

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА В ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА© М.С. Флорова¹, М.И. Ярмолинская^{1,2}, В.В. Потин¹¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 67–76. doi: 10.17816/JOWD66267-76

Поступила в редакцию: 01.03.2017

Принята к печати: 05.04.2017

■ Согласно исследованиям последних лет классический бигуанид метформин, помимо основного сахароснижающего, проявляет антипролиферативное, проапоптотическое и противовоспалительное действие. Эти эффекты находят свое применение в терапии онкологических заболеваний и доброкачественных гиперпластических процессов в рамках клинических и экспериментальных исследований. В отечественной литературе отсутствуют данные о клинической эффективности метформина в терапии эндометриоза, в зарубежных источниках подобные исследования единичны. В двух клинических исследованиях, проведенных на небольших выборках, отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома и повышение частоты наступления беременности при назначении больным эндометриозом препаратов метформина. Однако необходимо проведение дальнейших углубленных исследований по изучению механизмов таргетного влияния препарата и разработке эффективных схем для лечения наружного генитального эндометриоза.

■ **Ключевые слова:** метформин; бигуаниды; эндометриоз.

PROSPECTS OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS© M.S. Florova¹, M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, V.V. Potin¹¹FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia;²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(2):67-76. doi: 10.17816/JOWD66267-76

Received: 01.03.2017

Accepted: 05.04.2017

■ According to recent year studies, the classical biguanide metformin has antiproliferative, proapoptotic and anti-inflammatory effects in addition to the main hypoglycemic effect. There are clinical and experimental studies these effects in the therapy of oncological and benign hyperplastic diseases. There is no data about the clinical efficacy of metformin in the therapy of endometriosis in the domestic literature, and there were a few studies in foreign sources. There was a decrease in the severity of the pain syndrome and an increase of pregnancy rate in two clinical studies with small samples. However, future studies are needed to investigate the mechanisms of the target drug effect and to develop effective regimens for the treatment of endometriosis.

■ **Keywords:** metformin; biguanide; endometriosis.

Согласно классическому определению эндометриоз — хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее, гормонозависимое заболевание, характеризующееся разрастанием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки [1].

Определение истинной распространенности эндометриоза в популяции затруднено в связи с разнообразием его симптомов и отсутствием неинвазивных методов достоверной диагностики. По литературным данным [2, 3], это значение варьирует в диапазоне от 4 до 12 %.

Статистические исследования показывают, что частота бесплодия у женщин с лапароскопически подтвержденным эндометриозом превышает популяционную в два раза [4] и составляет, по разным источникам [2], от 30 до 50 %. До сих пор не существует схем, гарантирующих полное излечение эндометриоза. Рутинная медикаментозная терапия позволяет уменьшить болевой синдром, улучшить качество жизни женщин и в ряде случаев реализовать репродуктивные планы. Однако рецидивирующий

эндометриоз остается серьезной нерешенной проблемой современной гинекологии. По данным разных авторов, частота рецидивов в течение 5 лет после проведенной операции составляет от 20 [5] до 43,5 % [6]. Хронический рецидивирующий характер эндометриоза и невозможность удаления микроскопических эндометриозидных гетеротопий во время операции обуславливают необходимость дополнения оперативного вмешательства гормональной терапией. Представленные в настоящий момент лекарственные средства специфической терапии эндометриоза обладают серьезными нежелательными побочными эффектами. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона вызывают вазомоторные нарушения, в ряде случаев серьезно ухудшающие качество жизни пациенток. Терапия прогестагенами (диеногест, медроксипрогестерон) может приводить к нерегулярным маточным кровотечениям и набору веса. Обе группы препаратов вызывают снижение минеральной плотности костной ткани. Антигонадотропины обладают выраженными андрогенными и гепатотоксическими эффектами, а также могут приводить к нарушениям менструального цикла. Помимо этого все перечисленные препараты относятся к категории X по классификации FDA и несовместимы с планированием беременности, что в совокупности с вышеуказанными побочными эффектами делает невозможным их длительное применение в случае заинтересованности пациентки в реализации репродуктивной функции.

Наличие серьезных недостатков у существующих лекарственных препаратов объясняет необходимость разработки новых схем терапии. В последние годы внимание исследователей привлекает сахароснижающий препарат из класса бигуанидов — метформин. Он является одним из старейших и наиболее назначаемых медикаментов в мире: более 120 миллионов рецептов выписываются на него ежегодно [7].

