

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОМИОЗА

© А.Ф. Арутюнян<sup>1</sup>, С.Н. Гайдуков<sup>1</sup>, В.Н. Кустаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФБГУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 22.06.2016

Принята к печати: 09.09.2016

**Целью** нашего исследования являлось проведение оценки эффективности применения препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат в комплексе натуротерапевтическими методами (ТЭС-терапии и гирудотерапии) в зависимости от морфологической степени аденомиоза. Обследовано 205 женщин с диффузным аденомиозом. На основании данных обследований из 205 обследованных женщин у 67 верифицировали аденомиоз I степени (1-я группа), у 79 – аденомиоз II степени (2-я группа), а у 59 – аденомиоз III степени (3-я группа).

**Результаты** доплерографии показали, что у больных с аденомиозом I степени наблюдался низкорезистентный маточный кровоток. Улучшение клинической симптоматики заболевания, повышение численных значений ИР в маточных артериях при аденомиозе I степени свидетельствует о патогенетическом воздействии предложенной терапии. В то же время у пациенток с аденомиозом II–III степени наблюдался высокорезистентный кровоток, указывающий на ухудшение кровотока в сосудистом бассейне матки, что подтверждается некоторыми показателями гемостаза. Таким образом, проведенные исследования позволили получить достоверные доказательства патогенетически опосредованных связей между особенностями кровообращения матки, процессами неоангиогенеза, пролиферации в миометрии и степени распространения заболевания, что позволит выбрать адекватные методы консервативного лечения. Использование препаратов индинола и эпигаллата, влияющих на основные патогенетические механизмы развития аденомиоза, открывает новое направление в терапии данного заболевания, а натуротерапевтические методы – новые возможности в комплексной терапии аденомиоза.

**Ключевые слова:** аденомиоз; индинол; эпигалат; ТЭС-терапия; гирудотерапия.

## CONTEMPORARY ASPECTS OF PATHOGENETICALLY SUBSTANTIATED THERAPY OF ADENOMYOSIS

© A.F. Arutyunyan<sup>1</sup>, S.N. Gaydukov<sup>1</sup>, V.N. Kustarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>2</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

For citation: Pediatrician (St Petersburg), 2016;7(3):92-97

Received: 22.06.2016

Accepted: 09.09.2016

The purpose of our study was to assess the effectiveness of the use of drugs containing indole-3-carbinol and epigallocatechin-3 gallate in combination with effective natural methods (TES-therapy and hirudotherapy) depending on the degree of morphological adenomyosis. The study involved 205 women with diffuse adenomyosis. Based on survey data from 205 women surveyed in 67 verified adenomyosis first degree (Group 1), 79 – second degree adenomyosis (group 2), and 59 – third degree adenomyosis (group 3). Doppler results showed that in patients with adenomyosis first degree nizkorezistentny uterine blood flow was observed. Improvement of clinical symptoms of the disease, increasing the numerical values of R & D in the uterine arteries at the first degree adenomyosis indicates pathogenic effects of the proposed treatment. At the same time in patients with adenomyosis II-III degree was observed with highly bloodstream, indicating the deterioration of blood flow in the uterine vascular basin, as evidenced by some of hemostasis. Thus, studies have provided credible evidence pathogenesis mediated relations between the characteristics of the circulation of the uterus, the processes of neoangiogenesis, proliferation in the myometrium and the extent of spread of the disease, which will choose the appropriate methods of conservative treatment. Using drugs and Indinol epigallat affecting the basic pathogenetic mechanisms of adenomyosis, opens a new direction in the treatment of this disease, and effective natural methods – new opportunities in the treatment of adenomyosis.

