

© ЕВЕРТ А. Д., МАКАРЕНКО Т. А., ЦХАЙ В. Б., НИКИФОРОВА Д. Е., МАГАЛОВ И. С., ПАШОВ А. И.

УДК 618.145-018-092-085:615.357

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-106-108

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА: РЕСВЕРАТРОЛ И ЕГО КОМБИНАЦИЯ С ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ

A. D. Ebert<sup>1</sup>, T. A. Makarenko<sup>2</sup>, V. B. Tskhay<sup>2</sup>, D. E. Nikiforova<sup>2</sup>, I. S. Magalov<sup>3</sup>, A. I. Pashov<sup>4</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> Азербайджанский медицинский университет, Баку AZ1022, Азербайджан

<sup>4</sup> Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград 236016, Российская Федерация

**Резюме.** На основании проведенного анализа литературных источников в экспериментальных и пилотных исследованиях показано применение и использование ресвератрола в терапии эндометриоза: оценена его проапоптотическая, противовоспалительная активность, а также доказано ингибирование ангиогенеза в эктопических имплантах на основании гистологического исследования. При проведении исследований *in vivo* установлено, что ресвератрол вызывает ингибирование ангиогенеза, индукцию апоптоза, а также приводит к уменьшению размеров эндометриоидных имплантов. В группах исследования у женщин, использующих комбинацию КОК + ресвератрол в отличие от женщин, использующих только КОК, отмечается выраженное снижение уровня ЦОГ, ароматазы.

**Ключевые слова:** эндометриоз, ресвератрол, апоптоз, ангиогенез, лейпрорелин ацетат, эпигаллокатехин-3-галлат.

**Для цитирования:** Ebert AD, Makarenko TA, Tskhay VB, Nikiforova DE, Magalov IS, Pashov AI. Альтернативные методы лечения эндометриоза: ресвератрол и его комбинация с гормонотерапией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 106-108. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-106-108

## ALTERNATIVE METHODS OF TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS: RESVERATROL AND ITS COMBINATION WITH HORMONOTHERAPY

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

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

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

<sup>3</sup> Azerbaijan medical University, Baku AZ1022, Azerbaijan

<sup>4</sup> Baltic Federal University named after Immanuel Kant, Kaliningrad 236016, Russian Federation

**Abstract.** Based on the analysis of published sources in experimental and pilot studies, the use of resveratrol in the treatment of endometriosis is shown: its pro-apoptotic, anti-inflammatory activity was evaluated, and angiogenesis inhibition in ectopic implants was proven on the basis of histological examination. *In vivo* studies it has been established that resveratrol causes inhibition of angiogenesis, the induction of apoptosis, and also results to a decrease in the size of endometriotic implants. In the study groups in women using the combination of COC + Resveratrol, in contrast to women using only COC, there is a marked decrease in the level of COX, aromatase.

**Key words:** endometriosis, resveratrol, apoptosis, angiogenesis, leuprorelin acetate, epigallocatechin-3-gallate.

**Citation:** Ebert AD, Makarenko TA, Tskhay VB, Nikiforova DE, Magalov IS, Pashov AI. Alternative methods of treatment of endometriosis: resveratrol and its combination with hormone therapy. *Siberian Medical Review*. 2018;(2): 106-108. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-106-108

### Введение

В современной гинекологической практике проблема эндометриоза стоит очень остро: устойчивость к апоптозу, наряду с воспалительной и инвазивной активностью, способствует патогенезу эндометриоза, поэтому подходы, которые могут безопасно усилить апоптоз в эндометриотической ткани высоко востребованы как средство борьбы с болезнью [1].

Многие существующие методы лечения эндометриоза, как в Германии, так и в России являются дорогостоящими, а во многих странах мира недоступными. Потенциальным подходом в лечении эндометриоза мог бы стать наименее затратный ресвератрол, имеющий минимальные побочные действия.

В Германии допущенные страховой медицинской организацией варианты лечения эндометриоза

состоят из оперативного лечения, гормонотерапии диеногестом и аналогами ГнРГ. Прочие гормональные препараты, такие как гормональные контрацептивы, гормональная внутриматочная левоноргестрел-содержащая рилизинговая система, или комбинации вышеупомянутых препаратов, довольно часто используются, даже при отсутствии у них зарегистрированных показаний (off-label) [2]. Однако комплексные методы лечения, включающие длительную гормональную терапию и в случае необходимости оперативное лечение, являются экономически затратными в ряде стран.