Основным показанием для применения метформина является сахарный диабет 2-го типа. Помимо этого препарат используют для лечения некоторых метаболических расстройств, сопровождающихся инсулинорезистентностью. Также к метформину прибегают в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников (СПЯ) — одного из распространенных гинекологических заболеваний.

Впервые метформин был описан в научной литературе в 1922 году Эмилем Вернером и Джеймсом Беллом как продукт в синтезе

N, N-диметилгуанидина. В 1929 году его изучение продолжили Слотта и Чеше, которые в эксперименте на кроликах продемонстрировали гипогликемический эффект метформина, отметив, что он был самым сильным среди изучаемых бигуанидов [8]. В больнице Сальпетриер французский диабетолог Жан Стерн изучал сахароснижающие свойства галегина (алкалоид, выделенный из козлятника аптечного), структурно связанного с метформином, и наблюдал за краткосрочным его использованием в качестве антидиабетического средства до того, как были разработаны синталины. Позднее, работая в лабораториях Agon в Париже, он повторно исследовал сахароснижающую активность метформина. Стерн был первым, кто попытался применить метформин для лечения сахарного диабета у человека; он предложил название «Глюкофаг» (англ. Glucophage — «пожиратель глюкозы») для этого препарата и опубликовал свои результаты в 1957 году [9].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе действия метформина, остаются предметом многочисленных дискуссий, однако активация фермента АМФ-активированной протеинкиназы (АМФК), ключевого фермента энергетического гомеостаза, играет решающую роль в этом процессе. Действительно, метформин-опосредованная активация АМФК приводит к модуляции мишеней, которые способствуют восстановлению энергетического гомеостаза путем увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и подавления глюконеогенеза в печени.

Помимо этого, за время применения препарата были накоплены новые эпидемиологические и экспериментальные данные, дающие основания для расширения показаний к его применению. Когортные исследования среди больных сахарным диабетом второго типа показали, что пациенты с диабетом, получавшие метформин, имели значительно меньший риск развития рака по сравнению с пациентами, получавшими иную противодиабетическую терапию [10, 11].

Эти данные явились основанием для углубленного исследования роли метаболизма в появлении и прогрессировании рака. Известно, что раковые клетки используют глюкозу для гликолитического АТФ-производства и синтеза макромолекулы [12], в то время как механизм воздействия метформина реализуется через прямую модуляцию хранителей метаболического гомеостаза, таких как АМФК. В ре-

зультате в клетке снижается уровень гликолиза и поглощение глюкозы, происходит имитация голодания, что способствует апоптозу опухолевых клеток.

Кроме того, в условиях комбинированной терапии метформином вместе с различными химиотерапевтическими агентами, такими как карбоплатин, цисплатин, доксорубин и паклитаксел, было показано увеличение эффективности последних за счет повышения цитотоксичности [13].

На основе молекулярных и ретроспективных эпидемиологических данных были запланированы многочисленные исследования для использования метформина не только в качестве противоопухолевого агента у пациентов с установленным раком, но и в качестве химиопрофилактического агента в предотвращении образования опухоли [14].

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о наличии у метформина антипролиферативного эффекта. Это предположение находит свое подтверждение в исследовании *in vitro* на клеточной линии стромальных клеток эндометрия, в котором были показаны дозозависимые эффекты метформина. Применение препарата в концентрации 10^{-4} М вызывало децидуализацию клеток, увеличение концентрации до 10^{-3} М сопровождалось подавлением клеточной пролиферации [15].

Антипролиферативное действие метформина, вероятно, связано с инсулиноопосредованным и инсулиннезависимым механизмами. Эффект снижения метформином уровня инсулина обусловлен наличием у последнего анаболического и пролиферативного эффектов. Известно, что опухолевые клетки часто экспрессируют большое количество рецепторов инсулина [16]. Инсулиннезависимый эффект метформина связан с активацией АМФ-активируемой протеинкиназы, которая блокирует сигнальный путь протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина), регулирующий пролиферацию клеток многих опухолей [17].

