

# Возможности применения Нормоменса в терапии эндометриоза

Н.А. Цубанова<sup>1</sup>, Т.В. Севастьянова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

В статье приведены современные аспекты патогенеза генитального эндометриоза. Проанализированы взаимосвязи между различными этиологическими факторами эндометриоза. Теоретически обоснована возможность применения фитокомпозиции Нормоменс, которая содержит экстракты *Vitex agnus castus*, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum* и *Pyrus malus*, в терапии эндометриоза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, Нормоменс.

Эндометриоз на сегодня является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний и занимает третье место после воспалительных заболеваний половых органов и миомы матки. Эндометриоз приводит к значительным нарушениям репродуктивной функции, бесплодию, стойкому болевому синдрому, нарушению функций смежных органов и в тяжелых случаях – к инвалидизации [1]. По данным Н.В. Авраменко (2014), эндометриоз диагностируют у 20–80% женщин репродуктивного возраста, при этом наружный эндометриоз составляет 7–10% в общей популяции, 50% – у женщин с установленным бесплодием и 80% – у пациенток с тазовой болью [3]. В медицинских кругах эндометриоз часто называют «упущенным заболеванием», так как в среднем от момента появления первых клинических симптомов до установления диагноза проходит 7–8 лет [3]. Согласно определению ВОЗ, эндометриоз является хроническим дисгормональным, иммунозависимым и генетически обусловленным заболеванием, при котором вне полости матки наблюдается доброкачественное разрастание ткани, морфологически и функционально схожей с эндометрием.

В связи с тем, что в 10–15% случаев при тяжелых формах эндометриоза могут поражаться органы малого таза (кишечник, мочевого пузырь и др.), эта проблема становится актуальной для хирургов, урологов и других узкопрофильных специалистов [4]. Сегодня появляются единичные сообщения, что эндометриоз встречается уже в подростковом возрасте. Установить истинную частоту «юношеского эндометриоза» намного сложнее, чем у женщин репродуктивного возраста, у которых диагностическую лапароскопию проводят не только в связи с клиническими проявлениями эндометриоза, но и при диагностике бесплодия.

Учитывая изложенное выше, можно сделать вывод, что эндометриоз перестает быть только медицинской проблемой, приобретая все большее социальное значение.

Целесообразно более подробно остановиться на существующих теориях, пытающихся объяснить патогенез эндометриоза.

Одной из наиболее известных теорий патогенеза эндометриоза является *теория ретроградной менструации*, которая предполагает, что эндометриоз возникает из-за ретроградного потока отшелушивающихся клеток эндометрия через маточные трубы в полость малого таза во время менструации [5]. Дискутабельным моментом в данной теории является факт, что ретроградная менструация встречается у 76–90% женщин, но не всем из них устанавливают диагноз эндометриоза [6].

Следует отметить также, что эта теория была спорной и в прошлом, так как она не может объяснить возникновения эндометриоза у девочек препубертатного возраста, новорожденных или у мужчин.

Следующая – *теория метаплазии*, она предполагает, что эндометриоз возникает из внематочных клеток, которые неправильно трансдифференцируются или превращаются в клетки эндометрия. Теория метаплазии утверждает, что эндометриоз берет свое начало от метаплазии специализированных клеток, которые присутствуют в мезотелиальной висцеральной или абдоминальной тканях брюшины [7]. Авторы этой теории полагают, что гормональные или иммунологические факторы способны стимулировать превращение нормальных перитонеальных клеток в клетки, подобные эндометрию. Данная теория метаплазии может объяснить возникновение эндометриоза у девочек препубертатного возраста, тем не менее, обычно движущей силой для роста эндометрия является эстроген, количество которого у девочек препубертатного возраста несопоставимо с содержанием эстрогена у женщин репродуктивного возраста. Эктопическая ткань эндометрия была также обнаружена у плодов женского пола, и было высказано предположение, что эндометриоз может быть результатом дефектного эмбриогенеза. Согласно этой теории, остаточные эмбриональные клетки вольфовых или мюллеровых протоков сохраняются и развиваются в эндометриоидных очагах, которые реагируют на эстроген, но эта теория не в состоянии объяснить развитие эндометриоидных очагов за пределами вольфовых или мюллеровых протоков.

