

# НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМНЫМ ВОПРОСАМ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА



## Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

## Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

к. мед. н., старший научный сотрудник Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, заведующая отделением гинекологии Киевской городской клинической больницы №9

## Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Генитальный эндометриоз входит в число ведущих причин снижения качества жизни и нарушения фертильности женского населения. По данным Adamson et al. (2010), около 176 млн женщин (от 6 до 10% женского населения) репродуктивного возраста во всем мире страдают от тех или иных симптомов этого недуга. Эндометриоз является причиной тазовых болей у 50–60% девочек-подростков и женщин различных возрастных групп, а также 50% случаев бесплодия у женщин репродуктивного возраста [1, 2].

Хроническое течение эндометриоза и его высокая потенция к рецидивированию после различных видов лечения определяют актуальность вопросов углубленного изучения патогенеза и совершенствования терапевтических подходов к этому заболеванию [2].

Наиболее сложным контингентом для лечения при данной патологии являются женщины, в число эндометриоз-ассоциированных симптомов у которых входит бесплодие. В этой ситуации основными проблемными сторонами лечения эндометриоза являются:

- недостаточно высокая эффективность как чисто медикаментозной, так и сочетанной с оперативными вмешательствами терапии в отношении длительной профилактики рецидивов;
- антирепродуктивный эффект наиболее эффективных групп препаратов (агонисты гонадотропных релизинг-гормонов, гормональные контрацептивы, гестагены, антиэстрогены, ингибиторы ароматаз); в то же время прием этих медикаментов не всегда обеспечивает достаточно длительный постэффект, необходимый пациенткам с эндометриозом, заинтересованным в фертильности, для зачатия.

В связи с этим существует актуальная потребность в поиске медикаментозных методов лечения эндометриоза, реализующих свои эффекты через негормональные звенья его патогенеза и оказывающих минимальное подавляющее воздействие на репродуктивный потенциал женщины.

На сегодняшний день хорошо изученными составляющими сложной мультифакториальной природы эндометриоза являются: зависимость пролиферативной активности очагов от сывороточных уровней и экспрессии рецепторов эстрогенов, резистентности к прогестерону; измененная активность иммунных клеток и дисбаланс противо- и провоспалительных цитокинов; связь с факто-

рами окружающей среды, состоятельность антиоксидантной системы [3–7]. Все перечисленные процессы обусловлены полиморфизмом одного или нескольких генов, что частично объясняет широкое разнообразие течения заболевания и неодинаковую эффективность лечения у различных лиц [2, 3, 5, 6].

Несмотря на доброкачественную природу, эндометриоз проявляет выраженную способность к инвазии и распространению, в связи с чем новейшие научные работы направлены на исследование такого явления, как «активность эндометриоидных гетеротопий» [2, 8]. В понятие активности в данном случае вкладывается способность эктопического эндометрия к пролиферации и инвазии, индукции симптомов и рецидивированию. Иными словами, скорость пролиферации и распространения очагов эндометриоза определяет время наступления рецидива, а активность синтеза биологически активных веществ – выраженность симптоматики. Так, в исследовании С. J. Sutton (1994) наблюдение за состоянием пациенток с хроническими тазовыми болями на фоне лапароскопически подтвержденного эндометриоза показало спонтанное разрешение симптомов у 17–29%, прогрессирование – у 24–64%, в то время как у 9–59% выраженность жалоб не менялась в течение 12 мес. [9]. Более того, клинические наблюдения показали, что обширность и количество эндометриоидных гетеротопий, на чем основано современное стадирование этого заболевания [10], далеко не всегда коррелируют с выраженностью болевого синдрома, дисменореи и бесплодием, а также эффективностью гормональной и симптоматической терапии [2, 8, 9, 11]. Активность эндометриоидных очагов также связана с интенсивностью образования в них биологически активных веществ (эстрогенов, провоспалительных цитокинов, факторов роста и ангиогенеза) и, таким образом, способностью к автономному существованию и формированию патогенетического замкнутого круга.

Согласно данным исследований последних лет, важную роль в имплантации, поддержании активности и «выживаемости» эндометриоидных очагов как в миометрии, так и в полости малого таза играет сочетание гипоксии, обусловленной ангиоспазмом, с недостаточностью процессов антиоксидантной защиты, а также в значительной мере зависимые от них процессы ангиогенеза и постнатального васкулогенеза [12–14]. Именно эти патогене-



тические факторы и являются перспективным объектом терапевтического воздействия и предметом активного изучения [14, 15].

