Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допускается к защите

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ниаури Д.А.

(Подпись)

«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_г

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: Оценка эффективности применения летрозола в лечении экспериментально моделированного эндометриоза у крыс.

Выполнила студентка 605 группы

Пищик Марина Вадимовна

Научный руководитель:

к.м.н. Молотков Арсений Сергеевич

Санкт-Петербург

2018 год

Оглавление

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3](#_Toc514801443)

[ВВЕДЕНИЕ 4](#_Toc514801444)

[Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 9](#_Toc514801445)

[1.1 Современные представления о патогенезе эндометриоза. 9](#_Toc514801446)

[1.2 Моделирование эндометриоза. 14](#_Toc514801447)

[1.3 Ингибиторы ароматазы в патогенезе эндометриоза. 16](#_Toc514801448)

[1.4 Ингибиторы ароматазы в лечении эстроген-зависимых состояний. 18](#_Toc514801449)

[1.5. Препараты основной линии в лечении эндометриоза. 20](#_Toc514801450)

[1.6. Перспективные направления в лечении эндометриоза. 22](#_Toc514801451)

[Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 26](#_Toc514801452)

[Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 31](#_Toc514801453)

[3.1. Характеристики лабораторных животных. 31](#_Toc514801454)

[3.2. Результаты измерения эндометриоидных гетеротопий. 31](#_Toc514801455)

[3.3. Дискуссия 33](#_Toc514801456)

[Выводы. 35](#_Toc514801457)

[Список литературы: 36](#_Toc514801458)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ - агонист гонадотропин-рилизинг гормона

ИГХ – иммуногистохимия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦОГ-2 – циклооксигеназа – 2

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

BCL-2 - B-cell lymphoma 2

TNFα - tumor necrosis factorα (фактор некроза опухоли альфа)

IL-1, -6, -8, -15 – интерлейкины -1, -6, -8, -15

VEGF - vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

MMP - матриксные металлопротеиназы

3β-HSD - 3-бета-гидроксистероид дегидрогеназа

17β-HSD - 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа

PgЕ2 – простогландин E2

# ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования**

Эндометриоз – это многофакторное заболевание, при котором ткань морфологически и функционально сходная с эндометрием разрастается за пределами обычной для него локализации – внутренней оболочки матки, в виде очагов с циклическими менструальными изменениями аналогичными нормальному эндометрию. Эндометриоз является значимой медико-социальной проблемой, несмотря на давнюю историю изучения этого заболевания. В 2008 году по данным Федеральной Службы Государственной Статистики в России было зарегистрировано 225700 человек с диагнозом эндометриоз. Во всем мире болеют около 176 миллионов женщин (каждая десятая)[39]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3 место, после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки[2, 6, 9]. Основные жалобы пациенток и причины их обращения за помощью: хроническая тазовая боль и бесплодие, также пациенток может беспокоить дисменорея и диспаренуния. Около 50-60% больных эндометриозом первоначально обращаются с жалобой на невозможность забеременеть[22]. Частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза примерно в 3—4 раза превышает частоту бесплодия в популяции, а частота самопроизвольного прерывания беременности (чаще в I триместре) колеблется от 10 до 50%[4]. Именно эти причины наиболее значимы при обращении к врачу, они в большей степени снижают качество жизни больных эндометриозом[5]. Последние 30 лет характеризуются учащением обнаружения эндометриоза у пациенток, обращающихся с жалобами на тазовую боль и бесплодие, и составляет около 80% [27]. Все эти данные позволяют утверждать, что эндометриоз – заболевание, занимающее важное место в практике врача акушера-гинеколога и его изучение является актуальным.

Необходимость в поисках новых групп препаратов в лечении эндометриоза связана с наличием рецидивов после предшествовавшей гормональной терапии и необходимостью применения новых линий терапии у пациенток имеющих резистентность к стандартным схемам терапии, наличием выраженных побочных эффектов у препаратов. Также данная проблема актуальна у пациенток, которым противопоказаны стандартные схемы лечения.

До сих пор остается дискуссионным вопрос о критериях выбора самого эффективного препарата для применения в комбинированном лечении генитального эндометриоза, который был бы в то же время наиболее безопасным в каждом индивидуальном случае[46]. На данный момент в практике не используется препарат или комбинация препаратов, которые могли бы обеспечить полное излечение от эндометриоза, все существующие схемы терапии лишь приостанавливают прогрессирование заболевания.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), гестагены, комбинированные контрацептивы: таков список наиболее часто используемых препаратов, входящих в основную линию терапии. В настоящее время ни один из препаратов основной схемы лечения не может гарантировать отсутствие рецидива заболевания. Повторные случаи заболевания наблюдаются у 15-20% больных в течение 1-го года после лечения аГнРГ, и могут достигать 50% при наблюдении в течение 5 лет[17]. В случае повторного обращения пациентки с рецидивом заболевания, возможно связанного с наличием резистентности к препаратам первого ряда, необходимо иметь другие группы препаратов, которые мы можем ей предложить.

Также стоит упомянуть о побочных эффектах, сопровождающих, используемые в лечения эндометриоза, лекарства. Состояние гипоэстрогении, обуславливающее выраженные нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, снижение минеральной плотности кости, что способствует развитию остеопении и остеопороза - для агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Комбинированные оральные контрацептивы увеличивают риск возникновения тромбозов, а антигонадотропные препараты оказывают выраженные андрогензависимые побочные эффекты.

Подбор оптимального препарата затруднен, в том числе и в связи с отсутствием единой патогенетической теории. Несмотря на большое число исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза, до сих пор остаются не выясненными многие вопросы этиологии и патогенеза, особенностей клинической картины в зависимости от локализации процесса и тяжести течения заболевания, отсутствуют данные о сравнительной информативности отдельных методов диагностики и выявления рецидивов, эффективности различных методов лечения и реабилитации больных.

Ни одна из многочисленных теорий патогенеза эндометриоидной болезни не способна в полной мере объяснить ключевой момент развития заболевания – имплантацию и превращения эндометрия в эндометриоидный очаг. В связи с неясностью патогенеза, не существует терапии эндометриоза, способной привести к полному выздоровлению.

Известным в патогенезе эндометриоза является то, что это эстроген-зависимое состояние, так как оно наблюдается преимущественно у женщин репродуктивного возраста и в основном исчезает после менопаузы. Установлено, что относительная и абсолютная гиперэстрогения встречается при подавляющем большинстве форм эндометриоза. Получены данные о гормональной активности эндометриоидных гетеротопий. Установлена повышенная экспрессия ароматазы в самих очагах по данным ИГХ исследования[13].

Ароматаза - ключевой ферментпревращения синтеза эстрогенов; этот фермент активен при эндометриозе в эндометрии и очагах эндометриоза. Применение ингибиторов ароматазы в лечении эндометриоза является патогенетически обоснованным. Данная группа препаратов используется в терапии различных эстроген-зависимых состояний, в частности при лечении прогрессирующего рака молочной железы. Препараты данной группы также применяется в терапии эндометриоза, но в связи с отсутствием фундаментальных научных работ по данной проблеме, применение ингибиторов ароматазы не входит в список препаратов основной группы лечения.

Летрозол является нестероидным, селективным конкурентным ингибитором ферментной системы ароматазы 3 поколения, который применяется в гинекологической практике и хорошо переносится пациентками. Летрозол по сравнению с другими препаратами этой группы показал себя, как более эффективный ингибитор ароматазы по данным литературы (Табл.1).

