



РОЛЬ ПРОЛАКТИНА И ДОФАМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

© Е.В. Суслова, М.И. Ярмолинская, В.В. Потин

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 25.02.2016

Принята к печати: 03.05.2016

■ **Цель исследования:** рассмотреть современные представления о роли пролактина и дофамина в патогенезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ), возможности применения агонистов дофамина в терапии заболевания. **Материалы:** литературные данные зарубежных и отечественных авторов за период с 1972 по 2015 год. **Методы:** систематический анализ и обобщение литературных данных. **Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований роли пролактина и дофамина в патогенезе НГЭ и многоцентровых наблюдений для подтверждения безопасности и эффективности терапии агонистами дофамина.

■ **Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз; пролактин; дофамин; агонисты дофамина.

THE ROLE OF PROLACTIN AND DOPAMINE IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS

© E.V. Suslova, M.I. Yarmolinskaya, V.V. Potin

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott",
Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):52-63

Received: 25.02.2016

Accepted: 03.05.2016

■ **Background:** to consider the modern ideas of a role of prolactin and dopamine in a pathogenesis of the endometriosis and possibility to apply of agonists of dopamine in disease's therapy. **Materials:** literary data of foreign and native authors from 1972 for 2015. **Methods:** systematic analysis and synthesis of publications. **Conclusion:** Carrying out further researches of a role of prolactin and dopamine in a pathogenesis of endometriosis and multicenter supervision is necessary for confirmation of safety and effectiveness of therapy by dopamine agonists.

■ **Keywords:** genitalendometriosis, prolactin, dopamine agonists.

Пролактин (ПРЛ) (лактотропный гормон, лактогенный гормон, маммотропин, маммотропный гормон, лютеотропный гормон) — один из гормонов ацидофильных клеток передней доли гипофиза. Он был впервые открыт в 1928 году как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофизов коров. У животных этот гормон был выделен Riddel and Bates в 1933 году [1]. В течение длительного периода времени считалось, что лактогенными свойствами у человека обладает только гормон роста [2]. В 1953 году Argonz and Castillo первыми высказали предположение, что у больных с патологической лактацией вырабатывается особое вещество, которое также подавляет выработку гонадотропинов (они описали несколько случаев галактореи-аменореи у нерожавших

женщин). В 1970 году Franz and Kleinberg первыми разработали метод определения ПРЛ (РИА) [3]. В 1972 году Hwang and Guyda выделили ПРЛ у человека [4]. Впервые продуцирование пролактина головным мозгом было описано К. Fuxe et al. (1977), которые обнаружили иммунореактивный пролактин в окончаниях аксонов в гипоталамусе [5].

Установлено, что лактотрофы — клетки, продуцирующие ПРЛ, составляют 20 % всех клеток аденогипофиза и расположены в основном в заднелатеральных крыльях передней доли. По химическому строению пролактин является пептидным гормоном. Молекула его представляет собой полипептид, состоящий из 198 аминокислот. Известно, что ген пролактина у человека локализован на 6-й хромосоме. По

своей химической структуре молекула пролактина наиболее близка к молекулам соматотропина и плацентарного лактогена [6].

В экспериментальных исследованиях (Farcouh N.H. et al., 1979; Keifer K.A. et al., 1978) были обнаружены 5 фракций или форм гипоталамического пролактина с различной молекулярной массой (ММ) [6, 7].

1. «Малый» ПРЛ с ММ около 22 000 Да (дальтон), соответствующей мономерной форме гормона с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью (50–90 %).
2. «Большой» ПРЛ с ММ около 50 000 Да, возможно состоящий из димерной и трехмерной форм (10–30 %).
3. «Большой-большой» ПРЛ с ММ 100 000 Да и более. В большинстве случаев он связан с антипролактиновыми иммуноглобулинами класса G. Он обладает низким аффинитетом к рецепторам ПРЛ и низкой биологической активностью. Оказывает влияние на секрецию и клиренс ПРЛ (до 15 %).
4. Гликозилированная форма ПРЛ с ММ 25 000 Да, обладающая меньшей иммунореактивностью по сравнению с «малой» формой.
5. Низкомолекулярный ПРЛ с ММ 16 000 Да образуется путем протеолитического расщепления «малого» ПРЛ. Считается, что данная форма гормона активно участвует в аутокринных и паракринных взаимодействиях и обладает в том числе антиангиогенным свойством [8] в отличие от ПРЛ другой ММ, а также плацентарного лактогена и гормона роста, которые проявляют ангиогенную активность [9].

Пролактину приписывают около 80 различных биологических функций. Основная его роль связана с регуляцией процессов репродукции: в период беременности подготавливает молочные железы к лактации, стимулируя развитие секреторного аппарата, в послеродовом периоде способствует образованию молока в молочных железах, стимулируя ангиогенез. Кроме того, ПРЛ принимает участие в регуляции поведения (например, формирование материнского инстинкта), а также большинства обменных процессов в организме (регулирование липидного, водно-солевого обмена и гемопоеза), функции иммунной системы (ПРЛ значительно усиливает экспрессию рецепторов к ИЛ-2, влияет на повышение продукции гамма-интерферона, в физиологических концентрациях способствует развитию Т- и В-лимфоцитов, однако

как снижение, так и повышение ПРЛ приводит к снижению иммунного ответа [8–12].

Рецепторы ПРЛ обнаружены в молочных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, матке, яичниках, коже, некоторых отделах центральной нервной системы (ЦНС) (например, гипоталамусе), однако действие на них гормона пока объяснено не полностью [3, 11–13].

До недавнего времени предполагалось, что ПРЛ синтезируется исключительно в гипоталамусе, однако иммуногистохимические методы исследования позволили обнаружить наличие ПРЛ в тканях злокачественных опухолей, слизистой оболочке кишечника, эндометрии, децидуальной оболочке, Т-лимфоцитах [7, 14, 15].

