигаллокатехин-3-галлат, медикаментозное лечение, ангиогенез, апоптоз.

**Для цитирования:** Ebert AD, Цхай ВБ, David M, Магалов ИС, Пашов АИ, Макаренко ТА, Никифорова ДЕ. Активно действующее вещество из зеленого чая для лечения эндометриоза и миомы матки. Взгляд на проблему немецких и российских специалистов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6): 31-39. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-31-39

## ACTIVELY WORKING SUBSTANCE FROM THE GREEN TEA FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS AND UTERINE FIBROIDS. VIEW ON THE PROBLEM OF GERMAN AND RUSSIAN EXPERTS

A. D. Ebert<sup>1</sup>, V. B. Tskhai<sup>2</sup>, M. David<sup>3</sup>, I. S. Magalov<sup>4</sup>, A. I. Pashov<sup>5</sup>, T. A. Makarenko<sup>2</sup>, D. E. Nikiforova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. Ebert's Practice for Women's Health, Gynecology and Obstetrics, Berlin 10787, Germany

<sup>2</sup>Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>3</sup>University hospital charité Berlin, Berlin 10115, Germany

<sup>4</sup>Azerbaijan Medical University, Baku AZ1022, Azerbaijan

<sup>5</sup>Baltic Federal University named after Immanuel Kant, Kaliningrad 236016, Russian Federation

**The aim of the research.** Based on the literature review, to represent the existing ways of treating uterine fibroids and endometriosis and determine the possibility of using Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in the treatment of these diseases.

**Material and methods.** Based on the literature review, the use of EGCG in the treatment of uterine fibroids and endometriosis as an alternative, effective and procurable drug with the position of its action on the pathogenesis of the these pathologies development was proved.

**Results.** *In vivo* studies using EGCG have been established that the development of endometriosis can be suspended due to the antiproliferative effect and the inhibition of angiogenesis, as well as there is a significant decrease in uterine fibroids in comparison with the placebo group.

**The conclusion.** Thus, the use of EGCG in the treatment of patients with endometriosis and uterine myoma can become the perspective therapy due to the high induction of apoptosis, as well as the economic accessibility of the drug.

**Key words:** endometriosis, uterine fibroids, Epigallocatechin-3-gallate, medication, angiogenesis, apoptosis.

**Citation:** Ebert AD, Tskhai VB, David M, Masalov IS, Pashov AI, Makarenko TA, Nikiforova DE. Actively working substance from the green tea for the treatment of endometriosis and uterine fibroids. View on the problem of German and Russian expert. *Siberian Medical Review*. 2017;(6): 31-39. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-31-39

### Введение

Эндометриоз и миома матки являются самыми распространёнными гинекологическими заболеваниями [1, 2], причем многие авторы отмечают высокую частоту (до 85 %) сочетания этих болезней, нередко возникающих на фоне гиперплазии эндометрия [3, 4].

Все специалисты единодушны во мнении, что для успешного лечения эндометриоза и миомы матки необходима разработка плана длительного ведения больных с целью получения максимального эффекта от проводимого лечения, профилактики рецидива и повторных оперативных вмешательств [5, 6, 7].

Возможным (потенциальным) новым подходом к лечению этих двух заболеваний мог бы стать недорогостоящий и имеющий мало побочных эффектов эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), являющийся главным действующим веществом зелёного чая. Считается общепризнанным, что среди широкого спектра биологически важных компонентов чайного листа (витамины, аминокислоты, пектины, сахараиды и др.) наибольшую ценность представляют катехины – полифенольные соединения, относящиеся к классу флавоноидов. Человеческий организм не вырабатывает флавоноиды, а получает их только с продуктами питания. Четыре известных катехина: эпикатехин и три его эфира с галлиевой кислотой – эпигаллокатехин-3-галлат, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат – составляют 30–42 % сухого веса свежего чайного листа [8, 9].

Допущенные страховой медицинской организацией варианты лечения эндометриоза в Германии включают в себя: оперативное лечение, медикаментозное лечение дидногестом и аналогами гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ). Такие препараты, как комбинированные оральные контрацептивы (КОК) пролонгированного действия, так и гормональная внутриматочная левоноргестрел-релизинг-система или различные другие комбинации имеют частое применение, но не имеют официально зарегистрированных показаний (off-label) [10, 11, 12, 13].