*Гормональная теория.* Очевидно, что ведущую роль в этиопатогенезе эндометриоза должны играть стероидные половые гормоны, так как это заболевание женщин репродуктивного возраста и, как правило, не встречается у женщин в период постменопаузы, которые не получают заместительной гормональной терапии. Подобно эндометрию, рост эктопических эндометриозных очагов регулируется половыми гормонами. Эстроген, выступая движущей силой пролиферации эндометрия, способен стимулировать развитие эндометриоза, так как эктопические очаги имеют повышенную восприимчивость к эстрогену [8]. В стромальных клетках эндометриоидных имплантов обнаружен высокий уровень активности ароматазной мРНК. При воздействии ароматазы андростендион внутри импланта может преобразовываться в эстрадиол. В свою очередь, постоянная локальная продукция эстрогенов способствует повышению образования простагландинов E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) вследствие их стимулирующего влияния на фермент циклооксигеназу 2-го типа, в более высокой концентрации представленный в клетках стромы эктопически расположенного эндометрия. Создается патологический «замкнутый круг», объясняющий взаимосвязь пролиферативных и воспалительных процессов, характерных для эндометриоза. Кроме того, выраженная локальная гиперэстрогения способствует повышению активности сосудистого эндотелиального фактора роста и усилению неоангиогенеза. Таким образом, повышение биодоступности для

Роль различных теорий в патогенезе эндометриоза по S. Sourial (2014) с дополнениями

| Теория                    | Механизм  | Цель фармакотерапии   |
|---------------------------|---|---|
| Ретроградная менструация  | Поток внутриматочного контента в области таза вызывает имплантацию эндометриальных поражений  | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |
| Метаплазия                | Трансформация перитонеальных клеток в клетки эндометрия через гормональный и/или иммунологический факторы                                 | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |
| Гормональный дисбаланс    | Гиперэстрогемия индуцирует пролиферацию внематочного эндометрия. Снижение прогестерон-опосредованного контроля                            | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |
| Оксидативный стресс       | Неконтролируемая активация перекисного окисления липидов индуцирует эндометриоз   | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |
| Иммунная дисфункция       | Иммунная дисфункция, гиперпродукция цитокинов стимулирует рост эндометрия   | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |
| Нарушения апоптоза        | Снижение апоптотических процессов, менструальные клетки, попавшие в брюшную полость, не лизируются  | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |
| Генетически обусловленная | Генетические изменения клеточных функций, что усиливает прикрепление клеток эндометрия и снижает деструкцию этих клеток иммунной системой | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |
| Стволовые клетки          | Недифференцированные клетки превращаются в эндометрий вне матки   | Коррекция гормонального дисбаланса эстрогена и прогестерона |

эстрадиола в эндометриальной ткани происходит из-за локального повышения процессов ароматизации циркулирующих андрогенов в эстрадиол в очаге эндометриоза. Прогестерон, как правило, противодействует распространению эндометриоза и играет ключевую роль в патогенезе заболевания, контролируя эстрогензависимое митотическое/пролиферативное действие на эндометрий.

Следующей попыткой прояснить этиопатогенез эндометриоза была теория окислительного стресса и воспаления. Согласно этой теории эндометриоз возникает вследствие интенсификации процессов перекисного окисления липопротеинов, что сопровождается значительным увеличением количества активных форм кислорода, которые повреждают ДНК в клетках эндометрия [9]. Неконтролируемые реакции окислительного стресса вызывают окисление ферментов, воспалительную реакцию и способствуют распространению эндометриоза.

