Терапевтический потенциал ресвератрола при эндометриозе

Медицинский научно-практический портал
ISSN 1560-5175 (Print)
ISSN 2687-1181 (Online)

https://www.lvrach.ru/2036/partners/15438044

Эндометриозом страдают до 15% женщин репродуктивного возраста. В статье рассмотрены данные клинических исследований о терапевтическом потенциале природного полифенола ресвертарола и его влиянии на воспаление, ангиогенез и болевой синдром при эндометриозе.
Ключевые слова / keywords: Антиоксиданты, Болевой синдром, Гинекология, Имастон, Полифенолы, Ресвератрол, Эндокринология, Эндометриоз, Antioxidants, Pain syndrome, Gynecology, Imastone, Polyphenols, Resveratrol, Endocrinology, Endometriosis

А. А. Пухов

Введение

Эндометриоз представляет собой гинекологическое заболевание, которым страдает почти 15% женщин репродуктивного возраста [1]. При эндометриозе фрагменты ткани эндометрия чаще всего присутствуют на яичниках, брюшине малого таза, в Дугласовом пространстве и ректовагинальной перегородке [2]. В зависимости от локализации различают три типа эндометриоза: брюшной, яичниковый и ректовагинальный. Клинические проявления эндометриоза разнообразны и включают диспареунию, хроническую тазовую боль, дисменорею, сниженную фертильность или бесплодие [3]. Выраженность симптомов увеличивается с возрастом [4].

Теории эндометриоза

Распространение клеток эндометрия объясняется теорией ретроградной менструации, впервые описанной Сэмпсоном в 1927 году [5]. Согласно данной теории, менструальная кровь забрасывается в брюшную полость через маточные трубы. Определенные гормональные колебания и некоторые иммунологические факторы способствуют имплантации клеток эндометрия вне матки и их росту [6].

Однако истинный патогенез и механизмы начального развития и последующего прогрессирования эндометриоза до сих пор не ясны. Имеются доказательства, что это заболевание является воспалительным процессом органов малого таза, а хроническое воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании патологии [7]. По данным клинических исследований, в перитонеальной жидкости пациентов с эндометриозом выявлено повышение количества активированных макрофагов, цитокинов, ангиогенных факторов и факторов роста [8], вызванное изменением регуляторной активности перитонеальных клеток [9]. Перитонеальный оксидативный стресс также является компонентом воспаления, связанного с эндометриозом, и играя важную роль в регуляции генов, кодирующих иммунорегуляторы, цитокины и молекулы клеточной адгезии [10].

Развитие эндометриоза: роль воспаления

Важным этапом в прогрессировании эндометриоза является развитие воспаления, которое приводит к активации гена ароматазы в эндометрии и усиления местного синтеза эстрогенов [11]. Эстрогены и хроническое воспаление способствуют росу гетеротопных

клеток эндометрия [12]. Связующим звеном между экспрессией ароматазы и воспалением при эндометриозе является NF-kB – универсальный фактор транскрипции. Активация и перемещение NF-kB из цитоплазмы клетки в ядро является первым шагом к индукции процесса воспаления [13].

Развитие эндометриоза: роль ангиогенеза

Также предполагают, что важной причиной развития эндометриоза является сосудисто-нервное образование или ангиогенез [14]. Ангиогенез – это сложный процесс образования новых кровеносных сосудов. Одним из звеньев патогенеза эндометриоза является развитие новых кровеносных сосудов [15, 16] и активация ряда факторов, связанных с ангиогенезом, таких как VEGFR, VEGF, ангиопоэтин и др. [17]. Ангиопоэтин стимулирует ангиогенез, VEGF и VEGFR влияют на пролиферацию, миграцию и проницаемость клеток.

Факторы прогрессирования эндометриоза

Матриксные металлопротеиназы (MMP), циклооксигеназа (ЦОГ), фактор некроза опухоли (TNF-α) и другие факторы вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование этого хронического заболевания [18]. MMP участвуют в адгезии эндометрия и ангиогенезе, TNF-α способствует ангиогенезу, а ЦОГ – имплантации гетеротопных клеток эндометрия [19, 20].

