

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНС-РЕСВЕРАТРОЛА И ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ



Статья опубликована в журнале АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 4 /2022

Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, m.yarmolinskaya@gmail.com

Шалина Мария Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия, amarus@inbox.ru

Беганова Александра Камильевна, м.н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия, alexandra.beganova@yandex.ru

кызы Сейидова Чимназ Идаят, аспирант, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия, seidov_46@mail.ru

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНС-РЕСВЕРАТРОЛА И ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

М. И. ЯРМОЛИНСКАЯ^{1,2}, М. А. ШАЛИНА¹,
А. К. БЕГАНОВА¹, Ч. И. СЕЙИДОВА¹

Эндометриоз рассматривается как многофакторное заболевание, распространенность которого не имеет тенденции к снижению, в том числе у женщин репродуктивного возраста, при этом задержка с постановкой диагноза составляет от 4 до 11 лет. Наличие ряда недостатков и побочных эффектов имеющихся методов лечения, как оперативных, так и консервативных, а также важность проведения длительной терапии заболевания обосновывают необходимость поиска новых подходов к медикаментозному лечению как для сочетанного применения с известными препаратами, так и в качестве монотерапии. На основании отечественных и зарубежных литературных источников электронных баз PubMed, CyberLeninka, Google Scholar в период с 2003 по 2021 гг., а также результатов собственных исследований в обзоре представлены современные данные о применении транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при наружном генитальном эндометриозе и аденомиозе как в экспериментальных моделях, так и в клинической практике. Фармакологические эффекты соединений (антиоксидантный, противовоспалительный, антимикробный, нейропротективный, антиканцерогенный и другие) определяют перспективы сочетанного применения транс-ресвератрола и индол-3-карбинола в терапии различных форм генитального эндометриоза.

Заключение: Необходимы дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных доз и схем применения комбинации 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг транс-ресвератрола у больных с наружным генитальным эндометриозом и аденомиозом.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, ресвератрол, транс-ресвератрол, индол-3-карбинол, антиоксидант.

Вклад авторов: Ярмолинская М. И. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Ярмолинская М. И., Шалина М. А., Беганова А. К., Сейидова Ч. И. – сбор и обработка материала, написание текста.

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

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

Для цитирования: Ярмолинская М. И., Шалина М. А., Беганова А. К., Сейидова Ч. И. Перспективы сочетанного применения транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при эндометриозе. *Акушерство и гинекология*. 2022; 4: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4>.

PROSPECTS FOR THE COMBINED USE OF TRANS-RESVERATROL AND INDOLE-3-CARBINOL IN ENDOMETRIOSIS

M. I. YARMOLINSKAYA^{1,2}, M. A. SHALINA¹,
A. K. BEGANOVA¹, CH. I. SEYIDOVA¹

Endometriosis is considered to be a multifactorial disease, the prevalence of which does not tend to decrease, including in reproductive-aged women, with a delay in diagnosis ranging from 4 to 11 years. A number of disadvantages and side effects of the existing treatments, both surgical and medical, as well as the importance of long-term therapy for the disease justify the need to search for new approaches to drug treatment, both for combined use with known drugs, and as monotherapy. Based on the Russian and foreign literature sources of the electronic databases PubMed, CyberLeninka, and Google Scholar in the period from 2003 to 2021, as well as the results of the authors' own studies, the review presents an update on the use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol in external genital endometriosis and adenomyosis both in experimental models and in clinical practice. The pharmacological effects of compounds, (antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, neuroprotective, anticarcinogenic, and others) determine the prospects for the combined use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol in the treatment of various forms of genital endometriosis.

Conclusion: Further investigation is needed to adjust the most effective dosage regimens for the combination use of indole-3-carbinol 200 mg and trans-resveratrol 60 mg in patients with endometriosis and adenomyosis.

Keywords: external genital endometriosis, adenomyosis, resveratrol, trans-resveratrol, indole-3-carbinol, antioxidant.

Authors' contributions: Yarmolinskaya M. I. – concept and design of the investigation, editing; Yarmolinskaya M. I., Shalina M. A., Beganova A. K., Ch. I. Seyidova – material collection and processing, writing the text.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no manifest and potential conflicts of interest, which are related to the publication of this article.

Funding: The review has been prepared within basic research topic No. 1021062812154-3-3.2.2.

For citation: Yarmolinskaya M. I., Shalina M. A., Beganova A. K., Seyidova Ch. I. Prospects for the combined use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol in endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2022; 4: (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4>.

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

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

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Эндометриоз – заболевание, поражающее каждую десятую женщину репродуктивного возраста [1], при этом задержка с постановкой диагноза составляет от 4 до 11 лет [2]. Однако диагностика является лишь первым этапом в программе ведения пациенток и ставит перед врачом следующую сложную клиническую задачу с многочисленными условиями и вводными – лечение заболевания. Эндометриоз рассматривается как многофакторное заболевание, патогенетические звенья которого связаны с неэффективной воспалительной реакцией, неангиогенезом, нейрогенезом, сниженным апоптозом, оксидативным стрессом [3, 4]. При выборе тактики лечения врач должен учитывать хронический, прогрессирующий и рецидивирующий характер заболевания, персонифицировать терапию в зависимости от репродуктивных планов пациентки, выраженности симптомов, побочных эффектов методов лечения. Хирургический и медикаментозный методы лечения эндометриоза не должны противопоставляться. Между тем в настоящее время принято считать, что операция по поводу эндометриоза в жизни женщины должна быть одна и сроки ее выполнения максимально приближены к моменту реализации репродуктивной функции. В ряде случаев выполнение радикального оперативного вмешательства невозможно, например, у пациенток с диффузной формой аденомиоза при наличии репродуктивных планов. Удаление всех видимых очагов эндометриоза не означает выздоровления и требует назначения терапии, способствующей профилактике рецидива. Таким образом, медикаментозное лечение занимает важное место в стратегии ведения пациенток. На данный момент не существует «идеального» лекарственного средства для терапии заболевания. Известно, что около одной трети пациенток с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом резистентны к препаратам 1-й линии – прогестагенам [5]. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона не могут назначаться длительно, лечение сопровождается побочными эффектами, что обуславливает необходимость назначения «add-back терапии» и приводит к повышению стоимости терапии. Вследствие выраженных андроген-зависимых побочных эффектов ограничено применение антигонадотропного препарата даназола. Также необходимо отметить, что большинство из классов гормональной терапии эндометриоза подавляет овуляцию и противопоказано при планировании беременности. Продолжается поиск новых направлений патогенетически обоснованной терапии эндометриоза, и несомненный интерес представляют терапевтические эффекты растительных препаратов, обладающих антиоксидантным, антипролиферативным, антиканцерогенным действиями. Преимущество фитопрепаратов состоит в их плейотропных эффектах, высоком профиле безопасности, возможности применения с другими видами лекарственных средств.

Ресвератрол является одним из наиболее изученных природных полифенольных соединений и содержится в различных видах растений, продуктах питания и напитках, таких как виноград, арахис, красное вино. В растениях полифенол синтезируется конститутивно или под воздействием агрессивных факторов из фенилаланина путем активации фермента стильбенсинтазы. Ресвератрол существует в двух изомерных формах: транс- и цис-ресвератрол, при этом биологически активным изомером является именно транс-форма ресвератрола. Цис-изомеризация происходит, когда транс-ресвератрол теряет свою

стабильность под воздействием ультрафиолетового излучения. Транс-ресвератрол и его изомеры подвергаются деградации при воздействии щелочной среды, высокой или низкой температуры, света и кислорода [6].

