

УДК 618.145-007.415-08:616.71:611.018.4

DOI: 10.17816/JOWD67550-55

## ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

© М.А. Шалина<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>1,2</sup>, Е.В. Мишарина<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Влияние гормонотерапии на костную ткань при лечении эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 5. — С. 50–55. doi: 10.17816/JOWD67550-55

Поступила в редакцию: 06.09.2018

Принята к печати: 19.10.2018

В статье представлены современные данные литературы о влиянии на состояние минеральной плотности кости таких препаратов, как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторы ароматазы и диеногест 2 мг, применяемых для лечения наружного генитального эндометриоза. В работе отражены патогенетические механизмы воздействия различных биологически активных соединений на кость и приведены результаты отечественных и зарубежных исследований.

**Ключевые слова:** минеральная плотность кости; наружный генитальный эндометриоз; диеногест; агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; ингибиторы ароматазы.

## EFFECT OF HORMONE MODULATION THERAPY ON BONE TISSUE IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

© М.А. Shalina<sup>1</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>, E.I. Misharina<sup>1</sup><sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shalina MA, Yarmolinskaya MI, Misharina EI. Effect of hormone modulation therapy on bone tissue in the treatment of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(5):50-55. doi: 10.17816/JOWD67550-55

Received: 06.09.2018

Accepted: 19.10.2018

This article presents a review of the current literature on the impact of such drugs as gonadotropin-releasing hormone agonists, aromatase inhibitors, and dienogest 2 mg, which are used for the treatment of external genital endometriosis, on the mineral density state. In the paper, we discuss the pathogenetic mechanisms of the effects of various bioactive compounds on bone and the results of domestic and foreign research.

**Keywords:** bone mineral density; external genital endometriosis; dienogest; gonadotropin-releasing hormone agonists; aromatase inhibitors.

### Введение

Ведущую роль в формировании скелета и поддержании костной массы играют половые гормоны. В дальнейшем, после накопления пиковой костной массы, на состояние костной ткани могут оказывать негативное влияние такие лекарственные средства, как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), депо-форма медроксипрогестерона ацетата, глюкокортикостероиды (ГК), тиреоидные препараты, ингибиторы ароматазы (ИА) и др. Медикаментозное лечение наружного гени-

тального эндометриоза (НГЭ) является важной задачей, однако длительное использование аГнРГ, ИА и диеногеста для консервативного лечения заболевания, может оказывать отрицательное влияние на многие органы и системы, в том числе на состояние минеральной плотности кости (МПК), снижая ее, тем самым увеличивая риск возникновения низкоэнергетических переломов. Данные особенности лечения ограничивают срок применения указанных препаратов без дополнительного назначения add-back-терапии.

### **Влияние агонистов ГнРГ на костную ткань**

Препараты аГнРГ используются уже более 30 лет, синтезировано более 3000 препаратов, наиболее активными являются те, у которых замещены аминокислоты в положениях 6 и 10 [1, 2]. По своей структуре аналоги ГнРГ близки к гонадолиберину, но отличаются более высоким сродством к рецепторам ГнРГ. Долгое время считалось, что основной механизм действия аГнРГ заключается в подавлении эстрадиола яичниками, однако в последнее время описано разнонаправленное действие указанной группы препаратов на очаг эндометриоза — антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное [1]. При связывании с рецепторами ГнРГ в гипофизе агонисты активируют их и, таким образом, повышают содержание ФСГ и ЛГ в крови (кратковременная фаза стимуляции, или «вспышки»), что приводит к возрастанию уровней эстрадиола и в меньшей степени прогестерона в крови. Но при повторном назначении или при применении депо-форм препаратов наступает вторая фаза десенситизации гипофиза: гонадотрофы остаются резистентными к стимуляции, и уровень гонадотропинов в крови снижается. На основании первых клинических результатов лечения аГнРГ были сделаны только положительные выводы: появилась возможность лечения целого ряда гиперпластических процессов с сохранением органов репродуктивной системы. Однако наличие побочных эффектов, в том числе отрицательное влияние на МПК, диктует необходимость ограничивать длительность применения указанной группы препаратов. Исследование S. Sakamoto et al., проведенное в 1999 г. [3], продемонстрировало снижение МПК и сдвиг костного ремоделирования в сторону резорбции при использовании аГнРГ, что было подтверждено исследованиями А. Кауа et al. в 2015 г. [4]. Достаточно давно был сделан вывод о необходимости профилактических мер снижения МПК, индуцированного аГнРГ. Для достижения устойчивого клинического результата и продления курса лечения агонистами ГнРГ созданы и продолжают разрабатываться различные схемы add-back-терапии. Для коррекции побочных эффектов существуют различные режимы менопаузальной гормональной терапии малыми дозами эстрогенов, которые, как показали исследования, не оказывают негативного влияния на эффективность лечения гиперпролиферативных процессов органов репродуктивной системы. Что касается профи-