Ангиогенез – это формирование новых микрососудов из уже существующих путем ветвления и инвагинации, васкулогенез – формирование сосудов *de novo* за счет миграции ангиобластических клеток-предшественников. Постнатальный васкулогенез имеет место при репарации тканей после травм, инфаркте миокарда, опухолевом росте и эндометриозе [12]. В ряде исследований продемонстрирована связь между плотностью сосудов в эндометриодных очагах, экспрессией маркеров ангио- и васкулогенеза и выраженностью симптомов, а также эффективностью терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и гестагенами [12, 14, 15]. В этой связи в настоящее время ведутся многочисленные исследования препаратов, воздействующих на ангиогенез. Однако, несмотря на то, что результаты исследований *in vitro* выглядят многообещающими, применение этой группы медикаментов в клинической практике пока невозможно ввиду недостатка данных о их безопасности [2, 15].

Как было сказано выше, основным триггером ангио- и васкулогенеза при эндометриозе является гипоксия. Наличие сосудистого спазма, обусловленного различными факторами (преобладание провоспалительных цитокинов, симпатического тонуса), зарегистрировано в большинстве исследований, посвященных изучению патогенеза эндометриоза. Имеются также данные о некоторой эффективности антиагрегантной и вазодилатирующей терапии [2]. Дисбаланс процессов свободнорадикального окисления и механизмов антиоксидантной защиты при эндо-

метриозе продемонстрирован множеством работ, часть из которых даже позиционирует окислительный стресс как маркер активности эндометриоза [7, 13, 16]. В качестве причин окислительного стресса при эндометриозе рассматриваются полиморфизм генов систем детоксикации и антиоксидантной защиты, а также истощение механизмов антиоксидантной защиты вследствие гормонального дисбаланса и активности воспалительных процессов [13, 16].

Учитывая доказанную роль гипоксии и окислительного стресса в развитии и поддержании активности эндометриоза, обоснованно рассматривать в качестве терапевтического направления предшественника оксида азота L-аргинин. Клиническое применение препаратов, содержащих аргинин, затрагивает широкий круг проблем современной теоретической и прикладной науки. Многие аспекты применения этого вещества еще не до конца изучены и зачастую противоречивы, что делает данную тему заслуживающей пристального внимания.

Оксид азота (NO) играет роль универсального регулятора многих биологических функций, имеющих как протекторный, так и повреждающий характер. Так, являясь важным регулятором сосудистого тонуса, обеспечения иммунных реакций, нейрональной передачи и антиоксидантной защиты, при определенных условиях оксид азота может выступать и в роли свободного радикала, оказывающего выраженный деструктивный эффект [16–18].

Механизм воздействия оксида азота на сосудистое русло заключается в следующем: образовавшись в эндотелии, он связывается трехвалентным железом гема, регулируя



Исследования последних лет показали, что важную роль в имплантации и поддержании активности эндометриодных очагов играет сочетание гипоксии, обусловленной ангиоспазмом, с недостаточностью процессов антиоксидантной защиты



L-аргинин оказывает непосредственное влияние на ряд эссенциальных факторов развития и прогрессирования эндометриоза, что делает применение этого негормонального препарата перспективным в комплексном лечении данного заболевания

определенные транскрипционные факторы, например, индуцируемый гипоксией фактор-1, или быстро диффундирует в кровь. В просвете сосуда NO быстро поглощается эритроцитами, вступая в реакцию с двухвалентным железом гемовой части оксигемоглобина с формированием метгемоглобина и NO<sup>3</sup>. Диффундируя в клетки гладкой мускулатуры сосудов, прилегающие к эндотелию, NO модулирует активность гемсодержащей гуанилатциклазы. Этот фермент дефосфорилирует гуанозинтрифосфат с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который в свою очередь активирует K<sup>+</sup>-каналы и ингибирует вход ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры путем непосредственного угнетения кальциевых каналов, а также активирует протеинкиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина и белки саркоплазматического ретикула, способствуя секвестрации ионов кальция в саркоплазматической сети. Итогом этого каскада является расслабление клеток гладкой мускулатуры, регулирующее таким образом диаметр сосуда согласно тканевым нуждам. Аналогичным образом действует NO, освобожденный от донаторов [16–18].

Доказано, что NO ответственен за противовоспалительные эффекты, ингибирование экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и тканевого фактора VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), высвобождение хемокинов, таких как моноцитарный хемотаксический фактор MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), а также блокирование агрегации тромбоцитов и фибринолитический эффект [18, 19].