Альтернативным методом лечения могло бы стать применение ресвератрола (RSV, 3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен), фитоалексина. Ресвератрол биосинтезируется из стильбена, который содержится

в винограде и других растениях [3]. Ресвератрол затрагивает различные метаболические пути в молекулярной и клеточной области [3].

Ресвератрол является биологически активной добавкой, обладающей выраженной антиоксидантной активностью, проапоптотическим, противовоспалительным и антибактериальным действиями. Кроме этого, ресвератрол обладает рядом клинически сверхинтересных механизмов действия, например, таких как ингибирование клеточного цикла, антиоксидантная активность, индукция апоптоза, противовоспалительное, антипролиферативное действие, модуляция ангиогенеза, ингибирование метастазирования (через MMP, TIMP-2, виментин), влияние на экспрессию и функцию факторов роста и транскрипции различных протеинкиназ [4].

Ресвератрол и экспериментальная терапия эндометриоза

Большинство исследований относительно применения Ресвератрола для лечения эндометриоза было проведено на животных. При этом опыты показали его способность ингибировать развитие эндометриоидных имплантов у иммунодефицитных голых мышей, а также снижать у них способность инвазии человеческих эндометриальных стромальных клеток [5].

Результаты рандомизированного исследования с мышами BALB/c показали, что ресвератрол ингибирует ангиогенез, что сопровождается уменьшением плотности микрососудов и эндометриоидных имплантов. Кроме того, этот БАД способствует уменьшению CD31+ эндотелиальных клеток и Ki67+ стромальных и эпителиальных клеток [6].

В похожих экспериментах были изучены в сравнительном аспекте действие ресвератрола и эпигаллокатехин-3 галлата (экстракта зелёного чая) на очаги эндометриоза. Оказалось, что оба метода лечения приводили к значительному сокращению количества и объёма эндометриоидных поражений, пролиферации клеток и плотности сосудов, усилению апоптоза. Кроме того, оба препарата содействовали сокращению пролиферации в человеческих эпителиальных клетках эндометрия и индуцированию апоптоза в первичных культурах [7].

На моделях с крысами было продемонстрировано существенное уменьшение размеров имплантов, снижение концентрации VEGF и MCP-1 в перитонеальной жидкости. В сыворотке крови и в эутопичном эндометрии концентрация VEGF также снижалась [8].

Похожие результаты были получены и в проведённых экспериментах на животных при сопоставлении эффективности лечения ресвератрола и лейпрорелин ацетата [8]. В ходе исследования, проведенного Р. Ozcan Cenksoy et al. (2015 г.), крысы получали

внутримышечно 30 мг/кг ресвератрола на протяжении 14 дней (группа 1), в то время как животные второй группы получали 1 мг/кг лейпрорелин ацетата подкожно, а в третьей группе животных была применена комбинация обоих препаратов: ресвератрол и лейпрорелин ацетат; в четвёртой группе не применялись никакие препараты. Через две недели были произведены исследования размера, гистологических особенностей, экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и VEGF, в плазме и перитонеальной жидкости были проанализированы концентрации интерлейкина (IL)-6, IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α). Полученные авторами данные свидетельствовали о значительном уменьшении объёма эндометриоидного импланта, гистопатологической градации и иммунореактивности по отношению к MMP-2, MMP-9 и VEGF. В плазме и перитонеальной жидкости уровни IL-6, IL-8 и TNF-α были весьма понижены (в группах 1 и 2 в сравнении с группами 3 и 4). Авторы сделали вывод, что самостоятельно ресвератрол способен выступать в качестве эффективного агента для лечения эндометриоза и составить альтернативу лейпрорелин ацетату [9].

С точки зрения развития и поддержания хронического воспаления были проведены исследования влияния ресвератрола на сиртуин-1-сигнально-трандукторный путь в эндометрии человека и эндометриомах (RT-PCR, ИHC). Результаты исследования показали, что ресвератрол подавляет TNF-α-индуцированную интерлейкин-8-экспрессию в зависимости от дозы, в то время как сиртуин-1 повышает экспрессию IL-8 [9].

В исследовании Н. Jr. Maia et al. (2012 г.) было продемонстрировано значительное уменьшение боли у 82 % женщин с дисменореей на фоне приема КОК (EE+DRSP) в сочетании с 30 мг ресвератрола уже после двухмесячного приёма такой комбинации препаратов. Кроме того, были проведены исследования экспрессии циклоксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ароматазы цитохрома р450 в эндометрии 16 женщин с КОК и 26 женщин с КОК + ресвератролом. В результате эксперимента было показано, что степень ингибирования экспрессии ЦОГ, как и ароматазы, в группе с КОК+ресвератролом была выше, чем в группе с КОК [10].