Описывают следующие фармакологические эффекты транс-ресвератрола: антиоксидантный, антиканцерогенный, противовоспалительный, антимикробный, кардио-, нейро-, нефропротективный, противодиабетический [6]. Большинство эффектов подтверждено *in vitro*. Сложность изучения действия ресвератрола *in vivo*, а также его применения в качестве фармацевтического препарата связана с фармакокинетикой полифенола, в частности, с его низкой растворимостью и быстрым метаболизмом. Высокую биологическую эффективность ресвератрола связывают с его сродством к транспортным белкам, а также с превращением в более стабильные метаболиты. Ресвератрол может образовывать комплексы с сывороточным альбумином и липопротеинами. Такое соединение способствует стабильности и функционированию ресвератрола, а также облегчает проникновение в различные ткани. Кроме того транспортные белки могут выступать резервуарами для ресвератрола [7]. Известно, что ресвератрол подвергается сульфатной и глюкуроноидной конъюгации. Период полувыведения и концентрация образующихся метаболитов ресвератрола в 10 раз выше, чем у нативного соединения [7, 8]. Показано, что некоторые из метаболитов ресвератрола сохраняют активность *in vitro*, а также могут подвергаться обратному ферментативному превращению в ресвератрол непосредственно в месте действия [9].

В настоящее время проводится более 180 клинических испытаний с использованием ресвератрола (<https://clinicaltrials.gov/>).

Ресвератрол представляет собой простую молекулу со сложным многофакторным действием. Механизмы, посредством которых реализуются плейотропные эффекты ресвератрола, продолжают изучаться. Мишени ресвератрола можно разделить на два вида: 1) молекулы, которые напрямую связываются с ресвератролом, чья активность, структура и стабильность вследствие этого изменяются; 2) молекулы, модуляция экспрессии или активности которых происходит с помощью косвенного, часто неизвестного механизма [10].

Ресвератрол является сильнейшим природным прямым модулятором **сиртуина 1 (SIRT1)**. Сиртуины относятся к гистоновым деацетилазам III класса, ферментная активность которых зависит от окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАД+). Установлено, что посредством реакции деацетилирования SIRT1 регулирует экспрессию различных генов [11]. SIRT1 играет важную роль в защите от окислительного стресса, клеточного старения, в регуляции клеточного гомеостаза, метаболизма, воспаления. SIRT1 участвует в модуляции биогенеза и функции митохондрий, регулирует экспрессию ферментов антиоксидантной защиты, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Уменьшая транскрипционную активность ядерного фактора каппа В (NF-κB), одного из главных индукторов системного воспаления, SIRT1 снижает транскрипцию генов провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли альфа и других медиаторов воспаления. Через NF-κB SIRT1 также регулирует экспрессию генов, участвующих в регуляции апоптоза, таких как ингибитор белка апоптоза (IAP), В-клеточная

лимфома-2 (Bcl-2) и рецептор фактора некроза опухоли (TNFR) [11].

Отмечено, что некоторые из эффектов ресвератрола SIRT1-зависимы и нивелируются при ингибировании экспрессии SIRT1 или при использовании ингибиторов, таких как сиртинол и селистат. Так, в работе Nakayama H. добавление сиртинола в культуральную среду для синовиальных фибробластоподобных клеток МН7А предотвращало индуцированную ресвератролом активацию каспазы-3, каспазы-9 и апоптоз клеток [12]. Таким образом, проапоптотический эффект ресвератрола объясняется SIRT1-регулируемой транскрипцией генов. In vitro на клеточной линии скелетных мышц мышей обнаружено, что использование селистата или ингибирование экспрессии SIRT1 посредством РНК-интерференции негативно влияло на способность ресвератрола повышать потенциал митохондриальной мембраны и увеличивать количество аденозинтрифосфата (АТФ). Аналогичные данные получены in vivo у мышей с нокаутом SIRT1 [13].

Активируя **фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2)**, ресвератрол также оказывает антиоксидантное действие через активацию генов-мишеней Nrf2: хиноноксидоредуктазы-1, γ -глутамилцистеинсинтетазы и гемоксигеназы-1 [14].

Для **аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМПК)** ресвератрол является непрямым модулятором. К активации АМПК приводят повышение внутриклеточного уровня циклоАМФ и ионов кальция вследствие ингибирования фосфодиэстеразы и активация вышестоящей киназы – киназы печени B1(LKB1) [15]. В исследовании 2017 г. установлено, что АМПК регулирует окислительно-восстановительный гомеостаз, снижает продукцию активных форм кислорода, увеличивает экспрессию генов – факторов антиоксидантной защиты, таких как каталаза (CAT), супероксиддисмутаза (SOD), модулирует митохондриальный биогенез [16].

АМПК является негативным регулятором мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) [15]. Активируя АМПК и ингибируя вышестоящую киназу mTOR протеинкиназу B (Akt), ресвератрол блокирует активацию mTOR и способствует аутофагии [17]. Devis-Jauregui L. et al. рассматривают аутофагию как незаменимую биологическую функцию в такой саморегенирующейся ткани, как эндометрий. Аутофагия необходима для поддержания клеточного гомеостаза и предотвращения накопления цитотоксических молекул [18]. Показано, что, ингибируя Akt и mTOR, ресвератрол способствует апоптозу и проявляет противоопухолевую активность на клеточных линиях почечно-клеточного рака, рака яичника (OVCAR-3 и Caov3), лейкемии человека (HL-60) [19].

Ресвератрол непосредственно ингибирует ферментативную активность **циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1)** и **циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)**, а также снижает экспрессию ЦОГ-2. ЦОГ является ключевым звеном в метаболическом пути, ведущем к образованию протагландина E2, простагландина D2, простагландина F2 α , тромбоксана A2, простаглицлина. Отмечено, что для взаимодействия с ЦОГ-1 ресвератрол использует тот же сайт связывания, что и нестероидные противовоспалительные препараты [10].

Лейкотриен-А4-гидролаза (LTA4H) представляет собой цинксодержащий бифункциональный фермент, участвующий в синтезе лейкотриена B4 (LTB4). LTB4 является

хемоаттрактантом и активатором воспалительных реакций. Ресвератрол ингибирует LTA4H, оказывая противовоспалительный эффект [20].

Известно и о химиопрофилактических свойствах ресвератрола, которые, возможно, могут быть объяснены его способностью связываться и ингибировать **хинонредуктазу 2 (QR2)**. QR2 катализирует реакции образования токсичных свободных радикалов хинона. На фоне применения ресвератрола, ингибирующего QR2 и образование токсичных хинонов, было отмечено значимое снижение скорости пролиферации раковых клеток различных линий [20].

Ресвератрол также модулирует активность **ферментов второй фазы системы детоксикации**, дигидрооротатдегидрогеназы (NQO2) и глутатион-S-трансферазы (GSTP1), оказывая детоксикационное действие и способствуя повышению чувствительности к химиотерапии [20].

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Следует более подробно остановиться на многочисленных эффектах ресвератрола на репродуктивную систему. Эстрогеноподобное действие ресвератрола – одно из первых заявленных фармакологических свойств полифенола. В начале 2000-х ресвератрол в связи с его структурным сходством с такими эстрогеновыми соединениями, как 17 β -эстрадиол (E2), диэтилстильбестрол (DES), а также в связи с некоторыми эстрогеноподобными эффектами, был классифицирован как фитоэстроген [21].