В развитии и прогрессировании связанных с гипоксией патологий ключевыми моментами являются активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и биодоступность субстратов или кофакторов [16, 18, 20, 21]. Локальная доступность L-аргинина в качестве субстрата для eNOS может быть снижена вследствие активности аргиназы, утилизирующей L-аргинин для синтеза мочевины и орнитина и таким образом конкурирующей с NOS за доступность субстрата. Кроме того, аккумуляция при различных патологических состояниях эндогенного ингибитора eNOS – асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA), также нарушает образование NO. Существуют данные о повышенной секреции ADMA у больных с эндометриозом [18, 22, 23]. Таким образом, нарушение NO-зависимого расслабления артерий может быть обусловлено несколькими механизмами: снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и изменением citoархитектоники сосудов. Наибольшее значение в снижении эндотелий-зависимой вазодилатации придают внутриклеточному

оксидативному стрессу – свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами [13, 16–18]. Роль усиления оксидативного стресса и снижения биодоступности таких вазодилататоров, как NO, была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях сосудистой дисфункции во время беременности [24–26].

Необходимо помнить, что эффекты оксида азота в значительной мере дозозависимы, при определенных условиях переходят из протективных в повреждающие. В условиях дефицита L-аргинина NOS может генерировать супероксид-анион и перекись водорода, которые способны оказывать токсическое действие при ишемии. Высокие концентрации NO не реализуют свой эффект через цГМФ, а, напротив, оказывают прямое цитотоксическое и иммуногенное воздействие, связываясь супероксидным радикалом, и образуют пероксинитрит, который индуцирует повреждения ДНК и мутации, ингибирует функцию ферментов. Таким образом, в высоких концентрациях NO является фактором эндогенной интоксикации [16, 17].

Существуют единичные сообщения о повышенной экспрессии eNOS в эндометриоидных гетеротопиях, что может быть объяснено наличием функционально дефектной формы фермента либо вторичным характером упомянутого явления [20–23]. Данная ситуация является примером замкнутого порочного патогенетического круга, для разрыва которого необходимо воздействие на отправную точку его формирования – нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации.

Учитывая обширный опыт применения препарата L-аргинина (тивортин) в акушерской практике для лечения такой формы эндотелиальной дисфункции, как преэклампсия, продемонстрировавший хороший профиль его безопасности [24–26], в сочетании с убедительным теоретическим обоснованием роли NO в патогенезе эндометриоза, рационально исследовать клиническую эффективность L-аргинина при этом заболевании.

**Цель исследования:** изучить клиническую эффективность донатора оксида азота (L-аргинина) в лечении эндометриоз-ассоциированных межменструальных тазовых болей и дисменореи.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было обследовано 64 женщины раннего и активного репродуктивного возраста (средний возраст 32 ± 5,2 года) с установленным на основании клинической картины, ультразвукового, гистероскопического и патоморфологического исследования биоптатов ткани матки диагнозом «аденомиоз». Основными проявле-

ниями аденомиоза у обследованного контингента были полиморфные межменструальные тазовые боли, дисменорея, обильные и длительные менструации. Длительность тазовых болей и дисменореи обследованных больных составляла от 3 до 6 мес.

Критериями исключения были наличие воспалительных заболеваний органов малого таза в острой, подострой и в стадии неполной ремиссии; перенесенные операции на органах малого таза и брюшной полости, тазовые боли, связанные с урологическими, гастроэнтерологическими и неврологическими заболеваниями, прием гормональных и психотропных препаратов на момент обследования и в течение трех предшествующих месяцев, тяжелые соматические заболевания, беременность.

