

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.003>
УДК 618.14-00.2.18-085.256.52



Гутикова Л.В. ✉, Павловская М.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Оценка влияния комбинированного гестоденсодержащего орального контрацептива на механизмы регуляции пролиферативных процессов при наружном генитальном эндометриозе

Подана: 16.03.2022
Принята: 18.04.2022
Контакты: klam4@mail.ru

Резюме

В работе представлены результаты иммуногистохимического исследования маркеров экспрессии эстрогеновых рецепторов (ER) и пролиферации (Ki-67) в тканях операционных образцов из очагов наружного генитального эндометриоза у 60 пациенток. Цель исследования – оценка антипролиферативного эффекта гормонального лечения, которое пациентки получали на протяжении 6 месяцев до операции: микро-дозированного комбинированного орального контрацептива Линдинет 20 («Gedeon Richter»), содержащего этинилэстрадиола 0,02 мг и гестодена 0,075 мг, и аналога гонадотропин-рилизинг-гормонов гозерелина в дозе 3,6 мг/мес. Контрольную группу составили пациентки, которым адъювантную терапию перед операцией не проводили. У пациенток, принимавших перед операцией Линдинет 20, в эктопическом эндометрии наблюдали снижение экспрессии ER в 2 раза, что сопровождалось супрессией эстрогенозависимых сигнальных путей пролиферативных каскадов: снижением индекса пролиферативной активности Ki-67 на 52,4%. Сделан вывод о том, что Линдинет 20, продемонстрировавший хорошие антипролиферативные свойства, может быть успешно применен для долговременной терапии эндометриозной болезни как самостоятельно, так и в сочетании с оперативным лечением.

Ключевые слова: контрацепция, Линдинет 20, эндометриоз

Gutikova L. ✉, Pavlouskaya M.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Evaluation of the Effect of a Combined Gestodene Containing Oral Contraceptive on the Mechanisms of Proliferative Regulation in External Genital Endometriosis

Submitted: 16.03.2022
Accepted: 18.04.2022
Contacts: klam4@mail.ru

Abstract

The paper presents the results of an immunohistochemical study of markers of estrogen receptor expression (ER) and proliferation (Ki-67) in the tissues of surgical samples from foci of external genital endometriosis in 60 patients. The aim of the study was to evaluate the antiproliferative effect of hormonal treatment that patients received for 6 months before surgery: a microdosed combined oral contraceptive Lindinet 20 ("Gedeon Richter") containing ethinyl estradiol 0.02 mg and gestodene 0.075 mg, and an analog of gonadotropin-releasing hormones goserelin at a dose of 3.6 mg/month. The control group consisted of patients who did not receive adjuvant therapy before surgery. In patients who took Lindinet 20 before surgery, a 2-fold decrease in ER expression was observed in the ectopic endometrium, which was accompanied by suppression of estrogen-dependent signaling pathways of proliferative cascades: a decrease in the index of proliferative activity Ki-67 by 52.4%. It is concluded that Lindinet 20, which has demonstrated good antiproliferative properties, can be successfully used for long-term therapy of endometriotic disease both independently and in combination with surgical treatment.

Keywords: contraception, Lindinet 20, endometriosis

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, приводящих к значительному снижению качества жизни и нарушению фертильности. При этом проблема этиологии, патогенеза и определения подходов к лечению данного заболевания остается предметом дискуссий [1–5].

Согласно современным представлениям эндометриоз – это эстрогензависимое доброкачественное пролиферативное заболевание, при котором за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам идентичной эндометрию (иначе – «эндометриоидные очаги», «эндометриоидные эктопии», «эндометриоидные гетеротопии»), и сопровождающееся местной воспалительной реакцией, гиперэстрогемией, усиленным ангиогенезом, иммуносупрессией и дисбалансом в системе про- и антиапоптотических сигналов в клетках эктопического эндометрия, их выраженным инвазивным и пролиферативным потенциалом [5, 12]. Эндометриоз рассматривается как длительно текущее заболевание, требующее долгосрочного

лечения в течение всей жизни, цель которого – достижение максимального эффекта от медикаментозной терапии и предотвращение повторных операций [9].

Поскольку не вызывает сомнений эндокринная зависимость эндометриозных гетеротопий, ведущее место в консервативном лечении эндометриозной болезни занимает гормональная терапия, при неэффективности которой рекомендовано оперативное лечение с последующей медикаментозной поддержкой как для профилактики рецидивов заболевания, так и при неполном удалении очага эктопии [3]. В последнее время консервативные и хирургические методы коррекции эндометриоза рассматриваются не как альтернативные подходы, а как этапы одной стратегии лечения этой патологии [1, 4, 5].