Впоследствии активно велся поиск доказательств прямой связи ресвератрол – эстрогеновый рецептор, а в клинической практике изучались возможности его использования в качестве альтернативной менопаузальной гормональной терапии.

Эндометриоз, несомненно, рассматривается как эстроген-зависимое заболевание. Казалось бы, каким образом данный фитоалексин может быть эффективен в терапии эндометриоза? Известно, что ресвератрол обладает сродством к обоим подтипам ядерных рецепторов эстрогенов (ER) – ER- α и ER- β , а также к мембранному рецептору эстрогенов, ассоциированному с G-белком (GPER1). Результаты исследований показывают, что in vitro ресвератрол проявляет смешанную активность агониста и антагониста. В обедненной E2 среде низкая концентрация ресвератрола стимулирует клеточную пролиферацию, высокая концентрация соединения подавляет рост и пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз. Отмечено, что максимальный эффект ресвератрола на клеточную пролиферацию вдвое меньше эффекта, производимого E2. В присутствии E2 ресвератрол действует как антиэстроген. В сериях экспериментов in vivo не было обнаружено эстрогенного влияния ресвератрола на ткани, чувствительные к эстрогенам, в том числе у крыс после овариэктомии [21, 22].

Получены данные о том, что применение ресвератрола снижает экспрессию эстрогеновых рецепторов α в клеточных линиях рака молочной железы и рака эндометрия [21].

В работе Amaya S.C. et al. изучалась экспрессия маркеров пролиферации и рецепторов эстрогенов α в ткани эндометрия человека, трансплантированной мышам, при приеме ресвератрола и эстрадиола. При приеме 60 мг ресвератро-

ла отмечено снижение как экспрессии Ki67, так и рецептора эстрогенов альфа в ксенотрансплантате по сравнению с экспрессией у мышей, получавших только E2, что позволяет рассматривать ресвератрол как препарат, обладающий антипролиферативным действием на эндометрий [23]. За счет связи с мембранным рецептором эстрогенов ресвератрол повышает активность митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Активация eNOS ведет к повышенной продукции васкулопротектора оксида азота [24]. С другой стороны, отмечено негативное влияние ресвератрола на ангиогенез. Антиангиогенный эффект ресвератрола связан с остановкой клеточного цикла клеток эндотелия, подавлением экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ингибированием как связывания данного ангиогенного фактора роста с эндотелиальными клетками, так и прикрепления эндотелия к компонентам базальной мембраны – фибронектину и ламинину [25].

Достаточно подробно изучено многообразное влияние ресвератрола на стероидогенез. Показано, что ресвератрол увеличивает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, подавляет 17–20-лиазную активность, снижает экспрессию 21-гидроксилазы, ингибирует 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназу, снижая продукцию дегидроэпиандростерона, тестостерона, увеличивая синтез прогестерона и альдостерона [21].

Установлено, что транс-ресвератрол снижает активность ароматазы P450 [8]. Однако антиароматазная активность ресвератрола слабая, в связи с чем в настоящее время разрабатываются более активные производные ресвератрола, представляющиеся перспективными в качестве профилактики рака молочной железы [26].

Показано, что добавление ресвератрола в среды для культивирования улучшает качество ооцитов и развитие эмбрионов. Ресвератрол увеличивает уровень внутриклеточного глутатиона, снижает количество активных форм кислорода в ооцитах, увеличивает количество и качество митохондрий, содержание АТФ, защищает от гликативного стресса. Эти и другие эффекты, опосредованные действием ресвератрола, изучаются в качестве терапевтических в отношении преждевременной недостаточности яичников, синдрома поликистозных яичников, улучшения исходов программ экстракорпорального оплодотворения [27].

Индол-3-карбинол рассматривается в первую очередь как соединение с антиканцерогенными свойствами, источником его являются такие овощи, как капуста и брокколи. Известно, что индол-3-карбинол подавляет пролиферацию различных линий раковых клеток. Точные механизмы действия индол-3-карбинола в настоящее время до конца не изучены. Антиканцерогенные эффекты обусловлены остановкой клеточного цикла, стимуляцией апоптоза, индукцией аутофагии, ингибированием ангиогенеза [28]. Механизмы остановки клеточного цикла включают подавление выработки циклина D1, циклина E, циклинзависимой киназы (CDK)2, CDK4 и CDK6. Комплексы циклин D/CDK способствуют прогрессии клеточного цикла и переходу из G1- в S-фазу. Индол-3-карбинол также активирует синтез белков-ингибиторов циклинкиназного пути p15, p21 и p27 [29].

Антипролиферативное действие индол-3-карбинола связано с негативной регуляцией генов факторов пролиферации, таких как Vcl-2, сурвивин, ингибитор белка

апоптоза (IAP), и с позитивной регуляцией проапоптотического белка Вах, а также с активацией каспазы-9 и каспазы-3 [29]. Индол-3-карбинол ингибирует активацию факторов транскрипции, включая NF-kB, Nrf2, STAT3. Кроме того, он уменьшает количество рецепторов эстрогенов, а также модулирует метаболизм эстрогенов [28, 29].

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕСВЕРАТРОЛА И ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Таким образом, анализируя разнообразные эффекты ресвератрола и индол-3-карбинола, более подробно остановимся на исследованиях, подтверждающих их эффективность при эндометриозе.

Как уже было отмечено, природный фитоалексин ресвератрол обладает широким спектром противоопухолевых, противовоспалительных, антиоксидантных, антиатерогенных и антиангиогенных эффектов [30, 31], способствует ингибированию клеточного цикла, индукции апоптоза, ингибированию метастазирования (через матричные металлопротеиназы (MMP), тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2), виментин), влияет на экспрессию и функцию факторов роста и транскрипцию различных протеинкиназ [32], что и обуславливает его эффективность в терапии заболевания.

На моделях экспериментально индуцированного эндометриоза у крыс на фоне применения ресвератрола были продемонстрированы достоверное уменьшение размеров имплантатов, снижение уровней VEGF и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) в перитонеальной жидкости. Также у экспериментальных животных отмечалось уменьшение концентрации VEGF в сыворотке крови и экспрессии данного фактора роста в эндометрии [33].

В исследовании Bruner-Tran K.L. et al. было убедительно продемонстрировано, что при пероральном приеме ресвератрола отмечается уменьшение количества и размеров эндометриоидных гетеротопий. При назначении 6 мг ресвератрола в течение 18–20 дней в экспериментальной модели эндометриоза на мышах, созданной при применении внутрибрюшинной инъекции ткани эндометрия человека, отмечалось уменьшение объема гетеротопий на 80% [34]. В другом исследовании проводилось изучение влияния ресвератрола на модель эндометриоза, созданную путем гомологичной трансплантации мышам ткани эндометрия, и были получены аналогичные результаты [35].

Основным механизмом действия ресвератрола в профилактике эндометриоза считается наличие у него противовоспалительной активности, реализация которой осуществляется путем опосредованного ингибирования синтеза простагландинов через фермент ЦОГ, активированные иммунные клетки и провоспалительные цитокины [36].