### Заключение

Использование в лечении эндометриоза ресвератрола, который продаётся в Германии и России в качестве пищевой добавки, должен в скором будущем подвергнуться проспективным рандомизированным плацебо-контролируемым клиническим исследованиям. Возможным предметом этого исследования могли бы стать его комбинации с гормональной терапией: диеногест + ресвератрол, аналоги ГНРГ +

ресвератрол, КОК (в непрерывном/продолженном режиме) + ресвератрол, при симптоматическом аденомиозе матки: левоноргестрел-содержащая внутриматочная система + ресвератрол.

Дополнительно для группы исследования, использующих комбинацию «диеногест + ресвератрол» и группы, использующей «КОК + ресвератрол», возможны следующие адъювантные варианты, например, приём диеногеста или лейпрорелин ацетата на протяжении шести месяцев с добавлением ресвератрола. Перед началом терапии, конечно, следует обратить внимание на следующие факторы при эндометриозе: стадия болезни (ENZIAN-классификация, EFI - индекс фертильности эндометриоза), фенотип болезни (перитонеальный эндометриоз, эндометриоз яичников, глубокий инфильтрирующий эндометриоз), активность эндометриоза (например, экспрессия Ki-67), желание осуществить репродуктивную функцию [2, 4]. В случае достижения положительных результатов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в более обширных исследованиях, терапевтическое применение ресвератрола может стать первичным, аддитивным и адъювантным, а также в рамках первичной профилактики, надёжным, эффективным и наименее затратным препаратом. Данный вариант лечения с минимальными побочными действиями мог бы быть пригодным для широкого использования пациенток с эндометриозом.

### Литература/ References

1. Tekin YB, Guven S, Kirbas A. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2015; (184):1-6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.041.
2. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2012;98(3):591-98. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.
3. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2014;(10);3:CD009590. DOI:10.1002/14651858.CD009590.pub2.
4. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL, Schweppe KW. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014; (74):1104-18. DOI:10.1055/s-0034-1383187.
5. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *New England Journal of Medicine*. 2015; (372):1646-55. DOI:10.1056/nejmcp1411029.
6. Commandeur AE, Styer AK, Teixeira JM. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms

involved in uterine leiomyoma development and growth. *Human Reproduction Update*. 2015;21(5):593-615. DOI:10.1093/humupd/dmv030.

7. Castells X, Domingo L, Corominas JM. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;(149):237-44. DOI: 10.1007/s10549-014-3208-z.

8. Park EJ, Pezzuto JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1852(6):1071-1113. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.01.014.

9. Kulkarni SS, Canto C. The molecular targets of resveratrol. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;(1852):1114-1123. DOI:10.1016/j.bbadis.2014.10.005

10. Yavuz S, Aydin NE, Celik O, Yilmaz E, Ozerol E, Tanbek K. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2014; (10): 324-29. DOI:10.4103/0973-1482.136619.

### Сведения об авторах

Andreas Ebert, д.м.н., профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства проф. Эберта; адрес: Германия, 10787, г. Берлин, Нюрнбергер Штр. 67; тел.: +7(499)9186597; e-mail: info@prof-ebert.d

Макаренко Татьяна Александровна, д.м.н., доцент, 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

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, 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

Никифорова Дарья Евгеньевна, аспирант, 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

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

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

### Author information

Andreas Ebert, Dr.Med.Sci., Professor, Clinic of Women's Health, Gynecology and Obstetrics of Professor Ebert; Address: 67, Nyurnberger Str., Berlin, Germany,10787; Phone: +7(499)9186597; e-mail: info@prof-ebert.d

Tatyana A. Makarenko, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2743174; e-mail: makarenko7777@yandex.ru

Vitaliy B. Tskhay, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2743174; e-mail: tchai@yandex.ru

Darya E. Nikiforova, Postgraduate Student, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2743174; e-mail: dashsemch@gmail.ru

Islam Magalov, Professor, Azerbaizhan Medical University; Address: 23, Bakikhanova Str., Baku, Azerbaizhan Republik, AZ1022, Phone: +(994012)4390858, e-mail: bsu@bsu.az

Alexander I. Pashov, Dr.Med.Sci., Professor, Baltic Federal University named after I. Kant; Address: 14, Alexander Nevskiy Str., Kaliningrad, Russian Federation 236016; Phone: +7(4012)338217; e-mail: post@kantiana.ru