Секреция ПРЛ находится под преимущественным ингибирующим контролем гипоталамуса. Уровень ПРЛ регулируется постоянным тоническим поступлением из гипоталамуса дофамина [7, 16]. Он вырабатывается в тубероинфундибулярной системе головного мозга. Она представлена аркуатными и перивентрикулярными ядрами гипоталамуса, проецирующими свои аксоны в срединное возвышение [2, 17]. По аксонам дофамин попадает к нервным окончаниям в срединном возвышении, затем транспортируется в портальную систему и достигает передней доли гипофиза, где расположены лактотрофы. На их мембране расположены рецепторы с высоким сродством к дофамину. В 1979 году Keabian и Calne показали, что существует два вида дофаминовых рецепторов — D1 и D2 [18]. С появлением техники генного клонирования были выявлены пять подтипов рецепторов дофамина (D1, D2, D3, D4, D5) [18], которые могут быть объединены в два подсемейства — D1-подобные и D2-подобные рецепторы, оказывающие различный эффект на аденилатциклазу. Так, активация D1-дофаминового рецептора увеличивает аденилатциклазную активность, в то время как связывание молекулы дофамина с мембранным D2-рецептором приводит к подавлению активности аденилатциклазы [19], что обуславливает снижение продукции цАМФ и торможение всех стадий синтеза пролактина. Однако исследование кодирующего гена D2-рецептора в 11-й хромосоме показало наличие двух подтипов D2-рецепторов — D2a и D2b, которые кодируются отдельными экзонами и различаются по степени подавления аденилатциклазы [17]. Это объясняет наличие гетерогенных ответных реакций, возникающих при применении агони-

стов дофамина. Известно также, что дофамин непосредственно подавляет экспрессию гена ПРЛ и стимулирует процесс кринофагии, т. е. аутопереработки гранул уже синтезированного гормона. К веществам, способным снижать выработку ПРЛ, следует также отнести ГАМК, гонадотропин-ассоциированный пептид (ГАП), ацетилхолин, лейэнкефалин, соматостатин, кальцитонин [2, 15]. Стимулируют секрецию ПРЛ: тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), серотонин, эстрогены, вазоинтестинальный пептид (ВИП), гистамин, окситоцин, гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), соматолиберин, галанин и некоторые другие вещества [2, 15]. Значительный интерес представляют исследования влияния мелатонина на пролактин. Одни авторы [20] обнаружили стимулирующий эффект мелатонина на секрецию ПРЛ. Была показана повышенная суточная экскреция мелатонина с мочой у больных с гиперпролактинемией. Лечение парлоделом приводило не только к нормализации уровня ПРЛ в крови, но и к снижению экскреции мелатонина. Однако, с другой стороны, Э.Б. Арушанян и др. (1991) выявили, что продолжительное введение мелатонина людям снижает уровень ПРЛ в плазме крови [21]. Подавляющий эффект мелатонина на секрецию пролактина происходит путем ингибирования экспрессии гена пролактина и синтеза ДНК.

Прием фармакологических препаратов, влияющих на дофаминергический тонус, стимулирует синтез ПРЛ. Некоторые психотропные препараты (нейролептики, трициклические антидепрессанты) блокируют дофаминовые рецепторы на гипофизарном уровне, другие препараты (метилдопа, допегит, раунатин) снижают активность гипоталамических ферментов, отвечающих за синтез дофамина. Препараты, содержащие эстрогены (в том числе комбинированные контрацептивы), рецепторный антагонист дофамина (метоклопропид), верапамил, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин), наркотические вещества (морфин, героин), индуцируют синтез ПРЛ лактотрофами гипофиза [6, 11].

Необходимо различать два вида гиперпролактинемии: физиологическую и патологическую. Известно, что некоторые физиологические состояния могут повышать уровень пролактина в крови. К ним относятся сон, прием белковой пищи, беременность и лактация, а также физический и эмоциональный стресс.

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе. Соответственно ее можно условно разделить на гиперпролактинемию опухолевого генеза (пролактиномы), связанную с избыточной секрецией ПРЛ опухолевыми клетками, и неопухолевого генеза — вследствие избыточной секреции факторов, стимулирующих синтез пролактина или дефицит дофамина. Гиперпролактинемия неопухолевого генеза описана при таких заболеваниях, как гипотиреоз, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, синдром поликистозных яичников [12].

Ранее применялись диагностические тесты (с агонистами и антагонистами дофамина), которые отражали активность тубероинфундибулярной системы головного мозга [16, 23].

Пролактин и репродуктивная функция женщины

Известно, что эстрогены увеличивают синтез пролактина, и этим объясняется увеличение ПРЛ в период полового созревания, коррелирующее с увеличением синтеза овариальных стероидов. Эстрогены активно связываются с рецепторами нейронов аркуатного ядра и ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина с последующим развитием гиперпролактинемии [2]. Доказана и прямая стимуляция секреции ПРЛ эстрогенами, активизирующими экспрессию гена, отвечающего за синтез ПРЛ. Эстрогены стимулируют рост и дифференцировку лактотрофов, сенсibiliзируют их к стимулирующему влиянию других веществ, в том числе ГнРГ [24, 25].

Нарушения репродуктивной функции при гиперпролактинемии у женщин проявляются следующими изменениями:

- недостаточностью желтого тела, сопровождающейся снижением секреции прогестерона. Пролактин при добавлении к культуре гранулезных клеток преовуляторных фолликулов оказывает ингибирующее действие на синтез эстрадиола и прогестерона [15, 23];
- снижая чувствительность гипоталамуса к эстрогенам, гиперпролактинемия ингибирует выделение ГнРГ;
- при гиперпролактинемии происходит усиление опиоидного торможения секреции гонадолиберина гипоталамусом и повреждение

положительной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе [16].