Эффект подавления клеточной пролиферации позволяет рассматривать метформин в качестве перспективного препарата для лечения доброкачественных гиперпластических процессов. В 2014 году A.D. Tabrizi et al. провели клиническое исследование, сравнивающее влияние метформина и прогестагенов. В исследование вошли 43 пациентки, которые имели гистологический диагноз «измененный

пролиферативный эндометрий» или «простая гиперплазия эндометрия». Пациенток рандомизированным образом разделили на две группы: первая группа принимала метформин в дозе 1000 мг ежедневно; вторая — мегестрол в дозе 40 мг ежедневно. Через 3 месяца пациенткам из обеих групп повторили биопсию эндометрия для оценки результатов лечения. Результаты работы показали, что использование метформина (так же как и мегестрола) может быть эффективным в лечении пациенток с доброкачественными пролиферативными нарушениями эндометрия, эффективность терапии в группе метформина составила 96 %. По мнению исследователей, наиболее вероятный механизм антипролиферативного эффекта метформина заключается в увеличении активности АМФК посредством печеночной киназы V1, которая приводит к снижению уровня клеточной энергии для опухолевой пролиферации [18]. Эти данные подтверждаются исследованием 2016 года, проведенным по аналогичному дизайну, эффективность терапии метформином при этом составила 81,8 % и превысила эффективность мегестрола (60 %) [19].

В исследовании эффективности метформина в терапии на экспериментальной модели эндометриальной гиперплазии у мышей было получено снижение плотности эндометриальных желез и высоты эпителиальных клеток. Предположительно антипролиферативное действие метформина на эндометрий мышей связано с ингибированием mTOR-опосредованной активации S6K1 (рибосомальная протеинкиназа S6) [20]. Изучение метформина в модели эндометриальной гиперплазии у крыс показало одинаковую эффективность метформина и прогестерона [21].

В настоящее время идет работа над систематическим обзором для определения эффективности и безопасности применения метформина при лечении женщин с гиперплазией эндометрия [22].

Важнейшим фактором прогрессирования гиперпластических заболеваний органов женской половой системы (в том числе эндометриоза) признана системная или локальная абсолютная и относительная гиперэстрогения. Эстрогены являются своеобразным «топливом» для роста эутопического и эктопического эндометрия, а изменения в системе рецепторов этих гормонов напрямую связаны с риском развития заболевания [23].

В многочисленных работах подчеркивается роль уровня эстрадиола (E_2) в патогенезе эндометриоза [24–27]. Известно, что концентрация эстрадиола в перитонеальной жидкости у больных эндометриозом достоверно выше по сравнению со здоровыми женщинами [28], а его уровень в эндометриоидных гетеротопиях значительно превышает аналогичные показатели в эутопическом эндометрии здоровых женщин [25, 27]. У больных эндометриозом репродуктивного возраста существуют несколько механизмов синтеза эстрадиола [23]. Очевидно, что большая часть эстрадиола производится яичниками в циклическом режиме. Эстрадиол секретируется преовуляторными фолликулами под воздействием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который связывается с G-белками рецепторов в мембране клеток гранулезы; активация рецептора приводит к увеличению внутриклеточной продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который усиливает связывание двух факторов транскрипции, стероидогенного фактора-1 и цАМФ элементсвязывающего белка (CREB) с промотором гена ароматазы. Таким образом, эстрадиол достигает эндометриоидных очагов с током крови. Кроме того, в момент овуляции происходит локальный выброс фолликулярной жидкости с высоким содержанием эстрадиола непосредственно на эндометриоидные импланты. Известны несколько факторов, лимитирующих скорость биосинтеза E_2 . В то время как нормальный эндометрий не продуцирует E_2 , стромальные клетки эндометриоидных гетеротопий экспрессируют полный ферментативный каскад, необходимый для синтеза E_2 из холестерина [29]. Несмотря на то что проведенный в 2017 году метаанализ показал отрицательную корреляцию между ИМТ и риском развития эндометриоза [30], липидный профиль в группе больных эндометриозом характеризуется негативными изменениями [31, 32]. Согласно полученным данным уровень общего холестерина выше на 20 %, а уровень липопротеидов низкой плотности — на 30 % по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе [33]. Поступление холестерина в митохондрии контролируется острым стероидогенным регуляторным белком (StAR), уровень которого в стромальных клетках эндометриоидных гетеротопий повышен в 264 раза по сравнению с его уровнем в эутопическом эндометрии. При этом описано тормозящее влияние метформина на продукцию этого белка,

регулирующего биосинтез эстрогенов [34, 35]. Исследования показывают, что метформин вызывает улучшение показателей жирового обмена: снижение концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вероятно, за счет уменьшения биосинтеза липидов в кишечнике и печени. Причем этот эффект характерен не только для больных сахарным диабетом и/или ожирением.

