

# Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности

И.А.Лапина<sup>✉1</sup>, Л.А.Озолина<sup>1</sup>, Ю.Э.Доброхотова<sup>1</sup>, Н.И.Насырова<sup>1,2</sup>, Л.И.Патрушев<sup>3</sup>, М.В.Гаврилов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ФБУ Центральная клиническая больница гражданской авиации. 125367, Россия, Москва, Ивановское ш., д. 7;

<sup>3</sup>ФГБУН Институт биорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН. 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10;

<sup>4</sup>Клиническая больница №1 Медси. 143442, Россия, п. Отрадное, Пятницкое ш., 6-й км

**Актуальность.** Поиск оптимальной тактики ведения пациенток с эндометриозом остается одной из актуальнейших задач современной гинекологии. Основа успеха в терапии этого заболевания – грамотно подобранный лечебный комплекс, включающий хирургическую тактику, гормональную терапию, средства противоспаечной активности.

**Материалы и методы.** В ходе проспективного исследования проведены комплексное обследование и лечение 126 пациенток с эндометриозом.

**Выводы.** Невозможно недооценить роль малоинвазивного эндоскопического лечения и барьерных адъювантов, тем не менее применение фармакологических, этиологически обоснованных средств, в том числе ферментного препарата Лонгидазы<sup>®</sup>, – важное звено комплексной терапии эндометриоза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, спаечный процесс, Лонгидазы.

✉ doclapina@mail.ru

**Для цитирования:** Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 77–81.

## The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity

I.A.Lapina<sup>✉1</sup>, L.A.Ozolinya<sup>1</sup>, Yu.E.Dobrokhotova<sup>1</sup>, N.I.Nasyrova<sup>1,2</sup>, L.I.Patrushev<sup>3</sup>, M.V.Gavrilov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of Civil Aviation. 125367, Russian Federation, Moscow, Ivan'kovskoe sh., d. 7;

<sup>3</sup>M.M.Shemiakin and Y.A.Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 16/10;

<sup>4</sup>Clinical Hospital Medsi. 143442, Russian Federation, p. Otradnoye, Piatnitskoe sh., 6-i km

**Relevance.** The search for optimal tactics of patients with endometriosis is one of the most urgent problems of modern gynecology. The basis of success in the treatment of this disease – well-chosen medical complex, including surgical approach, hormone therapy, means protivospaechnoy activity.

**Materials and methods.** In a prospective study conducted a comprehensive examination and treatment of 126 patients with endometriosis.

**Conclusions.** It is impossible to underestimate the contribution of minimally invasive endoscopic treatment and barrier adjuvants, however the use of pharmacological, etiology-based tools, including the enzyme preparation Longidaza<sup>®</sup> – an important link in the complex therapy of endometriosis.

**Key words:** endometriosis, adhesions, Longidaza.

✉ doclapina@mail.ru

**For citation:** Lapina I.A., Ozolinya L.A., Dobrokhotova Yu.E. et al. The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity. Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 77–81.

Эндометриоз в сочетании с другой гинекологической патологией является одним из самых распространенных заболеваний у пациенток репродуктивного возраста с частотой выявляемости 6–8% в общей популяции, 50% – у женщин с бесплодием и 80% – у пациенток с тазовыми болями (ТБ) [1].

Диагностика данного заболевания до настоящего времени может представлять сложности, что приводит к несвоевременному началу лечению и как следствие – появлению «запущенных» инфильтративных форм эндометриоза, характеризующихся обширным спаечным процессом.

Эндометриоз в сочетании с послеоперационными спайками занимает около 20% в структуре всех этиологических факторов спаечного процесса [2], что не может не обратить на себя внимание ввиду явной необходимости коррекции данного патологического состояния. Образование очага эндометриоидной ткани вызывает воспаление окружающих тканей, что приводит к формированию рубцовой ткани и является частью процесса заживления. Формирование спаек приводит к тому, что органы смещаются и фиксируются в нефизиологическом положении, нарушаются их гемодинамика и функции, что способствует возникновению хронических ТБ (ХТБ), которые практически ничем не купируются.