В результате процессов, описанных выше, формируется ановуляция или развивается недостаточность лютеиновой фазы, которая приводит к недостаточной выработке прогестерона. Следует отметить, что дефицит прогестерона в сочетании с относительной гиперэстрогемией у больных НГЭ создает благоприятные условия для прогрессирования заболевания [26]. Повышение уровня ПРЛ у больных генитальным эндометриозом может быть обусловлено одним или несколькими из перечисленных ниже факторов [27].

- 1) гиперэстрогемией, выявляемой у данной группы больных;
- 2) активацией иммунных клеток заброшенными в брюшную полость клетками эндометрия;
- 3) болевым синдромом, изменяющим секрецию биологически активных аминов в ЦНС.

Пролактин и его связь с лютеиновой фазой

Традиционно эндометриоз считается болезнью овулирующих женщин; отсутствие циклической функции яичников (как в период беременности, так и в постменопаузальный период) связано с улучшением течения болезни. Множество доказательств свидетельствует, однако, о том, что эндометриоз связан с широким спектром нарушений функции яичников, среди которых — нарушение лютеиновой фазы, приводящее к самопроизвольному прерыванию беременности. Было показано, что в лютеиновую фазу эндометрий секретирует ПРЛ, и высказано предположение, что эндометриозидные гетеротопии могут также выделять ПРЛ, приводя к нарушению функции яичников [7, 45–47].

Hayashi et al. [28] определяли в сыворотке крови уровень ПРЛ до и после инъекции ТРГ у 44 женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием, и у 34 женщин с бесплодием неясной этиологии. Лютеиновую функцию оценивали путем измерения прогестерона на 3-й, 7-й и 10-й день лютеиновой фазы. Наличие гиперпролактинемии и латентной гиперпролактинемии отмечены у 19 и 31 % в группе больных с эндометриозом и в 14 и 33 % — в группе контроля. Не было найдено существенной разницы в содержании эстрадиола в крови больных основной группы и группе контроля. Тем не менее уровень прогестерона в сыворотке кро-

ви был значительно ниже у больных в группе с эндометриозом ($p = 0,05$). Эти результаты были подтверждены Moeloek and Moegny [29] в результате изучения НЛФ у 150 женщин с бесплодием. В данном исследовании было показано, что недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) у больных эндометриозом имела в 55,4 %, тогда как у женщин, не страдавших эндометриозом, НЛФ удалось выявить менее чем у половины обследованных женщин (40,9 %). Исследователи пришли к выводу, что тесная связь между эндометриозом и НЛФ существует, но было отмечено, что аберрантная секреция ПРЛ, вероятно, не имеет никакого отношения к лютеиновой недостаточности при эндометриозе.

He Ye et al. [30] изучали секрецию ПРЛ и его корреляцию с НЛФ у 49 больных эндометриозом в середине лютеиновой фазы и опубликовали противоположные результаты, показывающие, что гиперпролактинемия может ухудшать функцию лютеиновой фазы, что способствует развитию бесплодия у больных эндометриозом. Тем не менее не было выявлено положительной корреляции между содержанием ПРЛ в крови и тяжестью эндометриоза.

Уровень пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом и связь с бесплодием

Было показано, что большинство женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием, имеют повышенный уровень ПРЛ в сыворотке крови, часть авторов сообщила о положительной корреляции между гиперпролактинемией и бесплодием у этих женщин [31]. Некоторые исследователи полагают, что гиперпролактинемия является вероятной причиной бесплодия при эндометриозе, и рекомендовали подавление уровней пролактина у таких больных как способ улучшения результатов в отношении наступления беременности [32]. Однако часть исследователей не нашли существенной взаимосвязи между уровнем пролактина в группе больных эндометриозом, страдающих бесплодием, и в группе больных бесплодием без эндометриоза [33, 34].

В литературе представлено несколько работ [32–38], в которых измерялся уровень ПРЛ в сыворотке крови женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием, а также у больных с бесплодием, не имеющих в анамнезе НГЭ. В пяти [32, 35–38] из семи исследований было сообщено о значительном повышении уровня

ПРЛ и показана роль гиперпролактинемии как возможной причины бесплодия, в то время как в других исследованиях [33, 34] не было обнаружено статистически достоверного различия уровня ПРЛ в крови между различными группами.

В одной из работ была показана корреляция между стадиями эндометриоза I, II, III, IV ст. (по пересмотренной американской классификации) и уровнем ПРЛ в сыворотке крови — 12,5 нг/мл, 16,5 нг/мл, 195 нг/мл и 28,5 нг/мл соответственно у больных эндометриозом [35]; в другом исследовании уровень ПРЛ свыше 20 нг/мл у 55 % женщин с эндометриозом коррелировал со стадией I, II [36]. В третьей работе [37] сообщалось о повышении в сыворотке крови уровня базального ПРЛ у женщин, страдающих бесплодием с минимальными формами эндометриоза, по сравнению со значениями у бесплодных и фертильных женщин без эндометриоза. В исследовании Muse et al. было показано двукратное повышение базального уровня ПРЛ в группе с эндометриозом в отличие от уровня ПРЛ женщин без эндометриоза [28].

В работе K. Arumugam [33] не было найдено корреляции между уровнем ПРЛ в сыворотке крови (372 мМЕ/л) у женщин в группе с эндометриозом и бесплодием и у женщин, страдающих бесплодием, не связанным с эндометриозом (333 мМЕ/л). Кроме того, T. Machida et al. [34] не сообщили о значимой взаимосвязи между базальным уровнем ПРЛ и стадией эндометриоза после анализа проб от 70 женщин как с эндометриозом, так и без него.