**Табл. 1.** *Сравнение анастразола и летрозола по данным работы* [*Bilotas M*](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Bilotas%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19819437)*, 2010 [18]:*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| [Bilotas M](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Bilotas%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19819437), [Meresman G](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Meresman%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19819437), 2010 | Количество мышей:Летрозол(Л) - 12 Анастразол (А) – 12Контроль -12 | Доза препарата: Л - 0,5 мг/кгА - 0,5 мг/кг | % регресса гетеротопий:Л - 87.5А - 75.0 |

Для оценки эффективности препарата проводилось его испытание на крысах с предварительным созданием модели эндометриоза и оценки invivo сформировавшихся эндометриоидных гетеротопий методом диагностической лапароскопии. Для увеличения достоверности эксперимента, велась группа контроля, производилось цитологическое исследование влагалищных мазков, с целью оценки регулярности эстрального цикла у лабораторных животных.

**Цель и задачи исследования.**

Цель исследования - оценить влияние летрозола на регресс эндометриоидных гетеротопий на модели эндометриоза у крыс.

Для выполнения этой цели был смоделирован эндометриоз на 20 крысах-самках линии Вистар, сформированы две группы. Основная группа – 10 крыс, получавших летрозол, и группа контроля – 10 крыс без препарата.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Воспроизвести модель эндометриоза на крысах путем аутотрансплантации тканей матки на брюшину с дополнительной овариоэктомией и последующей заместительной терапией.
2. Произвести оценку сформировавшихся гетеротопий путем лапароскопии invivo, замер гетеротопий.
3. Оценить эффективность препарата при выводе крыс из эксперимента и повторном замере гетеротопий.
4. Произвести забор материала на гистологическое исследование.

# Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## Современные представления о патогенезе эндометриоза.

Эндометриоз представляет собой хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, поражающее 12—60% женщин репродуктивного возраста, характеризующееся эктопическим разрастанием эндометрия[71]. Женщины страдают от хронической тазовой боли, диспаренунии, нарушения менструального цикла. Морфологически эндометриоз проявляется пролиферацией, инфильтрацией и формированием спаек вокруг окружающих тканей.

Патологические изменения, понимаемые сейчас под термином «эндометриоз» были описаны в египетских папирусах еще 1600 лет до н.э. [цит. по Sanfilippo J.S., 1994]. H. Mullerв 1854 году совместно с von Rokitanski в 1860 г. впервые подробно описали эндометриоз. V. Rokitanski говорил о «шоколадных кистах» и «наружном эндометриозе», определив их как эндометриальные железы и стромы, обнаруживаемые вне полости матки. Термин «эндометриоз» был предложен в 1892 г. Blair Bell. Ph. Koninckx, который предложил называть термином «эндометриоз» только анатомический субстрат, а заболевание, связанное с этим субстратом и проявляющееся определенными симптомами – «эндометриоидной болезнью».

Эндометриоз – давняя проблема и ее изучение насчитывает не одну сотню лет, но даже, несмотря на это, не существует единой патогенетической теории этого заболевания, которая не вызывала бы вопросов. Из множества современных теорий патогенеза, наиболее перспективными представляются следующие: имплантационная, дизонтогенетическая, теория целомической метаплазии, неоплазии. Также стоит рассмотреть влияние наследственных факторов, дефекты клеточного и гуморального иммунитета, влияние избыточной экспрессии фермента синтеза эстрогенов - ароматазы с развитием локальной гиперэстрогении, оксидативный стресс.

Имплантационная теория (транспортная, трансплантационная, иммиграционная, лимфогенной, гематогенной и ятрогенной диссеминации). Предложена J. Sampson в 1927 году, является наиболее распространенной теорией, а также единственной экспериментально подтвержденной, которая основывается на предположении о том, что во время ретроградной менструации жизнеспособные клетки эндометрия проходя через маточные трубы, имплантируются в области малого таза. Далее происходит адгезия фрагментов эндометрия к поверхности брюшины, сменяющаяся инвазией, и в последующем процесс завершается васкуляризацией сформировавшегося очага эндометриоза[8]. Однако известно, что ретроградные менструации, являясь физиологическими, диагностируют у 70-90% женщин, а заболевание развивается только в 10% случаев[1]. Прежде всего, это связано с активностью эндометриоидных клеток и снижением защитных свойств брюшины - защитные факторы организма не могут привести к апоптозу эктопических эндометриальных клеток.

Дизонтогенетическая теория (эмбриональная). Согласно данной теории развитие очагов эндометриоза происходит из остатков мюллеровых протоков. В пользу теории говорит сочетание эндометриоза с врожденными аномалиями репродуктивной системы: полной перегородкой матки, двурогой маткой [52].

Теория целомической метаплазии. Данная теория предполагает возможность развития эндометриоидных гетеротопий из плюрипотентных клеток мезотелия брюшины[8]. Данная теория утверждает, что исходная целомическая мембрана претерпевает метаплазию, образуя типичные эндометриальные железы и строму. Метапластическая теория подтверждается описанием случаев эндометриоза, при которых ретроградная менструация не возникает и не может быть объяснена имплантационной теорией[67]. На возможность метаплазии указывает описанный факт существования переходных гистологических форм от мезотелия к очагам эндометриоза яичников, выявляемых при световой микроскопии[67].

Неопластическая теория. Данная теория утверждает, что эндометриоз является неопластическим процессом с потенциалом злокачественной трансформации[8]. Резистентность к апоптозу, активный и устойчивый неоангиогенез, аномалии ДНК, отсутствие ответа на антипролиферативные сигналы - все это говорит в пользу неопластической теории[8].

Одним из факторов, увеличивающих риск развития генитального эндометриоза, является наследственность. Существуют работы, в которых методом экспрессии микрочипами выявили ряд генов, ответственных за регуляцию при эндометриозе[41,53].

Эутопический эндометрий женщин с эндометриозом имеет отличия от эндометрия здоровых женщин. Изменения регуляции антиапоптического гена BCL-2 наблюдают у женщин с эндометриозом, как в очагах гетеротопий, так и в эндометрии. Изменение регуляции апоптоза имеет первостепенное значение в способности клеток эндометрия выживать в брюшной полости. Ингибирование апоптоза эндометриальных клеток также может быть опосредовано активацией транскрипции генов, которые способствуют воспалению, ангиогенезу и пролиферации[63].

Иммунные нарушения представляют еще один возможный механизм развития эндометриоза. Из всех компонентов перитонеальной жидкости огромное значение в патогенезе эндометриоза имеют перитонеальные макрофаги, поскольку установлено, что их количество, функциональная активность и потенциал активизации у женщин с эндометриозом увеличены[11, 19, 25, 58]. Известно, что макрофаги, наряду с клетками эндометриоидных гетеротопий, активно продуцируют различные цитокины (TNFα, IL-1, -6, -8, -15, VEGF)[23]. Эти цитокины, в свою очередь, способствуют ангиогенезу, участвуют в регуляции активности матриксных металлопротеиназ - специфической группы ферментов, расщепляющих компоненты внеклеточного матрикса. Матриксные металлопротеиназы отвечают за ряд процессов, способствующих развитию заболевания: инвазии эндометриоидных клеток из-за деградации внеклеточного матрикса, а также активации неоангиогенеза[33].

Изучалась роль ЦОГ-2 в развитии НГЭ, в связи с ролью этого фермента в пролиферации и ангиогенезе нормального эндометрия. В исследовании было показано повышенное содержание ЦОГ-2 в очагах эндометриоза, что объясняется в первую очередь экспрессией цитокинов в эндометриоидных гетеротопиях, которые могут инициировать синтез ЦОГ-2, а также предполагается влияние эстрогенов через мРНК на образование ЦОГ-2[24].