Антиангиогенное и противовоспалительное действия ресвератрола были доказаны в экспериментальной работе Senksoy P.O. et al. Исследователи создали экспериментальную модель эндометриоза на 24 самках крыс линии Wistar и разделили их на следующие группы: 1-я группа – получавшие ресвератрол, 2-я группа – лейпролида ацетат и контрольная группа. Лечение проводилось в течение 21 дня, далее авторы оценивали размеры эндометриоидных

гетеротопий и проводили их гистологическое исследование. Также изучались уровни VEGF, MCP-1 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Размеры имплантатов уменьшились после лечения как ресвератролом, так и лейпролида ацетатом. Уровни MCP-1 и VEGF в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости также оказались значительно ниже в обеих группах крыс, получавших терапию, и важно отметить, что эффективность ресвератрола была сопоставима с эффективностью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), широко применяемых в терапии эндометриоза [36].

Tekin B.Y. et al. в эксперименте сравнивали биологическую активность ресвератрола с эффектами лейпролида ацетата. Экспериментальная модель эндометриоза была хирургически индуцирована у 33 самок крыс, которые были распределены на следующие группы: 1-я группа, получавшая 30 мг/кг ресвератрола внутримышечно в течение 14 дней; 2-я группа, где животные получали лейпролида ацетата 1 мг/кг в однократной дозе; 3-я группа получала сочетанную терапию – ресвератрол и лейпролида ацетат; 4-я группа – контрольная, без терапии. Лечение проводилось в течение 2 недель с последующей оценкой размеров гетеротопий, уровней экспрессии MMP-2 и -9, VEGF в эндометриодных имплантатах. Также было изучено содержание провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-6, -8 и TNF- α в плазме крови и в перитонеальной жидкости. Авторы пришли к выводу, что ресвератрол может быть эффективной альтернативой ацетату лейпролида в терапии эндометриоза. Размеры эндометриодных гетеротопий были значительно уменьшены в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3 и 4. Плазменные и перитонеальные уровни интерлейкинов-6, -8 и TNF- α также были одинаково снижены в группах, которые получали как ресвератрол, так и аГнРГ (группы 1 и 2) по сравнению с группами 3 и 4. Комбинация ресвератрола и лейпролида ацетата не продемонстрировала более высокую эффективность, по мнению авторов, это может быть связано с подавлением активности лейпролида ацетата ресвератролом [37].

Chen Z.H. et al. на основании проведенного исследования установили, что ресвератрол ингибирует экспрессию 2 ферментов в культивированных эпителиальных клетках молочной железы человека, индуцированных диоксином (CYP1A1 и CYP1B1), путем подавления активности связывания рецептора ароматических углеводов с ДНК, тем самым оказывая противовоспалительный эффект [38].

Согласно данным Ярмолинской М.И. и соавт., риск развития наружного генитального эндометриоза, увеличение степени тяжести заболевания и эффективность медикаментозной терапии коррелируют с особенностями полиморфизма генов фазы 2 системы детоксикации. Сочетание GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0 увеличивает риск развития наружного генитального эндометриоза почти в 5 раз, а генотип GSTM1 0/0+GSTT1 0/0+NAT2 S/S – в 10 раз [39]. Как уже отмечалось ранее, ресвератрол может влиять на активность ферментов 2-й фазы системы детоксикации, проявляя детоксикационное действие и способствуя повышению чувствительности к медикаментозной терапии.

В исследованиях, проведенных в 2021 г., Chen Z. et al. в эксперименте оценивали липидный обмен на хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс, которым проводилась терапия ресвератролом. Все животные были разделены на группы: группа, получавшая среднюю

дозировку ресвератрола, – 15 мг/кг, группа, получавшая ресвератрол в высокой дозировке, – 45 мг/кг и контрольная группа, получавших плацебо, с длительностью терапии 28 дней. Уровни холестерина, липопротеинов в сыворотке крови были повышены у крыс с хирургически индуцированным эндометриозом по сравнению с группой контроля, коррелировали с размером поражения и значительно уменьшались при лечении ресвератролом, что обуславливает таргетное воздействие природного фитоалексина на метаболизм липидов. В обеих группах отмечалось достоверное уменьшение размеров гетеротопий [40].

Дозозависимый эффект ресвератрола был убедительно продемонстрирован в исследовании Khazaei M.R. et al. Авторы выполняли биопсию эндометриодных гетеротопий и эндометрия у пациенток, страдающих эндометриозом. В условиях 3D-культуры производилась обработка образцов 10, 50, 100 и 200 мкл ресвератрола в течение 21 дня с использованием фибрина в качестве внеклеточного матрикса. Оценивали клеточную инвазию, образование монослоя и ангиогенез, а для оценки экспрессии апоптотических генов использовали количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени (QRT-ПЦР). В полученных культурах эндометриодных гетеротопий и эндометрия отмечалось достоверное дозозависимое ингибирование пролиферации клеток. Экспрессия апоптотических генов (p53, Bax, Bcl2 и каспаза-3) и SIRT1 была достоверно увеличена в обоих образцах, подвергнувшихся обработке более высокими дозами ресвератрола. Ресвератрол оказывает дозозависимое и ассоциированное с длительностью применения ингибирующее действие на эндометрий больных эндометриозом, и его высокие дозы могут быть использованы в терапии данного заболевания [41].

Способность ресвератрола влиять на выраженность эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома на фоне приема КОК неоднозначна. Maia H. et al. оценили эффективность применения ресвератрола у 112 пациенток с эндометриоз-ассоциированной дисменореей, у которых отсутствовала положительная динамика на фоне приема дроспиренон-содержащих комбинированных оральных контрацептивов (КОК). При добавлении к терапии 30 мг ресвератрола отмечалось снижение интенсивности боли уже через 2 месяца [42]. Однако в работе Mendes S.D. et al. с участием 44 пациенток в возрасте от 20 до 50 лет, принимавших в течение 42 дней КОК в сочетании с 40 мг ресвератрола или плацебо, авторы пришли к выводу, что ресвератрол не показал достоверных различий между средними показателями боли в обеих группах [33].

Помимо ресвератрола, к современным растительным препаратам, доказавшим эффективность в отношении эндометриоза, относится индол-3-карбинол. Соединение обладает выраженной противоопухолевой активностью, воздействуя на основные звенья патогенеза гиперпластических процессов, в том числе органов репродуктивной системы [44]. Достаточно давно установлено положительное воздействие индол-3-карбинола на течение генитального эндометриоза. Основной механизм действия заключается в подавлении внутриклеточной передачи сигналов факторов роста, пролиферации итокинов и регуляции апоптотической активности клеток.

В 2020 г. Киселев В.И. и соавт. доказали эффективность применения индол-3-карбинола на основании хирургически

индуцированной модели эндометриоза у крыс. Животные были разделены на 5 групп: группа 1 – ложнопериовариальные животные, получавшие раствор крахмала; группа 2 – ложнопериовариальные животные, получавшие индол-3-карбинол в дозировке 111 мг/кг. В группах 3, 4 и 5 проводилось моделирование эндометриоза путем аутологичной трансплантации ткани эндометрия в брюшную полость. Животные из 3-й группы получали 1% раствор крахмала, из 4-й группы – индол-3-карбинол в дозировке 37 мг/кг, из 5-й группы – индол-3-карбинол в дозировке 111 мг/кг. Изучали болевую реакцию животных, а также на 30-й и 60-й день проводили гистологическую оценку имплантатов. В результате исследования было выявлено, что у животных с индуцированным эндометриозом, не получавших лечения, наблюдалась более выраженная болевая реакция по сравнению с ложнопериовариальными животными. Также было отмечено, что на фоне применения индол-3-карбинола наблюдалось уменьшение размеров эндометриоидных гетеротопий и выраженности болевой реакции, что подтвердило эффективность его применения в отношении эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [45].