Из консервативных методов лечения эндометриоза обычно применяют разные группы гормональных препаратов, которые позволяют достичь состояния гипострогении, что способствует регрессу и уменьшению размеров эндометриозных гетеротопий. При этом основными фармакологическими эффектами этих препаратов являются торможение выделения гонадотропных гормонов гипофиза и подавление функции яичников (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ), антигонадотропины), умеренное антигонадотропное влияние и периферическая деградация эстрогеновых рецепторов (гестагены и комбинированные оральные контрацептивы (КОК)), блокада внегонадной локальной конверсии андрогенов в эстрогены (ингибиторы ароматазы) [2–5].

Невзирая на различия во мнениях экспертов, агонисты ГнРГ являются «золотым стандартом» в лечении эндометриоза, хотя препараты этой группы имеют ограничения по длительности применения (до 6 месяцев) из-за повышенного риска развития остеопороза [3]. Доказано также воздействие агонистов ГнРГ на факторы роста, пролиферативный потенциал, апоптоз и ангиогенез [1, 2]. Следует признать, что доказательная база в отношении антипролиферативного эффекта различных гестагенов и КОК, несмотря на все более широкое их позиционирование с целью лечения эндометриоза, на сегодняшний день недостаточна. В ряде систематических обзоров показана одинаковая эффективность постоянного (в течение 6 месяцев) применения даназола, гестринона, медроксипрогестерона, КОК, аналогов гонадолиберина в сравнении с плацебо в купировании болевого синдрома при эндометриозе [3, 9]. Ряд авторов полагают, что эстрогены в составе КОК могут оказывать нежелательное противоположное влияние [10]. Представленный в литературе клинический опыт, свидетельствующий об эффективности медикаментозной терапии, иногда может ввести в заблуждение при выборе формы гормонального лечения, так как ни один из известных препаратов не устраняет морфологический субстрат эндометриоза, а лишь оказывает опосредованное влияние на него, чем и объясняется симптоматический эффект.

Учитывая тот факт, что этиологические механизмы, регулирующие процессы имплантации и развития эндометриозных гетеротопий, сложны и недостаточно изучены, оценка терапевтической эффективности лекарственных препаратов, применяемых при эндометриозе, в основном строится на динамике характерных для данной патологии клинических критериев (болевого синдрома), аппаратно-визуальных (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ)) и эндоскопических признаков манифестации болезни, результатах серологических тестов (биохимические и иммунологические показатели, уровни

стероидных гормонов и онкомаркеров), которые не являются патогномоничными в отношении механизмов клеточной пролиферации, носят неспецифический или по большей части субъективный характер с высокой вариабельностью признаков.

Вместе с этим разработка и широкое внедрение в медицину молекулярных технологий и методов иммуногистохимического (ИГХ) исследования в различных тканях открывают перспективу для расширения знаний об эндометриозной болезни в целом, а также для объективизации и стандартизации лечебной стратегии. С этих позиций особенно актуальными становятся переоценка существующих и поиск новых подходов к оптимизации гормональной терапии эндометриоза с направленной антиэстрогенной активностью и минимальными побочными эффектами при длительном применении.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка супрессорного влияния монофазного микродозированного КОК Линдинет 20 («Gedeon Richter»), содержащего этинилэстрадиола 0,02 мг и гестодена 0,075 мг, на пролиферативную функцию эндометриальных желез и стромы у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Обоснованием выбора данного КОК, кроме низкого содержания эстрогенного компонента, послужило наличие в его составе производного нортестостерона последнего поколения – гестодена, который занимает одну из лидирующих позиций по антипролиферативной активности в линейке современных гестагенов и имеет практически 100%-ную биодоступность. Гестоден обладает выраженными антиэстрогенными свойствами в клетках эндометрия, нейтрализуя нежелательные метаболические эффекты, и небольшой андрогеноподобной активностью, однако в комбинации с этинилэстрадиолом оказывает антиандрогенное действие за счет индукции синтеза глобулинов, связывающих половые стероиды, и ингибирования выработки гонадотропных гормонов, стимулирующих синтез андрогенов в яичниках. Кроме этого, за счет антимицералокортикоидного действия при приеме гестодена отсутствуют напряжение молочных желез, головная боль [12].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное морфо- и ИГХ-исследование операционных образцов тканей 60 женщин репродуктивного возраста ($31,6 \pm 6,4$ года) с наружным генитальным эндометриозом, которым в течение 6 месяцев перед операцией проводилось гормональное лечение.