В развитии наружного генитального эндометриоза играет роль избыточное образование свободных радикалов. Установлено, что результатом клеточного ответа на окислительный стресс могут являться молекулярные и генетические нарушения, лежащие в основе НГЭ [3,66]. Металлопротеины регулируют образование свободных радикалов и являются важными членами антиоксидантной защиты. К ним относятся белки семейства трансферринов — трансферрин, церулоплазмин, лактоферрин, которые связывают ионы металлов переменной валентности, препятствуют их вовлечению в реакции Фентона.

Одним из наиболее важных в патогенезе эндометриоза является изменение синтеза эстрогенов. Стоит отметить, что не только рост ткани нормального эндометрия, но и рост эндометриоидной гетеротопии регулируется гормонами яичников - эстрогенами. Эти гормоны, в том числе, ответственны за пролиферацию, чем объясняется их способность активировать синтез гетеротопий[57]. Перитонеальная жидкость женщин с эктопическими очагами эндометрия характеризуется повышенным содержанием эстрогенов, а в крови обнаруживается относительная или абсолютная гиперэстрогения[12]. Основными ферментами, подавляющими синтез эстрогенов, являются ароматаза Р450 и 17-β гидроксистероиддегидрогеназы 1, 3, 5, 7 и 12 типов, а также стероидная сульфатаза, которая конвертирует сульфатированные эстрогены в биологически активные эстрогены[50,51]. Исследования показали, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что может объяснять резистентность эндометриоидных гетеротопий к действию гормональных препаратов[34]. Ряд авторов показал, что в гетеротипиях и в эутопическом эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом обнаруживается повышенный уровень активности ароматазы – ключевого фермента синтеза эстрогенов[20,68]. Эти данные позволяют предлагать препараты группы ингибиторов ароматазы, как патогенетически обоснованную терапию наружного генитального эндометриоза.

Также есть данные о связи развития заболевания со снижением экспрессии рецепторов прогестерона, что обуславливает резистентность к прогестерону[29,63]. Прогестерон же блокирует действие эстрогенов, в том числе направленное на пролиферацию очагов гетеротопий[45].

С большой долей вероятности достаточно логична данная концепция развития эндометриоза: клетки эндометрия попадают в брюшную полость и фиксируются на внеклеточном матриксе за счет молекул адгезии и экспрессии интегринов. Затем следует инвазия в ткань под действием матриксных металлопротеиназ (MMP) с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриоидных гетеротопий, вызванных факторами роста и влиянием стероидных гормонов. У больных описано повышение активности MMP-1, 2, 3, 7, 9, 10, причем уровень ферментов возрастает с увеличением тяжести и распространенности заболевания[16,49,59]. Усиление неоангиогенеза, резистентность к апоптозу и активации местной иммуносупрессии влияют на дальнейшее развитие гетеротопии. Затем происходит активация механизмов репарации, которые могут привести к фиброзу, образованию рубцов и формированию спаек. В ответ на рост клеток эктопической локализации активируются сопутствующие воспалительные (хемотаксис нейтрофилов, активация комплимента) и иммунные механизмы (активация Т-клеток, секреции цитокинов, хемокинов)[7,48,56].

## Моделирование эндометриоза.

Первые успешные попытки моделирования эндометриоза были проведены в 1920х года Jacobson V. на кроликах и приматах[42,43]. С этого момента было разработано множество хирургических методов для индукции эндометриоза у разных видов. Наиболее сопоставимой с развитием заболевания у человека является модель эндометриоза у приматов, многие виды которых имеют циклический характер менструации, более того, только у них возможно спонтанное развитие эндометриоза с появлением эктопических поражений, гистологически идентичных и возникающих в аналогичных областях. Тем не менее, частота спонтанного эндометриоза в популяции приматов невелика, что побуждает исследователей индуцировать эндометриоз за счет увеличения объема ретроградной менструации или внутрибрюшинной инъекции эндометрия.

Этические соображения и высокая стоимость проведения экспериментов с использованием приматов ограничивают применение этой модели в исследовании эндометриоза, поэтому в основном экспериментальные модели эндометриоза разрабатываются на мелких лабораторных животных, чаще всего на грызунах. Такие модели разделяют на два типа: гомологичные и гетерологичные в зависимости от происхождения прививаемой ткани.

В гомологичной модели ткань эндометрия получают из матки животного и трансплантируют или диспергируют в брюшную полость иммунокомпетентных животных. В гетерологичной модели эксплантаты эндометрия человека прививают внутрибрюшинно или подкожно мышам с иммунодефицитом или иммуносупрессией.

В настоящее время большинство экспериментальных моделей эндометриоза выполняется с использованием крыс. Методом выбора для индукции эндометриоза в этой модели является аутотрансплантация участков маточной ткани в брюшную полость. Маточную ткань получают при удалении одного из двух рогов матки. Крысы имеют бикорнеальную матку, состоящую из двух равных частей, что позволяет сравнить эндометриоидные имплантаты с оставшейся маточной тканью.

Данная модель обладает рядом преимуществ. Для лабораторных крыс характерен 4-5-дневный эстральный цикл, следовательно, за год можно наблюдать 70-80 репродуктивных циклов по сравнению с 12 циклами у приматов. Репродуктивный цикл хорошо охарактеризован и может контролироваться неинвазивным путем вагинального лаважа. Половое созревание крысы происходит в течение 2 месяцев после родов, а продолжительность жизни составляет около 2 лет. Репродуктивная эндокринная картина крысы аналогична человеческой, но характеризуется более короткой лютеиновой фазой. Хирургическая индукция эндометриоза у крыс достаточно хорошо отработана и в большинстве случаев позволяет сформировать эндометриоидные гетеротопии. Недостатки использования крысы в качестве модели эндометриоза включают широкий межвидовой разрыв между крысами и людьми. Эндометрий крыс не подвергается расщеплению тканей, поэтому в эстральной фазе цикла аналогичной менструации у человека не наблюдается кровотечения, что обусловливает иной вид хирургически сформированных эндометриоидных гетеротопий.

Однако пересаженная маточная ткань у крысы растет и ведет себя аналогично эндометриоидным гетеротопиям у человека, она реагирует на лечение стероидами и содержит эндометриальные железы и строму, что подтверждается данными гистологического исследования. Было отмечено, что эндометриоидоподобные имплантаты у крысы демонстрируют регрессию эпителиальных клеток и стромальную фибробластную трансформацию, аналогичную гистологическим данным в эндометриоидных поражениях человека[10].

## Ингибиторы ароматазы в патогенезе эндометриоза.

Ароматаза – ключевой фермент синтеза эстрогенов, функция которого заключается в катализации последовательных реакций конверсии андрогенов - андростендиона и тестостерона в эстрогены - эстрон и эстрадиол. У человека ароматаза обнаруживается в яичниках, жировой ткани, плаценте, головном мозге, молочных железах, мышцах, коже, костях, печени, а также у пациенток с эндометриозом в самих гетеротопиях.

Предшественник всех стероидных гормонов – холестерин. Первый шаг синтеза эстрогенов — это проникновение холестерина из цитозоли в митохондрии, которое регулируется специфическим острым стероидогенным регуляторным белком — steroidogenic acute regulatory protein. Затем холестерин преобразуется в дегидроэпиандростендион; он в свою очередь может катализироваться либо в тестостерон, за счет фермента 3-бета-гидроксистероид дегидрогеназа (3β-HSD), либо в андростендион, посредством фермента 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа (17β-HSD). Эстрон синтезируется из андростендиона, а эстрадиол из тестостерона благодаря ароматазе – ферментному комплексу микросом.