Таким образом, в литературе преобладают данные, указывающие на существование гиперпролактинемии у женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием. Тем не менее дальнейшие исследования базальных значений пролактина при различных стадиях эндометриоза необходимы, чтобы подтвердить или опровергнуть эту связь.

В одной из работ, опубликованных в 2014 году [39], в сыворотке крови исследовались уровень онкомаркера СА125 и ПРЛ. Было обследовано 97 женщин репродуктивного возраста в секреторную фазу менструального цикла (19–21-й день менструального цикла). На основании полученных результатов было предложено использовать значение уровня СА125 выше 19,9 U/l и содержание ПРЛ выше 14,8 нг/мл как диагностический критерий перитонеального эндометриоза. Отмечено, что чувствитель-

ность такого теста с определением двух вышеперечисленных показателей составляет 77 %, а специфичность — 88 % [39].

Уровень пролактина в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом

Объем перитонеальной жидкости у здоровых женщин репродуктивного возраста составляет 5 мл во время ранней фолликулярной фазы цикла с увеличением до 20 мл в конце фолликулярной и в период лютеиновой фазы [40]. Кроме того, больные эндометриозом имеют больший объем перитонеальной жидкости, содержащий макрофаги, лимфоциты и различные иммуноглобулины при увеличенном количестве простагландинов, которые в основном продуцируются макрофагами, клетками воспаления и эндометриоидными имплантатами. Таким образом, было высказано предположение, что любое циклическое увеличение уровня перитонеального пролактина может быть связано исключительно с секреторной активностью эктопических эндометриоидных очагов. Однако на сегодняшний день нет исследований, в которых были бы предоставлены убедительные данные об эктопической секреции ПРЛ очагами эндометриоза, и неизвестно, имеются ли другие источники синтеза ПРЛ в брюшной полости.

Два исследования, направленные на оценку функционального состояния эндометриоидных имплантов у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, продемонстрировали противоречивые результаты. Haney et al. [41] оценивали уровень ПРЛ в перитонеальной жидкости у 27 женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием, у 13 женщин, страдающих бесплодием без эндометриоза, и у 11 женщин с эндометриозом, подвергавшихся стерилизации. Авторы пришли к выводу, что эктопический эндометрий у женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием, не секретирует ПРЛ в количествах, способных увеличить его содержание в перитонеальной жидкости. Было высказано предположение, что бесплодие, наблюдаемое у обследуемых женщин, не зависит от секреции ПРЛ эндометриоидными имплантатами. Однако вопреки этим результатам Chew et al. [42] сообщили о повышении содержания ПРЛ и ЛГ в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом, страдающих бесплодием, с наибольшим значением ПРЛ в лютеиновую фазу. Никаких

существенных отличий не было отмечено в содержании ПРЛ в фолликулярной фазе менструального цикла среди здоровых женщин и женщин с эндометриозом. Несмотря на то что роль ФСГ, ЛГ и пролактина в перитонеальной жидкости остается не до конца изученной, высказываются мнения, что изменение уровня ЛГ в перитонеальной жидкости клинически может проявляться нарушением созревания ооцитов, преждевременной лютеинизацией неовулировавшего фолликула, хронической ановуляцией. Снижение или подавление выработки прогестерона в свою очередь может приводить к увеличению экспрессии фосфолипазы А и повышению ее активности, а также изменять содержание в перитонеальной жидкости простагландинов, простаглицлина и тромбосана В [41, 42].

Поскольку перитонеальная жидкость находится в непосредственном контакте с гаметами, фаллопиевыми трубами и яичниками, считается, что эти нарушения могут влиять на моторику маточных труб, функцию яичников и нарушать процесс оплодотворения. Если описанные механизмы верны, то патогенетически обоснованным представляется применение ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) и агонистов дофамина в лечении НГЭ.

Циркадные колебания пролактина в сыворотке крови

ПРЛ в сыворотке крови у здоровых женщин повышается во время сна. Однако есть предположение, что циркадные колебания ПРЛ в крови у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, могут быть нарушены. Были опубликованы две работы, в которых измеряли ночной уровень ПРЛ, при этом женщины, у которых выявили наличие микроаденомы гипофиза, были исключены. E. Radwanska et al. [43] оценивали последовательно 55 женщин, страдавших бесплодием с регулярным менструальным циклом, которым предстояло проведение лапароскопической операции с целью изучения связи между выработкой ПРЛ во время сна и эндометриозом. В периферической крови оценивали уровень ПРЛ, эстрадиола и прогестерона. Нарушения в циркадных колебаниях ПРЛ характеризовались повышением и удлинением ночных пиков ПРЛ. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня ПРЛ может способствовать бесплодию у женщин с эндометриозом.

Рецепторы пролактина и дофамина в эндометрии и эндометриодных гетеротопиях

Как известно, рецепторы ПРЛ имеются также в таких тканях, как эндометрий, плодные оболочки, плацента, децидуальная ткань, яичники. Значение экстрагипофизарного синтеза ПРЛ в значительной степени не изучено. В матке ПРЛ действует как аутоиммунный и паракринный фактор, воздействуя через специфические рецепторы, влияя на децидуализацию стромы и вызывая изменения в железистых клетках, вероятно участвуя в процессах имплантации и плацентации [44, 45]. В исследовании Tsens and Zhu [46] было показано, что прогестерон может играть важную роль в экспрессии рецепторов ПРЛ как в строме эндометрия, так и в железистом эпителии эндометрия. В работе показана экспрессия рецепторов ПРЛ в обоих типах клеток, но значительно меньше она определялась в железистых клетках в сравнении со стромальными клетками, и была выявлена положительная корреляция между уровнем прогестерона и экспрессией мРНК рецептора ПРЛ.