**Keywords:** adenomyosis; Indinol; epigalat; TES therapy; hirudotherapy.

В структуре генитального эндометриоза аденомиоз является наиболее часто встречающейся формой, которая отмечается в 12–50 % наблюдений [1, 7]. Лечение аденомиоза представляет собой одну из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии. В связи с этим поиск новых методов или алгоритмов консервативного лечения аденомиоза представляется весьма актуальным. В настоящее время доказана роль других, ранее неизвестных факторов в развитии аденомиоза, а именно: нарушения процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза, стромообразования [4, 10]. В литературе описаны вещества, обладающие антипролиферативным, антиангиогенным и проапоптотическим действием, в частности индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат. Индол-3-карбинол обладает мощной противоопухолевой активностью, патогенетически воздействуя на основные звенья развития гиперпластических процессов в организме. Эпигаллокатехин-3-галлат — один из представителей катехинов — обладает сильнейшей антиоксидантной активностью, сопоставимой с селеном, а также противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным действием. Влияние этих препаратов изучено на различных патологических моделях в исследованиях ученых разных стран [9, 10]. Однако пока недостаточно научных исследований, оценивающих эффективность данных препаратов при аденомиозе. Известно, что при эндометриозе концентрация  $\beta$ -эндорфина в периферических мононуклеарах в лютеиновую фазу достоверно снижена. Наиболее важный клинический симптом эндометриоза — болевой синдром — также свидетельствует о снижении концентрации  $\beta$ -эндорфина в мозге и плазме крови. ТЭС-терапия за счет повышения концентрации  $\beta$ -эндорфина эффективно купирует синдром тазовых болей. Кроме этого транскраниальная электростимуляция головного мозга приводит к нормализации психосоматического статуса, оказывая временное стресс-лимитирующее действие, устраняя симптомы депрессии, нервного напряжения, повышая нервно-психическую устойчивость [5]. В связи с этим **целью нашего исследования** явилась оценка эффективности применения препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат в комплексе с натуротерапевтическими методами (ТЭС-терапии и гирудотерапии) в зависимости от морфологической степени аденомиоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 205 женщин с диффузным аденомиозом. Пациенткам было проведено клинко-лабораторное, эхографическое, доплерометрическое,

гистероскопическое обследование с пункционной биопсией миометрия. На основании данных обследований из 205 обследованных женщин у 67 верифицировали аденомиоз I степени (1-я группа), у 79 — аденомиоз II степени (2-я группа), а у 59 — аденомиоз III степени (3-я группа). У 67 пациенток первой группы, у которых основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных, альгодисменорея и диспареуния, назначили ТЭС-терапию (транскраниальная электростимуляция), 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев и в конце лечения еще 1 курс ТЭС-терапии. Курс ТЭС-терапии состоял из 10 ежедневных процедур по 30 минут и начинался во 2-й фазе менструального цикла перед обычным усилением болевого синдрома (на 20–23-й день цикла) и захватывал 3–5 дней начала следующего цикла. Использовался аппарат ТРАНСАИР-01, генерирующий биполярные импульсы с частотой 77,5 Гц. Сила тока подбиралась индивидуально и составляла от 1,4 до 2,4 Ма. Во второй группе у 79 больных аденомиозом II степени основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных и болевой синдром. Пациенткам с аденомиозом II степени (2-я группа) назначили гирудотерапию, 1 курс, ТЭС-терапию, 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев и в конце лечения еще 1 курс ТЭС-терапии и 1 курс гирудотерапии. Лечение медицинскими пиявками (гирудотерапия) проводилось в условиях дневного стационара. Постановка пиявок осуществлялась в гинекологическом кресле эндовагинально, в верхней трети влагалища, преимущественно в проекции боковых сводов. На один сеанс ставилось от 2 до 4 пиявок. Длительность процедуры составила в среднем 30–40 минут. Проводили от 5 до 7 сеансов. У 32 (54,2 %) пациенток с аденомиозом III степени (3-я группа) основным симптомом был выраженный болевой синдром. Лечение данных пациенток было таким же, как и у больных аденомиозом II степени (2-я группа). А у 27 (45,8 %) пациенток третьей группы основным симптомом была гиперполименорея. Данная группа больных получала агонисты гонадотропин-релизинг-гормона (бусерелин-депо по 3,75 мг/мес. внутримышечно в течение 3 месяцев). Затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев. В лечении больных с аденомиозом использовали индинол (индол-3-карбинол, капсулы по 300 мг) и эпигаллат (эпигаллокатехин-3-галлат, капсулы по 500 мг).