**Теория иммунной дисфункции.** Клинические наблюдения свидетельствуют, что аутоиммунные заболевания чаще встречаются у женщин с эндометриозом. Это позволяет предположить возможность того, что патогенез эндометриоза сопряжен с иммунной дисфункцией. Женщины с эндометриозом имеют более высокий титр активированных макрофагов, сниженный клеточный иммунитет [10]. Заброс клеток эндометрия в брюшину вызывает воспалительную реакцию, локальное повышение активированных макрофагов и лейкоцитов. Воспалительная реакция может привести к дефектной иммунной реакции, которая предотвращает устранение «менструальных» клеток и способствует имплантации и росту клеток эндометрия в экстраперитонеальных участках. Данный процесс можно объяснить тем, что выживание и устойчивость эндометриальных клеток к иммуно-опосредованному лизису обеспечивается путем «маскировки» экстраперитонеальных эндометриальных клеток. И иммунные, и внутриматочные клетки секретируют цитокины и факторы роста, которые индуцируют клеточную пролиферацию и ангиогенез, способствуя тем самым имплантации и росту экстраперитонеальных очагов. Данная теория наличия иммунной дисфункции в патогенезе эндометриоза подтверждается тем, что пациентки с эндометриозом имеют более высокую экспрессию цитокинов и сосудистых эндотелиальных факторов роста в перитонеальной жидкости, которые способствуют пролиферации эндометриальных клеток и ангиогенезу.

Современная теория апоптоза в патогенезе эндометриоза предполагает, что первостепенное значение для выживания клеток эндометрия в брюшной полости и инициирования внематочного разрастания клеток эндометрия имеет фенотип фер-

мента теломеразы [11]. Существует множество доказательств того, что регуляция антиапоптотических генов приводит к контролю процесса апоптоза в экстраперитонеальных эндометриальных клетках. У больных с эндометриозом установлены более высокие уровни антиапоптотических факторов. Ингибирование апоптоза клеток эндометрия также может быть опосредовано, связано с активацией транскрипции генов, которые обычно индуцируют воспаление, ангиогенез и пролиферацию клеток.

**Генетическая теория** эндометриоза основана на клинических наблюдениях: высокий риск развития эндометриоза у пациенток с заболевшим родственником первой линии, а также прямой корреляцией развития эндометриоза у близнецов [12]. Эндометриоз характеризуется полигенным способом наследования, который может включать в себя несколько локусов и некоторые хромосомные aberrации, соответствующие фенотипу эндометриоза. Унаследованные генетические факторы могут предрасполагать присоединение экстраперитонеальных эндометриальных клеток к брюшному эпителию и снижать процессы иммуно-опосредованного лизиса этих клеток. Гены, которые вовлечены в патогенез эндометриоза, включают те, что кодируют ферменты детоксикации, полиморфизм рецепторов эстрогена, а также гены, участвующие в клеточном ответе иммунной системы. Недавние исследования генома выявили новые локусы эндометриоза [13]. Риск развития эндометриоза выше для носителей генотипов GSTM1, GSTT1, CYP2D6\*4, GSTM1 «+»/GSTT1 «-»/CYP2D6wt/wt, GSTM1 «+»/GSTT1 «+»/GYP2D6\*4/\*4. Частота обнаружения мутантных аллелей генов E2 и Pг у женщин с диагнозом «наружный генитальный эндометриоз» в 2 раза превышает среднестатистические показатели в общей популяции [14]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что различные типы эндометриоза могут быть связаны с изменением различных кластеров генов, которые регулируют специфические клеточные функциональные aberrации.

Одна из последних теорий патогенеза эндометриоза – теория стволовых клеток. Участие стволовых клеток в формировании эндометриальных отложений может быть связано с аномальной транслокацией нормального базального эндометрия при ретроградной менструации. Brosens и соавторы предположили, что маточные кровотечения у новорожденных девочек содержат большое количество эндометриальных клеток-предшественников [15]. Некоторые из этих клеток могут депонировать и выжить в брюшной полости после ретроградного кровотока и могут быть активированы в подростковом возрасте в ответ на гормоны яичников. Тем не

менее, в настоящее время нет данных о количестве внутриматочных стволовых клеток/клеток-предшественников в неонатальный период по сравнению с показателями эндометрия во взрослом возрасте. Еще одним аспектом участия стволовых клеток в патогенезе эндометриоза является трансдифференцировка перитонеальных, кровотворных или овариальных стволовых клеток в эндометриальные клетки.

Множество теорий патогенеза эндометриоза показывает, что этиология данной патологии является сложной и многофакторной, включает гормональные, генетические, иммунные и экологические компоненты [16].