Согласно стандартам, принятым в России, в настоящее время имеются прямые показания к лечению эндометриоза с использованием агонистов гонадотропин-релизинг-гормона (аГн-РГ) или антагонистов Гн-РГ (антГн-РГ), и некоторыми прогестагенами, в частности, дидногестом. Также применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), ингибиторы ароматазы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) [14,15].

За рубежом и в России операция была и до сих пор остается единственным методом лечения генитального эндометриоза. Она позволяет провести экцизию или уничтожить морфологический субстрат эндометриоза с помощью разных видов энергий [10, 13, 15, 16].

Поскольку до сих пор не разработана универсальная медикаментозная терапия эндометриоза, на се-

годняшний день она является неспецифической и направлена, в основном, на уменьшение выраженности имеющихся симптомов, и подбирают ее индивидуально, исходя из характеристик и потребностей каждой пациентки [17, 18, 19].

Согласно последним рекомендациям Общества акушеров-гинекологов Канады (SOGC) и Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), для лечения эндометриоза используют любую эффективную и безопасную терапию с целью купирования болевого синдрома, наступления беременности или менопаузы, улучшения качества жизни пациентки [20, 21]. Наиболее эффективным и правильно построенным вариантом лечения является комплексная патогенетическая терапия, при которой действие одного лечебного метода дополняется и усиливается действием других.

Разнообразные клинические симптомы, сопряженные с наличием миомы матки, отмечаются примерно у 25 % больных. При бессимптомном течении миомы матки, за исключением больших размеров опухолей, нет оснований для назначения лекарственных препаратов (уровень доказательности 1A) [22].

Спектр лечения симптоматической миомы матки состоит из проведения предоперационного лечения аналогами ГНРГ [23], терапии Улипристалом ацетатом [24, 25, 26, 27, 28], выполнения эмболизации маточных артерий (ЭМА) [29, 30, 31], использования ультразвуковой терапии и высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции [32, 33], а также использования различных органосохраняющих и несохраняющих операционных методов [12, 34]. Медикаментозное лечение в Германии является весьма дорогостоящим, а во многих странах мира совсем недоступным, также как применение высокотехнологичных операционных и радиологических интервенционных методов лечения.

В России, согласно клиническим рекомендациям (протокол лечения), утвержденным Российским обществом акушеров-гинекологов и Министерством здравоохранения РФ, основными препаратами для медикаментозного лечения миомы матки являются агонисты  $аГн-РГ$ , улидристала ацетат, внутриматочная левоноргестрел содержащая рилизинг-система (ЛНГ-ВМС), антагонисты прогестерона (мифепристон) [35].

Эпигаллокатехин-3-галлат в России официально зарегистрирован как биологически активная добавка (торговое название эпигаллат) и продается только в аптечной сети. Несмотря на то, что эпигаллат не является официально признанным лекарственным препаратом для лечения миомы матки, многие врачи гинекологи используют его (часто в сочетании с индол-3-карбинолом) с целью первичной профилак-

тики аденомиоза и миомы матки, а также вторичной профилактики рецидивов данных заболеваний после проведения хирургического вмешательства [36, 37].

Нам представляется, что было бы идеально, если бы существовали препараты, которые были бы свободны в продаже, при этом были бы недорогостоящими, с высокой эффективностью и минимальными побочными действиями. Новым потенциальным терапевтическим подходом в этом смысле мог бы стать эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), являющимся главным действующим веществом (катехином) зелёного чая [38, 39, 40].

#### **Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и эндометриоз**

До настоящего времени было проведено множество клинических исследований *in vitro* (в пробирках) и *in vivo* (на живом организме). В ходе этих экспериментов на сепарированных стромальных и эпителиальных клетках эндометрия хомяков была выявлена способность EGCG подавлять E2-стимулированную активацию, пролиферацию и VEGF-экспрессию [41]. Также были подтверждены на моделях у мышей антиангиогенные эффекты EGCG: развитие экспериментального эндометриоза может быть приостановлено, путём подавления VEGF-A и уменьшения плотности сосудов [42]. Кроме того, EGCG обладает способностью ингибирования не только ангиогенеза, но также VEGF-C и VEGFR-2-экспрессии и, таким образом, имеет возможность воздействия на различные сигнально-трандукторные пути.

Тем временем, удалось получить пролекарство EGCG, которое улучшает биодоступность и эффективность EGCG в сравнении с EGCG в модели экспериментального эндометриоза у мышей [43].

Экспериментальные исследования, проведённые как на человеческих клеточных культурах, так и в экспериментальных моделях у мышей, подтвердили существенное снижение пролиферации клеток и уменьшение плотности сосудов, а также увеличивающийся апоптоз [44].