Как уже отмечалось ранее, к доказанным эффектам индол-3-карбинола относят его влияние на ангиогенез, взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, выработку цитокинов и активных форм кислорода, что имеет важное значение в патогенезе эндометриоза [46].

Антиканцерогенное и антиэстрогенное действие индол-3-карбинола обусловлено его способностью восстанавливать поврежденную ДНК, угнетать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы, индуцировать апоптоз [47].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕСВЕРАТРОЛА И ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛА ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

Аденомиоз (внутренний эндометриоз) характеризуется инвазией функциональных или эктопических желез эндометрия и стромы в миометрий в сочетании с локальной гиперплазией или без нее [39, 48]. Несмотря на развитие хирургических методов лечения и широкий арсенал медикаментозной терапии, распространенность аденомиоза имеет тенденцию к увеличению, в том числе у женщин репродуктивного возраста [49, 50].

В настоящее время для лечения аденомиоза применяются оперативные методы лечения и различные виды консервативной терапии. Гистерэктомия – единственный метод, отличающийся радикальностью, но не применим для женщин, не осуществивших репродуктивную функцию. В случае же использования хирургических методов лечения, в частности аденомиомэктомии, можно не получить радикального избавления от патологического процесса и полной гарантии отсутствия клинических проявлений. В связи с чем любое органосохраняющее хирургическое лечение пациенток с аденомиозом должно сопровождаться комплексом послеоперационных консервативных мероприятий, включая гормональную и негормональную терапию [51]. Особенностью лечения эндометриоза, в том числе и внутреннего, является необходимость проведения длительного лечения, что также диктует важность поиска новых таргетных методов терапии.

К консервативным методам лечения аденомиоза прежде всего следует отнести диеногест 2 мг, агнРГ, левонорг-

стрел-выделяющую внутриматочную систему, высокие дозы прогестинов, постоянный прием оральных контрацептивов [52, 53]. Такие препараты, как селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, ингибиторы ароматазы, даназол, описаны для лечения аденомиоза, но в практической деятельности используются крайне редко. Указанные средства снижают выраженность дисменореи, уменьшают кровопотерю, способствуют уменьшению размеров матки и улучшают репродуктивные прогнозы. Наряду с описанными положительными эффектами, лекарственные средства имеют ряд недостатков, к которым относятся прибавка веса, межменструальные кровянистые выделения, тошнота и т.д. Кроме того, гормональная терапия аденомиоза может лишь временно повысить качество жизни пациентки на время ее применения, но не обеспечивает стойкий регресс заболевания после отмены. В этой связи наличие побочных эффектов, возможная непереносимость и недостаточная эффективность терапии обосновывают необходимость новых подходов к медикаментозному лечению как для сочетанного применения с известными методами, так и в качестве монотерапии. Одним из таких перспективных средств может быть использование ресвератрола. Антиоксидант не обладает эмбриотоксическими и тератогенными эффектами, что является, несомненно, важным для женщин репродуктивного возраста [54].

Ресвератрол может быть эффективным в лечении аденомиоза, так как подавляет экспрессию циклооксигеназы-2, что влечет за собой снижение пролиферативного потенциала эктопической ткани эндометрия. Кроме того, влияние на компоненты сигнальных путей, участвующих в реализации аденомиоза, таких как WNT/(wingless и Int) β -catenin E2/Slug/VEGF является весьма перспективным для применения антиоксиданта.

Известно, что повышенная активность β -катенина приводит непосредственно к потере дифференцировки эпителиальных клеток, играющей основную роль в патогенезе аденомиоза [55]. В исследовании Oh S.J. et al. изучены роль передачи сигналов β -катенина при аденомиозе и экспрессия указанного белка в каскадном пути WNT/ β -catenin [56]. Исследование включало экспериментальную и клинические части. У пациенток с аденомиозом ядерная и цитоплазматическая экспрессия β -катенина в эндометрии была значительно выше по сравнению с показателями женщин контрольной группы. Выявлено, что активация β -катенина вызывала индукцию экспрессии Snail и транскрипционного фактора ZEB1 (Zinc finger E-box-binding homeobox 1) и подавление экспрессии E-кадгерина – показателей, свидетельствующих об инициации эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП).

Эстроген-индуцированный ЭМП имеет решающее значение в патогенезе аденомиоза, активируя сигнальный путь E2/Slug/VEGF [57]. На основании результатов иммуногистохимического исследования в аденомиотических железах выявлено повышение экспрессии виментина, снижение экспрессии E-кадгерина по сравнению с эктопическим эндометрием и показателями контрольной группы. У больных аденомиозом уровень E2 в сыворотке крови отрицательно коррелировал с экспрессией E-кадгерина в эпителиальных компонентах эктопического эндометрия и аденомиотических поражениях.

В эксперименте установлено, что ресвератрол ингибирует спонтанное сокращение матки у небеременных крыс [58].

снижая ее гиперактивность, неконкурентно взаимодействуя с окситоциновыми рецепторами [59].

В исследовании Zhu B. et al. на основании экспериментальной модели заболевания (аденомиоз был индуцирован тамоксифеном у 28 самок мышей линии ICR) оценивались выраженность инфильтрации миометрия, интенсивность болевых ощущений, уровня стресса, сократительной способности матки у животных с внутренним эндометриозом в сравнении с показателями контрольной группы [60]. Для дальнейшего проведения эксперимента на 16-й неделе всех мышей с индуцированным аденомиозом случайным образом разделили на 3 группы: лечение низкими (2 мг/кг) и более высокими дозами (3 мг/кг) ресвератрола, а также без лечения. Проводились не только гистологическое и иммуногистохимическое исследования миометрия, но также выполнялось иммунофлуоресцентное окрашивание головного мозга животных для определения изоформы 65 декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD65), оценивался уровень кортикостерона в плазме, применяли тест с горячей пластиной для оценки общей гипералгезии. В результате эксперимента выявлены дозозависимое подавление инфильтрации миометрия, уменьшение генерализованной гипералгезии, что свидетельствовало о повышении болевого порога и снижение сократительной способности матки. Кроме того, на фоне использования ресвератрола выявлены более низкий уровень кортикостерона в плазме, увеличение количества экспрессирующих GAD65 нейронов в ядрах ствола головного мозга, возможно, усиливающее ГАМК-ергическое ингибирование боли, ассоциированной с аденомиозом.

В исследовании Carreiro J.N. et al. оценивалось влияние ресвератрола на небеременную матку мышей в условиях гипоксии [59]. Известно, что гипоксия вызывает снижение тонуса, амплитуды и частоты сокращений матки из-за уменьшения кровообращения, что приводит к необратимым повреждениям миометрия. АТФ-чувствительные калиевые каналы (К-каналы АТФ) демонстрируют модулирующее влияние на спонтанное сокращение, вызванное окситоцином и простагландинами F_{2a}. Ресвератрол в дозах 1, 3, 10, 30 и 100 мкМ способствовал расслаблению матки и уменьшал амплитуду и частоту ее спонтанных сокращений. В результате работы было выявлено не только снижение сократительной активности матки на фоне применения ресвератрола, но и отмечен дозозависимый эффект. Определено регенеративное и защитное действие ресвератрола, опосредованное блокадой К-каналов АТФ на матку небеременных мышей в условиях гипоксии. Полученные результаты демонстрируют интересный двойной механизм влияния ресвератрола на гладкую мускулатуру матки, заключающийся в расслаблении миометрия при нормальной оксигенации и, напротив, возникновении сократительного эффекта при гипоксии, что, несомненно, может найти практическое применение при предменструальных болях, дисменорее и в родах.