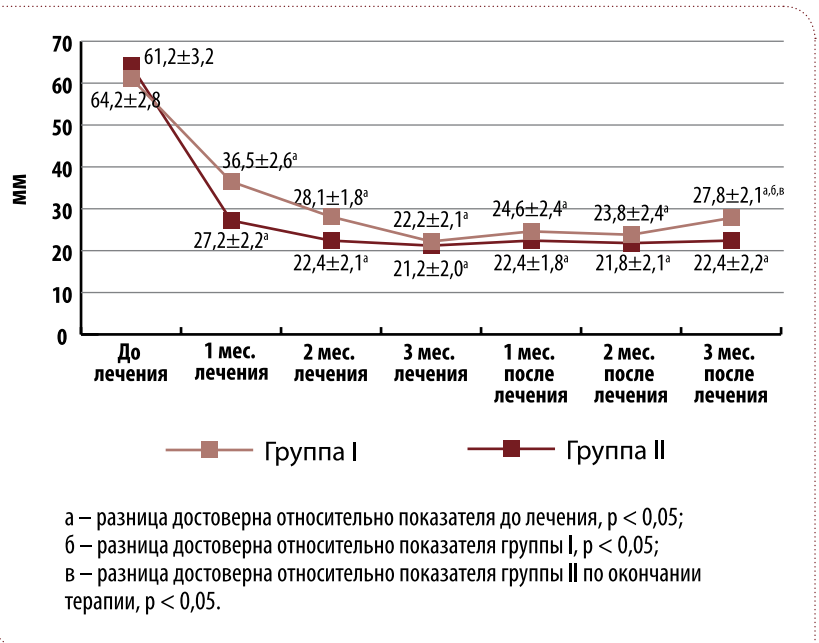
С помощью таблицы случайных цифр пациентки были рандомизированы на две сопоставимые по возрасту группы: группа I (31 женщина) – стандартная терапия болей, связанных с эндометриозом, – диеногест 2 мг в день непрерывно в течение 3 мес.; группа II (33 женщины) – диеногест 2 мг в день непрерывно в течение 3 мес. в сочетании с донатором оксида азота (препарат тивортин). Терапия тивортином проводилась по следующей схеме: в первый месяц лечения пациентки получали 5 внутривенных инфузий 4,2% раствора (100 мл) через день, затем продолжали прием пероральной формы тивортина аспартата по 3 г (15 мл) в сутки в 3 приема курсами по 14 дней в течение 3 мес.

Эффективность терапии в отношении межменструальных и менструальных тазовых болей оценивали на основании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) до начала лечения, после первого, второго и третьего месяцев лечения, а также через один, два и три месяца после окончания терапии. Дополнительно для качественной характеристики межменструальных эндометриоз-ассоциированных тазовых болей использовали Мак-Гилловский болевой опросник (MPQ).

Для оценки динамики менструальной кровопотери использовали графическую шкалу Janssen до начала лечения, а затем после первого, второго и третьего месяцев по окончании терапии. Длительность менструальных кровотечений, включая дни кровомазания, до и после лечения фиксировалась пациентками в дневниках.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

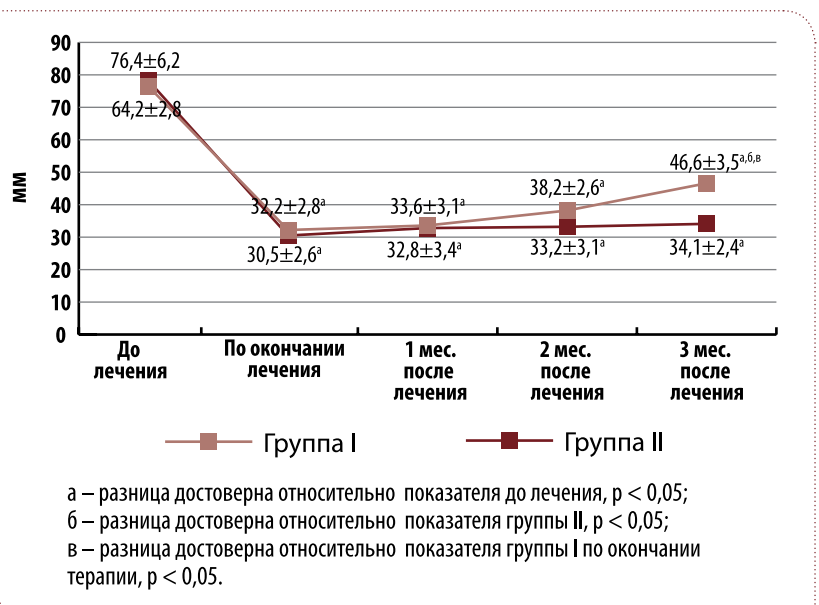
Показатели ВАШ до лечения в группах I и II свидетельствовали о значительной выраженности болевого синдрома как в межменструальный период, так и в период менструаций:  $61,2 \pm 5,4$  и  $64,2 \pm 4,6$  мм;  $76,4 \pm 6,2$  и  $78,2 \pm 5,5$  мм соответственно (рис. 1, 2).



Большое количество избранных дескрипторов боли по Мак-Гилловскому опроснику свидетельствует о присущем эндометриозу полиморфном характере болей, имеющий выраженный вегетативный и эмоциональный компонент и приводящих к астенизации больных (боль: утомляет, изматывает; вызывает чувство: тошноты, тревоги, страха).