В табл. 1 приведена роль каждой теории в патогенезе эндометриоза.

В то время как ретроградная менструация может быть одним из инициирующих шагов в патогенезе эндометриоза, генетические, иммунные и другие факторы способствуют распространению и росту эндометриальных участков. Следует отметить, что каким бы ни был этиопатогенез эндометриоза, ключевую роль в механизме его прогрессирования, безусловно, играет гормональный дисбаланс.

Таким образом, эндометриоз является гормонозависимым заболеванием. Развитие различных форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

В основе лекарственной терапии эндометриоза лежит постулат, согласно которому эктопический эндометрий находится под модулирующим влиянием половых гормонов. Существуют две основные стратегии фармакотерапии эндометриоза, направленные на создание гормонального состояния: псевдодоцидуализация (псевдобеременность) или гипостроения (псевдоменопауза).

Для модулирования состояния псевдобеременности применяют пролонгированные/непрерывные курсы «чистых» прогестагенов, однако наиболее широко распространенным методом лечения является назначение низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов с усиленным гестагенным компонентом в непрерывном режиме.

Состояние так называемой псевдоменопаузы достигается при назначении антигонадотропинов – даназола и его аналогов, являющихся производными 17-альфа-этинилтестостерона, или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (госерелин, лейпролид, трипторелин).

Гормональная терапия, основанная на уменьшении гиперактивности системы гипоталамус–гипофиз–яичники, снижает до минимума секрецию эстрогена яичниками. Это устраняет гормональную поддержку эндометриальных имплантов.

Однако наряду с выраженным фармакологическим эффектом данные препараты характеризуются значительными побочными реакциями, такими, как акне, жирная кожа, задержка жидкости в организме, увеличение массы тела, гирсутизм, огрубение голоса, возможны транзиторное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), изменение либидо, приливы, уменьшение размеров молочных желез, нервозность или депрессия, изменение аппетита, головная боль, желудочно-кишечные расстройства.

Кроме того, на сегодняшний день обнаружено, что чувствительность рецепторов стероидных гормонов в эктопических очагах снижена или изменена, что проявляется резистентностью некоторых очагов эндометриоза к действию гормональных препаратов и делает гормональную терапию недостаточно эффективной. Также известно, что не менее чем у 52–74% больных, получивших гормональную терапию, отмечается персистенция заболевания [17].

Анализ последних научных данных о методах лечения эндометриоза показывает, что не существует «золотого стандарта», более того, ни один гормональный препарат не обеспечивает стойкого клинического эффекта.

Учитывая изложенное выше, одним из альтернативных методов оптимизации фармакотерапии может быть введение в схему лечения фитокомпозиций. Перспективным в данном аспекте может быть применение фитокомпозиции Нормоменс производства Organosup, способной воздействовать на главное звено патогенеза эндометриоза – гормональный дисбаланс.

Основными действующими компонентами Нормоменс являются экстракты витекса обычного (*Vitex agnus castus*) – 100 мг; имбиря садового (*Zingiber officinale*) – 25 мг; пажитника сеного (*Trigonella foetum graecum*) – 50 мг; яблони лесной (*Malus sylvestre*) – 7,5 мг.

Особый интерес с точки зрения фитотерапии эндометриоза представляют экстракты витекса священного и пажитника сеного.

*Vitex agnus castus* (прутняк, «монашій перець», «Авраамово дерево») принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Еще врачи Древней Греции использовали *Agnus castus* для лечения заболеваний матки. Свидетельству тому можно найти в работах Гиппократ (IV век до н.э.), который использовал *Agnus castus* для борьбы с маточными кровотечениями и для того, чтобы ускорить отхождение последа. Листья и плоды этого лекарственного растения издавна применяли при лечении заболеваний матки и воспалении женских половых органов. В последнее время экстракт витекса священного вновь привлекает повышенное внимание, что связано с полученными доказательными данными о его эффективности в доклинической и клинической фармакологии. Установлено, что экстракт витекса священного воздействует на допаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы гипоталамуса, снижая секрецию пролактина. Снижение содержания пролактина приводит к регрессу патологических процессов в грудных железах и купирует циклический болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов при нормальных уровнях пролактина упорядочивают вторую фазу менструального цикла. Ликвидируется дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном.