Пациенток рандомизировали случайным образом на три группы. В 1-ю группу вошли 20 человек, применявших в пролонгированном режиме (без перерывов на менструальноподобную реакцию) микродозированный КОК Линдинет 20. Во 2-ю группу включены 20 пациенток, которые применяли аналог ГнРГ гозерелин в дозе 3,6 мг/мес. Гозерелин выбран препаратом сравнения, поскольку относится к группе препаратов, признанных стандартом медикаментозной терапии эндометриоза. Контрольную группу составили 20 женщин, которым адъювантную терапию перед операцией не проводили, а операция проведена в конце 1-й фазы менструального цикла, когда, как известно, эстрогенная стимуляция органов-мишеней максимальна.

Гормональное лечение применяли с целью уменьшения объема гетеротопий, интраоперационной кровопотери и травматизации окружающих тканей, а также



облегчения симптомов заболевания в тех случаях, когда выполнение операции по разным причинам было отсрочено.

Показанием к проведению операции был наружный генитальный эндометриоз, диагностированный на основании клинической симптоматики и данных гинекологического обследования, результатов УЗИ, МРТ.

Биопсию образцов тканей в ходе операции брали из очагов эктопии до их деструкции (иссечение или абляция) и из подлежащих тканей вблизи очага (эутопические ткани).

Для проведения ИГХ-исследования операционный материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального забуференного формалина на протяжении 10–12 часов с последующей проводкой и заливкой в парафин согласно принятым стандартам. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм, полученные на микротоме, наносили на специально обработанные адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus и депарафинировали с последующим проведением тепловой индукции путем нагревания в автоклаве в течение 8 минут при температуре 121 °С в цитратном буфере с pH 6,0.

В исследовании проведена оценка маркера клеточной пролиферации Ki-67 (клон MIB-1 (Dako)) и рецепторов эстрогена (estrogen receptor – ER) (клон 1D5 (Dako), SP1 (LabVision)).

Титр антител подбирали индивидуально для каждого маркера с использованием в качестве растворителя специального раствора Antibody Diluent (DakoCytomation). Вторичные антитела, которые содержали большое количество молекул пероксидазы хрена, наносили на срезы и инкубировали во влажных камерах на протяжении 30 минут с промыванием в трис-буферном растворе между каждым этапом в течение 10 минут. Идентификацию реакции проводили путем нанесения хромогена (DakoCytomation) под контролем микроскопа на протяжении от 20 секунд до 3 минут с проявлением в виде темно-коричневого окрашивания специфических структур в зависимости от маркера (интрануклеарная, цитоплазматическая, мембранная реакции). Для дифференцирования структур тканей срезы дополнительно окрашивали гематоксилином Майера в течение 1–3 минут. Последующую их дегидратацию и заключение в бальзам осуществляли в соответствии с общепринятым стандартом.

Количественные и качественные показатели экспрессии маркеров изучали при микроскопии гистологических срезов как минимум на 8–10 случайно выбранных полях зрения при увеличении в 100, 200, 400 и 1000 раз с использованием микроскопа.

Для оценки ИГХ-реакции использовали полуколичественный компьютерный анализ цифровых изображений (Semi-quantitative digital image analysis) плагинами «Colour Deconvolution» и «Cell Counter», которые позволяют выделить 10 полей по 100 клеток в разных областях микропрепарата и подсчитать количество окрашенных ядер и индексы экспрессии маркеров с интрануклеарной окраской. Цифровые изображения TIFF-формата (в каждом срезе – 10 репрезентативных зон) получали с помощью фотокамеры «Canon EOS D30» (ручной режим фотографирования A/N/M: светочувствительность ISO-100, экспозиция 1/15 сек., диафрагма 1,6 мм).

