

# Применение агониста дофамина каберголина в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс

Профессор. М.И. Ярмолинская<sup>1,2</sup>, Е.В. Суслова<sup>1</sup>, М.С. Флорова<sup>1</sup>, к.м.н. А.С. Молотков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ АГИР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

Существующая медикаментозная терапия генитального эндометриоза, включая использование прогестинов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона или оральных контрацептивов, только частично эффективна и сопровождается различными побочными эффектами. Это является основанием для поиска новых патогенетически обоснованных препаратов. Воздействуя на рецепторы дофамина в очагах эндометриоза, агонисты дофамина снижают выработку сосудистого эндотелиального фактора роста, приводя к нарушению локального неоангиогенеза, без которого невозможен рост имеющихся и формирование новых эндометриоидных гетеротопий. Помимо этого, каберголин непосредственно снижает уровень пролактина, также обладающего проангиогенным эффектом. Таким образом, применение агонистов дофамина представляется перспективным направлением антиангиогенной терапии эндометриоза.

**Цель исследования:** определить влияние агониста дофамина каберголина на эндометриоидные гетеротопии на основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс.

**Материал и методы:** в настоящем проспективном рандомизированном экспериментальном исследовании хирургическая индукция эндометриоза проводилась методом аутотрансплантации у 20 взрослых самок крыс линии Вистар. Формирование эндометриоза было подтверждено лапароскопией через 2 нед. После рандомизации были сформированы 2 исследовательские группы в соответствии с их режимами лечения: основная группа (каберголин, n=9) и группа контроля (n=11). Крысы из основной группы получали каберголин в дозировке 0,1 мг/кг/сут перорально. Через 3 нед. лечения были проведены измерение средней площади поверхности эндометриоидных имплантатов, оценка динамики изменения размеров и сравнение их между группами. Формирование эндометриоидных гетеротопий было подтверждено гистологическим исследованием.

**Результаты исследования:** через 3 нед. лечения средняя площадь эндометриоидных имплантатов в основной группе была достоверно меньше, чем в группе контроля. При применении каберголина в 22% случаев была отмечена полная резорбция имплантатов, в остальных случаях средняя площадь эндометриоидных гетеротопий достоверно уменьшилась на 64±11%.

**Заключение:** настоящее исследование демонстрирует высокую эффективность применения каберголина для уменьшения размера эндометриоидных имплантатов в экспериментальной модели.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз, неоангиогенез, дофамин, агонист дофамина, пролактин, экспериментальная модель, крысы.

**Для цитирования:** Ярмолинская М.И., Суслова Е.В., Флорова М.С., Молотков А.С. Применение агониста дофамина каберголина в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(00):132–136.

# The use of the dopamine agonist cabergoline in the therapy of surgically induced endometriosis in rats

M.I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>, E.V. Suslova<sup>1</sup>, M.S. Florova<sup>1</sup>, A.S. Molotkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute Of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

The existing therapy of genital endometriosis, which includes the use of progestins, gonadotropin-releasing hormone agonists or oral contraceptives, is only partially effective and has plenty of side effects. This is the basis for the search for new pathogenetically justified drugs. Affecting the dopamine receptors in the foci of endometriosis, dopamine agonists reduce the production of vasoendothelial growth factor, leading to a disruption of local neoangiogenesis, without which the growth of existing and the formation of new endometrioid heterotopies is impossible. In addition, cabergoline directly reduces the level of prolactin, which also has a pro-angiogenic effect. Thus, the use of dopamine agonists appears to be a promising area of anti-angiogenic therapy for endometriosis.

**Aim:** to determine the effect of agonist dopamine cabergoline on the endometrioid heterotopia through a surgically induced model of endometriosis in rats.

**Patients and Methods:** in this prospective, randomized, experimental study of surgical induction of endometriosis, autotransplantation was performed in 20 adult female Wistar rats. Development of endometriosis was confirmed 2 weeks later by laparoscopy. After randomization, two study groups were formed in accordance with their treatment regimens: the main group (cabergoline, n=9) and control group (n=11). The rats of the main group received cabergoline at a dosage of 0.1 mg/kg/day orally. After three weeks of treatment, the average surface area of

*the endometrioid implants was measured, the dynamics of the changes were measured by comparing them between groups. The formation of endometrioid heterotopies was confirmed by histological examination.*