Эффективность терапии оценивали по клиническим проявлениям и методом УЗИ, доплерометрии с ЦДК (цветное доплеровское картирование). Оценивали следующие клинические симптомы: болевой синдром, альгодисменорею, диспареунию, гиперполименорею. Степень болевого синдрома определяли с помощью предложенной С. Mac Lavery, P. Shaw (1995) системы оценки выраженности болей и дисменореи в баллах: 1–3 балла — слабая боль, 4–6 — умеренная, 7–9 — сильная. Применяли тест САН (оценка самочувствия, активности, настроения). Тяжесть депрессии оценивали по вопроснику депрессий Бека. УЗИ с доплерометрической оценкой кровотока осуществляли с помощью ультразвукового аппарата Sonoline G40 (фирма Siemens). Проводилось цветное доплеровское картирование с последующей оценкой кривых скоростей кровотока в маточных артериях. Определение параметров, характеризующих кровотоки, оценивали до начала лечения на 20–23-й день менструального цикла и затем через 3, 6, 12 и 24 месяца после лечения. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $M$ ), средней ошибки среднего значения ( $m$ ) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли  $t$ -критерий Стьюдента. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 49 (73,1 %) пациенток первой группы, где основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных, на фоне проводимой терапии отмечено полное исчезновение основного симптома через три месяца, и последующие 2 года наблюдения темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных их не беспокоили. А у 18 (26,9 %) больных первой группы, где основными симптомами были альгодисменорея и диспареуния, на фоне проводимого лечения наблюдалось полное исчезновение симптомов, и на протяжении 2 лет жалобы отсутствовали. По тесту САН все пациентки

отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 24 балла, после лечения — 9 баллов. У больных с аденомиозом I степени (1-я группа) до лечения индекс резистентности (ИР) в маточных артериях в среднем составил  $0,77 \pm 0,03$ . При ЦДК определялась выраженная васкуляризация в гетеротопических участках. Через 3 месяца после терапии появилась тенденция к увеличению численных значений ИР в маточных артериях. Но достоверное повышение ИР в маточных артериях по сравнению с показателем до лечения наблюдалось через 6 месяцев —  $0,87 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ), и в течение последующих 2 лет наблюдения он оставался стабильным. При ЦДК определялись единичные сосуды в контактном миометрии. У всех больных с аденомиозом II степени (2-я группа), у которых основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных и болевой синдром, на фоне проводимой терапии наблюдалось полное исчезновение мажущих темно-коричневых выделений через три месяца, и последующие 24 месяца наблюдения этот симптом не беспокоил. У 71 (89,9 %) женщины с аденомиозом II степени (2-я группа) наблюдалось полное исчезновение болевого синдрома (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 4–6 баллов, умеренная), и на протяжении двух лет боли их не беспокоили. Остальные 8 (10,1 %) женщин отметили уменьшение интенсивности болей (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 7–9 баллов, сильная). По тесту САН 75 (94,9 %) пациенток отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 28 баллов, после лечения — 12 баллов. ИР в маточных артериях до лечения в среднем составлял  $0,95 \pm 0,02$ ; после лечения через 3 месяца —  $0,88 \pm 0,02$ , через 6 месяцев —  $0,84 \pm 0,02$  и в течение 24 месяцев наблюдения ИР оставался стабильным. У 24 (88,9 %) женщин из 27 с аденомиозом III степени (3-я группа), у которых основным симптомом была гиперполименорея, на фоне проводимой терапии через три месяца наблюдалось уменьшение интенсивности и продолжительности месячных. Они стали менее обильными и менее продолжительными (3–4 дня) на протяжении 24 месяцев наблюдения. Средний гемоглобин (Hb) у этих пациенток до лечения в среднем составил  $105,3 \pm 3,5$ , через 3 месяца —  $115,5 \pm 5,3$ , через 12 месяцев —  $125,3 \pm 2,8$ , через 24 месяца —  $127,1 \pm 1,7$ . Остальные 3 пациентки, которые не отметили эффекта от проводимой терапии, подверглись оперативному лечению. У 28 (87,5 %) женщин