Лечение эндометриоза

Целью лечения эндометриоза является уменьшение хронической боли в животе и успешное достижение беременности у бесплодных женщин. При этом лечение проводится как медикаментозно, так и хирургически. Что касается консервативного лечения, оно включает широкий спектр терапевтических агентов, в том числе ингибиторы ЦОГ-2, блокаторы TNF-α, ингибиторы NF-kB, статины, иммуномодуляторы, ингибиторы ММП, метформин, антиангиогенные средства, антиоксиданты [21].

В настоящее время выявлены природные соединения, содержащиеся в продуктах питания и различных растениях, называемые фитохимическими веществами, применение которых будет полезно при эндометриозе.

Полифенолы

Проведено множество исследований, подчеркивающих важность диеты и ее влияния на профилактику и лечение широкого спектра заболеваний, что вызывает все больший интерес к изучению терапевтических пищевых полифенолов [22], в особенности содержащихся в растительных продуктах [23]. Доказано, что некоторые из них обладают противовоспалительным действием и могут снизить частоту хронических воспалительных патологий [24]. Одним из наиболее изученных полифенолов является ресвератрол.

Ресвератрол

Ресвератрол – природный фитоалексин (транс-3,5,40-тригидроксистильбен), синтезируемый растениями [25, 26]. Ресвератрол в большом количестве содержится в винограде, ягодах, орехах; в вине его концентрация достигает примерно 1.52 мг/л, а в кожуре винограда – 50–100 мкг/г [27].

Исследования показывают, что ресвератрол обладает широким спектром полезных свойств, включая противоопухолевые, противовоспалительные, антиоксидантные, антимикробные, антиатерогенные и антиангиогенные [26, 28].

Противовоспалительная активность ресвератрола проявляется в ингибировании синтеза простагландинов через подавление синтеза фермента ЦОГ, активированных иммунных клеток и провоспалительных цитокинов [29].

Доклинические исследования ресвератрола при эндометриозе

В исследовании, опубликованном в 2011 году, Bruner-Tran et al. [30] показали, что ресвератрол способен подавлять эндометриоидные поражения. Эффект ресвератрола проявлялся в снижении пролиферативного действия и повышении регуляции процесса апоптотической гибели клеток в очагах поражения. Явуза С. и соавт. [31] продемонстрировали, что ресвератрол значительно уменьшил объем эндометриоидных гетеротопий.

Лейпрорелин и ресвератрол

Другая экспериментальная модель эндометриоза была использована в проспективном исследовании Tekin et al. [32]. Авторы поставили цель сравнить биологическую активность ресвератрола у пациенток, страдающих эндометриозом, с эффектами лейпрорелина, и пришли к выводу, что ресвератрол сам по себе может быть эффективной альтернативой лейпролид ацетату при лечении эндометриоза. Amaya et al. отметил, что низкие концентрации ресвератрола обладают выраженной эстрогенной активностью, действуя как агонист эстрогена, а в высоких дозах – как антагонист эстрогена, отметив, что ресвератрол можно рассматривать как новый подход к лечению этого заболевания [33, 34].

Cenksoy et al. исследовали действие ресвератрола и лейпрорелина как антиангиогенных и противовоспалительнх средств при эндометриозе [29]. Средняя площадь и объем эндометриоидных гетеротопий уменьшились после лечения и ресвератролом, и ацетатом лейпролида. Сывороточные и перитонеальные уровни MCP-1 и VEGF достоверно снизились в обеих группах, а эффективность ресвератрола оказалась сопоставима с эффективностью лейпролида ацетата. Cenksoy et al. продолжили исследования и установили, что ресвератрол действует как синтетические эстрогены, связывая и активируя рецепторы эстрогена [35].

Клинические исследования ресвератрола

Ресвератрол и КОК

Гипотеза большинства клинических испытаний, связанных с приемом ресвератрола, заключалась в том, что комбинация оральных контрацептивов с естественным ингибитором ароматазы – ресвератролом – может оказывать потенциирующее действие при лечении эндометриоза. Ресвератрол может усиливать действие оральных контрацептивов в купировании симптомов, связанных с эндометриозом (таких как дисменорея). Механизм действия в этом случае заключается в снижении экспрессии ЦОГ-2 и ароматазы [36].

Подавление экспрессии ароматазы и ЦОГ-2 в эндометрии является необходимым условием для контроля хронической тазовой боли.