В ряде исследований показано, что эндометриоидные гетеротопии значительно отличаются по уровню экспрессии эстрогеновых рецепторов от эутопического эндометрия, с преобладанием β -подтипа рецепторов [27, 36]. Гиперэкспрессия эстрогеновых рецепторов β подавляет апоптоз, повышает адгезию и пролиферацию клеток эндометрия, способствуя прогрессированию эндометриоза [37, 38].

Причина вышеописанных изменений заключается в недостаточном метилировании промотора гена, который кодирует синтез эстрогеновых рецепторов (ER) β -подтипа и приводит к патологической сверхэкспрессии ER β в эндометриоидных гетеротопиях [39].

В одной из работ было показано, что длительное применение метформина у больных раком эндометрия в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа приводило к уменьшению экспрессии эстрогеновых рецепторов по сравнению с группой больных, получавших инсулин в качестве гипогликемической терапии [40].

Подавление экспрессии ER α и уменьшение эстрадиол-опосредованной индукции рецепторов прогестерона в клетках эндометриоидных гетеротопий приводит к возникновению феномена «прогестеронорезистентности», что подтверждается данными отечественной и зарубежной литературы [41, 42]. В большинстве исследований, обобщенных R. Shao et al. в 2014 году, также продемонстрировано снижение количества прогестероновых рецепторов в эндометриоидных гетеротопиях по сравнению с их количеством в эндометрии здоровых женщин [43]. Кроме того, транскрипция и трансляция белка mTOR, ингибирующего экспрессию прогестероновых рецепторов в клетках карциномы эндометрия, подавляются при активации АМФК, вызываемой метформином [44].

В норме эффекты прогестерона в эндометрии характеризуются угнетением эстрогензависимой пролиферации эпителиальных клеток, секреторным созреванием желез, а также децидуальной трансформацией стромальных

клеток. Кроме того, прогестерон индуцирует изменения в эндометрии, необходимые для имплантации эмбриона. Поэтому «прогестеронорезистентность», наблюдающаяся при эндометриозе, может нарушать экспрессию индуцируемых прогестероном белков, принципиальных для имплантации и рецептивности эндометрия, таких как пролактин для децидуальной трансформации эндометрия [45] и гликоделин для имплантации эмбриона [46], что также может приводить к бесплодию, ассоциированному с заболеванием. Установлено, что под воздействием метформина в клетках карциномы эндометрия повышается количество рецепторов к прогестерону [47].

Повышение локального содержания эстрогенов у больных эндометриозом обусловлено ферментами, участвующими в биосинтезе эстрогенов, а именно 17β -гидроксистероиддегидрогеназой и ароматазой. При эндометриозе ароматазная активность антральных фолликулов повышена по сравнению с ароматазной активностью антральных фолликулов здоровых женщин [48].

Известно, что уровень инсулиноподобного фактора роста – 1 в перитонеальной жидкости женщин, больных эндометриозом, повышен в 1,5–2 раза по сравнению с аналогичными показателями группы контроля [29, 49, 50]. Через сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа В ИФР-1 стимулирует экспрессию эстрогеновых рецепторов – β и ароматазы, играющих ключевую роль в патогенезе эндометриоза [47]. Исследования, проведенные V. De Leo et al., показали, что применение метформина повышает уровень белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста – 1, и снижает отношение инсулиноподобный фактор роста – 1/белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста – 1 [51].

Многочисленные исследования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии показали, что ароматаза P450 экспрессируется как в эутопическом эндометрии, так и в эндометриоидных гетеротопиях, в то время как этот фермент не обнаруживается в эндометрии здоровых женщин и в ткани брюшины [52–55]. Экспрессия ароматазы P450 в эндометриоидных гетеротопиях регулируется ядерным рецептором стероидогенным фактором – 1 (СФ-1), который практически отсутствует в нормальном эндометрии [35]. Метформин активирует сигнальный путь ERK (extracellular signal-regulated kinase), через ко-

торый блокируется активация экзонов P1.3/P1.4, ответственных за экспрессию микроРНК овариальной ароматазы [56].