из 32 с аденомиозом III степени (3-я группа), у которых основным был болевой синдром, наблюдалось его полное исчезновение (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 7–9 баллов, сильная), и на протяжении двух лет боли их не беспокоили. Уменьшение интенсивности болей отметили только 4 (12,5 %) пациентки из данной группы (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали в 7–9 баллов, сильная). По тесту САН 52 (88,1 %) пациентки отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 30 баллов, после лечения — 14 баллов. ИР в маточных артериях до лечения в среднем составлял  $0,97 \pm 0,03$ ; после лечения через 3 месяца ИР был  $0,90 \pm 0,02$ , через 6 месяцев —  $0,85 \pm 0,02$ , и в течение 24 месяцев он оставался стабильным.

Таким образом, результаты доплерографии показали, что у больных с аденомиозом I степени наблюдался низкорезистентный маточный кровоток, что свидетельствует о повышенной васкуляризации матки в начальных этапах развития заболевания. Снижение сосудистой резистентности в маточных артериях у больных с аденомиозом непосредственно связано с инициацией процессов ангиогенеза в матке. Повышение терминального объема сосудистого русла приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления кровотоку, что, в свою очередь, вызывает снижение индексов сосудистой резистентности. Улучшение клинической симптоматики заболевания, повышение численных значений ИР в маточных артериях при аденомиозе I степени свидетельствуют о патогенетическом воздействии терапии. В то же время у пациенток с аденомиозом II–III степени наблюдался высокорезистентный кровоток, что говорит об ухудшении кровотока в сосудистом бассейне матки и согласуется с данными автора [3]. В связи с этим нами было проведено исследование некоторых показателей гемостаза у 205 пациенток с аденомиозом (см. табл. 1).

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о тенденции к гиперкоагуляции и накоплению продуктов деградации фибрина (ПДФ) у пациенток, страдающих аденомиозом II–III степени. Тем самым подтверждается метаболический компонент тазовых болей при аденомиозе II–III степени, обусловленный гемостазиологическими нарушениями. Положительные результаты от проводимой консервативной терапии свидетельствуют о влиянии данного лечения на патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования аденомиоза. Гирудотерапия, обладая тромболитическим и антитромботическим эффектами [6], приводит к улучшению микроциркуляции и уменьшению локальной ишемии в миометрии, что приводит к купированию болевого синдрома при аденомиозе II–III степени. Гирудотерапия также повышает локальный иммунитет, стимулирует выработку В-лимфоцитов, Т-хелперов [6], что имеет значение при развитии клинически активных форм аденомиоза. Транскраниальная электростимуляция головного мозга приводит к нормализации психосоматического статуса, оказывая временное стресс-лимитирующее действие, устраняя симптомы депрессии, нервного напряжения, повышая нервно-психическую устойчивость, то есть влияет на механизмы, играющие роль в развитии аденомиоза. Кроме этого ТЭС-терапия направлена на регуляцию взаимоотношений в системе гипоталамус — гипофиз — яичники, способствуя высвобождению  $\beta$ -эндорфинов, которое вызывает тоническое (базальное) торможение секреции гонадотропин-релизинг-гормонов, приводящее к снижению уровня гонадотропинов и активности пролиферативных эстрогенных влияний на мио- и эндометрий [5]. Кроме того,  $\beta$ -эндорфины способны активировать НК-клетки и Т-хелперы, тем самым способствуя стимуляции иммунного ответа на опухолевый рост [5]. И наконец, индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат обладают антиэстроген-