У человека экспрессия ароматазы регулируется использованием альтернативных или частично тканеспецифичных промоторов, которые различаются в зависимости от места экспрессии, так: в плаценте (промотор I.1), адипоцитах (промоторы I.3, I.4,II) и гонадах (промотор II). Каждый промотор активируется различными гормонами и регулирует экспрессию ароматазы, транскрибируя различные участки мРНК с индивидуальных кодирующих областей с идентичными кодирующими областями, но различными тканеспецифическими 5’нетранслируемыми областями в плаценте, половых железах, мозге, жировой ткани и коже. В каждой ткани 5’- нетранслируемые области мРНК ароматазы рассматриваются как признаки используемых промоторов[61]. Экспрессия ароматазы в тканях, посредством активации промотеров контролируется разными гормонами. В клетках гранулёзы яичников ФСГ стимулирует активацию промотора II через цАМФ-зависимый сигнальный путь. В жировых фибробластах глюкокортикоиды и цитокины семейства IL-6 активируют промотор I.4, а воздействие аналогов цАМФ или PgЕ2, в свою очередь, промоторы I.3 и II. Биосинтез эстрогенов в жировой ткани, коже и в эндометриоидных гетеротопиях зависит от андростендиона, который продуцируется корой надпочечников. Продукт ароматазы в этих тканях, эстрон, обладает очень слабыми эстрогенными свойствами и большей частью конвертируется в 17β-эстрадиол в тканях-мишенях. Эндометриоидные гетеротопии используют оба типа промоторов, и жировой промотор I.4, и гонадный промотор II для экспрессии ароматазы Р450[7].

В 2008 году исследователями была обнаружена увеличенная экспрессия фермента ароматазы в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза, а также, экспрессия ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях была в несколько раз выше, чем в эутопическом эндометрии, причем наибольшая экспрессия отмечена в красных гетеротопиях на брюшине. Также было установлено, что активность эндометриоза коррелирует с интенсивностью экспрессии ароматазы Р450 в эндометриоидных гетеротопиях[20]. Повышенная активность ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях по данным ИГХ исследований была обнаружена в работах ряда авторов[13]. Это можно объяснить автономностью эндометриоидной гетеротопии: ткань становится способной продуцировать гормоны, влияющие на ее пролиферацию. Очаги эндометриоза обладают всеми необходимыми ферментами для синтеза эстрадиола de novo из холестерина, в отличие от нормального эутопического эндометрия.

Стоит также отметить роль воспалительного процесса в развитии заболевания. Эндометриоидные гетеротопии вызывают воспалительный ответ, опосредованный лейкоцитами и их цитокинами[38]. Так экспрессия ЦОГ-2 повышается в острую фазу воспаления, и ее индукция играет важную роль в аббератной экспрессии ароматазы при воспалении[20]. В связи с тем, что синтез эстрогенов в организме не происходит без участия ароматазы, ее инактивация угнетает как процесс образования эстрогенов в яичниках, так и их внегонадный синтез.

## Ингибиторы ароматазы в лечении эстроген-зависимых состояний.

В клинической практике ингибиторы ароматазы используют в лечении прогрессирующего рака молочной железы, рака эндометрия, для индукции овуляции, в терапии эндометриоза и при некоторых других эстроген-зависимых состояниях.

Ингибиторы ароматазы вначале применялись в гинекологической практике для лечения рака молочной железы, как альтернатива селективного блокатора эстрогеновых рецепторов, в связи с большей эффективностью и меньшей частотой кровотечений и гиперплазии эндометрия в случае с ингибитором ароматазы[32]. Они снижают уровень эстрогенов, в связи с чем, препарат используется в терапии многих эстрогензависимых опухолей. Кроме того in vitro было показано, что ингибиторы ароматазы подавляют пролиферацию и усиливают апоптоз в клетках рака эндометрия. Многообещающими были результаты исследования по использованию ингибиторов ароматазы в лечении пациенток с раком эндометрия, особенно на ранних стадиях, а также атипичной гиперплазии эндометрия[30]. Ингибиторы ароматазы успешно используются для индукции овуляции у пациенток с нормогонадотропной овариальной недостаточностью, связанной с наружным генитальным эндометриозом, синдромом поликистозных яичникови и хроническим сальпингоофоритом. Они блокируют продукцию эстрогенов, стимулируя по принципу отрицательной обратной связи секрецию гонадотропинов и, как следствие, фолликулогенез в яичниках. Терапия летрозолом уменьшает риск многоплодной беременности и не вызывает гиперстимуляцию яичников[15].

Применение ингибиторов ароматазы в лечение эндометриоза впервые применили еще в 1999 году[21]. В 2006 г. S. Bulun описал применение ингибиторов ароматазы для лечения эндометриоза у женщин в перименопаузальном периоде[34]. В одном из исследований A. Verma и соавт. представили успешный опыт лечения эндометриоза различных локализаций в небольших группах анастрозолом в комбинации с препаратами кальция и витамином D3[69]. Ингибиторы ароматазы были эффективныв борьбе с бесплодием в программах экстракорпорального оплодотворения[31]. Таким образом, ингибиторы ароматазы представляются эффективной группой препаратов для лечения эндометриоза, ноотсутствие фундаментальных научных работ, посвященных данной тематике, препятствует их широкому внедрению в клиническую практику.

## 1.5. Препараты основной линии в лечении эндометриоза.

В клинической практике последних лет используется комплексный подход к лечению эндометриоза, включающий сочетание хирургического этапа с гормональной терапией. Выбор гормонального препарата основывается на множестве факторов: распространенности, глубине, локализации очага, клинических проявлениях, состоянии молочных желез, эндометрия, костной ткани, возрасте пациентки, переносимостью ей терапии и наличием побочных эффектов.

Для медикаментозного лечения эндометриоза применяются следующие группы гормональных препаратов: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), антагонисты люлиберинов, антигонадотропины, прогестагены, андроген с антипрогестероновым и антиэстрогенным эффектами (гестринон), комбинированные эстрогенпрогестагенные контрацептивы, антиэстрогены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов.

Наиболее широко на сегодняшний день применяются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), гестагены и комбинированные контрацептивы. На основании данных ряда рандомизированных исследований, можно считать, что аГнРГ: более эффективная группа препаратов для подавления очагов эндометриоза, чем гестагены и оральные контрацептивы[60]. Несмотря на эффективность аГнРГ, их нельзя назвать оптимальными препаратами для излечения от эндометриоза. Прежде всего, это связано со значительным количеством рецидивов данного заболевания, которые наблюдаются у 15—20% больных в течение 1-го года после лечения аГнРГ, а в течение 5 лет — почти у 50% женщин[17; 37]. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона отличаются от натурального ГнРГ заменой аминокислот в положении 6, а также довольно часто наличием этиламидной группы вместо глицинамидной на С-конце молекулы, что приводит к большей устойчивости молекулы и увеличивает период полураспада в крови[40]. Механизм действия агонистов ГнРГ включает две фазы. Первая фаза - кратковременной стимуляции, проявляется повышением содержания в крови ФСГ и ЛГ и, впоследствии, возрастанием уровня эстрадиола и в меньшей степени прогестерона в крови. Затем следует фаза десенситизации гипофиза, когда гонадотрофы остаются резистентными к стимуляции и уровень гонадотропинов в крови снижается. В лечении болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, агонисты ГнРГ очень хорошо себя зарекомендовали, однако, только после хирургического лечения[26]. Ряд авторов считает, что агонисты ГнРГ не следует применять для повышения частоты наступления беременности в естественном цикле, в связи с неэффективностью[26]. С применением этой группы препаратов связаны следующие побочные эффекты: вазомоторные симптомы (приливы), атрофия слизистых мочеполового тракта, кровянистые выделения из половых путей, головные боли, инсомнии и другие нарушения сна, депрессия, снижение либидо, раздражительность, утомляемость, артралгия, миалгия и снижение эластичности кожи[54]. Значительным ограничением применения агонистов ГнРГ в лечении эндометриоза является негативное влияние данной группы препаратов на костную ткань.