По данным ряда авторов, физиологическими механизмами спаечного процесса, в частности при эндометриозе, является длительная персистенция повышенного количества полиморфноядерных лейкоцитов, активированных макро-

фагов и тучных клеток, снижение числа резидентных макрофагов в перитонеальной жидкости, накопление свободных радикалов кислорода, медиаторов воспаления и других биологически активных веществ. К адгезивным факторам относятся: выпотевание и коагуляция серозно-геморрагического экссудата, кровотечение и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности ткани и перитонеальной жидкости, повышение свертывающего и антифибринолитического потенциала перитонеальной жидкости [3]. Формирование спаек можно объяснить ослаблением или истощением естественного иммунного ответа вследствие активной работы в отношении реактивных фибробластов [4].

Существует теория, что фибринолитическая активность играет очень важную роль в патофизиологии образования спаек. Тканевой активатор плазминогена (tPA – tissue plasminogen activator), обнаруживаемый в мезотелиальных клетках и макрофагах, представляет собой важную естественную защиту против спайкообразования. Активный фермент плазмин, который образуется из неактивного плазминогена под воздействием tPA и активатора плазминогена урокиназного типа, расщепляет фибриновую гелевую матрицу на осколки фибрина, которые не способствуют образованию спаек. Фибриновые спайки растворяются, если фибринолиз достаточен, если он неадекватен, усиливается процесс образования соединительной ткани [5]. Дополнительное ингибирование фибринолиза может происходить вследствие выработки специфических ингибиторов активатора

плазминогена (PAI-1 и PAI-2), которая может быть детерминирована генетически, а также быть стимулирована инфекцией и ишемией.

Степень спаечного процесса, локализация, вид и плотность сращений при эндометриозе не всегда соответствуют интенсивности и продолжительности болей в животе, что объясняется индивидуальными особенностями спайкообразования при данном заболевании, поэтому подход к профилактике этого патологического процесса должен осуществляться со всех этиологических позиций [1].

### Мероприятия, направленные на предупреждение и снижение степени тяжести спаечного процесса

Комплекс мероприятий, направленных на снижение тяжести спаечного процесса, при лечении эндометриоза включает в себя хирургические возможности (малоинвазивный доступ, применение новых видов энергий и хирургических техник), барьерные адьюванты и фармакологические средства.

### Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

К фармакологическим препаратам с доказанным противовоспалительным эффектом и антифибринолитической активностью относят агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Множественные клинические испытания подтвердили их прямой антиангиогенный эффект, что является еще одним веским доводом в пользу назначения данной группы препаратов у больных эндометриозом в послеоперационном периоде. В процессе их применения снижается высвобождение гормона роста, происходит влияние на неогенез через васкулярный фактор роста эндотелия и основной фибробластный фактор роста, снижается базовый уровень коагуляционного процесса. Ослабление кровотоков при применении препаратов данной группы может зависеть от снижения уровня фибрина, что ослабляет импульс для инвазии фибробластов [6].

### Влияние на свертывающую систему крови

Другим средством, применяемым в послеоперационном периоде, которое также обладает противовоспалительным эффектом, является нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (НМГ), механизм действия которого включает взаимодействие с антитромбином III и прямую стимуляцию активатора плазминогена, что в свою очередь подавляет ангиогенез. Однако его эффективность при изолированном использовании недостаточна, несмотря на это, в составе комплексной терапии это еще один вклад в решение общей задачи [7].

### Ферментная терапия

Также нельзя не обратить внимание на эффективность ферментной терапии с применением препарата Лонгидаза® – конъюгата гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем, благодаря чему гиалуронидаза приобрела пролонгированную термостабильную форму, устойчивую к денатурации и действию ингибиторов. Лекарственное средство бов-гиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) проявляет противомембранозные свойства, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α). Как ферментный препарат комплексного действия, Лонгидаза® предотвращает избыточное образование соединительной ткани с исходом в склероз ткани [8]. В совокупности с биологически активным носителем гиалуронидаза становится полифункциональным лекарственным средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза ткани [9]. Экспериментальные доклинические испытания Лонгидазы продемонстрировали отсутствие антигенных свойств, аллергизирующего, эмбриоток-

сического, тератогенного и канцерогенного действия. Лонгидаза® выпускается в двух лекарственных формах – лиофилизате для приготовления раствора для инъекций, содержащем 3000 МЕ, и ректальных/вагинальных суппозиториях – 3000 МЕ, широко применяющихся в амбулаторной практике. Препарат назначается по 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 дня курсом 10–15 инъекций, а в форме ректальных или вагинальных суппозиториях – по 1 суппозиторию через 2 дня общим курсом 10–20 введений. При необходимости назначается поддерживающая терапия.