R.L. Jones et al. [47] изучили экспрессию рецепторов ПРЛ и мРНК ПРЛ в эндометрии женщин в лютеиновую фазу менструального цикла. Было подтверждено наличие рецепторов ПРЛ как в стромальных клетках, так и в железистом эпителии начиная с середины лютеиновой фазы до ее поздней стадии и в начале процесса децидуализации. Martinez et al. [48] исследовали 14 женщин с НГЭ в пролиферативную фазу менструального цикла. Была изучена экспрессия рецепторов ПРЛ в гетеротопиях и ткани эндометрия. Интересен факт, что в эндометрии рецепторы ПРЛ были обнаружены в 79 %, в то время как в очагах эндометриоза они обнаруживались лишь в 14 %. Это может быть объяснено следствием различной регуляции экспрессии рецепторов ПРЛ в эндометрии и эндометриодных гетеротопиях.

Результаты исследований E. Novella-Maestre et al. [49] впервые показали, что дофаминовые рецепторы D2 присутствуют в ткани эндометрия как эутопической, так и эктопической локализации. Эндометриодные гетеротопии были разделены на три группы — красные, черные и белые, а также проанализированы различия между ними. Было выявлено, что наибольшая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептора наблюдалась в красных гетеротопиях, как наиболее активных и быстрорастущих поражениях. Однако дофа-

миновые рецепторы D2, напротив, имели тенденцию к снижению экспрессии в гетеротопиях, которые проявляли большую активность. Таким образом, наибольшая экспрессия дофаминовых рецепторов наблюдалась в черных гетеротопиях (менее активных), что изначально исключало бы возможность использования агонистов дофамина при НГЭ. Очевидному противоречию было дано следующее объяснение: при абляции периферических дофаминергических нервных волокон у животных индуцировался ангиогенез, увеличивалась плотность сосудов и их проницаемость, а также опухолевый рост [50]. Кроме того, мыши, у которых отсутствовал рецептор дофамина D2, показывали в эксперименте повышенный ангиогенез и рост опухолей. Механизмы подавления ангиогенеза агонистами дофамина не до конца изучены. Предполагается, что это может быть опосредованное через дофаминовые рецепторы D2 угнетение фосфорилирования рецептора типа 2 к VEGF (VEGFR2) и, как следствие, изменение передачи внутриклеточных сигналов, а также непосредственное угнетение экспрессии VEGF и VEGFR2 [51].

На экспериментальной модели эндометриоза на мышах было также продемонстрировано, что применение каберголина способствует увеличению количества рецепторов дофамина D2 в гетеротопиях, а также подтверждено иммуногистохимически снижение проангиогенных факторов (VEGF, VEGFR) и сдвиг в сторону антиангиогенных факторов [49].

Хорошо известно, что выживание эндометриоидных имплантатов в эктопических очагах зависит от развития адекватного кровоснабжения [52]. Начальные повреждения, которые являются наиболее активными, имеют, как правило, красно-розовый внешний вид и содержат повышенное количество микрососудов с отсутствием зрелых перicyтов в них по сравнению с черными очагами на более поздних стадиях. Кроме того, в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом содержится большое количество проангиогенных факторов, таких как VEGF, IL8, плацентарный фактор роста и сниженное количество антиангиогенных соединений [53, 54]. Проангиогенные факторы секретируются либо самими эндометриоидными гетеротопиями, либо перитонеальными макрофагами. В работе L. Malaguarnera et al. [55] было изучено влияние ПРЛ на макрофаги, показана его способность регулировать не только иммунную функцию макрофагов, но и гемоксигеназа-1-зависимый ангиогенез по-

средством увеличения синтеза VEGF под воздействием ПРЛ.

В 2009 году была опубликована работа [56], в которой коллектив авторов предпринял попытку изучения ПРЛ в культуре ткани человеческого эндометрия. Определение ПРЛ выполнялось в надосадочной жидкости образцов, собранных от 10 женщин с овуляторным циклом на 19–24-й день цикла. Биоптаты получали из дна матки, образцы ткани от всех женщин были культивированы трехмерным методом. Наблюдала пролиферацию клеток в 91 % лунок. Ангиогенез наблюдали в 51 % лунок, что соответствовало 56 % клеточной пролиферации. Уровень пролактина в надосадочной жидкости лунок, в которых был ангиогенез, оказался увеличен по сравнению с пролактином в надосадочной жидкости из лунок, в которых ангиогенез не наблюдали. Исследователи пришли к выводу, что пролактин может играть важную роль в процессе неоваскуляризации и пролиферации клеток при развитии эндометриоза.

VEGF является одним из наиболее важных факторов ангиогенеза. Он потенцирует избирательное деление клеток эндотелия и является фактором выживания гетеротопий [57]. Высокоактивные красные эндометриоидные очаги содержат высокие значения VEGF в сравнении с другими типами эктопий [49, 57]. Кроме того, содержание VEGF в перитонеальной жидкости коррелирует со стадией эндометриоза [58]. Было показано, что васкуляризация, VEGF и его рецепторы значительно повышены при глубоком инфильтративном эндометриозе. Таким образом, угнетение активности факторов ангиогенеза может подавлять рост эндометриоидных гетеротопий. К препаратам, подавляющим ангиогенез, можно отнести агонисты дофамина.

Агонисты дофамина

К агонистам дофамина (дофаминомиметикам) в настоящее время относят следующие препараты [12].

1. Производные алкалоидов спорыньи (эрготиновые).
 - 1.1. Препараты 2-бром- α -эргокриптина (бромокриптин).
 - 1.2. Препараты 2-бром- α -эргокрептина (бромокриптин) и 2-бромо- β -эргокрептина мезилата.
 - 1.3. Каберголин.
2. Производные трициклических бензогуанолинов (неэрготиновые): норпролак.