Эти данные позволяют выделить ряд очевидных проблем у препаратов на данный момент чаще других использующихся в терапии НГЭ: не эффективность либо недостаточная эффективность в отношении купирования основных симптомов и в борьбе с бесплодием, побочные эффекты и частые рецидивы. В связи с чем, проблема поиска и внедрения в практику новых групп препаратов представляется крайне актуальной.

## 1.6. Перспективные направления в лечении эндометриоза.

Среди перспективных препаратов в направлении терапии эндометриоза выделяют гормональные и негормональные. Гормональная линия представлена широким спектром препаратов: антагонисты гонадотропин-релизинг-гормона (элаголикс), модуляторы прогестероновых рецепторов (мифепристон, селективный - азоприснил), модуляторы эстрогеновых рецепторов (базедоксифен), андрогены (даназол), ингибиторы ароматазы (летрозол). Во вторую группу вошли агонисты дофаминовых рецепторов 2 (каберголин, квинаголид), а также статины (аторвастатин, симвастатин), НПВС – селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб), иммуномодуляторы (циклоферон, ронколейкин), ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF-α) (инфликсимаб), ингибиторы ангиогенеза (эндостатин, каплостатин, ангинекс), ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ONO-4817). Стоит обратить внимание на ряд из них.

***Антагонисты гонадотропин-релизинг-гормона.***

Антагонисты ГнРГ подобно агонистам являются аналогами нативной молекулы ГнРГ. Они прямо блокируют рецептор ГнРГ, предотвращая его активацию, что приводит к подавлению гонадотрофов гипофиза, уменьшению секреции гонадотропинов и подавлению функции яичников. В отличие от агонистов ГнРГ эти препараты не имеют первой фазы активации гонадотрофов и повышения уровня гонадотропинов. Новыми антагонистами ГнРГ, считающимися перспективными в терапии эндометриоза являются следующие небелковые формы: Элаголикс, Абареликс, Озареликс, TAK-385[17]. Так, препарат Элаголикс успешно прошел клинические испытания[35]. Стоит отметить негативное действие препарата на костную ткань, в качестве снижения минеральной плотности кости, связанное с гипоэстрогенией.

***Модуляторы прогестероновых рецепторов.***

Модуляторы прогестероновых рецепторов делятся на три группы: первая и третья действуют как чистые антагонисты, вторая может действовать как антагонист и агонист, в зависимости от дозы, присутствия или отсутствия прогестерона и места действия. Именно модуляторы прогестероновых рецепторов второго типа предложены для терапии эндометриоза[55].

Описаны несколько исследований, в том числе и клинические, которые показали, что мифепристон может уменьшать размеры эндометриоидных гетеротопий[44,64]. Однако была отмечена достаточно высокая частота побочных эффектов, среди них: приливы, тошнота и транзиторной повышение уровня трансаминаз. Известны данные о применении селективного модулятора прогестероновых рецепторов (азаприснила) в лечении эндометриоза, поскольку он способен подавлять рост эндометрия. Азоприснил при рандомизированных, плацебо-контролируемых, двухфазных исследованиях показал себя хорошо, как препарат, купирующий хроническую тазовую боль и корригирующий дисменорею в сравнении с группой плацебо, также была отмечена его безопасность. Однако в ходе исследований, в связи с гиперплазией эндометрия, было принято решение прекратить использование этого препарата[65].

***Иммуномодуляторы.***

Важную роль в терапии эндометриоза играют иммуномодуляторы. Была показана высокая эффективность препаратов генноинженерных интерферонов при лечении женщин с эндометриозом, планирующих беременность, а в качестве противорецидивной терапии – рекомбинантного интерлейкина-2[12]. TNF-α – провоспалительный цитокин, продуцируется Т-хелперами 1 типа и активированными перитонеальными лейкоцитами, отмечено повышение его уровня при НГЭ[36]. TNF-α стимулирует адгезию эндометриоидных клеток, пролиферацию эктопической и эутопической эндометриоидной ткани и индуцирует экспрессию матриксных металлопротеиназ, ответственных за инвазию и ангиогенез. Этот цитокин может привлекать перитонеальные макрофаги, которые способствуют биохимическим и симптоматическим изменениям, ассоциированым с эндометриозом[55]. Считается, что цитокины привлекают активированные макрофаги, которые секретируют факторы роста в брюшную полость, таким образом, способствуя развитию благоприятных условий для имплантации, роста и развития эндометриоидных гетеротопий. Препараты блокирующие этот цитокин были предложены в лечении эндометриоза. На моделях обезьян было показано, что лечение рекомбинантным человеческим TNF-связывающим белком-1 уменьшает размер эндометриоидных гетеротопий, а при комбинации этого препарата с антагонистом ГнРГ отмечается достоверное подавление эндометриоидных очагов[28]. Однако в рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических испытаниях препарат не показал видимых преимуществ по сравнению с группой плацебо в отношении купирования хронической тазовой боли[47].

***Статины.***

Препараты группы статинов, такие как: аторвастатин и симвастатин эффективны в ингибировании механизмов ангиогенеза и пролиферации. Исследования показали, что аторвастатин и симвастатин приводят к уменьшению количества и размеров экспериментально индуцированных эндометриоидных имплантов[35,62]. Эффективность статинов проявляется только при внутрибрюшинном введении, в связи с чем, их применение вызывает вопросы[35].

***Ингибиторы ароматазы.***

Ингибиторы ароматазы подразделяются на 2 класса (тип I и тип II). Действие ингибиторов ароматазы I типа (форместан) основано на механизме необратимого связывания, они являются аналогами андрогенов – субстратов, которые полностью, но необратимо связываются с активным центром фермента. Ингибиторы II типа (анастрозол, летрозол) – нестероидные триазолы, они обратимо связываются с ферментом и ориентируются внутри активного центра ароматазы, подобно тому, как азолы реагируют с железом в простетической группе гема[70]. Первое описание применения летрозола у больных эндометриозом появилось в 2004 году[14]. В этом исследовании 10 женщин репродуктивного возраста с эндометриозом получали летрозол в комбинации с прогестероном либо с норэтистерона ацетатом в течение 6 месяцев. Тазовая боль, степень распространенности, минеральная плотность костной ткани и уровни эстрогенов, ЛГ, ФСГ оценивались до и после лечения. Назначение летрозола приводило к значительному уменьшению тазовой боли и степени распространенности эндометриоза; оно не было ассоциировано с изменениями уровня эстрогенов сыворотки или плотности кости. Была показана эффективность комбинированного лечения эндометриоза (хирургического с последующим применением ингибитора ароматазы летрозола в сочетании с прогестагеном и эстренолом) для устранения болевого синдрома и преодоления бесплодия у женщин со сниженным овариальным резервом и неоднократными неэффективными курсами гормональной терапии в анамнезе[9].

# Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 21 лабораторной крысе-самке линии Вистарв возрасте 3-5 месяцев, массой 200±50 грамм, содержащихся в условиях вивария лаборатории фармакологии ФГБНУ НИИАГиР им. Д.О.Отта.Для эксперимента отобраны крысы с регулярным эстральным циклом. Оценкадлительности эстрального цикла и частоты смены фаз производилась путем проведения цитологического исследования влагалищных мазков в утренние часы в течение 7 и более дней перед операцией. Полученные мазки окрашивались метиленовым синим, производилась оценка фазы эстрального цикла, велась отчетность (рис.1). Данное исследование позволяет исключить влияние гипоэстрогении, не связанной с препаратом на регресс гетеротопий.