Учитывая изложенное, поиск методов противоспаечной активности как этапа комплексной терапии пациенток с эндометриозом остается одним из приоритетных направлений в лечении данного заболевания.

Таким образом, целью нашего исследования стало оценить необходимость включения фармакологических противоспаечных средств, включающих препарат Лонгидаза®, в структуру комплексной терапии эндометриоза.

### Материалы и методы

В настоящее исследование вошли 126 пациенток, оперированных по поводу эндометриоза, включающего эндометриозные кисты яичников, ретроцервикальные и инфильтративные формы данного заболевания. Исследование носило проспективный характер, женщины находились под наблюдением в течение 1 года. Средний возраст наблюдаемых составил 31,2±4,3 года. Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила в среднем 3,9±1,1 года. Диагноз эндометриоза был поставлен на основании жалоб, данных анамнеза, гинекологического исследования, эхографических, эндоскопических критериев, а в последующем подтвержден морфологически.

На I этапе всем пациенткам было проведено эндоскопическое органосберегающее лечение с применением барьерных адьювантов. В дальнейшем, в течение 1-го месяца, всем больным назначались агонисты ГнРГ, сроком от 3 до 6 мес, в зависимости от степени распространенности процесса.

Далее обследуемые были разделены на две группы, сопоставимые по объему проведенного оперативного вмешательства. Пациентки 1-й группы (66 человек) в комплексе терапии дополнительно получали препарат Лонгидаза® (10 инъекций по 3000 МЕ в 2 мл 2% раствора лидокаина внутримышечно со 2-х суток после операции и далее с интервалом 4 дня). Больные 2-й группы (60 человек) в послеоперационном периоде получали только стандартную терапию.

Контрольную группу составили 40 здоровых женщин репродуктивного возраста.

В план обследования больных входило изучение анамнеза, клинической картины заболевания, специальное гинекологическое исследование, клинико-лабораторное обследование (включая оценку спаечного процесса. Также всем пациенткам, учитывая этиологическую значимость ингибитора активатора плазминогена в развитии спаечного процесса, осуществляли генотипирование SERPINE1 (4G/5G, ингибитор активатора плазминогена-1 – PAI-1). Источником ДНК для генотипирования были образцы крови, которые собирали в вакутейнеры, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, и хранили при -20 – -80°C до выделения ДНК. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью наборов реактивов Diatom DNA Prep 200, основанных на использовании гуанидин тиоцианата и Nucleus-sorbenta (Isogene Lab. Ltd, Россия). Выделенную ДНК хранили в морозильной камере при -20°C. Генотипирование проводили с использованием оригинальных тест-систем, разработанных в ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова», основанных на полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфическими зондами.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдаемых составил  $31,2 \pm 4,3$  года. Возраст пациенток обеих групп колебался от 22 до 42 лет. Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила в среднем  $3,9 \pm 1,1$  года. Возраст больных всех групп колебался от 22 до 40 лет, достоверных различий по возрасту между группами не было. Анализ анамнестических данных показал, что клинические проявления заболевания отсутствовали у 23 (18,2%) женщин, которым диагноз был поставлен в результате профилактического осмотра и данных ультразвукового исследования органов малого таза.

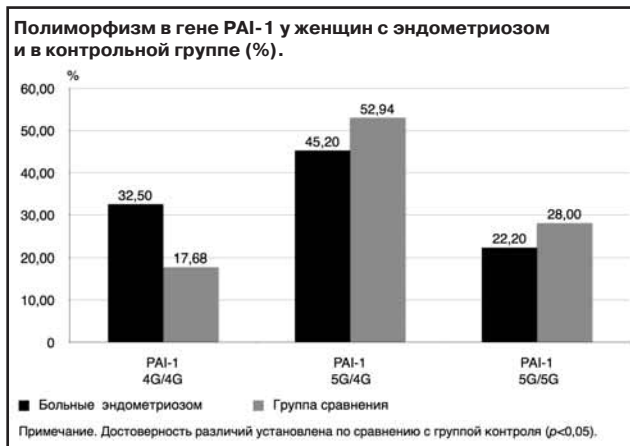
При анализе гинекологических заболеваний обращают на себя внимание высокий процент бесплодия (34,7%) у обследуемого нами контингента больных, а также наличие ХТБ как основного клинического проявления данного заболевания.