Оценка динамики межменструальных эндометриоз-ассоциированных тазовых болей с помощью ВАШ показала их достоверное снижение уже на первом месяце терапии. Однако, несмотря на сопоставимые показатели эффективности в группах I и II в конце треть-

РИС. 1. ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ МЕЖМЕНСТРУАЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ НА ФОНЕ И ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ, М ± m



го месяца лечения ( $22,2 \pm 2,1$  и  $22,1 \pm 2,0$  мм соответственно), у пациенток группы II удалось достичь максимального снижения уровня межменструальных тазовых болей уже после

РИС. 2. ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ МЕНСТРУАЛЬНЫХ БОЛЕЙ ДО И ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ, М ± m

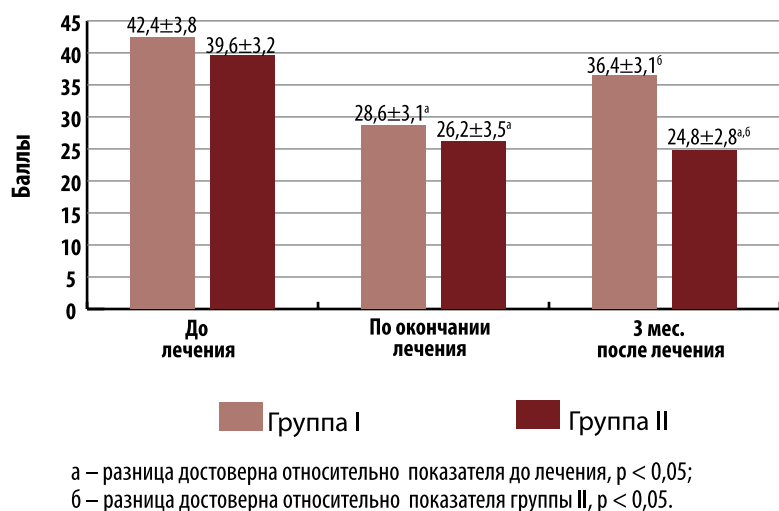


РИС. 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАНГОВОГО ИНДЕКСА БОЛИ ПО МАК-ГИЛЛОВСКОМУ ОПРОСНИКУ ДО И ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ, М ± m

второго месяца лечения (рис. 1). Кроме того, в группе II показатели межменструальных тазовых болей по ВАШ в первый и второй месяцы лечения были достоверно ниже по сравнению с показателями группы I ( $27,2 \pm 2,2$  против  $36,5 \pm 2,6$  мм и  $22,4 \pm 2,1$  против  $28,1 \pm 1,8$  мм,  $p < 0,05$ ) (рис. 1). Таким образом, на основании результатов показателей ВАШ на фоне лечения можно констатировать более быстрое достижение снижения интенсивности эндометриоз-ассоциированных межменструальных тазовых болей у пациенток, получавших комбинированную терапию.

Анализ показателей ВАШ после окончания терапии показал более длительное сохранение клинического эффекта в результате комбинированной терапии: в то время как в группе I на третьем месяце после окончания терапии наблюдалось достоверное повышение выраженности болевого синдрома

значимых изменений ( $21,2 \pm 2,0$  и  $22,4 \pm 2,4$  мм соответственно) (рис. 1).

Аналогичным образом эффективность терапии в отношении менструальных болей была сопоставимой в группах I и II (показатель ВАШ по окончании лечения  $33,6 \pm 3,1$  и  $32,8 \pm 3,4$  мм соответственно) (рис. 2). Оценка же динамики менструальных болей после окончания терапии продемонстрировала их постепенное возрастание и достоверное усиление к третьему месяцу наблюдения в группе I (с  $33,6$  до  $46,6$  мм,  $p < 0,05$ ), в то время как в группе II соответствующие показатели оставались стабильными и достоверно не отличались от таковых по окончании терапии ( $32,8 \pm 3,4$  и  $34,1 \pm 2,4$  мм) (рис. 2).

Как видно с рис. 3, достоверное снижение среднего рангового индекса боли по Мак-Гилловскому опроснику по окончании терапии было зарегистрировано в обеих группах исследования ( $42,4 \pm 3,8$  и  $39,6 \pm 3,2$  балла). В то же время через три месяца после окончания лечения показатель среднего рангового индекса боли в группе I достоверно превышал таковой в группе II ( $36,4 \pm 3,1$  против  $24,8 \pm 2,8$ ,  $p < 0,05$ ) за счет показателей сенсорной характеристики боли и характеристики силы боли, что подтверждается показателями ВАШ.