В другом экспериментальном исследовании было показано, что лечение с помощью EGCG значительно ингибирует клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию эндометрия и эндометриоидных стромальных клеток у больных с эндометриозом. Кроме того, при лечении EGCG значительно снизилась ТФР- $\beta$ 1-зависимое увеличение экспрессии мРНК маркера фиброза в очагах эндометриоза и эндометриоидных стромальных клеток. Эксперименты на животных показали, что EGCG предотвращает прогрессирование фиброза при эндометриозе. Таким образом, авторы считают, что Эпигаллокатехин-3-галлат является потенциальным кандидатом в качестве медикаментозного препарата для лечения и/или профилактики эндометриоза [45].



Результаты исследования, проведенного в США (Центр репродуктивной медицины, Кливленд), показали, что патологические признаки эндометриоза создают порочный круг, в котором формируется окислительный стресс, что, в свою очередь, способствует имплантации эктопического эндометрия. В то же время, выработка большого количества активных форм кислорода в дальнейшем вызывает состояние окислительного стресса. Авторы исследования приводят доказательства в пользу ассоциации окислительного стресса и эндометриоза. В связи с этим на больных с эндометриозом было проведено исследование по эффективности антиоксидантных препаратов, которые применялись в составе комплексной терапии (витамины С и Е, мелатонин, резвератрол и эпигаллокатехин-3-галлат). Отмечен значительный положительный эффект всех рассмотренных антиоксидантов, в том числе EGCG, у пациенток с эндометриозом [46].

В данное время ещё не существует качественных исследований, проведённых на человеке. Для реализации таких исследований может рассматриваться рандомизированное плацебо-контролируемое исследование или также метод с диеногестом - versus диеногест + EGCG продолжительностью шесть месяцев. По данным фактам, лечение должно проводиться с дозой не менее 600 мг/сут на протяжении не менее шести месяцев.

#### **Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) и миома матки**

В отличие от эндометриоза у пациенток с симптомной миомой матки было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата [47]. Испытания были проведены на 33 женщинах с симптоматической миомой матки и размером узлов 2 см<sup>3</sup>, принимавших 800 мг экстракта зелёного чая (n = 22; EGCG 45 %), а также 800 мг плацебо (n = 17, коричневый рис) на протяжении четырёх месяцев. Предметом исследования являлись: объёмные показатели миоматозных узлов, симптомы и жалобы, качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL), объем потери крови (мл/месяц), уровень гемоглобина в крови. В группе приёма плацебо было шесть пациенток, принимавших участие в исследовании. Результаты экспериментов показали, что в группе приёма плацебо произошло увеличение размеров миомы матки (24,3 %), а в группе приёма активного препарата результаты показали уменьшение размеров миомы на 32,6 %. Этот же эффект наблюдался и при применении других современных методов лечения. Относительно тяжести симптомов заболевания было установлено, что у пациенток, принимавших EGCG отмечалось значительное улучшение в сравнении с пациентками из группы плацебо (32,4 %,

p = 0,0001). Одинаковые результаты были получены и для оценки HRQL (18,53 %, p = 0,01). Положительные эффекты в пользу EGCG в сравнении с плацебо наблюдались также в гематологических параметрах, частоте анемии, потери менструальной крови и уровне гемоглобина. По мнению авторов, уменьшение миомы матки в объёме объясняется индукцией апоптоза, в то время как противовоспалительные эффекты не имеют никакого отношения к главным действующим механизмам [47, 48, 49, 50].

#### **Заключение**

Известно, что нарушения механизмов нормального клеточного роста и деления (клеточная пролиферация) лежат в основе патогенеза большого числа патологических пролиферативных процессов, в том числе эндометриоза и миомы матки, неблагоприятное развитие которых приводит к различным предопухолемым и опухолевым заболеваниям [8].

В последние годы зарубежные и российские ученые проводят интенсивные исследования эпигаллокатехин-3-галлата. Вещество обладает рядом интересных действующих механизмов, к примеру, способностью ингибировать клеточный цикл, антиоксидантным действием, способностью индуцировать апоптоз, противовоспалительными и антипролиферативными действиями, модуляцией ангиогенеза, ингибированием метастазирования (через MMP, TIMP-2, виментин), способностью влиять на экспрессию и функцию факторов роста и транскрипции также как и различных протеинкиназ [8, 9, 38, 39, 40].