Большинство пациенток хорошо переносили препарат Лонгидаза®. Болезненность в месте инъекции отмечала 21 (31,8%) женщина. Болезненность купировалась самостоятельно вскоре после прекращения введения. Ни в одном случае не потребовалось применения симптоматических средств или отмены препарата. Жалоб на образование инъекционных инфильтратов предъявлено не было. Полный курс рекомендованной терапии препаратом Лонгидаза® прошли все 66 (100%) пациенток.

В 1-й группе все больные в течение 3 мес отмечали субъективное улучшение состояния: исчезли или значительно уменьшились тянущие боли внизу живота (100%). Во 2-й группе субъективное улучшение состояния наблюдалось у 55 (91,6%) пациенток. При этом больные 1-й группы легче переносили проводимую терапию. Оценку послеоперационных рубцов проводили через 2 мес, при этом в 1-й группе у всех пациенток сформировался нормотрофический характер рубца; у 3 больных 2-й группы характер рубца соответствовал гипертрофическому типу и у 1 пациентки 2-й группы сформировался келоидный рубец. Данные результаты еще раз подтверждают эффективность Лонгидазы для предотвращения гиперпролиферации клеток соединительной ткани.

Оценить менструальную функцию не представлялось возможным ввиду назначения пациенткам агонистов ГнРГ [10]. До лечения признаки спаечного процесса наблюдались у большинства пациенток, при этом тяжелая форма выявлена у 26 (39,4%) пациенток 1-й группы и 23 (38,3%) пациенток 2-й группы, «малые формы» спаечного процесса наблюдались у 36 (54,5%) и 34 (56,6%) соответственно. Через 3 мес оценивались ультразвуковые критерии спаечного процесса органов малого таза («нечеткий контур яичника», фиксация яичников, наличие «жидкостных образований» в малом таза, индекс резистентности в яичниковых артериях). Через 3 мес признаки тяжелого спаечного процесса не были обнаружены ни в одной группе, при этом «малые формы» спаечного процесса были обнаружены у 3 (4,5%) женщин из 1-й группы и 4 (6,6%) – 2-й группы, достоверность различий до и после лечения составила  $p < 0,001$ .

При анализе данных по оценке гена PAI-1 – SERPINE1 в обследуемой группе нами был выявлен, возможно, еще один патогенетический фактор повышенного спайкообразования при эндометриозе. Ген PAI-1 – SERPINE1 находится на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22). Исследуемый полиморфизм гена находится в промоторной области гена, представляет собой делецию одного остатка G в положении 675 и известен как полиморфизм 4G/5G. В промоторной области гена PAI-1 есть участок, который может содержать последовательность либо из 4 оснований гуанина (4G), либо из 5 оснований гуанина (5G). В результате такой промоторной мутации повреждается сайт связывания с ингибиторами транскрипции, что приводит к повышению уровня транскрипции гена, увеличению концентрации PAI в плазме крови, понижению уровня плазмина и, соответственно,



уменьшению скорости протеолиза фибринового сгустка. Поскольку у человека имеется 2 копии каждого гена, в популяции возможны 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Таким образом, в крови людей, имеющих вариант 4G/4G, концентрация PAI-1 значительно выше, чем у людей, имеющих варианты 5G/5G и 5G/4G, что сопровождается значительным повышением риска не только тромбообразования, но и спячного процесса. В нашем исследовании (см. рисунок) у пациенток с эндометриозом вариант 4G/4G встречался у 41 (32,5%) женщины, что в 1,91 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы – у 7 (17%); при этом вариант генотипа 5G/5G встречался реже в 1,26 раза – у 28 (22,2%) и 11 (28%) соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, мы видим, что спайкообразование при эндометриозе имеет также генетически детерминированную основу, а полученные результаты еще раз подтверждают возможный противоспаечный эффект НМГ.