Показатели динамики интенсивности менструальных кровотечений в группах I и II после лечения и на третьем месяце наблюдения не имели достоверных различий и отражали значительное уменьшение кровопотери при обоих терапевтических подходах (рис. 4). Тем не менее, количество дней менструальных кровотечений и кровомазаний в группе II было значительно меньше во всех циклах периода наблюдения, в основном за счет периодов кровомазания (рис. 5).

Случаев досрочного выбывания пациенток из исследования не было. Переносимость терапии в группах I и II была хорошей: до 20% пациенток обеих групп отмечали незначительную тошноту, эпизодические головные боли. Описанные явления не требовали дополнительной терапии.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали более быстрое достижение клинического эффекта в отношении снижения уровня эндометриоз-ассоциированных симптомов на фоне дополнения базисной терапии (гестаген) негормональным препаратом – донатором оксида азота (L-аргинин). Не менее важным преимуществом терапии, включающей L-аргинин, является стойкость сохранения достигнутого клинического эффекта.

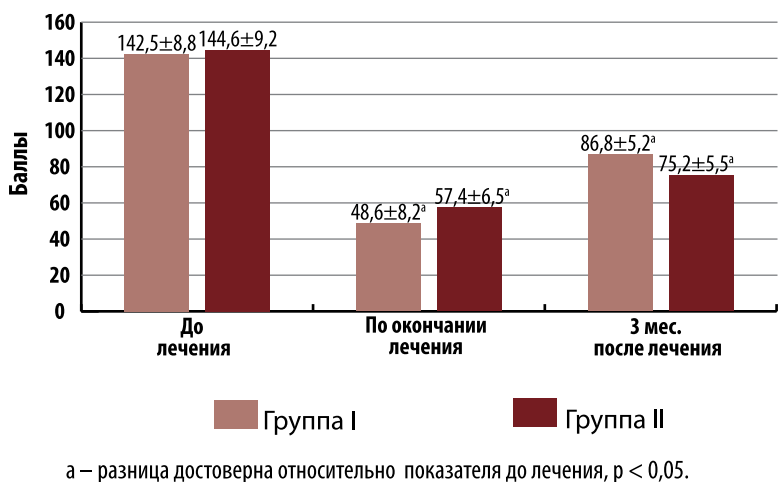


РИС. 4. ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ МЕНСТРУАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ДО И ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ, М ± m

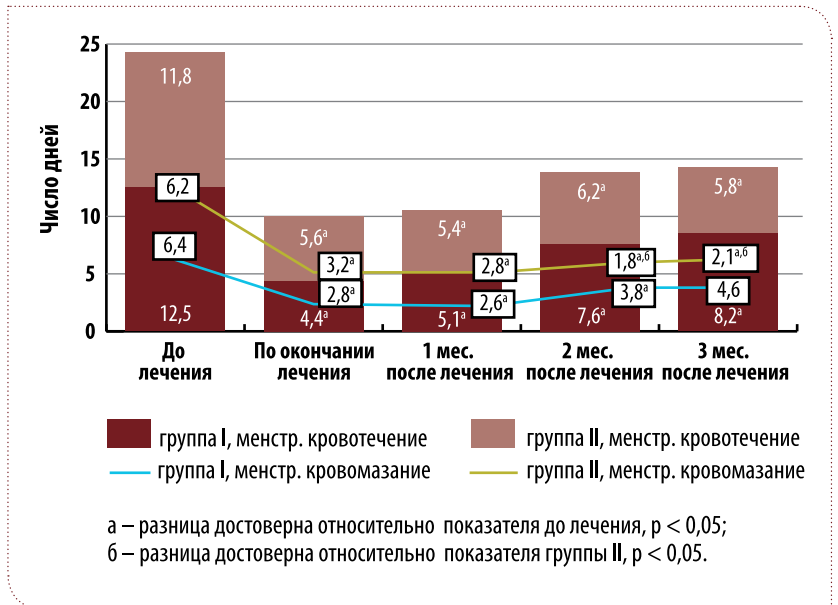
рома по сравнению с его минимальным показателем на фоне терапии ( $27,8 \pm 2,1$  против  $22,2 \pm 2,1$  мм,  $p < 0,05$ ), в группе II соответствующие показатели не претерпели статистически

Более выраженный и длительный терапевтический эффект комбинированного подхода к коррекции эндометриоз-ассоциированных симптомов с использованием L-аргинина объясняется его воздействием на эссенциальные патогенетические звенья развития и персистенции эндометриодных гетеротопий – гипоксию и окислительный стресс. Учитывая последние научные данные о роли ангиогенеза в поддержании активности эндометриодных очагов, можно предположить, что именно угнетение этого процесса за счет устранения вазоспазма и гипоксии способствовало достижению пролонгированного терапевтического эффекта при использовании L-аргинина.