Эндометриоз рассматривается как хроническая эстрогензависимая воспалительная реакция. Согласно одной из теорий развития заболевания забрасываемые во время менструальной реакции фрагменты эндометрия вызывают воспаление в брюшной полости [57]. В ответ на присутствие этих фрагментов «стражи» иммунной системы, такие как нейтрофилы и макрофаги, направляются в очаг воспаления. Действительно, концентрация макрофагов увеличивается в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом, и они являются основными источниками провоспалительных и хемотактильных цитокинов, найденных в перитонеальной жидкости этих пациенток [58, 59]. Макрофаги также являются основным источником ангиогенных медиаторов, таких как TNF- α и интерлейкин (ИЛ-8) [60]. Васкулоэндотелиальный фактор роста, синтезируемый макрофагами, регулирует ангиогенез, индуцированный гипоксией [61]. В эксперименте [62] на мышах линии BALB/c в популяции, лишенной макрофагов, эндометриоидные очаги были меньше по размеру по сравнению с контрольными мышами, а их васкуляризация была значительно менее развита, что указывает на роль макрофагов в процессе роста и развития кровеносных сосудов. Однако исследование показало, что даже полная элиминация макрофагов не предотвращает имплантацию клеток эндометрия на брюшину, что предполагает наличие нескольких различных патогенетических механизмов этого процесса. Продолжая рассмотрение влияния клеточного иммунитета, было высказано предположение о важности роли нейтрофилов в патогенезе эндометриоза. При взаимодействии нейтрофилов здоровых женщин с плазмой или перитонеальной жидкостью больных эндометриозом происходит снижение скорости апоптоза клеток по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе, что указывает на потенциальное существование антиапоптотических факторов у больных эндометриозом [63]. ИЛ-8, концентрация которого достоверно повышена в перитонеальной жидкости больных эндометриозом, рассматривается как один из потенциальных факторов развития эндометриоза [58].

Хорошо изучена его роль в качестве провоспалительного цитокина и фактора хемотаксиса нейтрофилов. Однако паренте-

ральное или интраперитонеальное введение антиинтерлейкин-8-антител больным эндометриозом не дало значимых изменений показателей скорости апоптоза нейтрофилов, что позволяет предположить наличие иных факторов, влияющих на этот процесс [64].

В последнее время появились работы, демонстрирующие влияние метформина на Т-клетки, являющиеся центральным звеном в иммунологическом надзоре. Экспериментальное исследование M. Zarrouk et al. (2014) показало, что метформин реализует противовоспалительный эффект путем торможения пролиферации Т-клеток [65]. Он подавляет Т-клеточные ответы, блокируя ключевые метаболические изменения, вызванные взаимодействием антигена с Т-клеточным рецептором. Также в работе D. Zhang et al. (2015) установлено торможение метформином активности клеток линии Т-хелперов-1 (клетки моноцитоподобной линии), их воспалительный ответ подавляется путем ингибирования пролиферации и индукции апоптоза этих клеток [66].

В последние десятилетия идет активный поиск новых возможностей лекарственной терапии эндометриоза. Как уже обсуждалось, некоторые из предложенных препаратов обладают довольно серьезными побочными эффектами или относительно небольшим опытом применения.

Так как метформин широко используется во всем мире с 1957 года, это позволяет оценить его побочные эффекты, в том числе при длительной терапии, и сделать вывод об относительной безопасности его длительного применения.

Исходя из описанных выше механизмов действия метформина на процессы стероидогенеза, воспаления и пролиферации, которые играют существенную роль в патогенезе эндометриоза, можно предположить, что метформин является перспективным препаратом в патогенетическом лечении эндометриоза. Исследования его возможностей проводятся как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием экспериментальных моделей эндометриоза.

В 2010 году на экспериментальной модели эндометриоза на крысах было показано уменьшение размера эндометриоидных гетеротопий под воздействием метформина. Эффективность такой терапии была аналогична эффективности ингибитора ароматазы — летрозолы [67]. Аналогичное исследование, проведенное B. Yilmaz et al., показало, что метформин зна-

чительно уменьшает размер экспериментально индуцированных эндометриоидных имплантатов у крыс путем снижения уровня васкулоэндотелиального фактора роста и матриксной металлопротеиназы-9 на фоне увеличения уровня супероксиддисмутазы и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 [68].