Мы также провели исследование оценки эффективности ресвератрола на экспериментальной модели аденомиоза у крыс линии Wistar. На 1-м этапе эксперимента была сформирована модель аденомиоза тамоксифеном у всех новорожденных самок крыс согласно модифицированной нами методике [61]. На 2-м этапе эксперимента для оценки влияния ресвератрола на выраженность аденомиоза и общую гипералгезию часть животных (n=15) получали ресвератрол в дозировке 15 мг/кг/день в течение 30 дней –

с 46-го по 75-й дни жизни, сравнение проводилось с контрольной группой (n=6), без терапии. В результате проведенного эксперимента в группе, получавшей природный фитоалексин, явления аденомиоза были отмечены в 26,7% случаев по сравнению с группой животных, не получавших терапию (внутренний эндометриоз диагностирован в 100% случаев). При проведении теста с горячей пластиной показатели общей гипералгезии после лечения ресвератролом достоверно не отличались по сравнению с показателями группы крыс без терапии.

Немаловажное значение у пациенток с аденомиозом имеет коррекция антиоксидантной защиты, поскольку низкую эффективность гормональной терапии заболевания связывают, в том числе, с нарушениями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантного статуса этих больных. Известно, что ПОЛ является физиологическим процессом, необходимым для сохранения гомеостаза организма и его нормального функционирования. Активация процессов ПОЛ рассматривается как защитно-приспособительная реакция организма на различные воздействия. Благодаря многоуровневой антиоксидантной системе защиты уровень продуктов ПОЛ в клетке при отсутствии патологических процессов поддерживается на постоянном уровне. Значительное нарастание в крови больных с активным аденомиозом промежуточных метаболитов перекисидации обусловлено несостоятельностью антиоксидантной защиты, особенно при тяжелых формах заболевания [62, 63]. Кроме того, у пациенток с выраженным аденомиозом развивается определенная резистентность к воздействию патологических метаболитов в результате возникновения компенсаторных реакций.

Согласно вышеуказанным причинам, в комплекс лечения пациенток с аденомиозом необходимо включать средства, улучшающие антиоксидантную защиту. Ресвератрол и индол-3-карбинол можно отнести к таким средствам, причем возможно их использование в комплексной консервативной терапии, в качестве монотерапии в отдельных случаях и в послеоперационной терапии аденомиоза. На фоне применения индол-3-карбинола при аденомиозе отмечают устранение болевого синдрома, уменьшение размеров аденомиотических очагов и снижение их васкуляризации, уменьшение объема кровопотери и снижение интенсивности дисменореи, диспареунии и психоэмоциональных нарушений, а также снижение уровня провоспалительных цитокинов [64, 65].

В недавнем исследовании [64] применение комплекса индол-3-карбинол в сочетании с ресвератролом для лечения больных аденомиозом сопровождалось значительным улучшением показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты. Использование указанных соединений способствует усилению эффективности гормональных средств за счет снижения оксидативного стресса, уменьшению эстрогенной активности, а следовательно, и избыточной пролиферации в клетках миометрия; снижению провоспалительной нагрузки в зоне поражения; купированию важных клинических симптомов аденомиоза (дисменорея, диспареуния). По мнению авторов, указанная тактика лечения пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом позволяет не только сохранить анатомию органов малого таза у молодых женщин, но и обеспечить благоприятные условия для планирования естественной беременности и в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, транс-ресвератрол и индол-3-карбинол являются перспективными природными взаимопотенцирующими терапевтическими агентами, что определяет перспективы их дальнейшего сочетанного применения в терапии различных форм генитального эндометриоза. В настоящее время уже существует комбинация 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг транс-ресвератрола в виде биологически активной добавки «Имастон». Согласно существующей инструкции, рекомендовано принимать Имастон больным с эндометриозом по 1 таблетке 1 раз в день на протяжении 3 месяцев. Однако требуются дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных доз и схем применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(13): 1244-56. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMr181076>.
- Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C., Laufer M.R., Leyland N., Missmer S.A. et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220(4): 354.e1-354.e12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.
- Ярмолинская М.И., ред. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 384 с. [Yarmolinskaya M.I., ed. Pharmacological treatment of endometriosis: realities and prospects: guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 384 p. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.33029/9704-6034-4-MET-2021-1-384>.
- Samimi M., Pourhanifeh M., Mehdizadehkashi A., Eftekhari T., Asemi Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234(11): 19384-192. <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.28666>.
- Donnez J., Dolmans M.M. Endometriosis and medical therapy: From progestogens to progesterone resistance to GnRH antagonists: A review. *J. Clin. Med.* 2021; 10(5): 1085. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10051085>.
- Fiod Riccio B.V., Fonseca-Santos B., Colerato Ferrari P., Chorilli M. Characteristics, biological properties and analytical methods of trans-resveratrol: A review. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2020; 50(4): 339-58. <https://dx.doi.org/10.1080/10408347.2019.1637242>.
- Shaito A., Posadino A.M., Youne N., Hasan H., Halabi S., Alhababi D. et al. Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(6): 2084. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21062084>.
- Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature reviews. Drug Discov.* 2006; 5(6): 493-506. <https://dx.doi.org/10.1038/nrd2060>.
- Patel K.R., Andreadi C., Britton R.G., Horner-Glister E., Karmokar A., Sale S. et al. Sulfate metabolites provide an intracellular pool for resveratrol generation and induce autophagy with senescence. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5(205): 205ra133. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3005870>.
- Britton R.G., Kovoor C., Brown K. Direct molecular targets of resveratrol: identifying key interactions to unlock complex mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1348(1): 124-33. <https://dx.doi.org/10.1111/nyas.12796>.
- Iside C., Scafuro M., Nebbioso A., Altucci L. SIRT1 Activation by natural phytochemicals: An overview. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1225. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01225>.
- Nakayama H., Yaguchi T., Yoshiya S., Nishizaki T. Resveratrol induces apoptosis MH7A human rheumatoid arthritis synovial cells in a sirtuin 1-dependent manner. *Rheumatol. Int.* 2012; 32(1): 151-7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1598-8>.
- Price N.L., Gomes A.P., Ling A.J., Duarte F.V., Martin-Montalvo A., North B. et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab.* 2012; 15(5): 675-90. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.003>.
- Ungvari Z., Bagi Z., Feher A., Recchia F.A., Sonntag W.E., Pearson K. et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 299(1): H18-H24. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00260.2010>.
- Pyo I.S., Yun S., Yoon Y.E., Choi J.W., Lee S.J. Mechanisms of aging and the preventive effects of resveratrol on age-related diseases. *Molecules.* 2020; 25(20):4649. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules25204649>.
- Rabinovitch R.C., Samborska B., Faubert B., Ma E.H., Gravel S.P., Andrzejewski S. et al. AMPK maintains cellular metabolic homeostasis through regulation of mitochondrial reactive oxygen species. *Cell Rep.* 2017; 21(1): 1-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.026>.
- Widlund A.L., Baur J.A., Vang O. mTOR: more targets of resveratrol? *Expert Rev. Mol. Med.* 2013; 15: e10. <https://dx.doi.org/10.1017/erm.2013.11>.
- Devis-Jauregui L., Eritija N., Davis M.L., Matias-Guiu X., Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy.* 2021; 17(5): 1077-95. <https://dx.doi.org/10.1080/15548627.2020.1752548>.
- Ashrafizadeh M., Taeb S., Haghi-Aminjan H., Afrashi S., Moloudi K., Musa A.E. et al. Resveratrol as an enhancer of apoptosis in cancer: a mechanistic review. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2021; 21(17): 2327-36. <https://dx.doi.org/10.2174/1871520620666201020160348>.
- Saqib U., Kelley T.T., Panguluri S.K., Liu D., Savai R., Baig M. et al. Polypharmacology or promiscuity? Structural interactions of resveratrol with its bandwagon of targets. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1201. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.01201>.
- Qasem R.J. The estrogenic activity of resveratrol: a comprehensive review of in vitro and in vivo evidence and the potential for endocrine disruption. *Crit. Rev. Toxicol.* 2020; 50(5): 439-62. <https://dx.doi.org/10.1080/10408444.2020.1762538>.
- Bhat K.P., Pezzuto J.M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 957: 210-29. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02918.x>.
- Amaya S.C., Savaris R.F., Filipovic C.J., Wise J.D., Hestermann E., Young S.L. et al. Resveratrol and endometrium: a closer look at an active ingredient of red wine using in vivo and in vitro models. *Reprod. Sci.* 2014; 21(11): 1362-9. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719114525271>.
- Li H., Xia N., Hasselwander S., Daiber A. Resveratrol and vascular function. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(9): 2155. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms20092155>.
- Chen Y., Tseng S.H. Review. Pro- and anti-angiogenesis effects of resveratrol. *In Vivo.* 2007; 21(2): 365-70.
- Ogas T., Kondratyuk T.P., Pezzuto J.M. Resveratrol analogs: promising chemopreventive agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013; 1290: 21-9. <https://dx.doi.org/10.1111/nyas.12196>.
- Pasquariello R., Verdile N., Brevini T., Gandolfi F., Boiti C., Zerani M. et al. The role of resveratrol in mammalian reproduction. *Molecules.* 2020; 25(19): 4554. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules25194554>.
- Katz E., Nisani S., Chamovitz D.A. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Research.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-689. <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.14127.1>.
- Aggarwal B.B., Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle.*