**Рисунок 1.** *Цитологическое исследование влагалищного мазка. Окраска метиленовый синий.*

Исследование проводилось в 4 этапа:

*1) Первый этап – создание модели.*

Первое оперативное вмешательство производилось в фазу эструса, аналогичную менструальной реакции у человека.С целью анестезии при операции использовался Золетил 100 в дозировке 30 мг/кг, после операции проводилась профилактика инфекционных осложнений путем внутримышечного введения Лендацина, обезболивание 2% раствором Кеторола внутримышечно.

Ход операции: после обработки передней брюшной стенки производили послойный срединный разрез. Проводили ревизию брюшной полости. После выделения левого рога матки, производилась перевязка на уровне бифуркации маточных рогов и удаление левого рога и левого яичника, после этого выполнялась овариоэктомия справа. Затем удаленный рог матки рассекали продольно и из полученного участка вырезали 2 фрагмента размером 3х3 мм. Вырезанные фрагменты подшивали справа и слева на внутреннюю поверхность передней брюшной стенки, на область бифуркации сосудов, с ориентацией эндометрия к сосуду, а миометрия – в брюшную полость. В качестве шовного материала был использован викрил марки Ethicon. Для ушивания кожной раны накладывали прерывистый шов по Донати, используя нити VICRYL\*Plus Antibacterial/anresorbeerbaar (2-0).

Остаток маточной ткани фиксировали в 10% растворе формалина и направляли на гистологическое исследование.

С целью создания эстроген-насыщенного гормонального фона и поддержания нормального эстрального цикла все крысы дважды в неделю получали 50мкг/кг масляного раствора эстрадиола внутримышечно с момента овариоэктомии до конца исследования. Поддержание одинакового поступления эстрогенов извне у всех крыс позволяет говорить о том, что исследование стандартизировано. Контроль эффективности заместительной гормональной терапии также осуществлялся путем цитологического исследования мазков.

*2) Второй этап – Лапароскопия in vivo (вторая операция).*

Через 14±2 дня после моделирования эндометриоза экспериментальным животным производили диагностическую лапароскопию. Производилась визуальная оценка наличия и замер сформировавшихся эндометриоидных гетеротопий в двух плоскостях (рис. 2).

После диагностической лапароскопии экспериментальные животные получали антибиотикотерапию и обезболивающие, продолжали получать внутримышечно эстрадиол в дозе 50 мкг/кг для создания эстроген-насыщенного гормонального фона. Эндометриоз сформировался у 20 крыс из 21. Одна крыса была выведена из эксперимента на этом этапе.

**Рисунок 2.** *Оценка и замер эндометриоидной гетеротопии при диагностической лапароскопии invivo.*

*3) Третий этап – расчет дозы препарата.*

Расчет дозировки производился на основании данных литературы. Был произведен пересчет 5 грамм летрозола для средней женщины массой 70 кг на крысу массой 250 г, с учетом специального коэффициента. Доза препарата для крысы составила 0,5 мг/кг/сут. Летрозол животным вводился в растворенном виде per os, что соответствует пути введения для женщин.

На следующий день после лапароскопии лабораторные животные случайным образом делились на 2 группы:

● 1 группа – крысы, получавшие ингибитор ароматазы - летрозол (9 крыс);

● 2 группа - крысы, не получавшие препарат, группа контроля (11 крыс).

*4) Четвертый этап – оценка эффективности терапии.*

Крысы первой группы получали летрозол в течение 21±3 дня. В конце эксперимента все крысы выводились из эксперимента путем помещения в эксикатор с высокой концентрацией паров эфира. Приаутопсиюпосле гибели животно производили оценку характера и размеров эндометриоидных гетеротопий (рис. 3). При сохранении эндометриоидной гетеротопии производилась фиксация в нейтральном формалине для последующего гистологического исследования. Также для гистологического исследования удалялся оставшийся рог матки.

После получения результатов гистологического исследования, полученные экспериментальные данные статистически обрабатывались в электронных таблицах "Microsoft Excel" с использованием статистических методов.

**Рисунок 3.** *Аутопсия. Регресс эндометриоидной гетеротопии на фоне лечения летрозолом. На пинцет взята спайка.*

# Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 3.1. Характеристики лабораторных животных.

Эксперименты проводились на 21 крысе-самке линии Вистар. У 1 крысы на этапе диагностической лапароскопии не сформировался эндометриоз, в связи с чем, ее вывели из эксперимента, так и не включив ни в одну группу. Остальные 20 крыс, у которых сформировалось в общей сложности 40 эктопических очагов, были поделены на 2 группы: основанная (n=9), получавшая летрозол и группа контроля (n=11). В таблице 2 представлена характеристика всех крыс, включенных в исследование.

**Таблица 2.** *Характеристика экспериментальных животных, включенных в исследование.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристики | Основная группа | Контрольная группа |
| Возраст | 3-5 месяцев | 3-5 месяцев |
| Масса | 200±50 грамм | 200±50 грамм |
| Линия | Чистая, Вистар | Чистая, Вистар |
| Пол | Женский | Женский |
| Регулярность цикла | Да | Да |

## 3.2. Результаты измерения эндометриоидных гетеротопий.

У 9 крыс, получавших летрозол, произошел регресс всех ранее сформированных эндометриоидных очагов (n=18). Полный регресс гетеротопий на фоне лечения препаратом произошел в 8 очагах (44,4%), частичный регресс в оставшихся 10 (55,6%). Средняя площадь гетеротопии до лечения составила 46.84±8.40 мм2 (p< 0.0001), после лечения – 16.14±4.84 мм2 (p< 0.0001).Средний процент уменьшения составил 79.92±7.89% (p< 0.0001).

У 11 крыс группы контроля произошел прогресс во всех очагах эндометриоидных гетеротопий.

На основании полученных данных был составлен график динамики площадей 2 групп крыс: основной группы и группы контроля. Вертикальная ось отражает сутки от начала эксперимента – создания модели, следующая точка соответствует дню измерения при лапароскопии и последняя точка – день вывода крыс из эксперимента и повторный замер гетеротопий при аутопсии через 21 день лечения основной группы и отсутствия терапии у группы контроля. Горизонтальная ось отражает среднюю площадь гетеротопий в группах, в мм2. (График 1.)

**График 1**. *Динамика площадей двух групп лабораторных животных.*

## 3.3. Дискуссия

Мы провели поиск публикаций на тему: «лечение моделированного на крысах эндометриоза летрозолом», реферируемых в базе данных PubMed/MEDLINE c 2010 по 2018 по следующим ключевым словам: «letrozole»;«rats»;«endometriosis». Это позволило провести сравнительный анализ 5научных работ ряда авторов, включая нашу. (табл 3.)

**Таблица 3**. *Сравнительный анализ научных работ.*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Автор, год | Количество крыс летрозол/контроль  | Оперативные доступы | % выживших крыс | Доза летрозола | % регресса гетротопий |
| LiZ, Zhang G, 2016 (1) | n = 10/10 | Лапаротомия/ лапаротомия | 100 | 0,2 мг/кг | 51.2 |
| [Ceyhan ST](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Ceyhan%20ST%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21035240), [Onguru O](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Onguru%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21035240), 2011 (2) | n = 10/11 | Лапаротомия/ лапаротомия | 93,2 | 0,18 мг/кг | 88.8 |
| [Oner G](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Oner%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20133323), [OzcelikB](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Ozcelik%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20133323), 2010 (3) | n = 10/8 | Лапаротомия/ лапаротомия | 95 | 0,1 мг/кг | 85.8 |
| [Keskin HL](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Keskin%20HL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23395555), [Sirin YS](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Sirin%20YS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23395555), 2013 (4) | n = 10/10 | Лапаротомия/ лапаротомия | 86.6 | 1 мг/кг | 75.0 |
| Молотков А.С., Пищик М.В., 2018 | n = 9/11(крысы) | Лапаротомия/**лапароскопия** | **100** | 0,5 мг/кг | 79,9 |