Для максимальной точности количественной оценки изучаемых ИГХ-маркеров подсчитывали уровень их экспрессии не менее чем в 1000 клеток. Для определения среднего значения (H-индекса) ER оценивали только интрануклеарные реакции в клетках не менее как в 10 полях зрения при увеличении в 400 раз. При анализе учитывали количество прореагировавших клеточных ядер, а также интенсивность

окрашивания, которая варьирует в пределах 0–3 баллов (0 – отсутствие интрануклеарного окрашивания (негативная реакция), 1 – слабоположительная, 2 – умеренно выраженная, 3 – интенсивная равномерная внутриядерная реакция). Средние значения (Н-индекс) рассчитывали полуколичественным методом по формуле:

$$H = (\text{доля (\%)} \text{ слабопрореагировавших клеток} \times 1) + (\text{доля (\%)} \text{ клеток с умеренно выраженной реакцией} \times 2) + (\text{доля (\%)} \text{ клеток с интенсивной реакцией} \times 3).$$

Показатели 0–50 баллов расценивали как отсутствие экспрессии, 50–100 – как слабоположительную экспрессию, ≥ 100 баллов – как положительную экспрессию антигенов к рецепторам.

Индекс пролиферации Ki-67 высчитывали как процент клеток с положительной интрануклеарной реакцией (антигенные детерминанты расположены в ядре) от общего среднего количества клеток при изучении всех участков.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, а также расчета интенсивных и экстенсивных показателей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что антитело Ki-67 позволяет идентифицировать ядерный антиген, который экспрессируется во всех клетках, вышедших из G0-фазы митоза, то есть дает возможность оценить пролиферативный потенциал клеток образца ткани [12]. В контрольной группе женщин, не получавших гормонального лечения, экспрессия Ki-67 выявлена практически во всех биоптатах тканей из очагов эндометриоза. В целом для образцов тканей эктопического эндометрия была характерна более высокая (в 4,5 раза) пролиферативная активность в сравнении с образцами эутопических тканей ($p < 0,01$), что согласуется с данными литературы [12].

Причиной повышенной пролиферации эндометриальных клеток могут быть выявленные нами нарушения в регуляции их апоптоза и избыточная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам (ER), являющихся важным звеном гормонозависимых сигнальных путей пролиферативных каскадов.

Имеются доказанные данные о том, что апоптоз представляет собой биологический механизм поддержания клеточного гомеостаза посредством уничтожения ненужных или избыточно пролиферирующих в физиологических условиях клеток с их последующей элиминацией из организма [1–3]. Циклический рост, или так называемый тканевой ремоделинг, отмечаемый в репродуктивный период, представляет собой в сущности этапы планирования программирования клеточной гибели. Апоптоз, наблюдаемый в процессе секреторной и менструальной фаз цикла, является ключевым событием, регулирующим количество клеток нормально расположенного эндометрия. Кроме того, индукция апоптоза происходит без вовлечения иммунных реакций или воспаления и требует активной экспрессии генов [4, 12].

Известно, что на клеточном уровне процессы пролиферации и апоптоза в репродуктивной системе индуцируют половые гормоны с участием генов и протоонкогенов. При этом степень экспрессии ER определяет ответ клетки на эстрогены, которые вовлечены во множество пролиферативных каскадов, в том числе развитие и рост эндометриоидных гетеротопий [4].

Способность эндометриальных имплантов сохранять гормональные ответы доказана еще в конце XX века при изучении влияния эстрогенов, прогестерона и плацебо на рост перитонеальных эндометриальных имплантов у кастрированных обезьян [8]. Эстрогены были способны поддерживать рост эндометриальной ткани на брюшине, при гипоэстрогении наблюдали атрофию ткани эндометрия. Это послужило основанием для формирования гипотезы о том, что именно гормональные ответы эндометриальной ткани формируют физиологическую основу для эффективной супрессорной гормональной терапии [8].

Необходимо подчеркнуть, что экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам в ИГХ-позитивных клетках эпителия и стромы эндометриальных гетеротопий и эндометрии женщин контрольной группы, не получавших гормонального лечения, существенно не различалась ($p < 0,1$). Однако в сравнении с аналогичными исследованиями в эутопических участках экспрессия их в очагах эндометриоза была в 3,8 раза выше, что свидетельствует о более высоком потенциале колонизации подобных эндометрию клеток в зоне инвазии за счет высокой плотности ядерных гормон-рецепторных комплексов, запускающих механизмы транскрипции эстрогензависимых генов, результатом которой является цитопролиферативная активность [11]. Это обстоятельство дало нам основание провести сравнительную оценку экспрессии ростовых факторов в очагах эндометриоза и расположенных рядом эутопических тканях, считая, что именно этот критерий на границе «поражение – здоровая ткань» в значительно большей степени характеризует пролиферативный потенциал зоны эктопии эндометрия и способность к прогрессу заболевания, чем сравнение с нормально расположенным эндометрием в полости матки.