Экстракт из плодов витекса священного был протестирован независимой экспертной комиссией по растительным лекарственным средствам, уполномоченной давать рекомендации Федеральному институту лекарственных средств и медицинской продукции Германии относительно регистрации соответствующих препаратов. Экстракт из плодов витекса священного рекомендован для терапии нарушений менструального цикла, купирования симптомов предменструального синдрома, включая предменструальную мастодинию. Эти рекомендации основаны на результатах клинических плацебо-контролируемых исследований. В последнее время появились данные о доказанной клинической эффективности экстракта витекса священного в терапии латентной гиперпролактинемии, фиброзно-кистозной мастопатии у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы [18].

Не менее интересным объектом является экстракт семян пажитника сеного (*Trigonella foetum graecum*). Семя пажитника (бобы) содержит стероидные сапонины, стеролы, флавоноиды (диосгенин, тигогенин, ямогенин, фитостерин), являющиеся природными фитогормонами, а также богато калием, фосфором, магнием, железом, кальцием, витаминами (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, фолиевая кислота). На протяжении столетий в народной медицине восточных стран экстракт семян пажитника сеного используют как средство при альгодисменорее, климактерических расстройствах, патологии репродуктивной системы женщины, а также при желудочно-кишечных спазмах и сниженной функции печени, как болеутоляющее, противовоспалительное, седативное и антидиабетическое средство.

В последнее время появились научные публикации, подтверждающие фармакологическую активность экстракта пажитника сеного на этапе полномасштабных доклинических и клинических исследований [19].

Точки приложения основных фармакологических эффектов компонентов Нормоменса при эндометриозе

| Мишень фармакотерапии  | Компонент Нормоменса   |
|------------------------|--|
| Гормональный дисбаланс | Экстракт витекса священного – нормализация функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы  |
|                        | Экстракт пажитника сенного – восстановление уровня прогестерона, повышение прогестерон-опосредованного контроля  |
| Оксидативный стресс    | Экстракт пажитника сенного – снижение процессов неконтролируемого окисления, нормализация функциональной активности эндогенной антиоксидантной системы |
|                        | Экстракт имбиря садового – антиоксидантное действие  |
|                        | Экстракт яблони лесной – антиоксидантное действие  |
| Воспалительная реакция | Экстракт пажитника сенного – снижение уровней TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6  |
|                        | Экстракт имбиря садового – снижение уровня воспалительных простагландинов и лейкотриенов   |
|                        | Экстракт яблони лесной – противовоспалительное действие за счет антилейкотриеновой активности  |
| Нарушения апоптоза     | Экстракт пажитника сенного – повышение экспрессии каспазы-3, восстановление апоптотических процессов   |

Антидиабетическая активность экстракта пажитника сенного подтверждена в условиях стрептозотоцинового и алloxанового сахарного диабета. Доказано, что экстракт пажитника сенного снижает уровень глюкозы в крови, нормализует морфологическое состояние ацинусов и цитозоля в островках Лангерганса поджелудочной железы [20].

В многочисленных исследованиях подтверждена антиоксидантная и противовоспалительная активность пажитника. Доказана его антирадикальная активность в условиях оксидантного стресса, также следует отметить его способность восстанавливать ферментативное и неферментативное звено эндогенной антиоксидантной системы [21].

Химические компоненты (фитоэстрогены и сапонины) пажитника обладают противораковой активностью. Сапонины селективно ингибируют деление опухолевых клеток, а также могут активировать апоптотические программы, которые приводят к запрограммированной клеточной гибели. Как сам экстракт пажитника, так и выделенный из него диосгенин были способны ингибировать образование аберрантных очагов крипт (ACF), которые можно расценивать как предраковое образование. Экспериментально подтверждено, что диосгенин ингибирует пролиферацию клеток наряду с индукцией апоптоза. Диосгенин подавлял экспрессию белка проапоптотической BCL-2 и тем самым способствовал увеличению экспрессии антиапоптотического белка каспазы-3. Также диосгенин показал высокую противоопухолевую активность при раке грудной железы [22].