Эффективность комбинированной терапии в отношении болевого синдрома, вероятно, обеспечивается несколькими механизмами: нормализацией сосудистого тонуса в органах малого таза, уменьшением окислительного стресса, психостабилизирующим эффектом, а также повышением антибактериальной активности нейтрофилов.

О наличии психостабилизирующего эффекта в данном исследовании свидетельствовала динамика показателей Мак-Гилловского болевого опросника, согласно результатам использования которого у пациенток, получавших L-аргинин, наблюдалось снижение боли не только за счет характеристики силы, но и за счет сенсорной и эмоциональной характеристик.

Учитывая данные литературы о повышенной контаминации половых путей женщин с эндометриозом бактериальной флорой и участии последней в поддержании высо-



ких уровней провоспалительных цитокинов, способность L-аргинина усиливать противомикробную активность нейтрофилов можно определить как одну из составляющих эффективного уменьшения болевого и геморрагического синдрома при эндометриозе [27].

Таким образом, можно заключить, что разноплановые фармакологические эффекты L-аргинина оказывают непосредственное влияние на ряд эссенциальных факторов развития и прогрессирования эндометриоза, что делает применение этого негормонального препарата перспективным в комплексном лечении данного заболевания и, что особенно важно, в профилактике его рецидивов.

РИС. 5. ДИНАМИКА ДЛИТЕЛЬНОСТИ МЕНСТРУАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ДО И ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ, М ± m

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eskenazi B, Warner MLE Epidemiology of endometriosis // *ObstetGynecolClin North Am.* – 1997. – 24: 235–58.  
 2. Johnson N, Hummelshoj L Consensus on current management of endometriosis // *Human Reproduction.* – 2013. – Vol. 0. – N. 0. – P. 1–17.  
 3. Ziegler D, Borghese B Endometriosis and infertility: pathophysiology and management Review Article // *The Lancet.* – 2010. – Vol. 376. Issue 9742. – P. 730–738.  
 4. Bulun S Estrogen Receptor-β, Estrogen Receptor-α, and Progesterone Resistance in Endometriosis // *SeminReprod Med.* – 2010. – 28 (1). – P. 36–43.  
 5. Meng-Hsing Wu Tsai Prostaglandin E2: the master of endometriosis? / Meng-Hsing Wu, Chun-Wun Lu, Pei-Chin Chuang, Shaw-Jenq // *Experimental Biology and Medicine.* – 2010. – 235. – P. 668–677.  
 6. Capobianco A, Rovere-Querini P Endometriosis, a disease of the macrophage // *Frontiers in Immunology and Inflammation.* – 2013. – Vol. 4. – P. 9–12.  
 7. Fernando L, Carvalho P Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – P. 286: 103.  
 8. Wahl R, Chan S Identification of Cells with Colony-Forming Activity, Self-Renewal Capacity, and

Multipotency in Ovarian Endometriosis // *The American Journal of Pathology.* – 2011. – Vol. 178. – Issue 6. – P. 2832–2844.  
 9. Sutton CJ Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis / Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P // *FertilSteril.* – 1994. – Vol. 62 (4). – P. 696–700.  
 10. Adamson GD Endometriosis classification: an update // *CurrOpinObstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 23 (4). – P. 213–20.  
 11. Janssen EB Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review / EB Janssen, K Hoppenbrouwers, C Meuleman, TD Hooghe // *Hum. Reprod. Update* first published online May 31, 2013.  
 12. Laschke MW Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle / MW Laschke, C Giebels, M Menger // *Human Reproduction Update* – 2011. – Vol. 17. – N. 5. – P. 628–636.  
 13. Artini M, Ruggiero F, Papini G, Simi V Cela and AR Genazzani. – 2011. – 256 p.  
 14. Taylor R Mechanistic and Therapeutic Implications of Angiogenesis in Endometriosis / R Taylor, Jie Yu, M Torres, A Schickedanz, J Park, M Mueller, N Sidell. – *Reprod Sci.* – 2009. – Vol. 16 (2). – P. 140–146.