Эффективность применения агонистов дофамина в экспериментальных условиях

Накопленный опыт свидетельствует, что лечение эндометриоза наиболее эффективно при сочетании хирургического и терапевтического методов. Медикаментозная терапия направлена на снижение овариальной и периферической продукции эстрогенов (агонисты ГнРГ, антагонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы) и на торможение их биологического эффекта (андрогены с антигонадотропным эффектом). Все перечисленные группы препаратов имеют побочные эффекты (снижение минеральной плотности костной ткани, нейровегетативные симптомы, связанные с гипоэстрогенным состоянием, и андрогензависимая дермопатия), ограничивающие их долгосрочное применение. Поэтому новые методы лечения с меньшим количеством побочных эффектов представляются наиболее актуальными.

В 2009 году было проведено исследование, цель которого состояла в оценке антиангиогенных свойств каберголина на рост и развитие эндометриоидных имплантов в экспериментальной модели эндометриоза у мышей и исследование молекулярных механизмов, с помощью которых каберголин оказывает свое действие [59]. Лабораторным животным моделировали эндометриоз, подсаживая на брюшину эндометриоидные гетеротопии, полученные при операциях у женщин с НГЭ. Мышам с хирургически индуцированным эндометриозом брюшины проводили лечение каберголином (перорально) в дозе 0,5 и 0,1 мг ежедневно в течение 14 дней. Группу контроля составили животные, получавшие плацебо. После лечения оценивались такие показатели, как размеры поражений, клеточная пролиферация (Ki67), ангиогенез и фосфорилирование VEGFR, а также экспрессия генов ангиогенеза. Было получено значительное снижение доли активных эндометриоидных поражений в группе животных, получавших лечение каберголином. Также был значительно снижен неоангиогенез и выявлены изменения в экспрессии генов ангиогенеза [44]. Степень фосфорилирования VEGFR-2 была достоверно ниже у животных, получавших каберголин, чем в контрольной группе.

В исследовании, проведенном в 2011 году группой авторов, была оценена эффективность применения эрголиновых агонистов дофамина (каберголина) и неэрголиновых (хинаголида) в экспериментальной модели эндометриоза

у мышей. Модель эндометриоза была схожа с описанной выше. Животных поделили на группы в зависимости от препаратов, используемых в качестве терапии: получавшие перорально 0,5 мг/сут каберголина и получавшие хинаголид в дозе 50 мкг/сут и 200 мкг/сут в течение 14 дней. Оценивались такие показатели, как размеры поражений, клеточная пролиферация (Ki67), ангиогенез и фосфорилирование VEGFR, а также экспрессия генов ангиогенеза. Следует отметить, что неэрголиновые агонисты дофамина показали такую же эффективность, как и эрголиновые, что говорит о возможности применения обеих групп препаратов для лечения НГЭ [60].

В 2014 году была предпринята попытка сравнения эффективности различных препаратов (лейпрорелин, бромокриптин, каберголин) у крыс с хирургически индуцированным эндометриозом (метод индукции эндометриоза — аутоотрансплантация эндометрия на брюшину). Для подтверждения наличия эндометриоза у грызунов была произведена повторная лапаротомия через 30 дней. Далее в течение 30 дней крысы получали терапию соответствующими препаратами. В работе была показана схожая эффективность агНРГ и агонистов дофамина в уменьшении размеров эндометриоидных гетеротопий [61].

Эффективность применения агонистов дофамина у больных наружным генитальным эндометриозом

После успешных экспериментов применения агонистов дофамина в экспериментальной модели на животных в 2011 году эффективность терапии агонистами была впервые оценена в клинических исследованиях у женщин с эндометриозом. В исследование были включены 9 женщин с подтвержденным НГЭ и гиперпролактинемией. В ходе первой лапароскопической операции (L1) были определены 4–6 красных эндометриоидных гетеротопий, часть из них удалена, оставшиеся гетеротопии помечены (шелковой нитью). В течение 18–20 недель женщины получали терапию хинаголидом (титруемая доза — 25–75 мкг/сут). В ходе повторной лапароскопии (L2) оставшиеся поражения были удалены. Обе операции записаны на видео с целью оценки размера поражений до и после лечения. Очаги поражения, удаленные во время L1 и L2, были оценены в ходе гистологического исследования, иммуно-

ногистохимического исследования ангиогенеза, а также использовали количественный анализ про- и антиангиогенных факторов. После лечения хинаголидом было отмечено уменьшение размеров очагов на 69,5 %; в 35 % случаев эндометриодные гетеротопии полностью исчезли [62], что также сопровождалось снижением ангиогенеза, усилением фибринолиза и уменьшением медиаторов воспаления.

В проспективном рандомизированном исследовании в 2013 году коллектив авторов [63] сравнил эффективность применения агониста дофамина каберголина с агонистом гонадотропин-релизинг-гормона (аГнРГ) трипторелином в лечении больных эндометриозами. 140 пациенток были разделены на две группы: 1-я группа — 71 женщина, которые получали каберголин по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 12 недель, и 2-я группа — 69 женщин, получавших в качестве терапии трипторелин в дозе 3,75 мг подкожно 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Результат считался положительным, если уменьшение эндометриоза по данным УЗИ происходило более чем на 25 % от первоначального значения. Такой результат был достигнут у 64,7 % больных, получавших лечение каберголином, и у 21,7 % больных, получавших лечение аГнРГ [63].

Заключение

Эндометриоз является заболеванием, значительно влияющим на качество жизни женщин. Это связано с хронической тазовой болью, альгоменореей, диспареунией, операциями, бесплодием. Как известно, в настоящее время отсутствуют способы, позволяющие радикально излечить эндометриоз. Лечение направлено на облегчение боли и / или достижение беременности. Недостатком хирургического лечения является высокая частота рецидивов (до 21,5 % у хирургов-экспертов в первые два года и до 50 % через 5 лет после лечения). Гормональные методы лечения являются эффективными, но они имеют серьезные побочные эффекты, которые ограничивают их долгосрочное применение, при этом высок процент рецидивов.