В настоящее время опубликованы два исследования эффективности терапии метформином *in vivo*. В работе, выполненной в 2011 году в Египте, было показано уменьшение уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных эндометриозом на фоне 6-месячной терапии метформином по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. Эти изменения сопровождалось уменьшением болевого синдрома и увеличением частоты наступления беременности [69]. В исследовании, опубликованном в 2016 году, было продемонстрировано, что применение метформина в течение 3 месяцев достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома и уровень ИЛ-8 в периферической крови у больных эндометриозом по сравнению с показателями контрольной группы [70].

Таким образом, прямое и/или опосредованное влияние метформина на гормональные, иммунологические и эпигенетические факторы, принимающие участие в развитии эндометриоза, может быть перспективным в терапии заболевания. Очевидна необходимость проведения дополнительных исследований воздействия этого препарата на клинические проявления эндометриоза, репродуктивную функцию для патогенетического обоснования его применения.

Литература

1. Клинический протокол МЗ РК — 2013 «Эндометриоз». Утвержден Протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК № 23 от 12 декабря 2013 года. [Klinicheskij protokol MZ RK – 2013 “Jendometrioz”. Utverzhden Protokolom zasedanija Jekspertnoj komissii po voprosam razvitija zdavoohranenija MZ RK No 23, 12 December 2013. (In Russ.)] Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%8D%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BE%D0%B7/13827>. Ссылка активна на 09.03.2017
2. Bulletti C, Coccia M, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2010;27(8):441-7. doi: 10.1007/s10815-010-9436-1.

3. Diedrich K, Holzgreve W, Schultze-Mosgau A, et al. *Gynäkologie Geburtshilfe*. 2. Aufl. Heidelberg; 2007.
4. Prescott J, Farland L, Tobias D, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*. 2016;31(7):1475-82. doi: 10.1093/humrep/dew085.
5. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertil Steril*. 2006;85(3):694-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.028.
6. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, et al. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2005;12(6):508-13. doi: 10.1016/j.jmig.2005.06.016.
7. Taubes G. Cancer prevention with a diabetes pill? *Science*. 2012;335(6064):29. doi: 10.1126/science.335.6064.29.
8. Bailey C, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes International*. 2004;21(3):115-7. doi:10.1002/pdi.606.
9. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamine guanyle guanide (N.N.D.G.). *Maroc Med*. 1957;36:1295-6.
10. Evans J. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330(7503):1304-5. doi: 10.1136/bmj.38415.708634.f7.
11. Bowker S, Majumdar S, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1558.
12. Menendez J, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(10):763-77. doi: 10.1038/nrc2222.
13. Hirsch H, Iliopoulos D, Tschlis P, et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Research*. 2009;69(19):7507-11. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-2994.
14. Pulito C, Sanli T, Rana P, et al. Metformin: on ongoing journey across diabetes, cancer therapy and prevention. *Metabolites*. 2013;3:1051-75. doi: 10.3390/metabo3041051.
15. Jung M, Renke T, Nowak O, et al. Modulation of the IGF system and proliferation in human endometrial stromal cells by metformin: a dose-dependent effect. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;292(2):465-72. doi:10.1007/s00404-015-3650-0.
16. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2008;114(1):23-37. doi: 10.1080/13813450801969715.
17. Sahra I, Laurent K, Loubat A, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect *in vitro* and *in vivo* through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*. 2008;27(25):3576-86. doi: 10.1038/sj.onc.1211024.
18. Tabrizi A, Melli M, Foroughi M, et al. Antiproliferative effect of metformin on the endometrium – a clinical trial. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;15(23):10067-70. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10067.
19. Sharifzadeh F, Aminimoghaddam S, Kashanian M, et al. A comparison between the effects of metformin and megestrol on simple endometrial hyperplasia. *Gynecological Endocrinology*. 2016;33(2):152-5. doi: 10.1080/09513590.2016.1223285.
20. Erdemoglu E, Güney M, Giray S, et al. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;145(2):195-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.04.034.
21. Tas M, Kutuk M, Serin I, et al. Comparison of antiproliferative effects of metformin and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(4):311-14. doi: 10.3109/09513590.2012.743010.
22. Clement N, Oliver T, Shiwani H, et al. Metformin for endometrial hyperplasia (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5) Art. No.: CD012214. doi: 10.1002/14651858.CD012214.
23. Bulun S. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):268-79. doi: 10.1056/nejmra0804690.
24. Bulun S, Cheng Y, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: Link to failure to metabolize estradiol. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006;248(1-2):94-103. doi: 10.1016/j.mce.2005.11.041.
25. Huhtinen K, Desai R, Stahle M, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):4228-35. doi: 10.1210/jc.2012-1154.
26. Bulun S, Monsavais D, Pavone M, et al. Role of estrogen receptor- β in endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2012;30(01):39-45. doi:10.1055/s-0031-1299596.
27. Delvoux B, Groothuis P, D'Hooghe T, et al. Increased production of 17 β -estradiol in endometriosis lesions is the result of impaired metabolism. *Molecular Endocrinology*. 2009;23(2):276. doi: 10.1210/mend.23.2.9993.
28. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ... д-ра мед.