Много современных исследований посвящены изучению противовоспалительной активности пажитника сенного. Доказано, что пажитник на фоне выраженной воспалительной реакции достоверно ингибирует фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 [19].

Кроме того, диосгенин пажитника сенного является предшественником прогестерона и способен купировать

прогестеронодефицитные состояния, что особенно важно в терапии патологий, сопровождающихся выраженным гормональным дисбалансом, таких, как фиброзно-кистозная мастопатия, эндометриоз и т.д. [19].

Экстракт из корня имбиря садового (*Zingiber officinale*) содержит эфирные масла (1,4–2%), жирные масла (3,7%), смолы, крахмал и другие вещества. Из имбиря были выделены шокоаль ( $C_{17}H_{24}O_3$ ) и цингиберен ( $C_{12}H_{24}$ ).

Экстракт имбиря имеет выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие, которое реализуется за счет угнетения синтеза простагландинов и лейкотриенов [23]. Экстракт имбиря садового применяют при боли, воспалении, спазмах.

Экстракт яблони лесной (*Malusylvestre*) содержит витамины PP, C, B, микроэлементы (цинк, марганец, медь, фосфор, калий, кальций, железо), сахара (сахароза, фруктоза, глюкоза), кислоты (виноградная, яблочная, борная, хлоргеновая, аскорбиновая, салициловая, лимонная), дубильные вещества, каротин, красящие вещества, соли, пектины, рутин, фитонциды, флавоноиды, эфирное масло, жирное масло, катехины, белки, полифенольные соединения, углеводы. Экстракт яблони лесной проявляет седативную активность благодаря флавоноидам, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Учитывая изложенное выше, можно сделать вывод, что за счет оптимально подобранного состава полимодалный фармакологический эффект Нормоменса направлен на все основные звенья патогенеза эндометриоза (табл. 2).

Таким образом, фитокомпозицию Нормоменс можно рассматривать как перспективное средство в терапии эндометриоза, применяя в дозе 1–2 капсулы 2 раза в день после еды или индивидуально по назначению врача. Длительность терапии зависит от тяжести заболевания и определяется врачом индивидуально.

**Можливість застосування Нормоменсу в терапії ендометріозу**

**Н.А. Цубанова, Т.В. Севастьянова**

У статті наведені сучасні аспекти патогенезу генітального ендометріозу. Проаналізовано взаємозв'язки між різними етіологічними факторами ендометріозу. Теоретично обґрунтовано можливість застосування фітокомпозиції Нормоменс, яка містить екстракти *Vitex agnus castus*, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum* і *Pyrus malus*, у терапії ендометріозу.

**Ключові слова:** ендометріоз, Нормоменс.

**The possibility of applying Normomens in the treatment of endometriosis**

**N.A. Zubanova, T.V. Sevastyanova**

The article presents modern aspects of pathogenesis of endometriosis. Analyzed the relationship between different etiological factors of endometriosis. Theoretically substantiated the possibility of fitokompozitsy, Normomens that contains a *Vitex agnus castus* extract, *Zingiber officinale*, *Trigonella foenum graecum* and *Pyrus malus* in the treatment of endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, Normomens.

# Нормоменс – єдиний фітопрогестерон, баланс гормонів і настрою.

- **Порушення менструального циклу, викликані гіперпролактинемією**
- **Фіброзно-кістозна мастопатія, мастодинія**
- **Передменструальний синдром, дисменорея**
- **Гіперпластичні процеси**
- **Ендометріоз**
- **Припинення лактації**



## Нормоцикл®

*природна протизапальна дія. Цикл в нормі*

- **Стрес-індуковані порушення МЦ**
- **ЗЗОМТ і порушення циклу внаслідок ЗЗОМТ**
- **Фолікулярні кісти, СПКЯ**
- **Гіперандрогенія**
- **Вугрова хвороба**
- **Дисбаланс ЛГ \ ФСТ**
- **Відновлення гормонального фону після абортів**
- **Порушення менструального циклу без гіперпролактинемії**



Сведения об авторах

**Цубанова Наталья Анатольевна** – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Национального фармацевтического университета, 61001, г. Харьков, Площадь Восстания, 17; тел.: (050) 538-14-45. E-mail: tsubanova19@gmail.com