Таблица 1

Состояние гемостаза у пациенток в зависимости от степени аденомиоза

Показатели гемостаза	Больные с аденомиозом	
	аденомиоз I степени (n = 67)	аденомиоз II–III степеней (n = 138)
Индекс тромбоцитарной активности капиллярной крови, %	$22,3 \pm 0,38$	$26,9 \pm 0,05^*$
Активированное парциальное тромбиновое время, с	$28,6 \pm 1,8$	$33,8 \pm 0,4^*$
Фибриноген А, г/л	$2,76 \pm 0,24$	$5,27 \pm 0,05^{***}$
Фибриноген В положительный	0 (0 %)	38 (19,4 %)
ПДФ в плазме крови	0 (0 %)	69 (35,2 %)*
Время свертывания крови, мин	$5,20 \pm 0,61$	$6,12 \pm 0,08^*$
Протромбиновый индекс (по Квику, %)	$99,8 \pm 3,6$	$110,2 \pm 1,1^*$
Протромбиновое время, с	$10,3 \pm 1,7$	$15,0 \pm 0,4^*$
Примечание. * $p < 0,05$ ; *** $p < 0,001$ (при сравнении групп больных аденомиозом и здоровых женщин с помощью $t$ -критерия Стьюдента)		



Рис. 1. Алгоритм предложенной терапии в зависимости от морфологической степени и симптомов заболевания



Рис. 2. Алгоритм предложенной терапии в зависимости от морфологической степени и симптомов заболевания

ным [4], антиангиогенным и антипролиферативным воздействием, блокируют сигнальные пути, стимулируемые ростовыми факторами (эпидермальным фактором роста, фактором роста фибробластов, инсулиноподобным фактором роста I типа), индуцируют процесс апоптоза в опухолевой ткани [8].

Таким образом, с целью уменьшения клинических проявлений аденомиоза в начальных этапах развития заболевания и с целью профилактики прогрессирования оправдано проведение следующего

лечения (см. рис. 1): ТЭС-терапия (транскраниальная электростимуляция), 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев и в конце лечения еще 1 курс ТЭС-терапии [2].

При аденомиозе II степени с болевым синдромом целесообразно дополнить данное лечение гирудотерапией с целью улучшения микроциркуляции и уменьшения локальной ишемии в миометрии, что приводит к купированию болевого синдрома при аденомиозе II–III степеней [2] (см. рис. 2).

При аденомиозе III степени с основным симптомом гиперполименореи целесообразно назначение агонистов гонадотропин-релизинг-гормона (бусерелин-депо по 3,75 мг/мес. внутримышечно в течение 3 месяцев). Затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды в течение 6 месяцев [2] (см. рис. 3).

Таким образом, проведенные исследования позволили получить достоверные доказательства патогенетически опосредованных связей между особенностями кровообращения матки, процессами неоангиогенеза, пролиферации в миометрии и степени распространения заболевания, что позволит выбрать адекватные методы консервативного лечения. Использование препаратов индинол и эпигаллат, влияющих на основные патогенетические механизмы развития аденомиоза, открывает новое направление в терапии данного заболевания, а натуротерапевтические методы — новые возможности в комплексной терапии аденомиоза.