Нами выявлена высокая экспрессия Ki-67 не только в зоне эктопии, но и на периферии очага с эутопическими тканями, где этот показатель оказался повышенным почти в 4 раза. Это свидетельствует о более высоком потенциале к росту эктопического эндометрия именно на периферии очага, что объясняет феномен инвазии эндометриоидных очагов вглубь тканей, в которой, по-видимому, участвуют не только клетки-импланты, но и клетки-реципиенты. Наши исследования согласуются с данными литературы [12].

Мы предполагаем, что деструкция и «микромենструация» клеток-имплантов эндометрия на эктопированных участках с развитием воспаления в окружающих тканях постоянно поддерживает активный метаболизм вблизи границ эктопии.

Таким образом, как показало проведенное нами исследование, для наружного генитального эндометриоза характерна высокая экспрессия ER, Ki-67 не только в очагах эктопического эндометрия, но и в пограничных зонах эутопических тканей, которые, по-видимому, играют важную роль в патогенезе этого заболевания.

По нашим данным, супрессивное гормональное лечение, проведенное в течение 6 месяцев у пациенток 1-й и 2-й групп, внесло существенную коррекцию в изученные нами ИГХ-маркеры пролиферации. Так, у пациенток 1-й группы, принимавших с целью лечения эндометриоза КОК, отмечено снижение пролиферативной активности в зонах эктопического миометрия на 54%, что не намного уступало этому показателю во 2-й группе пациентов с депривацией яичникового стероидогенеза, вызванной агонистом ГнРГ, где редукция экспрессии Ki-67 составила в среднем 67% по отношению к контрольной группе. Однако следует отметить, что полного угнетения митотической функции клеток в эндометриоидных очагах ни в одном случае не

зарегистрировано. Отметим только, что в половине случаев экспрессия Ki-67, как в 1-й, так и во 2-й группе, приблизилась к этому показателю в эутопических тканях этих же пациентов. Таким образом, можно сделать заключение о том, что антиэстрогенное медикаментозное лечение воздействует только на гормонозависимый сигнальный путь регуляции пролиферации, который не является единственным.

Известно, что синтез ER регулируется соответствующим гормоном [4], поэтому на фоне применения агониста ГнРГ и достигнутой выраженной гипоестрогении, что сопровождалось аменореей у пациентов 2-й группы, можно было прогнозировать снижение экспрессии ER в эндометриoidных очагах. Тем не менее уменьшения экспрессии ER в исследованных морфологических образцах тканей мы не отметили, и этот показатель, как и в контрольной группе женщин, у которых не проводилось гормонального лечения, почти в 4 раза превышал уровень экспрессии ER в эутопических тканях. Таким образом, центральное торможение стероидогенеза в яичниках не отразилось на экспрессии ER, что можно объяснить только наличием местных условий для стимуляции рецепторного аппарата непосредственно в тканях эндометриoidных гетеротопий.

Ранее авторами было показано, что значительные изменения фермента ароматазы – представителя надсемейства цитохромов P450 19-го семейства – в стромальных клетках при эндометриозе вызывают в этой ткани конверсию андростендиола в эстрон, являющийся слабым эстрогеном, но способным к преобразованию в 17-β-эстрадиол в процессе катализации с участием фермента 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 [11]. При этом высокая вероятность локального стероидогенеза в какой-то степени объясняет выявленную нами сохранность повышенной экспрессии рецепторов половых гормонов с потенцией к эстрогенной стимуляции в эндометриoidных очагах сразу после окончания лечения агонистом ГнРГ, хотя требуются доказательства, достаточно ли того количества конверсированного эстрогена для гиперэкспрессии ядерного рецепторного аппарата.

Вместе с тем проведенные нами исследования и данные литературы полностью подтверждают тезис о том, что эффект лечения эндометриоза при применении агонистов ГнРГ наблюдается только в процессе лечения, а после его окончания быстро нивелируется, и не менее чем у 78% пациентов после отмены медикаментозной терапии отмечается персистенция заболевания [1–5, 12]. Однако, в отличие от мнения исследователей, полагающих, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что может проявляться резистентностью эндометриоза к действию гормональных препаратов, по нашему мнению, следующему из проведенного исследования, недостаточная эффективность супрессивной гормональной терапии, в частности аналогами ГнРГ, можно объяснить высокой сохранностью рецепторного аппарата, обусловленной локальным стероидогенезом и быстрым возобновлением процесса гиперпролиферации эндометриальных имплантов после окончания лечения и восстановления стероидогенеза в яичниках.