**Севастьянова Татьяна Вадимовна** – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 61077, г. Харьков, пл. Свободы, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковалева Л.А. Особенности терапии эндометриоза (клиническая лекция) // Л.А. Ковалева // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 19–22.
2. Авраменко Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии / Н.В. Авраменко // Патология. – 2014. – № 2 (31). – С. 4–11.
3. Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников / И.В. Сахаутдинова, Г.Т. Мустафина, Р.Н. Хабибуллина и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 113–117.
4. Марченко Л.А. Эндометриоз (современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозной терапии) / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // РМЖ. – 2010. – № 4. – С. 171–175.
5. Sampson J.A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue / J.A. Sampson // American Journal of Obstetrics and Gynecology – 1925. – Vol. 10, № 5. – P. 649–664.
6. Sasson E. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis / E. Sasson, H.S. Taylor // Annals of the New York Academy of Sciences – 2008. – Vol. 1127 – P. 106–115.
7. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls / P. Gruenwald // American Journal of Obstetrics and Gynecology – 1942. – Vol. 44. – № 3. – P. 470–474.
8. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress / A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creata et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics – 2012. – Vol. 4. – P. 1–5.
9. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis / A.A. Murphy, W. Palinski, S. Rankin, A.J. Morales et al. // Fertility and Sterility – 1998. – Vol. 69, № 6. – P. 1092–1094.
10. Lymphocytes in Endometriosis / Y. Osuga, K. Koga, Y. Hirota et al. // American Journal of Reproductive Immunology – 2011. – Vol. 65. – № 1. – P. 1–10.
11. Aberrant expression of regulators of cell-fate found in eutopic endometrium is found in matched ectopic endometrium among women and in a baboon model of endometriosis / D.K. Hapangama, M.A. Turner, J. Drury et al. // Human Reproduction – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 2840–2850.
12. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers / K.E. May, J. Villar, S. Kirtley, et al. // Human Reproduction Update – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 637–653.
13. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis Genome-wide association study link novel loci to endometriosis / H.M. Albersen, R. Chettier, P. Farrington et al. // PLOS ONE – 2013. – Vol. 8. – P. 582–588.
14. Cockerham A.Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology / A.Z. Cockerham // J. Midwifery Womens Health. – 2012. – Vol. 57. – № 3. – P. 212–220.
15. Brosens I. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion / I. Brosens, S. Gordts, G. Benagiano // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28. – P. 2026–2031.
16. Sourial S. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D.K. Hapangama // International Journal of Reproductive Medicine – 2014. – Vol. 14. – P. 187–196.
17. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Дисс. ... д-ра мед. наук. 14.00.01. – Санкт-Петербург, 2009. – 349 с.
18. Значение прутняка обыкновенного в гинекологической эндокринологии // Здоров'я України. – 2012. – № 9. – С. 3–4.
19. Goyal S. Investigating Therapeutic Potential of *Trigonella foenum-graecum* L. as Our Defense Mechanism against Several Human Diseases / S. Goyal, N. Gupta, S. Chatterjee // J Toxicol. – 2016. – Vol. 1. – P. 236–248.
20. Antidiabetic and histopathological analysis of fenugreek extract on alloxan induced diabetic rats / Ramesh B.K., Raghavendra H.L., Kantikar S.M., et al. // International Journal of Drug Development and Research. – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 356–364.
21. In vitro studies on antiradical and antioxidant activity of (*Trigonella foenum-graecum*) fenugreek seeds / Kaviarasan S., Naik G.H., Gangabha-girathi R. et al. // Food Chemistry. 2007. – Vol. 103. – P. 31–37.
22. Diosgenin, a steroid saponin of *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek), inhibits azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation in F344 rats and induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells / Raju J., Patilola M.R., Swamy M.V., et al. // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. – 2004. – Vol. 13 (8). – P. 1392–1398.
23. Татарчук Т.Ф. Опыт лечения масталгии у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – № 3 (5). – 2012. – С. 63–68.

Статья поступила в редакцию 30.08.2016