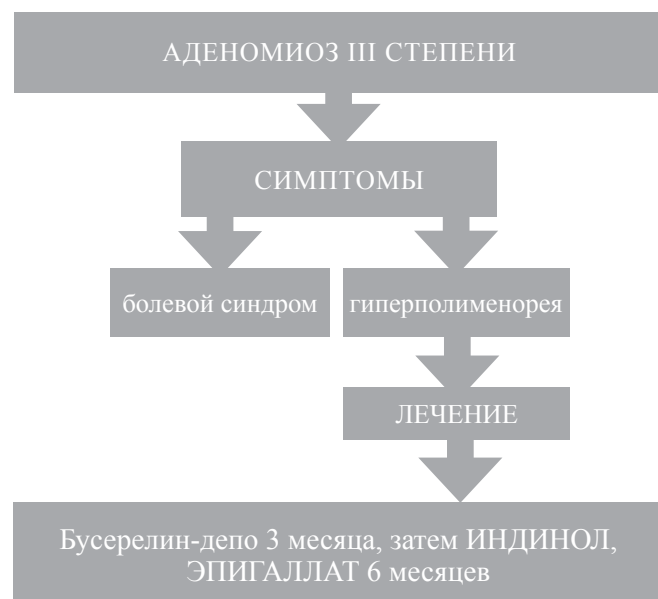


Рис. 3. Алгоритм предложенной терапии в зависимости от морфологической степени и симптомов заболевания

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С., и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. — 2011. — № 6. — С. 78–81. [Adamjan LV, Sonova MM, Tihonova ES, et al. Medicinskie i social'nye aspekty genital'nogo jendometrioz. *Problemy reprodukcii*. 2011;(6):78-81. (In Russ.)]
2. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Костюшов Е.В., и др. Новые подходы к консервативному лечению аденомиоза. Материалы VII регионального научного форума «Мать и Дитя». — Геленджик, 2014. — С. 179–180. [Arutjunjan AF, Gajdukov SN, et al. New approaches to conservative treatment of an adenomioz. Materialy VII regional'nogo nauchnogo foruma "Mat' i Ditja" (conference proceedings). Gelendzhik; 2014:179-180. (In Russ.)]
3. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. — Видар-М, 2010. [Bulanov MN. Ul'trazvukovaja ginekologija. Vidar-M; 2010. (In Russ.)]
4. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М., 2005. [Kiselev VI, Ljashhenko AA. Molekuljarnye mehanizmy reguljacji giperplasticheskix processov. Moscow; 2005. (In Russ.)]
5. Кустаров В.Н., Лебедев В.П., Трусов С.В. Применение транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии: учебное пособие. — СПб.: МАПО, 2003. [Kustarov VN, Lebedev VP, Trusov SV. Primenenie transkranal'noj jelektrostimuljacji v akusherstve i ginekologii: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: MAPO; 2003. (In Russ.)]
6. Савинов В.А. Гирудотерапия. — М., 2001. [Savinov VA. Girudoinformacionnaja terapija. Moscow; 2001. (In Russ.)]
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки: учебник. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. Dobrokachestvennye zabolevanija matki. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)]
8. Brandi G, Paiardini M, Cervasi B, et al. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 2003;63(14):4028-4036.
9. Fassina G, Vena R, Morini M, et al. Mechanisms of Inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by Epigallocatechin-3-Gallate. *Clinical Cancer Research*. 2004;10:4865-4873. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0672.
10. Mastuda M, Sasabe N, Adachi Y, et al. Increased invasion activity of endometrial stromal cells and elevated expression of matrix metalloproteinase messenger RNA in the uterine tissues of mice with experimentally induced adenomyosis. *Am J of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(6):1374-1380. doi: 10.1067/mob.2001.117967.

## ◆ Информация об авторах

Арутюн Феликсович Арутюнян — канд. мед. наук, доцент. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru.

Сергей Николаевич Гайдуков — д-р мед. наук, профессор, заведующий ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

Виталий Николаевич Кустаров — д-р мед. наук, профессор. ФГБУ «СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: prof.kustarov@gmail.com.

## ◆ Information about the authors

Arutyun F. Arutyunyan — MD, PhD, Associate Professor St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg, Russia. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru.

Sergey N. Gaydukov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg, Russia. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

Vitaly N. Kustarov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia. E-mail: prof.kustarov@gmail.com.