**Results:** *after three weeks of treatment, the average area of endometriotic implants in the main group was significantly lower in comparison with the control group. With the use of cabergoline, complete resorption of the implants was noted in 22% of cases, in the remaining cases, the average area of the endometrioid heterotopy significantly decreased by  $64 \pm 11\%$ .*

**Conclusion:** *this study demonstrates high efficacy of using cabergoline for reducing the size of endometrioid implants in the experimental model.*

**Key words:** *external genital endometriosis, endometriosis, neoangiogenesis, dopamine, dopamine agonist, prolactin, experimental model, rats.*

**For citation:** *Yarmolinskaya M.I., Suslova E.V., Florova M.S., Molotkov A.S. The use of the dopamine agonist cabergoline in the therapy of surgically induced endometriosis in rats. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(00):132–136.*

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — распространенное среди женщин репродуктивного возраста гинекологическое заболевание, частота встречаемости которого, по некоторым данным, достигает 10% [1]. Основу патофизиологии данного заболевания составляют воспалительная реакция, сниженный апоптоз, пролиферация и адгезия клеток, а также инвазия эктопического эндометрия в подлежащие ткани и неоангиогенез [2]. Следует отметить, что неоангиогенез играет ключевую роль в развитии и росте эндометриозных гетеротопий. Известно, что экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) значительно повышена в эндометриозных гетеротопиях красного цвета, а также при глубоком инфильтративном эндометриозе [3, 4].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что современные методы терапии эндометриоза не всегда обеспечивают достижение стойких клинических эффектов и гарантированно положительных результатов. Несмотря на высокую частоту бесплодия у больных эндометриозом, большинство схем специфической терапии заболевания несовместимы с планированием беременности. В связи с наличием побочных эффектов различной степени выраженности у существующих препаратов остается нерешенным вопрос о возможности назначения терапии для длительного непрерывного приема в качестве противорецидивного лечения.

Вышеказанное подчеркивает актуальность поиска новых направлений в медикаментозной терапии эндометриоза, но исследования включают этические ограничения на проведение повторных операций для оценки эффективности терапии и использование экспериментальных препаратов. Моделирование эндометриоза на животных позволяет в определенной степени решить эти проблемы. Помимо этого, такие модели позволяют ставить эксперименты, исключающие внешние влияния: индивидуальную вариабельность в возрасте, стадии менструального цикла, использование дополнительных препаратов, разнообразную пищу и воздействие окружающей среды.

Первые успешные попытки моделирования эндометриоза были проведены в 1920 г. V. Jacobson на кроликах и приматах [5]. С этого момента было разработано множество хирургических методов для индукции эндометриоза у разных видов животных. Наиболее сопоставимой с развитием заболевания у человека является модель эндометриоза у приматов, многие виды которых имеют циклический характер менструации, более того, только у них возможно спонтанное развитие эндометриоза с появлением эктопических поражений, гистологически идентичных человеческим и возникающих в аналогичных областях. Тем не менее частота спонтанного эндометриоза в популяции приматов

невелика, что побуждает исследователей индуцировать эндометриоз путем увеличения объема ретроградной менструации или внутрибрюшинной инъекции эндометрия.

Этические соображения и высокая стоимость проведения экспериментов с использованием приматов ограничивают применение этой модели в исследовании эндометриоза, поэтому в основном экспериментальные модели эндометриоза разрабатываются на мелких лабораторных животных, чаще всего на грызунах. Такие модели разделяют на два типа: гомологичные и гетерологичные в зависимости от происхождения прививаемой ткани [2].

В гомологичной модели ткань эндометрия получают из матки животного и трансплантируют или диспергируют в брюшную полость иммунокомпетентных животных. В гетерологичной модели эксплантаты эндометрия человека прививают внутрибрюшинно или подкожно мышам с иммунодефицитом или иммуносупрессией.

В настоящее время большинство экспериментальных моделей эндометриоза выполняется с использованием крыс. Методом выбора для индукции эндометриоза в этой модели является аутоотрансплантация участков маточной ткани в брюшную полость. Маточную ткань получают при удалении одного из двух рогов матки. Крысы имеют бикорнеальную матку, состоящую из двух равных частей, что позволяет сравнить эндометриозные имплантаты с оставшейся маточной тканью.