Эпигаллат препятствует развитию гиперпластических процессов, блокируя передачу пролиферативных сигналов через рецепторы эпидермального фактора роста; блокирует деление клеток с патологической пролиферацией; индуцирует апоптоз клеток с аномально высокой пролиферативной активностью; тормозит патологический неоангиогенез, ингибируя активность факторов роста эндотелия сосудов и его рецепторов; тормозит процессы клеточной инвазии, ингибируя активность металлопротеиназ [8, 39, 40].

Применение EGCG в форме биологической активной добавки при эндометриозе, продаваемой в Германии без предъявления рецепта, нуждается в дальнейших клинических испытаниях, как это случается и при других комPLEMENTАРНЫХ формах лечения [51]. В случае воспроизведения описанных результатов симптоматической миомы матки в более обширных исследованиях, применение EGCG было бы терапевтически, а также химиофилактически [52] надёжным, эффективным, недорогостоящим и пригодным для широкого использования (например, в странах «второго и третьего мира»).

В настоящее время в Германии и России эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) имеется в продаже

в виде капсул, что обеспечивает пациенту соответствующий уровень действия препарата, который, к сожалению, не может быть достигнут только потреблением зелёного чая.

### Литература

1. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*. 2015;(372):1646-55. DOI:10.1056/nejmcp1411029.
2. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database systematic reviews*. 2014;10(3):CD009590. DOI:10.1002/14651858.cd009590.pub2.
3. Ашрафян ЛА, Киселев ВИ. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.208с.
4. Сидорова ИС, Жолобова МН, Ведерникова НВ, Агеев МБ. Состояние шейки матки при сочетанной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;(3):55-7.
5. Fonseca MCM, Castro R, Machado M, Conte T, Giraio MJBC. Uterine Artery Embolization and Surgical Methods for the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Systemic Review and Meta-analysis Followed by Indirect Treatment Comparison. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(7):1438-55. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.05.346.
6. Faustino F, Martinho M, Reis J, Águas F. Update on medical treatment of uterine fibroids. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2017;(216):61-8. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.06.047.
7. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*. 2015;37(3):277-85. DOI:10.1016/s1701-2163(15)30318-2.
8. Киселев ВИ. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции. В кн: Прилепская ВН, ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕДпресс-информ; 2008:53-60.
9. Сидорова ИС, Коган ЕА, Унанян АЛ, Киселев ВИ, Муйжнек ЕЛ. Эпигаллат и репродуктивное здоровье. М.; 2007. 48с.
10. Ebert AD. Endometriose. Auflage, Frauenärztliche Taschenbücher, DeGruyter Verlag Berlin-New York; 2014.120.
11. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL, Schweppe KW; German and Austrian Societies for Obstetrics and Gynecology. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No.015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;(74):1104-18.
12. Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA: Emerging therapy for endometriosis. *Expert Opinion Emerging Drugs*. 2015;(20):1-13. DOI:10.1517/14728214.2015.1051966.
13. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2010;(107):446-55. DOI:10.1055/s-0031-1292727.
14. Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011;(6):66-7.
15. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Беженарь ВФ, Геворкян МА. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013. 61с.
16. Ferraz Z, Nogueira-Martins N, Nogueira-Martins F. Adenomyosis: Back to the future? *Facts, views and vision in ObGyn*. 2017;9(1):15-20.
17. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Medical Journal*. 2008;31(5):431-40.
18. Goenka L, George M, Sen M. A peek into the drug development scenario of endometriosis - A systematic review. *Biomedical Pharmacotherapy*. 2017;(90):575-85. DOI:10.1016/j.biopha.2017.03.092.
19. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):623-32. DOI:10.1111/aogs.13156.
20. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457.
21. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012; 98(3): 591-98. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.
22. Benetti-Pinto CL, Rosa-E-Silva ACJS, Yela DA, Soares Júnior JM. Abnormal Uterine Bleeding. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2017;39(7):358-68. DOI:10.1055/s-0037-1603807.
23. Zhang Y, Sun L, Guo Y, Cheng J, Wang Y, Fan S, Duan H. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2014;(69):100-8. DOI:10.1097/ogx.0000000000000036.
24. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility*. 2014;(101):1565-73. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.

25. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*. 2012;(366):421-32. DOI:10.1056/nejmoa1103180.
26. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2012;(366):409-20. DOI:10.1056/nejmoa1103182.
27. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2015;(103):519-27. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.10.038.
28. Safrai M, Chill HH, Reuveni Salzman A, Shushan A. Selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology International Journal*. 2017;130(2):315-18. DOI:10.1097/aog.0000000000002143.
29. Kröncke T, David M; participants of the Consensus Meeting. Uterine Artery Embolization (UAE) for Fibroid Treatment - Results of the 5th Radiological Gynecological Expert Meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;(75):439-41. DOI:10.1055/s-0035-1545999.
30. Torre A, Fauconnier A, Kahn V, Limot O, Bussierrres L, Pelage JP. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. *European Radiology*. 2017;27(7):2850-59. DOI:10.1007/s00330-016-4681-z.
31. Tang Y, Chen C, Duan H, Ma B, Liu P. Low vascularity predicts favourable outcomes in leiomyoma patients treated with uterine artery embolization. *European Radiology*. 2016;26(10):3571-9. DOI:10.1007/s00330-016-4223-8.
32. Kröncke T, David M. Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound for Fibroid Treatment - Results of the Second Radiological Gynecological Expert Meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(5):436-8. DOI:10.1055/s-0035-1546000.
33. David M, Matzko M. MR-guided focused ultrasound in fibroid treatment – results of the 3rd Radiological-Gynecological Expert Meeting. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2017;189(6):515-8. DOI:10.1055/s-0043-108994.
34. Arora D, Chawla J, Kochar SS, Sharma JC. A randomized control trial to assess efficacy of Mifepristone in medical management of uterine fibroid. *Medical Journal, Armed Forces India*. 2017;73(3):267-73. DOI:10.1016/j.mjafi.2017.02.013.
35. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протоколы лечения). М.;2015: 68с.
36. Арутюнян АФ, Гайдуков СН, Кустаров ВН. Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки. *Вестник Авиценны*. 2015;4(65):48-52.
37. Попов ЭН, Арутюнян АВ, Судаков ДС, Дымарская ЮР. Особенности состояния про- и антиоксидантных систем у пациенток с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом и гиперплазией эндометрия и развития рецидивов после органосохраняющих операций. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;LXV(6):104-8.
38. Afzal M, Safer AM, Menon M. Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. *Inflammopharmacology*. 2015;23(4):151-61. DOI:10.1007/s10787-015-0236-1.
39. Hosseini A, Ghorbani A: Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015;(5):84-97. DOI:10.1016/j.phymed.2015.05.070.
40. Laschke MW, Schwender C, Scheuer C, Vollmar B, Menger MD: Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions *in vivo*. *Human Reproduction*. 2008;(23):2308-18. DOI:10.1093/humrep/den245.
41. Xu H, Lui WT, Chu CY, Ng PS, Wang CC, Rogers MS. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Human Reproduction*. 2009;(24):608-18. DOI:10.1093/humrep/den417.
42. Wang CC, Xu H, Man GC, Zhang T, Chu KO, Chu CY, Cheng JT, Li G, He YX, Qin L, Lau TS, Kwong J, Chan TH. Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice. *Angiogenesis*. 2013;(16):59-69. DOI:10.1007/s10456-012-9299-4.
43. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Baston JI, Singla JJ, Meresman GF, Baranao. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Human Reproduction*. 2013;(28): 178-88. DOI:10.1093/humrep/des369.
44. Matsuzaki S, Darcha C. Antifibrotic properties of epigallocatechin-3-gallate in endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(8):1677-87. DOI:10.1093/humrep/deu123.
45. Harlev A, Gupta S, Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2015;19(11):1447-64. DOI:10.1517/14728222.2015.1077226.
46. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Allah AS, Al-Hendy A. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *International Journal of Women's Health*. 2013;(5): 477-86. DOI:10.2147/ijwh.s41021.



47. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, Khurana A, Al-Hendy A. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(289):e1-289. DOI:10.1016/j.ajog.2009.10.885.

48. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Antiproliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin gallate on human leiomyoma cells. *Fertility and Sterility*. 2010;(94):1887-93. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.08.065.

49. Zhang D, Rajaratnam V, Al-Hendy O, Halder S, Al-Hendy A. Green tea extract inhibition of human leiomyoma cell proliferation is mediated via catechol-O-methyltransferase. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;(78):109-18. DOI:10.1159/000363410.

51. Muñoz-Hernando L, Muñoz-Gonzalez JL, Marqueta-Marques L, Alvarez-Conejo C, Tejerizo-García Á, Lopez-Gonzalez G, Villegas-Muñoz E, Martín-Jimenez A, Jiménez-López JS. Endometriosis: alternative methods of medical treatment. *International Journal of Women's Health and Wellness*. 2015;(7):595-603. DOI:10.2147/ijwh.s78829.