лактики потери МПК, то оправдано применение препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>, а при выраженном снижении МПК — назначение антирезорбтивной терапии. Так, в исследовании А.С. Молоткова [5] не было выявлено значимого снижения МПК при проведении курса аГнРГ в течение 6 месяцев при дополнительном приеме препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> в необходимых дозировках [5]. В исследованиях, проведенных в 2016 г. [6, 7], у пациенток с эндометриозом на фоне терапии аГнРГ использовали препараты из группы бисфосфонатов, в работе Y.H. Cho [8] у женщин с тяжелым эндометриозом наряду с аГнРГ применялся ралоксифен, что позволило продолжить лечение НГЭ и предотвратить потерю костной массы.

Таким образом, применение аГнРГ для лечения эндометриоза диктует необходимость включения в план обследования таких больных выполнения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии перед назначением терапии [2, 5]. Пациенткам с наличием дополнительных факторов риска остеопороза, особенно имеющих низкоэнергетические переломы и отягощенный семейный анамнез по переломам, необходимо и динамическое выполнение оценки костной массы. На фоне терапии агонистами ГнРГ целесообразно назначение с профилактической целью препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>. У больных НГЭ, имеющих выраженную остеопению или остеопороз, при сочетанном применении аГнРГ и препаратов кальция с витамином D<sub>3</sub> возможно назначение дополнительной антирезорбтивной терапии.

### **Влияние ингибиторов ароматазы на костную ткань**

В настоящее время ингибиторы ароматазы рассматриваются как перспективное направление для лечения эндометриоза, особенно в случае распространенных и рецидивирующих форм заболевания. Известно, что ингибиторы ароматазы оказывают противоопухолевое действие за счет антиэстрогенного воздействия, подавления фермента ароматазы, ответственного за превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Ежедневный прием препарата снижает уровни эстрогена сульфата, эстрадиола и эстрогена в плазме крови, что обеспечивает лечебный эффект и активно используется в лечении эстрогензависимых заболеваний.

Ингибиторы ароматазы подразделяют на две группы — тип I и тип II. К типу I относятся препараты, имеющие стероидную структуру, например экземестан, к типу II — нестероидные, такие как анастрозол и летрозол. Прием ингибиторов ароматазы приводит к снижению минерализации костей, замедлению обновления костной ткани и увеличению степени риска возникновения вертебральных и невертебральных переломов [9]. Согласно данным литературы влияние на МПК стероидных и нестероидных ИА может различаться. Лекарственный остеопороз, вызванный этими препаратами, наиболее распространен среди женщин, которые начали их использовать в молодом возрасте или в периоде менопаузального перехода. При прекращении приема ингибиторов ароматазы отмечается лишь частичное восстановление степени минерализации костной ткани. При приеме летрозола, экземестана снижение МПК более выражено, чем при применении селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена [10]. Так, в исследовании E.A. Perez et al. оценивалось влияние летрозола на маркеры костного метаболизма и показатели МПК у женщин, ранее получавших тамоксифен [10]. После приема указанного препарата часть пациенток стала принимать летрозол, у другой группы женщин данная терапия отсутствовала. На фоне использования летрозола, по сравнению с плацебо, отмечено снижение МПК и ускорение процессов костного метаболизма.