Данная модель обладает рядом преимуществ. Для лабораторных крыс характерен 4–5-дневный эстральный цикл, следовательно, за год можно наблюдать 70–80 репродуктивных циклов по сравнению с 12 циклами у приматов. Репродуктивный цикл хорошо охарактеризован и может контролироваться путем забора и анализа мазков из влагалища. Половое созревание крысы происходит в течение 2 мес. после родов, а продолжительность жизни составляет около 2 лет. Репродуктивная эндокринная картина крысы аналогична человеческой, но характеризуется более короткой лютеиновой фазой. Хирургическая индукция эндометриоза у крыс достаточно хорошо отработана и в большинстве случаев позволяет сформировать эндометриозные гетеротопии.

Недостатки использования крысы в качестве модели эндометриоза включают широкий межвидовой разрыв между крысами и людьми. Эндометрий крыс не подвергается расщеплению тканей, поэтому в эстральной фазе цикла, аналогичной менструальной реакции у человека, у крыс не наблюдается кровотечения, что обуславливает иной вид хирургически сформированных эндометриозных гетеротопий. Однако пересаженная маточная ткань у крысы растет и ведет себя аналогично эндометриозным гетеротопиям у человека, она реагирует на лечение

стероидами и содержит эндометриальные железы и строма, что подтверждается данными гистологического исследования. Было отмечено, что эндометриоидоподобные имплантаты у крысы демонстрируют регрессию эпителиальных клеток и стромальную фибробластную трансформацию, аналогичную гистологическим данным в эндометриоидных поражениях человека.

В настоящее время доказана эффективность применения агониста дофамина каберголина в профилактике синдрома гиперстимуляции яичников как у животных, так и у людей посредством блокирования неоангиогенеза и сосудистой проницаемости за счет нарушения связывания VEGF с рецептором VEGF2 [6–8].

Проведенное в 2009 г. исследование позволило оценить антиангиогенный эффект каберголина в эндометриоидных имплантатах в экспериментальной модели эндометриоза у мышей и уточнить молекулярные механизмы, с помощью которых каберголин оказывает свое действие [9]. Лабораторным животным моделировали эндометриоз, подсаживая на брюшину эндометриоидные гетеротопии, полученные при операциях у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Мышам с хирургически индуцированным эндометриозом брюшины проводили лечение каберголином (перорально) в дозе 0,5 мг/кг и 0,1 мг/кг ежедневно в течение 14 дней. Группу контроля составили животные, получавшие плацебо. После лечения оценивались размеры поражений, клеточная пролиферация на основании маркера 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 [10]. Степень фосфорилирования VEGFR-2 была достоверно ниже у животных, получавших каберголин, чем в контрольной группе.

В исследовании, проведенном в 2011 г., была оценена эффективность применения эрголиновых (каберголина) и неэрголиновых (хинаголида) агонистов дофамина в экспериментальной модели эндометриоза у мышей. Модель эндометриоза была аналогична описанной ранее. 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. Как и в предыдущем исследовании 2009 г., оценивались такие показатели, как размеры гетеротопий, маркер клеточной пролиферации, 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 [12].

В 2014 г. была предпринята попытка сравнения эффективности различных препаратов (лейпрорелин, бромкриптин, каберголин) у крыс с хирургически индуцированным эндометриозом (метод индукции эндометриоза — аутоотрансплантация эндометрия на брюшину). Для подтверждения наличия эндометриоза у грызунов была проведена повторная лапаротомия через 30 дней. Далее в течение 30 дней крысы получали терапию соответствующими препаратами. В работе была показана схожая эффективность агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов и агонистов дофамина в уменьшении размеров эндометриоидных гетеротопий [13].

**Цель исследования:** определить влияние агониста дофамина каберголина на эндометриоидные гетеротопии на основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей работе эксперименты выполнены на 20 крысах-самках линии Вистар массой  $200 \pm 50$  г. Все лабораторные животные были выведены в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» и содержались в регламентированных условиях вивария ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта» при соблюдении всех правил содержания лабораторных животных (время и порядок проведения карантина, маркировка всех особей, постоянный санитарный контроль, стандартный рацион питания, свободный доступ к воде и пище, автоматический режим освещения «день/ночь»). Уход за животными и проведение экспериментов осуществлялись согласно основным морально-этическим принципам проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных в следующих документах: «Правила лабораторной практики в РФ» (Good Laboratory Practice), утвержденные приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23.08.2010 № 708н, и «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

**Подготовка.** Для оценки репродуктивной функции у крыс исследовали длительность эстрального цикла и его фаз. С этой целью у крыс в утренние часы в течение 7 и более дней перед операцией проводили забор влагалищных мазков, которые оценивали после окраски метиленовым синим.