52. Ozercan IH, Sahin N, Akdemir F, Onderci M, Seren S, Sahin K, Kucuk O. Chemoprevention of fibroid tumors by epigallocatechin-3-gallate in quail. *Nutrition Research*. 2008;(28):92-7. DOI:10.1016/j.nutres.2007.11.009.

### References

1. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*. 2015;(372):1646-55. DOI:10.1056/nejmcp1411029.

2. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database systematic reviews*. 2014;10(3):CD009590. DOI:10.1002/14651858.cd009590.pub2.

3. Ashrafyan LA, Kiselev VI. Tumors of the reproductive organs (etiology and pathogenesis). M.: Publishing House Dimitrade Grafic Group; 2007.208p. (In Russian)

4. Sidorova IS, Zholobova MN, Vedernikova NV, Ageev MB. The state of the uterine cervix with associated uterine pathology (fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia). *Russian Bulletin of the Obstetrician - Gynecologist*. 2012;(3):55-7. (In Russian)

5. Fonseca MCM, Castro R, Machado M, Conte T, Girao MJB. Uterine Artery Embolization and Surgical Methods for the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Systemic Review and Meta-analysis Followed by Indirect Treatment Comparison. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(7):1438-55. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.05.346.

6. Faustino F, Martinho M, Reis J, Águas F. Update on medical treatment of uterine fibroids. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2017;(216):61-8. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.06.047.

7. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*. 2015;37(3):277-85. DOI:10.1016/s1701-2163(15)30318-2.

8. Kiselev VI. Molecular mechanisms of pathogenesis of hyperplastic and dysplastic diseases of the reproductive system and ways of its pharmacological correction. In: Prilepskaya VN, ed. Pathology of the cervix and genital infections. M.: MEDpress-inform; 2008:53-60. (In Russian)

9. Sidorova IS, Kogan EA, Unanyan AL, Kiselev VI, Muzyzhnek EL. Epigallo and Reproductive Health. M.; 2007. 48p. (In Russian)

10. Ebert AD. Endometriose. Auflage, Frauenärztliche Taschenbücher, DeGruyter Verlag Berlin-New York; 2014.120p.

11. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL, Schweppe KW; German and Austrian Societies for Obstetrics and Gynecology. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No.015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;(74):1104-18.

12. Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA: Emerging therapy for endometriosis. *Expert Opinion Emerging Drugs*. 2015;(20):1-13. DOI:10.1517/14728214.2015.1051966.

13. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2010;(107):446-55. DOI:10.1055/s-0031-1292727.

14. Adamyan LV, Andreeva EN. The role of modern hormonomodulating therapy in combined treatment of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;(6):66-77. (In Russian)

15. Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Bezhenar' VF, Gevorkyan MA. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal Clinical Practice Guidelines for the Treating of Patients. Moscow; 2013.65p. (In Russian)

16. Ferraz Z, Nogueira-Martins N, Nogueira-Martins F. Adenomyosis: Back to the future? *Facts, views and vision in ObGyn*. 2017;9(1):15-20.

17. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Medical Journal*. 2008;31(5):431-40.

18. Goenka L, George M, Sen M. A peek into the drug development scenario of endometriosis - A systematic review. *Biomedical Pharmacotherapy*. 2017;(90):575-85. DOI:10.1016/j.biopha.2017.03.092.

19. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):623-32. DOI:10.1111/aogs.13156.

20. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C. ESHRE

guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457.

21. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012; 98(3): 591-98. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.

22. Benetti-Pinto CL, Rosa-E-Silva ACJS, Yela DA, Soares Júnior JM. Abnormal Uterine Bleeding. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2017;39(7):358-68. DOI:10.1055/s-0037-1603807.

23. Zhang Y, Sun L, Guo Y, Cheng J, Wang Y, Fan S, Duan H. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2014;(69):100-8. DOI:10.1097/ogx.000000000000036.

24. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertility and Sterility*. 2014;(101):1565-73. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.

25. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*. 2012;(366):421-32. DOI:10.1056/nejmoa1103180.

26. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *The New England Journal of Medicine*. 2012;(366): 409-20. DOI:10.1056/nejmoa1103182.

27. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhendt HJ, Zatik J, Kasilovskiene Z, Dumitrascu MC, Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertility and Sterility*. 2015;(103):519-27. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.10.038.