Несмотря на выраженный антиэстрогенный эффект ИА, в ряде проведенных исследований не обнаружено снижения МПК. Так, в исследовании K. Zaman [11] оценивалось влияние тамоксифена и летрозола на МПК у женщин, получавших лечение по поводу рака молочной железы. Данные препараты женщины принимали в течение 5 лет, по результатам денситометрии дистальных отделов предплечья значимых изменений МПК на фоне терапии ингибиторами ароматазы выявлено не было. Возможно, полученные данные связаны с оценкой МПК в ограниченном отделе скелета (предплечье). В исследовании R. Eastell [12] была проведена оценка скорости костного метаболизма и проанализировано состояние МПК на основании результатов остеоденситометрии в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедра у женщин с раком молочной железы. Группы были сопоставимы по основным показателям, в том числе по состоянию

МПК (женщины с остеопорозом и значительной остеопенией изначально соответствовали критериям исключения и не вошли в исследование). Сравнение МПК проводилось у пациенток, принимавших анастрозол и тамоксифен, через 1 и 2 года после лечения. Маркеры ремоделирования костной ткани оценивали через 3, 6 и 12 месяцев. В группе анастрозола маркеры костеобразования и костной резорбции были повышены, что свидетельствовало о более высоких темпах костного ремоделирования, и отмечались более низкие значения МПК, чем в группе женщин, принимающих тамоксифен. Полученные данные подтверждают более выраженный гипоэстрогенный эффект препаратов последних поколений ИА, что требует и более частого контроля за состоянием костной ткани.

По данным А.С. Молоткова [5], у пациенток, получавших на фоне лечения ингибиторами ароматазы препараты кальция и витамина D<sub>3</sub> в течение 6 месяцев, не зарегистрировано достоверных различий в значениях МПК до и после проводимой терапии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения вышеуказанных препаратов для профилактики снижения МПК. При сравнении влияния на МПК стероидного ингибитора ароматазы III поколения экземестана и нестероидного ингибитора ароматазы III поколения анастрозола [13] у женщин с незначительным снижением МПК не было выявлено существенных различий в состоянии костной плотности. Все пациенты также принимали препараты кальция и витамина D<sub>3</sub>. На фоне применения анастрозола более выраженное снижение МПК и высокий риск перелома наблюдались у женщин, изначально имеющих более низкие значения МПК (Z-критерий менее 2,0 SD), что еще раз подтверждает важность набора пиковой костной массы и значимость исходной МПК.

В случае уже имеющегося остеопенического синдрома при использовании ИА необходимо предусмотреть дополнительное назначение антирезорбтивной терапии [5, 13].

### **Влияние диеногеста на костную ткань**

Основанием для изучения диеногеста 2 мг на МПК послужили данные о негативном влиянии депо-формы медроксипрогестерона ацетата (депо МПА), широко применяющейся в США для лечения эндометриоза, на костную ткань. Профилактика рецидивов НГЭ после

хирургического лечения представляет собой важную задачу. Использование 3–6-месячного курса гормональной терапии после операции широко изучено и доказало свою необходимость и эффективность. Однако защитный эффект ограничивается периодом проведения терапии и бывает недостаточным для профилактики рецидива заболевания, что требует назначения лечения в течение длительного времени. Препаратом выбора служит диеногест 2 мг, который в настоящее время составляет основу длительной терапии НГЭ, что обуславливает необходимость изучения его влияния на органы и системы, в том числе на костную ткань.