1. [LiZ](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Li%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27481456)1, [Liu H](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Liu%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27481456)2, [He Z](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=He%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27481456)1, [Zhang G](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Zhang%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27481456)1, [Lang J](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Lang%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27481456)3, **Effects of cisplatin and letrozole on surgically induced endometriosis and comparison of the two medications in a rat model, 2016 (**[Eur J Pharm Sci.](https://p.360pubmed.com/pubmed/27481456) 2016 Oct 10;93:132-40. doi: 10.1016/j.ejps.2016.07.018. Epub 2016 Jul 29.);
2. [Ceyhan ST](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Ceyhan%20ST%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21035240)1, [Onguru O](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Onguru%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21035240), **Comparison of aromatase inhibitor (letrozole) and immunomodulators (infliximab and etanercept) on the regression of endometriotic implants in a rat model, 2011** ([Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.](https://p.360pubmed.com/pubmed/21035240) 2011 Jan;154(1):100-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.09.003. Epub 2010 Oct 28.);
3. [Oner G](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Oner%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20133323), [Ozcelik B](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Ozcelik%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20133323), **The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model, 2010 (**[Hum Reprod.](https://p.360pubmed.com/pubmed/20133323)2010 Apr;25(4):932-7. doi: 10.1093/humrep/deq016. Epub 2010 Feb 3.);
4. [Keskin HL](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Keskin%20HL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23395555), [Sirin YS](https://p.360pubmed.com/pubmed/?term=Sirin%20YS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23395555), **The aromatase inhibitor letrozole reduces adhesion formation after intraperitoneal surgery in a rat uterine horn model, 2013 (**[Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.](https://p.360pubmed.com/pubmed/23395555)2013. Apr;167(2):199-204. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.002. Epub 2013 Feb 8.).

При сравнении данных научных публикаций, обращает на себя внимание, что количество лабораторных животных, используемых в исследованиях практически одинаково, в то же время 100 % выживаемость крыс, а значит воспроизводимость, была получена только в 2 исследованиях. Кроме того, только в нашем исследовании в качестве промежуточного способа диагностики использовалась лапароскопия, с чем можно связать абсолютную выживаемость крыс, несмотря на повышение дозы препарата. Результатами всех приведенных в таблице исследований стала редукция эндометриоидных гетеротопии. Степень его варьировала от 51 до 88 %, результаты нашего исследования также оказались в описанном интервале.

# Выводы.

1. Моделирование эндометриоза брюшины у мелких лабораторных животных, путем аутотрансплантации фрагментов эндометрия на брюшину, предложенное Vernon M. N. and Wilson в 1985 году, подходит для изучения новых терапевтических подходов к эндометриозу;

2. Использование диагностической лапароскопии in vivo позволяет оценить наличие и отслеживать динамику развития эндометриоидных гетеротопий, что позволяет использовать данную методику для оценки эффективности лечения экспериментально моделированного эндометриоза;

3. Применение летрозола приводит к уменьшению размеров эндометриоидных гетеротопий на модели эндометриоза у крыс.

Учитывая небольшой опыт в применении данной группы препаратов (малые размеры групп и сроки наблюдения), отсутствие стандартных схем терапии, применение ингибиторов ароматазы в лечении эндометриоза требует дальнейшего углубленного изучения. В данном исследовании показана высокая эффективность применения препарата летрозола в регрессии эндометриоидных имплантов на модели эндометриоза у крыс.

# Список литературы:

1. Адамян Л. В. Эндометриоз: реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. 2013; 62.

2. Адамян Л.В. и др. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теория и практика // Пробл. репродукции. – 2010; 4: 31–36.

3. Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сонова М.В. и др. Окислительный стресс и генитальный эндометриоз. Пробл репрод 2008; 14(4): 6—9;

4. Артымук Н.В., Тачкова О.А., Данилова Л.Н. Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза. 2015; 11(112):39-44.

5. Баринов С.В., Новикова Е.И., Новиков Д.Г., Индутный А.В., Василенко Л.Н. Особенности перитонеальных факторов при наружном генитальном эндометриозе // Акушерство. Гинекология. Реподукция. – 2015. - № 4. – C. 18-24.

6. Бичурина А.С., Гущин В.А., Коряушкина А.В. Клинико-анамнестические особенности женщин с генитальным эндометриозом. // Журнал Акушерства и женских болезней, 2017, с.100-101.

7. Денисова В.М. Ароматазная активность яичников при наружном генитальном эндометриозе. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук/ Санкт-Петербург, 2014.

8. Кононов А. В. Мозговой С. И. Мозговая Е. И. Новиков Д. Г. Эндометриоз: теории происхождения // Омский научный вестник. - 2008; - №1. – С. 32-36.

9. Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Полякова В.О., Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А. Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружного генитального эндометриоза. 2012.

10. Петросян М.А., Балашова Н.Н., Полянских Л.С., Егорова А.А., Киселев А.В., Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Траль Т.Г., Толибова Г.Х.. Внутрибрюшинное и подкожное моделирование эндометриоза у крыс. Журнал акушерства и женских болезней ТОМ LXV Спецвыпуск 2016 ISSN 1684–0461. 8-й Международный научный конгресс «Оперативная гинекология — новые технологии» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, 2016.

11. Сонова М.М., Осипова А.А. Роль макрофагов перитонеальной жидкости при наружном генитальном эндометриозе. // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007 – С. 522 – 523.

12. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии – автореф. дис. д-ра мед.наук. – СПб., 2009. – 41 с

13. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Кветной И.М. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» РАМН, 199034, Санкт-Петербург, 2014. – 26 с.

14. Ailawadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. [et al.]. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81, N 2. – P. 290 – 296.

15. Al-Omari W. [et al.]. The effect of an aromatase inhibitor on ovulation induction and endometrial receptivity in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome. // Mid. EastFertil. Soc. J. — 2001. — Vol.6. — P.2–5.

16. Becker C.M., Louis G., Exarhopoulos A. [et al.]. Matrix metalloproteinases are elevated in the urine of patients with endometriosis / // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94, N 6. – P. 2343 – 2346.

17. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis.FertilSteril. 2017;107(3):555-565.

18. Bilotas M, Meresman G, Effect of aromatase inhibitors on ectopic endometrial growth and peritoneal environment in a mouse model of endometriosis, 2009 ([FertilSteril.](https://p.360pubmed.com/pubmed/19819437) 2010 May 15;93(8):2513-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.058. Epub 2009 Oct 12.).

19. Braun D.P., Gebel H., House R. [et al.] Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis. // Fertil. Steril. – 1996. – Vol. 65, N 6. – P. 1125 – 1129.

20. Bukulmez O., Hardy D.B., Carr B.R. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. Endocrinology, 2008, vol. 149, is. 3, pp. 1190–1204.

21. Bulun S. E. [et al.]. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. // Endocrine-Related Cancer. — 1999. — Vol. 6, N 2. — P.293-301.

22. Burney RO., Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. FertilityandSterility, 2012, vol. 98, is. 3, pp. 511-9.

23. Capobianco, A. Endometriosis, adisease of the macrophage / A. Capobianco, P. Rovere-Querini // Frontiers in immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 1 – 14.

24. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. AmericanJournalofreproductiveimmunology, 2002, vol. 48, is. 1, pp. 50-6.

25. Critchley H.O., Kelly R.W., Brenner R.M. [et al.]. The endocrinology of menstruation – a role for the immune system. Review of the immune system during menstruation. // Clin. Endocrinol. – 2001. – Vol. 55, N 6. – P. 701 – 710.

26. Dunselman A.J., Vermeulen N., Becker C. [et al.]. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, N 3. – P. 400-12.