- 2005; 4(9): 1201-15. <https://dx.doi.org/10.4161/cc.4.9.1993>.
30. Rauf A., Imran M., Butt M.S., Nadeem M., Peters D.G., Mubarak M.S. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018; 58(9): 1428-47. <https://dx.doi.org/10.1080/10408398.2016.1263597>.
31. Bhardwaj A., Sethi G., Vadhan-Raj S. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through downregulation of STAT3 and nuclear factor-kappaB regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells. *Blood.* 2007; 109: 2293-302. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-003988>.
32. Ulrich U., Buchweitz O., Greb R., Keckstein J., von Leffern I., Oppelt P. et al. National German Guideline (S2k): guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014; 74(12): 1104-18. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383187>.
33. Park E.J., Pezzuto J.M. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852(6): 1071-113. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.014>.
34. Bruner-Tran K.L., Osteen K.G., Taylor H.S., Sokalska A., Haines K., Duleba A.J. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. *Biol. Reprod.* 2011; 84(1): 106-12. <https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.110.086744>.
35. Ricci A.G., Olivares C.N., Bilotas M.A., Bastón J.I., Singla J.J., Meresman G.F. et al. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013; 28(1): 178-88. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/des369>.
36. Cenksoy P.O., Oktem M., Erdem O., Karakaya C., Cenksoy C., Erdem A. et al. A potential novel treatment strategy: Inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31(3): 219-24. <https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2014.976197>.
37. Tekin B.Y., Guven S., Kirbas A., Kalkan Y., Tunkaya L., Guvendag Guven E.S. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 184: 1-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.041>.
38. Chen Z.H., Hurh Y.J., Na H.K. Resveratrol inhibits TCDD induced expression of CYP1A1 and CYP1B1 and catechol estrogen-mediated oxidative DNA damage in cultured human mammary epithelial cells. *Carcinogenesis.* 2004; 25(10): 2005-13. <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgh183>.
39. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 615с. [Yarmolinskaya M.I., Ailamazyan E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem. Spb.: Eko-Vektor; 2017. 615 p. (in Russian)].
40. Chen Z., Wang C., Lin C., Zhang L., Zheng H., Zhou Y. et al. Lipidomic alterations and PPAR α activation induced by resveratrol lead to reduction in lesion size in endometriosis models. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 9979953. <https://dx.doi.org/10.1155/2021/9979953>.
41. Khazaei M.R., Rashidi Z., Chobsaz F., Niromand E., Khazaei M. Inhibitory effect of resveratrol on the growth and angiogenesis of human endometrial tissue in an In Vitro three-dimensional model of endometriosis. *Reprod. Biol.* 2020; 20(4): 484-90. <https://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2020.07.012>.
42. Maia H., Jr, Haddad C., Pinheiro N., Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int. J. Womens Health.* 2012; 4: 543-9. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S36825>.
43. Mendes da Silva D., Gross L.A., De Paula Guedes Neto E., Lessey B.A., Francalacci Savaris R. The use of resveratrol as an adjuvant treatment of pain in endometriosis: a randomized clinical trial. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(4): 359-69. <https://dx.doi.org/10.1210/js.2017-00053>.
44. Dull A.M., Moga M.A., Dimienescu O.G., Sechel G., Burtea V., Anastasiu C.V. Therapeutic approaches of resveratrol on endometriosis via antiinflammatory and anti-angiogenic pathways. *Molecules.* 2019; 24(4): 667. <https://dx.doi.org/10.3390/molecules24040667>.
45. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Пронин С.М., Герфанова Е.В., Кузнецов И.Н., Друк В.М., Удут В.В., Чурин А.А., Пчелинцева О.И. Изучение эффективности индол-3-карбинола на модели эндометриоза у крыс (экспериментальное исследование). *Акушерство и гинекология.* 2020; 5: 122-30. [Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Pronin S.M., Gefranova E.V., Kuznetsov I.N., Druk V.M. et al. Investigation of the efficacy of indole-3-carbinol on a rat model of endometriosis (experimental study). *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020; 5: 122-30. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.122-30>.
46. Ampofo E., Schmitt B.M., Menger M.D., Laschke M.W. Targeting the Microcirculation by indole-3-carbinol and its main derivate 3,3'-diindolylmethane: effects on angiogenesis, thrombosis and inflammation. *Mini Rev. Med. Chem.* 2018; 18(11): 962-8. <https://dx.doi.org/10.2174/1389557518666180313100144>.
47. Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология.* 2020; 5: 65-9. [Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Ilyina I.Yu., Kerchelaeva S.A. Estrogen-dependent conditions of the female reproductive system: possibilities of nonhormonal therapy using indole-3-carbinol. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020; 5: 65-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.65-69>.
48. Hodler J., Kubik-Huch R.A., von Schulthess G.K., eds. *Diseases of the abdomen and pelvis 2018-2021: diagnostic imaging.* IDKD Book. Springer; 2018. <https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-75019-4>.
49. Upson K., Missmer S.A. Epidemiology of adenomyosis. *Semin. Reprod. Med.* 2020; 38(2-3): 89-107. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1718920>.
50. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S.J., Chapron C., Guo S.W. et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod. Biomed. Online.* 2017; 35(5): 592-601. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>.
51. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. Субмукозная миома матки в сочетании с аденомиозом. Принципы таргетной терапии в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): 124-32. [Davydov A.I., Pashkov V.M., Shakhlamova M.N. Submucosal leiomyoma of the uterus in combination with adenomyosis. Principles of target therapy in the reproductive period. *Voprosy ginekologii, akušerstva i perinatologii/ Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(3):124-32. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-124-132>.
52. Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Хачатурян А.Р., Нетреба Е.А., Флорова М.С., Мехтиханова С.В. Аденомиоз: от научных открытий к практическим аспектам назначения медикаментозной терапии. *Акушерство и гинекология.* 2020; 3: 182-90. [Yarmolinskaya Y.I., Shalina M.A., Khachatryan A.R., Netreba E.A., Florova M.S., Mekhtikhanova S.V. Adenomyosis: from scientific discoveries to the practical aspects of prescribing drug therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020; 3: 182-90. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.182-190>.
53. Pontis A., D'Alterio M.N., Pirarba S., de Angelis C., Tinelli R., Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(9): 696-700. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2016.1197200>.
54. Gordon S.C. Toxicological evaluation of ammonium 4,8-dioxa-3Hperfluorononanoate, a new emulsifier to replace ammonium perfluorooctanoate in fluoropolymer manufacturing. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011; 59(1): 64-80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.09.00821>.