Учитывая распространенность эндометриоза, существует необходимость в разработке новых методов лечения. Из-за небольшого количества проведенных исследований агонисты дофамина продолжают рассматриваться как альтернативный метод лечения больных эндометриозом. Учитывая проангиогенный эффект ПРЛ, целесообразна коррекция его уров-

ня с целью регрессии уже имеющихся очагов эндометриоза и предотвращения появления новых гетеротопий. Кроме того, воздействуя на рецепторы дофамина D2 в очагах эндометриоза, агонисты дофамина снижают выработку сильнейшего проангиогенного фактора VEGF, тем самым приводят к нарушению локального неоангиогенеза, без которого невозможен рост имеющихся и формирование новых эндометриодных гетеротопий. К дополнительным плюсам терапии агонистами дофамина можно отнести отсутствие выраженных побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов, и меньшую стоимость лечения. Дальнейшие многоцентровые исследования необходимы для подтверждения безопасности и эффективности терапии данной группой препаратов.

Литература

1. Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П. Макропролактинемия // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 60–65. [Dzeranova LK, Tabeeva KI, Goncharov NP. Makroprolaktinemija. *Problemy reprodukcii*. 2005;2:60-5. (In Russ).]
2. Иловойская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 42–46. [Ilovajskaja IA, Marova EI. Biologija prolaktina. *Nejroendokrinnyj kontrol' i regulacija sekrecii*. *Akusherstvo i ginekologija*. 2000;5:42-6. (In Russ).]
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.: Триада-Х, 2004. – 304 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romanceva TI. *Sindrom giperprolaktinemii*. Moscow: Triada-H; 2004. (In Russ).]
4. Hwang P, Guyda H, Friesen H. Purification of human prolactin. *J Biol Chem*. 1972;247:1955-58.
5. Fuxe K, Hökfelt T, Eneroth P, et al. Prolactin-like immunoreactivity: localization in nerve terminals of rat hypothalamus. *Science*. 1977;196:899-900.
6. Дзеранова Л.К., Табеева К.И. Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина // Российский химический журнал. – 2005. – № 1. – С. 84–93. [Dzeranova LK, Tabeeva KI. *Uspehi, problemy i perspektivy izuchenija prolaktina*. *Rossijskij himicheskij zhurnal*. 2005;1:84-93. (In Russ).]
7. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с. [Giljazutdinov IA, Giljazutdinova ZSh. *Nejroendokrinnaia patologija v ginekologii i akusherstve: Rukovodstvo dlja vrachej*. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (In Russ).]

8. Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC. Peptide Hormone Regulation of Angiogenesis, *Physiol Rev.* 2009;89:1177-215.
9. Struman I, Bentzien F, Lee HY, et al. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:1246-51.
10. Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *J of Neuroendocrinology.* 2008; 20:752-63.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Jendokrinologija. 2nd ed. Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (In Russ).]
12. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с. [Sеров VN, Pri-lepskaja VN, Ovsjannikova TV. Ginekologicheskaja jendokrinologija. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (In Russ).]
13. Canfield J, Sivaprasad U, Brooks LC. Mechanism for ordered receptor binding by human prolactin. *Biochemistry.* 2004;43(2):13755-65.
14. Панков Ю.А. Новые системы проведения сигналов в механизмах гормональной регуляции // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 2. – С. 3–8. [Pankov JA. Novye sistemy provedenija signalov v mehanizmah gormonal'noj reguljacii. Problemy jendokrinologii. 2000;2:3-8. (In Russ).]
15. Freeman ME, Kanycska B, Lerant A, et al. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631.
16. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / ред. Э.К. Айламазян. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 512 с. [Ajlamazjan JK, red. Ginekologija ot pubertata do postmenopauzy: prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (In Russ).]
17. Missale C, Russel S, Robinson SW, et al. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews.* 1998;1:189-225.
18. Kebabian JW, Caine DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature.* 1979;277:93-96.
19. Nilsson C, Eriksson E. Partial dopamine D2 receptor agonists antagonize prolactin-regulating D2 receptors in a transfected clonal cell line (GH4ZR7). *Eur J Pharmacol.* 1992;218:205-11.
20. Фаттахова Ф.А. Значение шишковидной железы в нейроэндокринном гомеостазе женщины // Казанский медицинский журнал. – 1987. – Т. 68. – № 2. – С. 121–24. [Fattahova FA. Znachenie shishkovidnoj zhelezy v nejrojendokrinnom gomeostaze zhenshhiny. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 1987;68(2): 12-24. (In Russ).]
21. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 3. – С. 65–68. [Arushanjan JB, Arushanjan LG. Moduljatornye svojstva jepifizarnogo melatonina. *Problemy jendokrinologii.* 1991;3:65-8. (In Russ).]
22. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей. – М., 2007. – 56 с. [Mel'nichenko GA, Marova EI, Dzeranova LK, Vaks VV. Giperprolaktinemiya u zhenshhin i muzhchin. Posobie dlja vrachej. Moscow; 2007. (In Russ).]
23. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М.: МИА, 2002. – 591 с. [Smetnik VP, Tumilovich LG. Neoperativnaja ginekologija: rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: MIA; 2002. (In Russ).]
24. Ахкубекова Н.Н. Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 6 – С. 46–8. [Ahkubekova NN. Vzaimodejstvie jestrogenov, progesterona i dofamina v reguljacii sekrecii prolaktina. *Problemy jendokrinologii.* 2009;55(6):46-8. (In Russ).]
25. Adamson AD, Friedrichsen S. Human prolactin gene promoter regulation by estrogen: Covergence with tumor necrosis factor- α signaling. *Endocrinology.* 2008;2:687-94.
26. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biology.* 2001;96(1):21-34.
27. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 42 с. [Jarmolinskaja MI. Genital'nyj jendometrio:z: vlijanie gormonal'nyh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitie, osobennosti techenija i vybor terapii: [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ).]
28. Hayashi N, Taketani Y, Mizuno M. Relationship between luteal function and prolactin in infertile women with endometriosis. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1989;41:1720.
29. Moeloek FA, Moegny E. Endometriosis and luteal phase defect. *Asia Oceania J Obstet Gynecol.* 1993;19:171-176.
30. He Ye. Prolactin secretion in patients with endometriosis and its relationship to luteal phase defect and infertility. *Zhonghua fu Chan ke Za Zhi.* 1993;28:14-7.
31. Gregorion G, Bakes P, Vitoratos N, et al. Evaluation serum prolactin levels in patients with endome-

- triosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48: 48-51.
32. Panidis D, Vavilis D, Rousso D, et al. Provocative tests of prolactin before, during and after long-term Danazol treatment in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 1992;6:19-24.
 33. Machida T, Taga M, Minaquchi H. Prolactin secretion in endometriotic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;72:89-92.
 34. Arumugam K. Serum prolactin levels in infertile patients with endometriosis. *Malays J Pathol.* 1991;13:43-5.
 35. Lima AP, Moura MD, Rosa A.M, Silva. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(8):1121-7.
 36. Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, et al. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res.* 2001;33:216-20.
 37. Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, et al. Prolactin and growth hormone secretion after thyrotrophin-releasing hormone infusion and dopaminergic (DA2) blockade in infertile patients with minimal/mild Endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17(4):960-5.
 38. Muse K, Wilson EA, Jawal MJ. Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1982;38:419-22.
 39. Bilibio JP, Souza CAB, Rodini GP, et al. Serum Prolactin and CA-125 Levels as Biomarkers of Peritoneal Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78:45-52.
 40. Cramer D, Epidemiology of Endometriosis. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan R. Liss Inc.; 1987. P. 43-4.
 41. Haney AF, Handwerger S, Weinberg JB. Peritoneal fluid prolactin in infertile women with endometriosis: lack of evidence of secretory activity by endometrial implants. *Fertil Steril.* 1984;40:935-8.
 42. Chew P, Peh KL, Loganath A, et al. Elevated peritoneal fluid luteinizing hormone and prolactin concentrations in infertile women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 1990;33:35-9.
 43. Radwanska E, Heing I, Dmowski WP. Nocturnal prolactin levels in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med.* 1987;32:605-8.
 44. Ben-Jonathon N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrahypothalamic prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. *Endocr Rev.* 1996;17:639-69.
 45. Maaskant RA, Bogic LV, Gilger S, et al. The human prolactin receptor in the fetal membranes, decidua, and placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:396-405.
 46. Tseng L, Zhu HH. Progesterone induces prolactin receptor in human endometrial stromal cells. *J Soc Gynecol Invest.* 1998;5:149-55.
 47. Jones RL, Critchley HOD, Brooks J, et al. Localization and temporal expression of prolactin receptor in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:258-62.
 48. Martinez LB, Leyva MZ, Romero IC. Prolactin receptor in human endometriotic tissues. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(1):5-10.
 49. Novella-Maestre E, Carda C, Ruiz-Sauri A, et al. Identification and Quantification of Dopamine Receptor 2 in Human Eutopic and Ectopic Endometrium: A Novel Molecular Target for Endometriosis Therapy. *Biology of Reproduction.* 2010;83: 866-73.
 50. Basu S, Sarkar C, Chakroborty D, et al. Ablation of peripheral dopaminergic nerves stimulates malignant tumor growth by inducing vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:5551-55.
 51. Soares SR, Martinez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2012;98(3).
 52. Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Mol Endocrinol.* 2007;21(5):1066-81.
 53. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, et al. Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76:712-16.
 54. Laschke MW, Menger MD. *In vitro* and *in vivo* approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod.* Update. 2007;13:331-42.
 55. Malaguarnera L, Imbesi RM, Scuto A, et al. Prolactin increases HO-1 expression and induces VEGF production in human macrophages. *J Cell Biochem.* 2004;93:197-206.
 56. Secretion of Prolactin Following Three Dimensional Culture of Human Endometrial Tissue. *Shiraz E-Medical J.* 2009;10(1):4-11.
 57. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13:1686-90.
 58. Machado DE, Abrao MS, Berardo PT, et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. *Fertil Steril.* 2008;90(1):148-55.
 59. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, et al. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(5):1025-35.
 60. Delgado-Rosas F, Gomez R, Ferrero H, et al. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine ago-

- nists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction*. 2011;142:745-55.
61. Ercan CM, Kayaalp O, Cengiz M, et al. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(5):1103-11.
62. Gomez R, Abad A, Delgado F, et al. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 2011;95(3):882-88.
63. Hamid AM, Madkour WA, Moawad A, et al. Does Cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4): 677-82.

■ Адреса авторов для переписки

Елена Владимировна Сулова — аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», отдел эндокринологии репродукции, Санкт-Петербург. E-mail: new2005job@yandex.ru.

Elena V. Suslova — PhD student, FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St Petersburg, Russia. E-mail: new2005job@yandex.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Mariya I. Yarmolinskaya — professor of Russian Academy of Sciences, leading research assistant of department of endocrinology of reproduction, Doctor of medical sciences, head of center “Diagnostics and treatment of endometriosis”. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott” St Petersburg, Russia, prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Владимир Всеволодович Потин — заслуженный деятель науки РФ, профессор, руководитель отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: iagmail@ott.ru.

Vladimir V. Potin — MD, PhD, Honoured figure, professor, Head of Department of Endocrinology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, St Petersburg, Russia. E-mail: iagmail@ott.ru.