В противоположность вышеотмеченному факту в 1-й группе пациентов, получавших КОК, наблюдалось снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов в 2 раза в сравнении с контрольной группой, то есть явное снижение активности рецепторного аппарата. Механизм этого явления прогнозируем. По данным литературы, гестагены, как в чистом виде, так и в составе КОК, вызывают деградацию ER, и в этом заключается их главный супрессивный эффект при гиперпролиферативных процессах

в репродуктивных органах. Кроме того, прогестерон стимулирует инактивацию 17-β-эстрадиола с преобразованием его в малоактивный эстрон под каталитическим действием 17-β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2. В пользу супрессивного эффекта гестагенов свидетельствует тот факт, что эндометриоз в значительной степени снижает свою активность в период беременности и вновь обостряется в послеродовой период и после аборта [3, 12].

Неизвестно, является ли снижение общей митотической активности и регресс массы эктопического эндометрия результатом гормональной терапии, однако итог во всех случаях однозначен – локальное снижение количества Ki-67-позитивных клеток и клиническое уменьшение очага поражения. В связи с этим становится очевидным, что клинический эффект пропорционален экспозиции гормональной терапии, и в этом отношении КОК имеют преимущество перед аналогами ГнРГ, которое заключается в возможности проведения более длительного курса терапии (≥12 месяцев).

При этом необходимо подчеркнуть, что исследование маркеров пролиферации и рецепторов стероидных гормонов не только играет ключевую роль в понимании процессов имплантации и прогрессирования эндометриозных гетеротопий на уровне ауто-, интра- и паракринной регуляции, но и дает возможность получить молекулярные доказательства эффективности разных методов гормональной супрессивной терапии эндометриоза.

■ ВЫВОДЫ

По данным проведенного ИГХ-исследования маркеров пролиферации и рецепторов стероидных гормонов, супрессивный эффект микродозированного КОК Линдинет 20 (этинилэстрадиола 0,02 мг и гестодена 0,075 мг) при применении в непрерывном режиме в соответствии с клиническим протоколом лечения генитального эндометриоза не уступает по ряду позиций эффекту агониста ГнРГ гозерелина, а следовательно, указанный КОК может быть успешно применен в терапии эндометриозной болезни как самостоятельно, так и в сочетании с оперативным лечением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N. *Genital endometriosis. Etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. Method. manual for physicians.* Medicine, Moscow. 2001; 35 p. (in Russian)
2. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. *Endometriosis: A guide for physicians.* Medicine, Moscow. 2006; 416 p. (in Russian)
3. Baskakov V.P., Cvelev Yu.V., Kira E.F. *Endometrioid disease.* N-L Publisher, St. Petersburg. 2002; 452 p. (in Russian)
4. Kiselev V.I., Lyashenko A.A. *Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes.* Dimitrade Graphics Group, Moscow. 2005; 348 p. (in Russian)
5. Linde V.A., Tatarova N.A. *Endometriosis. Pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment.* GEOTAR-Media, Moscow. 2010; 192 p. (in Russian)
6. Potapov V.A., Medvedev M.V., Ivah V.I. Comments on a clinical evaluation of a continuous regimen of the microdose combination oral contraceptive Lindinet-20 for the prevention of postoperative ovarian endometrioma recurrence in women of reproductive age. *Women's health.* 2008;3(1):136–139. (in Russian)
7. Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows. Arch.* 2002;441(1):53–62.
8. Dizerega G.S., Barber D.L., Hodgen G.D. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. *Fertil. Steril.* 1980;33(6):649–653.
9. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2008;90(5 Suppl.):S260–S269.
10. Sinaii N., Cleary S.D., Younes N. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil. Steril.* 2007;87(6):1277–1286.
11. Zeitoun K., Takayama K., Sasano H. Deficient 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17β-estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83(12):4474–4480.
12. Potapov V.A., Ivah V.I., Pashchenko S.A., Kulikovskaya E.V. Evaluation of the effect of the combined oral contraceptive Lindinet 20 on the mechanisms of regulation of proliferative processes in endometrioid disease. *To the practitioner.* 2012;5(91):IX/X. (in Russian)