55. Mariadason J.M., Bordonaro M., Aslam F., Shi L., Kuraguchi M., Velcich A. et al. Down-regulation of β -catenin TCF signaling is linked to colonic epithelial cell differentiation. *Cancer Res.* 2001; 61(8): 3465-71.
56. Oh S.J., Shin J.H., Kim T.H., Lee H.S., Yoo J.Y., Ahn J.Y. et al. β -Catenin activation contributes to the pathogenesis of adenomyosis through epithelial-mesenchymal transition. *J. Pathol.* 2013; 231(2): 210-22. <https://dx.doi.org/10.1002/path.4224>.
57. Chen Y.J., Li H.Y., Huang C.H., Twu N.F., Yen M.S., Wang P.H. et al. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J. Pathol.* 2010; 222(3): 261-70. <https://dx.doi.org/10.1002/path.2761>.
58. Novakovic R., Ilic B., Beleslin-Cokic B., Radunovic N., Heinle H., Scepanovic R., Gojkovic-Bukarica L. The effect of resveratrol on contractility of non-pregnant rat uterus: the contribution of K(+) channels. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 64(6): 795-805.
59. Carreiro J.N., Magnani M., Jobling P., van Helden D.F., Nalivaiko E., Braga V.A. Resveratrol restores uterine contractions during hypoxia by blockade of ATP-sensitive potassium channels. *J. Functional Foods.* 2017; 33: 307-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2017.04.001>.
60. Zhu B., Chen Y., Zhang H., Liu X., Guo S.W. Resveratrol reduces myometrial infiltration, uterine hyperactivity, and stress levels and alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis. *Reprod. Sci.* 2015; 22(11): 1336-49. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719115572479>.
61. Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Нетреба Е.А., Милютин Ю.П., Траль Т.Г. Создание экспериментальной модели аденомиоза на крысах линии Wistar. Патент на изобретение RU 2761754 C1. 2021. [Yarmolinskaya M.I., Shalina M.A., Netreba E.A., Milyutina Yu.P., Tral T.G. Creation of an experimental model of adenomyosis in Wistar rats. Patent RU 2761754 C1. 2021. (in Russian)].
62. Xu W., Song Y., Li K., Zhang B., Zhu X. Quercetin inhibits adenomyosis by attenuating cell proliferation, migration and invasion of ectopic endometrial stromal cells. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 3815-26. <https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S265066>.
63. Давыдов А.И., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Таирова М.Б. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6): 155-61. [Davydov A.I., Chilova R.A., Lebedev V.A., Tairova M.B. Adenomyosis and oxidative stress. Rationale for comprehensive approach to treatment of patients of reproductive age. *Voprosy ginekologii, akušerstva i perinatologii/ Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021; 20(6): 155-61. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-6-155-61>.
64. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Васина И.Б., Червонная И.Ю. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. Эффективная фармакотерапия. 2009; 5: 18-24. [Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K., Vasina I.B., Chervonnaya I.Yu. Influence of pathogenetically substantiated therapy for adenomyosis on its development. *Effective Pharmacotherapy.* 2009; 5: 18-24. (in Russian)].
65. Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом. Медико-социальные проблемы семьи. 2003; 18(1): 33-7. [Orazov M.R., Chaika A.V., Nosenko E.N. Possibilities of nonhormonal pathogenetic treatment of chronic pelvic pain in women with adenomyosis. *Medical and social problems of family.* 2003; 18(1): 33-7. (in Russian)].

Поступила 23.03.2022

Принята в печать 28.03.2022

Received 23.03.2022

Accepted 28.03.2022

Сведения об авторах:

Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», НИИ АГИР им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, +7(812)334-35-85, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Шалина Мария Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии, НИИ АГИР им. Д.О. Отта, +7(812)334-35-85, amarus@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5921-3217>, 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Беганова Александра Камильевна, м.н.с., НИИ АГИР им. Д.О. Отта, +7(911)938-56-33, alexandra.beganova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4705-7990>, 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Кызы Сейидова Чимназ Идаят, аспирант, НИИ АГИР им. Д.О. Отта, +7(960)886-56-38, seidov_46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6800-8661>, 199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Автор, ответственный за переписку: Александра Камильевна Беганова, alexandra.beganova@yandex.ru

Authors' information:

Maria I. Yarmolinskaya, Professor of Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Center "Diagnostics and treatment of endometriosis", D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, +7(812)334-35-85, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, 199034, Russian Federation, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.

Maria A. Shalina, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecology and Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(812)334-35-85, amarus@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5921-3217>, 199034, Russian Federation, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.

Aleksandra K. Beganova, Junior Researcher, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(911)938-56-33, alexandra.beganova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4705-7990>, 199034, Russian Federation, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.

Chimnaz I. kyzy Seyidova, Resident Physician, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, +7(960)886-56-38, seidov_46@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6800-8661>, 199034, Russian Federation, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.

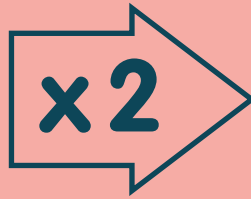
Corresponding author: Aleksandra K. Beganova, alexandra.beganova@yandex.ru

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ МАСТОПАТИИ И ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Транс-ресвератрол



Индол-3-карбинол



- Подавляет воспаление.^{1,2}
- Уменьшает боль.^{3,4}
- Сокращает размер эндометриоидных гетеротопий.^{5,6}



АКВИОН | Доказанная эффективность

reproduction.info



СГР N° RU.77.99.11.003.R.001995.07.20 от 15.07.2020 г. Реклама.

¹Tekin B. Y., Guven S., Kirbas A. et al. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015;184:1–6.

²Amaya S. C., Savaris R. F., Filipovic C. J. et al. Resveratrol and Endometrium. A Closer Look at an Active Ingredient of Red Wine Using In Vivo and In Vitro Models. Reprod. Sci. 2014;21:1362–1369.

³Morales-Prieto D. M., Hermann J., Osterwald H. et al. Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases. Reprod Biol. 2018 Sep;18(3):252–258.

⁴Maia H. Jr., Haddad C., Pinheiro N. et al. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. Int. J. Women's Health. 2012;4:543–549.

⁵Bruner-Tran K. L., Osteen K. G., Taylor H. S. et al. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. Biol. Reprod. 2011;84:106–112.

⁶Yavuz S., Aydin N. E., Celik O. et al. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. J. Cancer Res. Therapeut. 2014;10:324–329.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

R-11-06.2022