Учитывая тот факт, что система гемостаза очень чувствительна к патологическим изменениям, происходящим в организме, и восстановительный послеоперационный период также отражает данную динамику, нами была оценена свертывающая система крови пациенток до лечения, на 3-й день после операции и через 2 мес после хирургического вмешательства. При лабораторном подтверждении нарушений в системе гемостаза (гиперкоагуляции, гиперагрегации тромбоцитов) им была назначена профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), способствующая нормализации состояния системы гемостаза, учитывая тот факт, что хирургическое вмешательство само по себе является серьезным провоцирующим фактором для повышенного тромбообразования. Помимо неспецифической женщинам проводилась и специфическая профилактика ВТЭО препаратами НМГ, которые, по нашим данным, являются еще и фактором, снижающим спайкообразование. Препараты назначали за 12 ч до операции и далее – в течение 7 дней послеоперационного периода. Учитывая наличие специфической профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде, состояние гемостаза на 3-й день после операции не отражает истинной картины течения заболевания и не может служить критерием влияния патологического процесса на систему гемостаза, поэтому мы сравнили состояние гемостаза до оперативного лечения и в отдаленном периоде (через 2 мес). При оценке показателей системы гемостаза обследуемой нами группы до оперативного лечения и спустя 2 мес нами получены определенные результаты (см. таблицу).

При анализе показателей гемостазиограммы пациенток обследуемой группы обращает на себя внимание, что у больных эндометриозом выявлено достоверное увеличение концентрации фибриногена ( $p < 0,01$ ), что согласуется с результатами, полученными нами ранее [11], а также достоверное снижение активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с тако-

## Некоторые показатели системы гемостаза у пациенток с эндометриозом до и после лечения по сравнению с контрольной группой

Параметры гемостаза	1-я группа (n=66)		2-я группа (n=60)		Контрольная группа (n=40)
	до лечения	через 2 мес после лечения	до лечения	через 2 мес после лечения	
Фибриноген, г/л	5,63±0,52*	4,11±0,33	5,55±0,59*	4,16±0,52	3,24±0,42
Протромбиновый индекс, %	81,7±1,11	91,4±1,23	84,2±1,31	88,2±1,31	85,8±2,65
АЧТВ, с	28,7±3,03*	40,5±5,54**	31,2±2,41*	40,4±2,41**	40,1±1,23
РКМФ, 1 мг/100 мл	5,76±0,44*	4,34±0,61	5,23±0,51*	4,11±0,29	4,34±0,38
Количество тромбоцитов (×10 <sup>9</sup> /л)	254,51±25,2	198,42±16,1	274,6±51,3	254,4±51,3	254,8±39,5
ФАП, мин	7,6±2,5*	8,7±2,1**	7,8±2,7*	8,8±1,5**	9,2±2,3

Примечание. РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина.

\*Достоверность различий между обследуемыми группами и группой контроля ( $p < 0,01$ ).

\*\*Достоверность различий до и после лечения ( $p < 0,01$ ).

вым контрольной группы. Данные изменения свидетельствуют об активации коагуляционного звена гемостаза. При этом обнаружено достоверное снижение фибринолитической активности плазмы (ФАП), что также обусловлено генетически и служит не только неблагоприятным гемостазиологическим фоном для проведения гормонального и хирургического лечения, но и возможным фактором повышенного спайкообразования. Однако при сравнении показателей между обеими группами достоверных различий выявлено не было. В процессе лечения у пациенток обеих групп отмечена четкая тенденция к нормализации показателей гемостаза. Данный положительный эффект обусловлен именно совместным действием всех лечебных мероприятий и является общим патогенетически обусловленным влиянием на систему гемостаза, при котором выделить главный или второстепенный фактор не представляется возможным. Нормализация гемостаза в процессе лечения, скорее всего, носит мультифакториальный характер, однако одним из возможных ее механизмов является снижение PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена), что повышает фибринолитическую активность. Нормализация концентрации данного биомаркера происходит при уменьшении системного воспалительного ответа, снижение интенсивности которого является одним из доказанных эффектов ферментного препарата Лонгидаз® [8]. Данный механизм также является одним из ключевых звеньев, предотвращающих спайкообразование в послеоперационном периоде.