Диеногест является производным 19-нортестостерона, связывается с рецепторами прогестерона и, несмотря на низкое сродство к последним, характеризуется мощным прогестагенным эффектом в организме человека. Диеногест снижает продукцию эстрогенов, что вызывает уменьшение их концентрации в плазме, обладает умеренным ингибирующим действием на секрецию гонадотропинов, сильным прогестагенным влиянием на эндометрий [1]. Преимущество соединения заключается в отсутствии существенной андрогенной, минералокортикоидной или глюкокортикоидной активности. В лечении НГЭ эффективность диеногеста 2 мг во многом обусловлена его противовоспалительным действием на эпителиальные клетки в очагах эндометриоза через прогестероновые рецепторы [1]. Кроме того, препарат обладает хорошей переносимостью и высокой биодоступностью. Будучи синтетическим гестагеном, подобно медроксипрогестерону ацетату, использование которого приводит к снижению МПК [14, 15], можно ожидать отрицательное воздействие на костную ткань и диеногеста. Так, в недавнем исследовании J.W. Seo et al. [16] выявлено снижение МПК на фоне приема препарата. В работе оценивалось состояние МПК после применения диеногеста 2 мг не менее чем через 12 месяцев (в среднем — 18 месяцев). Выполняли остеоденситометрию молодым женщинам (средний возраст — 30,5 года) до и после применения препарата. Обнаружено снижение показателей МПК как в бедре, так и в позвоночнике уже после первого года использования препарата, тогда как при дальнейшем его применении отмечена стабилизация состояния МПК. Авторы делают вывод о неблагоприятном влиянии диеногеста на костную плотность.

Однако большинство исследователей [17–19] не отмечает значимого снижения МПК на фоне терапии диеногестом. В исследованиях влияния указанного гестагена на состояние МПК в сравнении с агонистами ГнРГ более значимые снижения МПК выявлены при применении последних. Так, при сравнении влияния лейпролерина ацетата и диеногеста на показатели МПК и маркеры костного ремоделирования не обнаружено изменений МПК и повышения резорбции костной ткани при использовании диеногеста [18]. Отсутствие влияния диеногеста на состояние МПК получено и в работе T. Harada et al. [19]. Оценка эффективности лечения НГЭ, переносимости и в том числе влияния на МПК диеногеста и назального бусерелина ацетата осуществлялась через 24 недели после лечения. В группе женщин, использующих диеногест, не установлено значимых изменений плотности кости.

Исходя из нашего собственного опыта изучения состояния МПК у женщин с наружным генитальным эндометриозом, получающих лечение диеногестом, в том числе в течение 2 лет и более, нередко выявляется значимое снижение МПК, но степень и сроки потери костной массы зависят от целого ряда причин, таких как исходные значения и темпы накопления пиковой костной массы, индекс массы тела, наличие или отсутствие овариальной дисфункции, длительных периодов ановуляции и нарушений менструального цикла по типу олиго- и аменореи, сопутствующих заболеваний, проведение терапии, оказывающей влияние на состояние плотности кости, и др. Своевременная диагностика состояния МПК, а также оценка в динамике позволяют эффективно предупреждать потерю костной массы в дальнейшем и осуществлять консервативное лечение НГЭ на необходимый по длительности период.

Таким образом, данные многих исследований демонстрируют возможность лечения НГЭ эффективными препаратами, такими как диеногест 2 мг, агонисты ГнРГ и ингибиторы ароматазы. Рекомендации центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» заключаются в проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (желательно трех отделов скелета) до назначения и в процессе лечения вышеперечисленными препаратами у женщин с дополнительными факторами риска (низкий ИМТ, наличие овариальной дисфункции, характеризующейся снижением уровня эстрогенов, пре-

дыдущие курсы гормональной терапии НГЭ). При консервативном лечении НГЭ следует применять препараты кальция и витамина D<sub>3</sub> в необходимых дозировках для профилактики потери МПК, своевременно дополнительно назначать антирезорбтивную терапию при выявлении выраженной остеопении и остеопороза по данным остеоденситометрического исследования.