28. Safrai M, Chill HH, Reuveni Salzman A, Shushan A. Selective progesterone receptor modulators for the treatment of uterine leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology International Journal*. 2017;130(2):315-18. DOI:10.1097/aog.0000000000002143.

29. Kröncke T, David M; participants of the Consensus Meeting. Uterine Artery Embolization (UAE) for Fibroid Treatment - Results of the 5th Radiological Gynecological Expert Meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;(75):439-41. DOI:10.1055/s-0035-1545999

30. Torre A, Fauconnier A, Kahn V, Limot O, Bussierrres L, Pelage JP. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. *European Radiology*. 2017;27(7):2850-59. DOI:10.1007/s00330-016-4681-z.

31. Tang Y, Chen C, Duan H, Ma B, Liu P. Low vascularity predicts favourable outcomes in leiomyoma patients treated with uterine artery embolization. *European Radiology*. 2016;26(10):3571-9. DOI:10.1007/s00330-016-4223-8.

32. Kröncke T, David M. Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound for Fibroid Treatment - Results of the Second Radiological Gynecological Expert Meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(5):436-8. DOI:10.1055/s-0035-1546000.

33. David M, Matzko M. MR-guided focused ultrasound in fibroid treatment – results of the 3rd Radiological-Gynecological Expert Meeting. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2017;189(6):515-8. DOI:10.1055/s-0043-108994.

34. Arora D, Chawla J, Kochar SS, Sharma JC. A randomized control trial to assess efficacy of Mifepristone in medical management of uterine fibroid. *Medical Journal, Armed Forces India*. 2017;73(3):267-73. DOI:10.1016/j.mjafi.2017.02.013.

35. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical Recommendations (Treatment Protocols). Moscow; 2015. 68p. (In Russian)

36. Arutyunyan AF, Gaidukov SN, Kustarov VN. Modern aspects of pathogenetically justified therapy of adenomyosis combined with uterine myoma. *Bulletin of Avicenna*. 2015;4(65):48-52. (In Russian)

37. Popov EN, Arutyunyan AV, Sudakov DS, Dymarsky YuR. Features of the state of pro- and antioxidant systems in patients with uterine leiomyoma in combination with adenomyosis and endometrial hyperplasia, and the development of relapses after organ-saving operations. *Journal of Obstetrics and Woman Disease*. 2016;LXV(6):104-8. (In Russian)

38. Afzal M, Safer AM, Menon M. Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. *Inflammopharmacology*. 2015;23(4):151-61. DOI:10.1007/s10787-015-0236-1.

39. Hosseini A, Ghorbani A: Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015;(5):84-97. DOI:10.1016/j.phymed.2015.05.070.

40. Laschke MW, Schwender C, Scheuer C, Vollmar B, Menger MD: Epigallocatechin-3-gallate inhibits estrogen-induced activation of endometrial cells in vitro and causes regression of endometriotic lesions *in vivo*. *Human Reproduction*. 2008;(23):2308-18. DOI:10.1093/humrep/den245.

41. Xu H, Lui WT, Chu CY, Ng PS, Wang CC, Rogers MS. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Human Reproduction*. 2009;(24):608-18. DOI:10.1093/humrep/den417.

42. Wang CC, Xu H, Man GC, Zhang T, Chu KO, Chu CY, Cheng JT, Li G, He YX, Qin L, Lau TS, Kwong J, Chan



TH. Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (ProEGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice. *Angiogenesis*. 2013;(16):59-69. DOI:10.1007/s10456-012-9299-4.

43. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Baston JJ, Singla JJ, Meresman GF, Baranao. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Human Reproduction*. 2013;(28): 178-88. DOI:10.1093/humrep/des369.

44. Matsuzaki S, Darcha C. Antifibrotic properties of epigallocatechin-3-gallate in endometriosis. *Human Reproduction*. 2014;29(8):1677-87. DOI:10.1093/humrep/deu123.

45. Harlev A, Gupta S, Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2015;19(11):1447-64. DOI:10.1517/14728222.2015.1077226.

46. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Allah AS, Al-Hendy A. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *International Journal of Women's Health*. 2013;(5): 477-86. DOI:10.2147/ijwh.s41021.

47. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Sharan C, Rajaratnam V, Khurana A, Al-Hendy A. Green tea extract inhibits proliferation of uterine leiomyoma cells in vitro and in nude mice. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(289):e1-289. DOI:10.1016/j.ajog.2009.10.885.

48. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Rajaratnam V, Al-Hendy A. Antiproliferative and proapoptotic effects of epigallocatechin gallate on human leiomyoma cells. *Fertility and Sterility*. 2010;(94):1887-93. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.08.065.

49. Zhang D, Rajaratnam V, Al-Hendy O, Halder S, Al-Hendy A. Green tea extract inhibition of human leiomyoma cell proliferation is mediated via catechol-O-methyltransferase. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;(78):109-18. DOI:10.1159/000363410.

51. Muñoz-Hernando L, Muñoz-Gonzalez JL, Marqueta-Marques L, Alvarez-Conejo C, Tejerizo-García Á, Lopez-Gonzalez G, Villegas-Muñoz E, Martin-Jimenez A, Jiménez-López JS. Endometriosis: alternative methods

of medical treatment. *International Journal of Women's Health and Wellness*. 2015;(7):595-603. DOI:10.2147/ijwh.s78829.

52. Ozercan IH, Sahin N, Akdemir F, Onderci M, Seren S, Sahin K, Kucuk O. Chemoprevention of fibroid tumors by epigallocatechin-3-gallate in quail. *Nutrition Research*. 2008;(28):92-7. DOI:10.1016/j.nutres.2007.11.009.

#### Сведения об авторах

Andreas D. Ebert, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства проф. Эберта; адрес: Германия, 10787, г. Берлин, Нюрнбергер Штр. 67; тел.: +7(923)2872131; e-mail: info@prof-ebert.d

Цхай Виталий Борисович, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2743174; e-mail: tchai@yandex.ru

David Matthias, Университетская клиника, Шарите; адрес: Германия, 13353, г. Берлин, Аугустенбургер Платц 1; тел.: +493045050; e-mail: webmaster(at)charite.de

Магалов Ислам, Азербайджанский медицинский университет; адрес: Азербайджан, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+994012)4390858, e-mail: bsu@bsu.az

Пашов Александр Иванович, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта; адрес: Российская Федерация, 236016, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14; тел.: +7(4012)338217; post@kantiana.ru

Макаренко Татьяна Александровна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2743174; e-mail: makarenko7777@yandex.ru

Никифорова Дарья Евгеньевна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2743174; e-mail: dashsemch@mail.ru

#### Author information

Andreas D. Ebert, Praxis of female health, gynecology and obstetrics; Address: Nürnberger Str. 67, Berlin, Germany, 10787; Phone: +7(923)2872131; e-mail: info@prof-ebert.d

Vitaly B. Tskhai, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7 (39422)33467; e-mail: tchai@yandex.ru

David Matthias, University hospital charité Berlin; Address: Augustenburger Platz 1, Berlin, Germany, 13353; Phone: +49 3045050; webmaster(at)charite.de

Islam Magalov, Azerbaijan Medical University; Address: 23, Bakixanov Str., Baku, Azerbaijan, AZ1022; Phone: (+994 012) 4390858, e-mail: bsu@bsu.az

Alexander I. Pashov, Immanuel Kant Baltic Federal University; Address: 14, Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, Russian Federation, 236016; Phone: +7 (4012)338217; post@kantiana.ru

Tatyana A. Makarenko, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7 (39422)33467; e-mail: makarenko7777@yandex.ru

Daria E. Nikiforova, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7 (39422)33467; e-mail: dashsemch@mail.ru

Поступила 12.09.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.

© СЕМЯЧКИНА-ГЛУШКОВСКАЯ О. В.

УДК [612.82+612.017.1]:612.42

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-39-50

## ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ОБОЛОЧКАХ МОЗГА: НОВЫЕ ОТРЫТИЯ В НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ

О. В. Семячкина-Глушковская

Саратовский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Саратов 410012, Российская Федерация

**Резюме.** До 2015 года считалось, что ткани мозга лишены лимфатических сосудов и потому, до сих пор, остается не ясным, как мозг очищается от метаболитов и регулирует водный баланс. Несмотря на тот факт, что еще в 18 веке итальянский анатом Паоло Маскагни представил макет лимфатики в менингеальных оболочках мозга, никто в течение двух тысячелетий не смог повторить его опыт, т.к. лимфатические сосуды прозрачны и чрезвычайно тонкие. Это стало возможно только с появлением прогресса в оптических технологиях в XXI веке, что позволило приоткрыть занавесу в загадки лимфатики. В данном обзоре освещаются новые фундаментальные знания о роли лимфатики в дренажной функции мозга и о