Таким образом, можно сделать вывод, что лечение эндометриоза, особенно у пациенток, планирующих беременность, является сложной клинической задачей, где необходимо задействовать весь комплекс возможностей, который позволит нам снизить спайкообразование. Невозможно недооценить вклад малоинвазивного эндоскопического лечения и барьерных адьювантов, однако применение фармакологических, этиологически обоснованных средств также является мерой, необходимой для лечения данного патологического состояния.

При сравнении результатов лечения между двумя группами было выявлено, что при использовании ферментного препарата комплексного действия Лонгидаз® отмечались лучшая субъективная переносимость послеоперационной терапии, уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение гиперпролиферации клеток при формировании послеоперационных рубцов, а также предотвращение, по данным УЗИ, повторного спайкообразования, что имеет огромное клиническое значение.

Все перечисленные положительные эффекты данного препарата позволяют рекомендовать его для включения в схему послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом.

*Примечание. Работа частично поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований 14-08-00801.*

## Литература/References

- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева В.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. / Adamian L.V., Kulakov V.I., Andreeva V.N. Endometriozy: rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd. M.: Meditsina, 2006. [in Russian]
- Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки. М.: МИА, 2013; с. 168. / Gasparov A.S., Dubinskaja E.D. Tazovyye peritonealnye spayki. M.: MIA, 2013; s. 168. [in Russian]
- Мынбаев О.А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. / Mynbaev O.A. Etiologiya, patogenez i printsipy profilaktiki posleoperatsionnykh spaek u ginekologicheskikh bol'nykh. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1997. [in Russian]
- Alpay Z, Ozgonenel MS. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions. Am J Reprod Immunol 2006; 55: 420–7.
- Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. Eur J Surg Suppl 1997; 577: 24–31.
- Winkler U, Buhler K, Koslowski S, Oberhoff C. Plasmatic Haemostasis in Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: Effects of Leuprorelin Acetate Depot on Coagulatory and Fibrinolytic Activity. Clin Ther 1992; 14 (Suppl. A): 114–20.
- Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., Лапина И.А., Макаров О.В. Венозные тромбозомболические осложнения в акушерстве и гинекологии. М.: GEOTAR-Media, 2015. / Ozolina L.A., Kerchelaeva S.B., Lapina I.A., Makarov O.V. Venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya v akusherstve i ginekologii. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности применения препарата Лонгидаз в комплексной терапии патологических изменений эндометрия. Рус. мед. журн. 2008; 9: 24–9. / Nazarenko T.A., Dubnitskaia L.V. Vozmozhnosti primeneniia preparata Longidaza v kompleksnoi terapii patologicheskikh izmenenii endometriia. Rus. med. zhurn. 2008; 9: 24–9. [in Russian]
- Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата «Лонгидаз» 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу. Иммунология. 2006; 2: 124–6. / Petrovich E.A., Kolesov A.A., Manukhin I.B. Bezopasnost' i effektivnost' preparata "Longidaza" 3000 ME pri lechenii bol'nykh, stradaiushchikh spaechnym protsessom v malom tazu. Immunologiya. 2006; 2: 124–6. [in Russian]
- Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 10–4. / Saprykina L.V., Dobrokhotova Ju.E., Saprykina O.A. Endometrioz: gormonal'naia terapiia s pozitsii patogenezna Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya. 2015; 3: 10–4. [in Russian]
- Лапина И.А., Озолина Л.А., Патрушев Л.И. и др. Особенности системы гемостаза у пациенток с эндометриозом и кистами яичников. Гинекология. 2015; 17 (3): 9–12. / Lapina I.A., Ozolina L.A., Patrushev L.I. et al. Features of the hemostatic system in patients with endometrioid ovarian cysts. Gynecology. 2015; 17 (3): 9–12. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапина Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: doclapina@mail.ru

Озолина Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ozolina@yandex.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru

Насырова Наиля Ильдаровна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ФБУ ЦКБ ГА, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ni\_nasyrova@mail.ru

Патрушев Лев Иванович – д-р биол. наук, проф. ФГБУН ИБХ им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова. E-mail: lev-patrushev@rambler.ru

Гаврилов Михаил Владимирович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. гинекологическим отд-нием КБ №1 Медси.