## Литература

1. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. — СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. Genital'nyy endometrioz. Razlichnye grani problemy. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2017. (In Russ.)]
2. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 4. — С. 24–31. [Yarmolinskaya MI, Denisova VM. Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(4):24-31. (In Russ.)]
3. Sakamoto S, Sassa S, Mitamura T, et al. Prevention of Osteopenia Induced with a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Rats. *Calcif Tissue Int*. 1999;65(2):152-155. doi: 10.1007/s002239900675.
4. Kaya A, Cayir A, Turan MI, Ozkan B. An Examination of the Effects of Leuprolide Acetate Used in the Treatment of Central Precocious Puberty on Bone Mineral Density and 25-Hydroxy Vitamin D. *West Indian Med J*. 2015;64(2):104-107. doi: 10.7727/wimj.2014.346.
5. Молотков А.С. Эффективность применения ингибитора ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2013. [Molotkov AS. Effektivnost' primeneniya ingibitora aromatazy v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometriozia. [dissertation] Saint Petersburg; 2013. (In Russ.)]
6. Imai A, Matsunami K, Ichigo S, Takagi H. Minodronic acid suppresses gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone remodeling biomarkers: a retrospective pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(3):250-252. doi: 10.3109/09513590.2015.1112783.
7. Soliman AM, Bonafede M, Farr AM, et al. Analysis of Adherence, Persistence, and Surgery Among Endometriosis Patients Treated with Leuprolide Acetate Plus Norethindrone Acetate Add-Back Therapy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(5):573-587. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.5.573.
8. Cho YH, Um MJ, Kim SJ, et al. Raloxifene Administration in Women Treated with Long Term Gonadotropin-releasing Hormone Agonist for Severe Endometriosis: Effects on Bone Mineral Density. *J Menopausal Med*. 2016;22(3):174-179. doi: 10.6118/jmm.2016.22.3.174.
9. Khachidze N, Giorgadze E, Tsagareli M. Adjuvant (Hormonal) Therapy as a Cause of Bone Loss in Patients with Breast Cancer (Review of Literature). *Georgian Med News*. 2017(262):39-42.
10. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3629-3635. doi: 10.1200/JCO.2005.05.4882.
11. Zaman K, Thurlimann B, Huober J, et al. Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). *Ann Oncol*. 2012;23(6):1474-1481. doi: 10.1093/annonc/mdr448.
12. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res*. 2006;21(8):1215-1223. doi: 10.1359/jbmr.060508.
13. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, et al. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):474-482. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70035-x.
14. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. doi: 10.1002/14651858.CD006033.pub5.
15. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):593-600. doi: 10.1097/AOG.0b013e318283d1a1.
16. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. Effects of long-term post-operative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;212:9-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.011.
17. Балан В.Е., Орлова С.А., Кузнецов С.Ю., и др. Влияние лечения эндометриоза диногестом в течение года на минеральную плотность костной ткани // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23. — № 6. — С. 66–70. [Balan VE, Orlova SA, Kuznetsov SY, et al. Effects of dienogest on bone mineral density during the year of endometriosis treatment. *Modern reproductive technologies*. 2017;23(6):66-70. (In Russ.)]. doi:10.17116/repro201723666-70.
18. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633-641. doi: 10.1093/humrep/dep469.
19. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis — a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(3):675-681. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.080.

**■ Информация об авторах (Information about the authors)**

*Мария Александровна Шалина* — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Климат и здоровье женщины». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** amarus@inbox.ru.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Елена Владимировна Мишарина* — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

*Maria A. Shalina* — MD, PhD, the Head of the Menopause and Women's Health Center. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** amarus@inbox.ru.

*Maria I. Yarmolinskaya* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, the Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Elena V. Misharina* — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** mishellena@gmail.com.