- наук. – СПб., 2009. – 408 с. [Yarmolinskaya Ml. Genital'nyi endometrioz: vliyanie gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techeniya i vybor terapii [dissertation]. Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
29. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1317(1):17-23. doi: 10.1111/nyas.12411.
 30. Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017. doi: 10.18632/oncotarget.14916.
 31. Bareh G, Robinson R, Schenken R. Endometriosis and Lipid Concentration. *Obstetrics Gynecology*. 2015;125:110S. doi: 10.1097/01.aog.0000463619.54777.2f.
 32. Melo A, Rosa-e-Silva J, Rosa-e-Silva A, et al. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2433-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.043.
 33. Sahmani M, Ghaleh T, Darabi M, et al. I405V polymorphism of CETP gene and lipid profile in women with endometriosis. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(7):712-5. doi: 10.3109/09513590.2013.797396.
 34. Xu J, Zeng C, Zhou Y, et al. Metformin inhibits StAR expression in human endometriotic stromal cells via AMPK-mediated disruption of CREB-CRTC2 complex formation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(8):2795-2803. doi: 10.1210/jc.2014-1593.
 35. Attar E, Tokunaga H, Imir G, et al. Prostaglandin E₂ via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(2):623-631. doi: 10.1210/jc.2008-1180.
 36. Bukulmez O, Hardy D, Carr B, et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology*. 2008;149(3):1190-1204. doi: 10.1210/en.2007-0665.
 37. Han S, Jung S, Wu S, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell*. 2015;163(4):960-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034.
 38. Simmen R, Kelley A. Reversal of fortune: estrogen receptor- β in endometriosis. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2016;57(2):23-7. doi: 10.1530/jme-16-0080.
 39. Xue Q, Lin Z, Cheng Y, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biology of Reproduction*. 2007;77(4):681-7. doi: 10.1095/biolreprod.107.061804.
 40. Markowska A, Pawalowska M, Filas V, et al. Does Metformin affect ER, PR, IGF-1R, β -catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer? *Diabetology Metabolic Syndrome*. 2013;5(1):76. doi: 10.1186/1758-5996-5-76.
 41. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. 62. — № 6. — С. 67–77. [Yarmolinskaya M, Denisova V. Importance of genital endometriosis in pathogenesis of infertility. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(6):67-77. (In Russ.)]
 42. Burney R, Talbi S, Hamilton A, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007;148(8):3814-26. doi: 10.1210/en.2006-1692.
 43. Shao R, Cao S, Wang X, et al. The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis. *Am J Transl Res*. 2014;6:104-13.
 44. Xie Y, Wang Y, Yu L, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;126(3-5):113-20. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.12.006.
 45. Aghajanova L, Hamilton A, Kwintkiewicz J, et al. Steroidogenic enzyme and key decidualization marker dysregulation in endometrial stromal cells from women with versus without endometriosis. *Biology of Reproduction*. 2009;80(1):105-14. doi: 10.1095/biolreprod.108.070300.
 46. Wei Q, St. Clair J, Fu T, et al. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2009;91(5):1686-91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.121.
 47. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Metformin targeting autophagy overcomes progesterone resistance in endometrial carcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016;294(5):1055-61. doi: 10.1007/s00404-016-4148-0.
 48. Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И., Тимофеева Е.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. 62. — № 2. — С. 17–22. [Denisova VM, Potin VV, Yarmolinskaja MI, Timofeeva EM. Ovarian aromatase activity in endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(2):17-22. (In Russ.)]
 49. Сельков С. А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В., и др. Системные и локальные уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток

- с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54. – № 1. – С. 20–28. [Sel'kov SA, Yarmolinskaya MI, Pavlov OV, et al. Sistemnye i lokal'nye urovni regulyatsii immunopatogeneticheskikh protsessov u patsientok s naruzhnym genital'nym endometriozom. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2005;54(1):20-8. (In Russ.)]
50. Kim J, Suh C, Kim S, et al. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil Steril*. 2000;73(5):996-1000. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00493-3.
51. De Leo V, la Marca A, Orvieto R, et al. Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(4):1598-1600. doi: 10.1210/jcem.85.4.6560.
52. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, et al. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1999;72(6):1100-06. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00424-0.
53. Wolfler M. A predictive model for endometriosis. *Human Reproduction*. 2005;20(6):1702-08. doi: 10.1093/humrep/deh796.
54. Velasco I. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. *Molecular Human Reproduction*. 2006;12(6):377-81. doi: 10.1093/molehr/gal041.
55. Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Полякова В.О., и др. Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружного генитального эндометриоза // Молекулярная медицина. – 2012. – № 4. – С. 41–44. [Molotkov AS, Yarmolinskaya MI, Polyakova VO, et al. The role of aromatase expression in the pathogenesis of genital endometriosis. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012;(4):41-4. (In Russ.)]
56. Rice S, Pellatt L, Ramanathan K, et al. Metformin inhibits aromatase via an extracellular signal-regulated kinase-mediated pathway. *Endocrinology*. 2009;150(10):4794-801. doi: 10.1210/en.2009-0540.
57. Chen G, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(12):826-37. doi: 10.1038/nri2873.
58. Ярмолинская М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57. – № 3. – С. 30–34. [Yarmolinskaya MI. Cytokine profile of peritoneal fluid and paerpheral blood in patients with pelvic endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008;57(3):30-4 (In Russ.)]
59. Beste M, Pfaffle-Doyle N, Prentice E, et al. Endometriosis: Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation. *Science Translational Medicine*. 2014;6(222):Article ID222ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3007988.
60. Koch A, Polverini P, Kunkel S, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science*. 1992;258(5089):1798-1801. doi: 10.1126/science.1281554.
61. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones D, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(2):482-9. doi: 10.1172/jci118815.
62. Bacci M, Capobianco A, Monno A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *The American Journal of Pathology*. 2009;175(2):547-56. doi: 10.2353/ajpath.2009.081011.
63. Kwak J, Park S, Kim K, et al. Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis. *Human Reproduction*. 2002;17(3):595-600. doi: 10.1093/humrep/17.3.595.
64. Gazvani R, Smith L, Fowler P. Effect of interleukin-8 (IL-8), anti-IL-8, and IL-12 on endometrial cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures derived from women with and without endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002;77(1):62-7. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02954-5.
65. Zarrouk M, Finlay D, Foretz M, et al. Adenosine-mono-phosphate-activated protein kinase-independent effects of metformin in T-cells. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106710. doi: 10.1371/journal.pone.0106710.
66. Zhang D, Meng F, Zhou J, et al. Effect of Metformin on Proliferation, Differentiation and Apoptosis of THP-1 Cells. *Journal of experimental hematology/Chinese Association of Pathophysiology*. 2015;23(3):633-6. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.006.
67. Oner G, Ozcelik B, Ozgun M, et al. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Human Reproduction*. 2010;25(4):932-7. doi: 10.1093/humrep/deq016.
68. Yilmaz B, Sucak A, Kilic S, et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(4):368.e1-368.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.873.

69. Foda A. Metformin as a new therapy for endometriosis, its effects on both clinical picture and cytokines profile. *Middle East Fertility Society Journal*. 2012;17(4):262-7. doi: 10.1016/j.mefs.2012.09.001.
70. Omer N, Taher M, Skheel H. Effect of metformin treatment on some blood biomarkers in women with endometriosis. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;25(1):28-36.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Маргарита Сергеевна Флорова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** fm.sergeevna@gmail.com.

Мария Игоревна Яромлинская — 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.

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.

Margarita S. Florova — postgraduate student. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** fm.sergeevna@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”; prof. Department of obstetrics and gynecology North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

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”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.