15. Van A

Langendonck. Antiangiogenic and vascular-disrupting agents in endometriosis: pitfalls and promises / A Van Langendonck, J Donnez, S Defre`re1, G Dunselman, P Groothuis // Molecular Human Reproduction. – 2008. – Vol. 14. – N. 5. – P. 259–268.

16. Gupta S

Role of oxidative stress in endometriosis // Reproductive BioMedicine Online. – 2006. – Vol. 13. – N 1. – P. 126–134.

17. Степанов Ю.М.

Аргинин в медицинской практике / Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10. – № 1. – С. 340–352.

Stepanov YM

Arginine in medical practice / Stepanov YM, Kononov IN, Zhurbina AI, Filippova AY // J. Academy of Medical Sciences of Ukraine. – 2004. – V. 10. – № 1. – P. 340–352.

18. Бабушкина А.В.

L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Український мед. часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 21–30.

Babushkina AB

L-arginine from the point of view of evidence-based medicine // Ukrainian Medical Journal. – 2009. – № 6 (74). – P. 21–30.

19. Chatterjee S

Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: Role of Th1/Th2 cytokine balance / S Chatterjee, S Premachandran, R Bagewadikar, S Bhattacharya, S Chattopadhyay, T Poduval // Nitric Oxide. – 2006. – Vol. 15. – Issue 4. – P. 408–416.

20. Marroni A

Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms / A Marroni, I Metzger, D Souza-Costa, S Nagasaki, V Sandrim, R Correa // Nitric Oxide. – 2005. – Vol. 12. – Issue 3. – P. 177–182.

21. Rogers M, D'Amato R

Common Polymorphisms in Angiogenesis // Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 2013.

22. Kinugasa S

Increased asymmetric dimethylarginine and enhanced inflammation are associated with impaired vascular reactivity in women with endometriosis / S Kinugasa, K Shinohara, A Wakatsuki // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219. – Issue 2. – P. 784–788.

23. Cayci T

The levels of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in the rat endometriosis model / T Cayci, E Akgul, Y Kurt1 T Ceyhan, I Aydin, O Onguru, H Yaman, E Cakir // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2011. – Vol. 37. – Issue 8. – P. 1041–1047.

24. Лисицына Н.В.

Медикаментозные средства, влияющие на синтез оксида азота и их место в патогенетической терапии преэклампсии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2010. – № 10. – Т. 10. – С. 10–18.

Lisitsyna NV

Medications that affect the synthesis nitric oxide and their place in the pathogenesis of preeclampsia therapy // Scientific Statement of the Belgorod State University. – 2010. – № 10. – Vol. 10. – P. 10–18.

25. Noris M

L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species / Noris M, Todeschini M, Cassis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazzola S, Macconi D, Maucci R, Porrati F, Benigni A, Picciolo C, Remuzzi G // Hypertension. – 2004. – Vol. 43 (3). – P. 614–622.

26. López-Jaramillo P

Review: The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia // TherAdvCardiovasc Dis. – 2008. – Vol. 2. – N. 4. – P. 261–275.

27. Khan KN

Role of prostaglandin E2 in bacterial growth in women with endometriosis // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27 (12). – P. 3417–3424.

НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРОБЛЕМНИХ ПИТАНЬ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

**Н.Ф. Захаренко**, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, зав. відділення гінекології Київської міської лікарні № 9

**Т.М. Тутченко**, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Результати виконаного дослідження за участю 64 жінок, які страждають на ендометріоз, показали, що застосування в комплексній терапії L-аргініну (препарат тівортін) здійснює безпосередній вплив на низку основоположних чинників розвитку ендометріозу, що робить використання цього негормонального препарату перспективним у комплексному лікуванні даного захворювання і, що особливо важливо, у профілактиці його рецидивів.

**Ключові слова:** ендометріоз, L-аргінін, тівортін.

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

**T.F. Tatarchuk, MD**, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

**NF Zakharenko**, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine, Head of the Gynecology Department of the Kiev City Hospital number 9

**TN Tutchenko**, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine

The results of the study that involving 64 women with endometriosis have shown that the use in the treatment of L-arginine (the drug Tivortin) has a direct impact on the underlying factors that play role in the development and progression of endometriosis. It makes the use of non-hormonal drug promising in treatment of endometriosis and has an important role in the prevention of its recurrence.

**Keywords:** endometriosis, L-arginine, Tivortin.