27. Falcone T., Hemmings. R. Репродуктивная медицина и хирургия. Эндометриоз. глава 49. Раздел 7. //ГОЭТАР-Медиа. - 2014. С. 864.

28. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC, Wagner C, Song XY, Mihalyi A, Simsa P, Kyama C, Cornillie FJ, Bergqvist A, Fried G, D'HoogheTM. Treatment with anti-TNF monoclonal antibody (c5N) reduces the extent of induced endometriosis in the baboon. Human Reproduction. 2006;21(7):1856–1862.

29. 37. Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, Huang W. Progesterone receptor modulators for endometriosis; Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 25;7:CD009881. doi: 10.1002/14651858.CD009881.pub2.

30. Gao C. [et al.]. The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma. // [GynecolOncol.](https://p.360pubmed.com/pubmed/24811574)- 2014 Jul;134(1):190-5.

31. Garcia-Velasco J.A. The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization. Fertil. аnd Steril. 2012; 98(6): 1356—8.

32. Gerber B. [et al.]. Anastrozole versus Tamoxifen Treatment in Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer and Tamoxifen-Induced Endometrial Pathology. // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. — 2006. — Vol. 12, N 4. — P. 1245-1250.

33. Gilabert-Estelles J, Estelles A, Gilabert J, Castello R, Espana F, Falco C, Romeu A, Chirivella M, Zorio E, Aznar J. Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis. HumanReproduction, 2003, vol. 18, pp. 1516-1522.

34. Giudice L.C., Evers J.L.H., Healy D.L. Endometriosis: science and practice / – London: Wiley-Blackwell, 2012. – 600 p.

35. Goenka L, George M, Sen M. A peek into the drug development scenario of endometriosis - A systematic review. Biomed Pharmacother. 2017;90:575-585.

36. Grund E.M., Kagan D., Tran C.A. [et al.]. Tumor necrosis factor-α regulates inflammatory and mesenchymal responses via mitogen-activated protein kinase kinase, p38, and nuclear factor κB in human endometriotic epithelial cells. // Mol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 73, N 5. – P. 1394 – 1404.

37. 58. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control. Hum. Reprod. 2009; 15 (4): 441—61.

38. 50. Hill, J.A., Anderson D.J. Lymphocyte activity in the presence of peritoneal fluid from fertile women and infertile women with and without endometriosis. // Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 4. – P. 861 – 864.

39. Horne A.W., Saunders P. T. K., Abokhrais I. M., Hogg L. Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland.; Endometriosis Priority Setting Partnership Steering Group (appendix). Lancet. 2017 Jun 3;389(10085):2191-2192. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31344-2. Epub 2017 May 18.

40. Hugues, J.-N., Durnerin E.C. Revisiting gonadotropin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. // Hum. Reprod.Update – 1998. – Vol. 4, No. 1. – P. 83 – 101.

41. Hull M.L., Escareno C.R., Godsland J.M. [et al.]. Endometrial–peritoneal interactions during endometriotic lesion establishment . // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 173, N 3. – P. 700 – 715.

42. Jacobson, V.C. The autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit. Arch. Surg. - 1922. - 5: 281.

43. Jacobson, V.C. The intraperitoneal transplantation of endometrial tissue: an experimental study. Arch. Pathol. Lab. Med. - 1926. - 1: 169.

44. Kettel L.M., Murphy A.A., Morales A.J. [et al.]. Treatment of endometriosis with the antiprogesterone mifepristone (RU486). // Fertil. Steril. – 1996. – Vol. 65. – P. 23 – 28.

45. Kim J, Kurita T, Bulun S. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. Endocrine Reviews, 2013, vol. 34, pp. 130–162.

46. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Salvatore S. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management. Int Urogynecol J. 2014 Sep 3. [http://dx.doi.org/10.1007/s00192-014-2487-6].

47. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF-a treatment for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2013: CD008088.

48. Mantovani A., Allavena P., Sica A. [et al.]. Cancer-related inflammation / // Nature. – 2008. – Vol. 454, N 7203. – P. 436 – 444.

49. Matsuzaki, S., Maleysson E., Darcha C. Analysis of matrix metalloproteinase-7 expression in eutopic and ectopic endometrium samples from patients with different forms of endometriosis, // Hum. Reprod. – 2010. – Vol.25, No.3. – P. 742 – 750.

50. Matsuoka R., Yanaihara A., Saito H. [et al.]. Regulation of estrogen activity in human endometrium: effect of IL1beta on steroid sulfatase activity in human endometrial stromal cells. // Steroids. – 2002. – Vol. 67, N 7 – P. 655 – 659.

51. Moeller, G. Multifunctionality of human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases / G. Moeller, J. Adamski // Mol. Cell. Endocrinol. – 2006. – Vol. 248, N 1-2. – P. 47 – 55.

52. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis.HumanReproduction, 2006, vol. 21, is. 2, pp. 542-4.

53. Ohlsson Teague E.M., Van der Hoek K.H., Van der Hoek M.B. [et al.]. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. // Mol. Endocrinol. – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 265 – 275.

54. Olive, D.L. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Endometriosis. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 1136 – 1142.

55. Olive, D.L. Lindheim S.R., Pritts E.A. New medical treatment for endometriosis. // Best Practice Res.Clin. Obst. Gynecol. – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 319 – 328.

56. Osuga, Y. Current concepts of the pathogenesis of endometriosis, // Reprod. Med. Biol. – 2010. – Vol. 9. – P. 1 – 7.

57. Parente С., Bentes De Souza M., Bianco B., Christofolini D. The effect of hormones on endometriosis development. MinervaGinecologica, 2011, vol. 63, no. 4, pp. 375–386.

58. Rana N., Braun D.P., House R. [et al.]. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. // Fertil. Steril. – 1996. – Vol. 65, N 5. – P. 925 – 930.

59. Sanctis P., Elmakky A., Farina A. [et al.]. Matrix metalloproteinase-3 mRNA: a promising peripheral blood marker for diagnosis of endometriosis / // Gynecol. Obstet. Invest. – 2011. – Vol. 71, N 2. – P. 118 – 123.

60. Schweppe, K.W. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the treatment of endometriosis. Zbl. Gynȁkol. 2005; 127 (5): 308—13.

61. Shozu M., Sebastian S., Takayama K. [et al.]. Estrogen Excess Associated with Novel Gain-of-Function Mutations Affecting the Aromatase Gene. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, N 19. – P. 1855 – 1865.

62. Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. Fertility and Sterility, 2012, vol. 98, is.3, pp. 529-55.

63. Sourial S, Tempest N, Hapangama D. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. International Journal of Reproductive Medicine, Volume 2014 (2014), Article ID 179515, 9 pages.

64. Tjaden B., Galetto D., Woodruff J.D. [et al.]. Time-related effects of RU486 treatment in experimentally induced endometriosis in the rat. // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 59, N 2. – P. 437.

65. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 209:61-66.

66. Van Langendonct A., Casanas-Roux F., Donnes J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertilsteril 2002; 77(7): 861—870.

67. Varma R, Rollason T, Gupta JK, Maher ER. Endometriosis and the neoplastic process. Reproduction, 2004, vol. 127, pp. 293-304.

68. Velasco I., Rueda J., Acien P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. Molecular Human Reproduction, 2006, vol. 12, is. 6, pp. 377-381.

69. Verma A., Konje J.C. Successful treatment of refractory endome t riosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009; 143 (2): 112—5.

70. Wright, A.T., Song J.D., Cravatt B.F. A suite of activity-based probes for human cytochrome P450 enzymes. // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 131, N 30. – P. 10692 – 10700.

71. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // FertilSteril. – 2008. – № 90. – Р. S260–S269.