**Первый этап — создание модели.** Первое оперативное вмешательство проводилось в фазу эструса, аналогичную менструальной реакции у человека.

С целью анестезии при операции использовался золазепам гидрохлорид 100 в дозировке 30 мг/кг, после операции проводилась профилактика инфекционных осложнений путем внутримышечного введения цефтриаксона, обезболивание выполнялось 2% раствором кеторолака внутримышечно.

**Ход операции:** после обработки передней брюшной стенки проводили послойный срединный разрез, затем выполняли ревизию брюшной полости. После выделения левого рога матки проводились перевязка на уровне бифуркации маточных рогов и удаление левого рога и левого яичника, после этого выполнялась овариоэктомия справа. Затем удаленный рог матки рассекали продольно и из полученного участка вырезали 2 фрагмента размером  $3 \times 3$  мм. Вырезанные фрагменты подшивали справа и слева на внутреннюю поверхность передней брюшной стенки, на область бифуркации сосудов с ориентацией эндометрия к сосуду, а миометрия — в брюшную полость. В качестве шовного материала был использован викрил марки Ethicon.

Остаток маточной ткани фиксировали в 10% растворе формалина и направляли на гистологическое исследование.

С целью создания сопоставимого эстрогенного фона все крысы дважды в неделю получали масляный раствор эстрадиола внутримышечно с момента овариоэктомии до конца исследования. Контроль эффективности заместительной гормональной терапии также осуществлялся путем анализа влагалищных мазков.



Также на первом этапе была проведена рандомизация крыс в основную и контрольную группы.

*Второй этап — оценка результатов моделирования.* Через  $14 \pm 2$  дня после операции у крыс проводили лапароскопию, визуализировали и измеряли сформировавшиеся эндометриоидноподобные очаги.

Схема анестезии и антибактериальной терапии была аналогична таковой при первой операции.

На следующий день после лапароскопии крысы из основной группы получали каберголин в дозировке  $0,1 \text{ мг/кг/сут}$  перорально. Продолжительность введения препарата составила  $21 \pm 3$  дня.

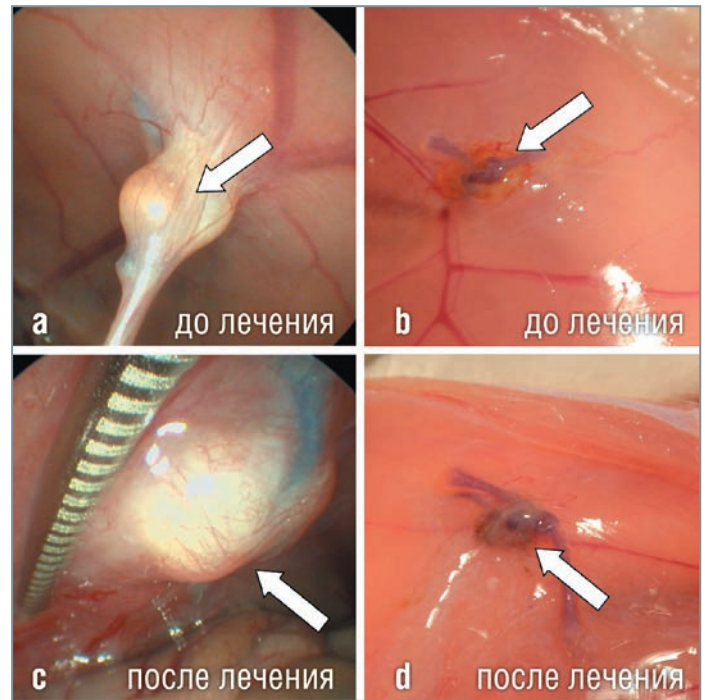
*Третий этап — оценка эффективности терапии.* В конце животные выводились из эксперимента, выполнялись аутопсия, оценка и измерение эндометриоидных очагов. При сохранении эндометриоидной гетеротопии проводились ее иссечение и фиксация в нейтральном формалине для последующего гистологического исследования. Также для гистологического исследования удалялся оставшийся рог матки.

Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывались в электронных таблицах Microsoft Excel с использованием статистических методов (стандартное отклонение, критерий Стьюдента).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 83% случаев при моделировании заболевания были сформированы эндометриоидные имплантаты. В одном случае при лапароскопии была обнаружена полная редукция имплантата с одной стороны, в одном — измерения имплантата были невозможны в связи со спаечным процессом. В начале лечения средние площади поверхности эндометриоидных имплантатов были сопоставимы в обеих группах —  $13,6 \pm 4,5 \text{ мм}^2$  в группе контроля и  $16,3 \pm 2,3 \text{ мм}^2$  в основной группе. В основной группе после 3 нед. применения каберголина в 22% случаев была обнаружена полная резорбция эндометриоидных гетеротопий (рис. 1). В одном случае отмечались инфекционные осложнения с образованием инкапсулированного абсцесса на месте имплантата. Во всех остальных случаях наблюдалось достоверное уменьшение площади гетеротопии на  $64 \pm 11\%$ . В контрольной группе было отмечено увеличение размеров очагов эндометриоза на  $26 \pm 7\%$ . Средняя площадь эндометриоидных гетеротопий после терапии каберголином в основной группе составила  $7,8 \pm 1,9 \text{ мм}^2$  и была достоверно меньше, чем в группе контроля ( $18,3 \pm 5,2 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,05$ ).

Аутоперитонеализация маточных фрагментов в перитонеальную полость является хорошо известным методом индукции эндометриоза у крыс, и эти имплантаты подобны человеческим эндометриоидным гетеротопиям. Они реагируют аналогично эндометриоидным очагам и клеткам в изолированных клеточных культурах. Поэтому представленная в нашей работе экспериментальная модель позволяет оценивать эффективность новых терапевтических подходов в терапии эндометриоза. Большинство традиционных медикаментозных методов лечения эндометриоза направлены на снижение эндогенного производства стероидов. Хотя они эффективны в уменьшении размеров эндометриоидных поражений и интенсивности болевого синдрома, их неблагоприятные эффекты ограничивают их долгосрочное



**Рис. 1.** Полная резорбция эндометриоидных имплантатов после применения каберголина, справа (а — до лечения; б — после лечения) и слева (с — до лечения; д — после лечения) у одного экспериментального животного. Стрелками указаны эндометриоидные имплантаты

**Fig. 1.** Complete resorption of endometrioid implants in one experimental animal after cabergoline treatment, right (a — before treatment, b — after treatment) and left (c — before treatment, d — after treatment). Arrows indicate endometrioid implants

использование, а частота рецидивов после прекращения терапии достаточно высока. Кроме того, существующие препараты не позволяют совмещать эффективную терапию эндометриоза с планированием беременности, т. к. для эффективного лечения эндометриоза необходимо антигонадотропное влияние препарата и, следовательно, подавление овуляции. По этим причинам лечение эндометриоза требует новых подходов, которые могут быть эффективны в отношении различных патогенетических механизмов. Неоангиогенез является одним из основополагающих звеньев патогенеза многих заболеваний, таких как рак, атеросклероз и эндометриоз. Доказано, что эндометриоидные поражения характеризуются повышенной васкуляризацией, и признано, что ангиогенез является необходимым для их возникновения и роста в экстраинтраперитонеальных сайтах [2]. Таким образом, подавление развития кровеносных сосудов путем ингибирования VEGF может быть новым терапевтическим подходом к лечению эндометриоза. В исследовании С. Becker et al. было установлено, что лечение эндометриоидных поражений антиангиогенными препаратами не влияет на фертильность (эстральный цикл, образование желтого тела, уровни гормонов в сыворотке и время спаривания), а также на беременность экспериментального животного (продолжительность беременности, количество плодов, их жизнеспособность и фертильность) [14]. Влияние ангиостатических агентов на эндометриоидные имплантаты было также продемонстрировано М. Hull et al. Авторы пришли к выводу, что антиангиогенные аген-

ты ингибируют рост имплантатов, уменьшая объем поступающей крови [3], показали, что блокировка рецептора VEGF у обезьян приводила к подавлению очагов эндометриоза [15]. Кроме того, Ö. Moraloglu et al. продемонстрировали, что антиангиогенный агент уменьшает образование и адгезионную способность очагов, в связи с чем можно сделать вывод, что антиангиогенные агенты могут благотворно влиять на фертильность, устраняя бесплодие [16]. В нашем исследовании была отмечена достоверная регрессия, а в ряде случаев — полная резорбция эндометриозидных имплантатов на фоне применения каберголина в экспериментальной модели эндометриоза у крыс, что обосновывает целесообразность применения данной медикаментозной терапии в клинической практике у пациенток с эндометриозом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в нашей работе результаты демонстрируют высокую эффективность каберголина, что свидетельствует о необходимости продолжения экспериментальных исследований в данном направлении для уточнения наиболее эффективных дозировок и длительности терапии и является важным шагом на пути разработки клинических рекомендаций по применению каберголина в лечении эндометриоза. В нашей работе мы оценивали эффективность проводимой терапии на основании уменьшения площади гетеротопий, однако для уточнения механизма действия данной терапии необходима оценка маркеров пролиферации, ангиогенеза, апоптоза, что и планируется в наших последующих исследованиях.

## Литература / References

- Giudice L. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362 (25):2389–2398. DOI:10.1056/NEJMcp1000274.
- Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017:615. [Yarmolinskaya M.I., Ajlamazyan E.K. Genital endometriosis. Different aspects of the problem. SPb.: Eko-Vektor, 2017:615 (in Russ.).]
- Hull M., Charnock-Jones D., Chan C. et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(6):2889–2899. DOI:10.1210/jc.2002-021912.
- Soares S., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2012;98 (3):529–555. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120.
- Jacobson V. The autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit. *Archives of Surgery*. 1922;5(2):281. DOI:10.1001/archsurg.1922.01110140067002.
- Jacobson V. The intraperitoneal transplantation of endometrial tissue: an experimental study. *Arch Pathol Lab Med*. 1926:169–174. DOI:10.1016/S0002-9378 (28) 90689-4.
- Basu S., Dasgupta P. Response to the paper entitled “Dopamine mobilizes mesenchymal progenitor cells through D2-class receptors and their PI3K/AKT pathway” by Mirones et al., 2014. *Stemcells*. 2014;32(12):3285–3286. DOI:10.1002/stem.1830.
- Nagy J. VEGF-A164/165 and PlGF roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2003;13(5):169–175. DOI:10.1016/s1050-1738 (03) 00056-2.
- Gonzalez-Pacheco F. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H2O2. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(3):1395–1401. DOI:10.1152/ajpheart.01277.2005.
- 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. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2009;64(10):667–669. DOI:10.1097/01.ogx.0000359267.83853.0f.
- Ben-Jonathan N. Extrapancreatic prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine Reviews*. 1996;17 (6):639–669. DOI:10.1210/er.17.6.639.
- Delgado-Rosas F., Gomez R., Ferrero H. et al. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction*. 2011;142(5):745–755. DOI:10.1530/rep-11-0223.

- Ercan C., Kayaalp O., Cengiz M. et al. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014;291(5):1103–1111. DOI:10.1007/s00404-014-3524-x.
- Becker C., Sampson D., Rupnick M. et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertility and Sterility*. 2005;84:1144–1155. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.04.040.
- Park A., Chang P., Ferin M. et al. Inhibition of endometriosis development in rhesus monkeys by blocking VEGF receptor: A novel treatment for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004;82:71. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.07.181.
- Moraloglu Ö., Işık H., Kılıç S. et al. Effect of bevacizumab on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model and the correlation with vascular endothelial growth factor and Ki-67 immunopositivity. *Fertility and Sterility*. 2011;95(8):2638–2641. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.02.005.

**Сведения об авторах:** <sup>1,2</sup>Ярмолинская Мария Игоревна — д.м.н., профессор, руководитель отделения эндокринологии и репродукции, профессор кафедры акушерства и гинекологии; <sup>1</sup>Суслова Елена Владимировна — аспирант; <sup>1</sup>Флорова Маргарита Сергеевна — аспирант; <sup>1</sup>Молотов Арсений Сергеевич — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологии и репродукции. <sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3. <sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. **Контактная информация:** Флорова Маргарита Сергеевна, e-mail: fm.sergeevna@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.07.2018.

**About the authors:** <sup>1,2</sup>Mariya I. Yarmolinskaya — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Reproduction, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; <sup>1</sup>Elena V. Suslova — graduate student; <sup>1</sup>Margarita S. Florova — graduate student; <sup>1</sup>Arseniy S. Molotov — MD, PhD, Researcher of the Department of Endocrinology and Reproduction. <sup>1</sup>Research Institute Of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott. 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation. <sup>2</sup>North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation. **Contact information:** Margarita S. Florova, e-mail: fm.sergeevna@gmail.com. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 09.07.2018.