Поскольку избыток эстрогена при эндометриозе возникает в очагах поражения как следствие экспрессии фермента ароматазы p450, резистентность к прогестерону может развиться как следствие этой гиперэстрогенной среды. Следовательно, гиперэкспрессия ароматазы может сохраняться в эндометрии пациентов, принимающих оральные контрацептивы в течение первых месяцев лечения, а боль в области таза и кровотечение могут продолжаться, несмотря на лечение [37]. В этом отношении противовоспалительный эффект ресвератрола будет способствовать уменьшению боли, связанной с эндометриозом, и усилению терапевтического воздействия дроспиренона [38, 39].

Майя Х. и др. [40] обследовали пациентов с дисменореей, ассоциированной с эндометриозом, у которых не удалось добиться положительных результатов после приема орального контрацептива, содержащего дроспиренон + этинилэстрадиол. Они добавили 30 мг ресвератрола к стандартной гормональной терапии и пришли к выводу, что выраженность боли значительно снизилась после двух месяцев лечения. Другое исследование тех же авторов показало, что ингибирование ароматазы и ЦОГ-2 было выше

в группе пациентов с ресвератролом и КОК по сравнению с группой, принимающей только КОК [41].

Ресвератрол и индол-3-карбинол

Учитывая все представленные исследования, ресвератрол можно назвать многообещающим средством против эндометриоза. Было показано, что он подавляет экспрессию различных воспалительных биомаркеров (TNF-α, COX-2), активирует факторы транскрипции (NF-kB, PPAR-gamma) и индуцирует ферменты антиоксидантной системы (каталаза, супероксиддисмутаза) [42]. Таким образом, ресвератрол является перспективным природным терапевтическим агентом, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить наиболее эффективные дозы.

Для потенциации терапевтических эффектов растительных экстрактов, в клинической практике часто используют их комбинации. В частности, заслуживает внимания новая БАД Имастон (АО «Аквион»). В состав 1 таблетки препарата входят 60 мг ресвератрола и 200 мг индол-3-карбинола.

Индол-3-карбинол выделяют из экстракта растений семейства крестоцветных. Это соединение применяется в лечении и профилактике гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы. Индол-3-карбинол оказывает положительное воздействие на течение эндометриоза, подавляя внутриклеточную передачу сигналов пролиферативных факторов, ингибируя факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей, а ингибирование индол-3-карбинолом экспрессии генов, кодирующих антиапоптотические белки Bcl-2, PI3K и ген белка сурвивина, регулирует способность апоптотическую активность клеток [43, 44].

Применение индол-3-карбинола в комбинации с антиоксидантом при эндометриозе продемонстрировало купирование тазовых болей, уменьшение гетеротопических очагов аденомиоза и уменьшение их васкуляризации, снижение выраженности метроррагий, дисменореи, гиперполименореи, диспареунии и психоэмоциональных нарушений, улучшение иммунологических показателей с нормализацией процессов иммуносупрессии, снижение уровня провоспалительных цитокинов [45–47].

Вывод

В статье обобщены результаты доклинических и клинических исследований, подтверждающих положительный эффект ресвератрола при эндометриозе. Ресвератрол продемонстрировал свою эффективность как отдельно, так и в сочетании с другими классическими терапевтическими агентами, используемыми при лечении эндометриоза, таким как ацетат лейпролида. Также перспективно применение и изучение БАД «Имастон» при эндометриозе в составе нутритивной поддержки в комплексе с гормональной терапией с целью более эффективного купирования болевого синдрома или после проведенного оперативного лечения для снижения риска рецидивирования. В целом, роль ресвератрола в уменьшении объема эндометриоидных поражений и хронической боли в животе – доказанный факт. Однако требуются более глубокие знания механизмов действия ресвератрола, в частности его роли в уменьшении эндометриоидных поражений, поэтому дальнейшие исследования по этой теме имеют решающее значение.

References

1. *Baldi A., Campioni M., Signorile P.G. Endometriosis: Pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review) Oncol. Rep. 2008;19:843–846. doi: 10.3892/or.19.4.843.*
2. *Nisolle M., Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil. Steril. 1997;68:585–596. doi: 10.1016/S0015-0282(97)00191-X.*
3. *Farquar C. Endometriosis. BMJ. 2007;334:249–253. doi: 10.1136/bmj.39073.736829.BE*
4. *Fauconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum. Reprod. Update. 2005;11:595–606. doi: 10.1093/humupd/dmi029.*

5. *Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am. J. Obstet. Gynecol. 1927;14:422–469. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X.*
6. *Missmer S.A., Cramer D.W. The epidemiology of endometriosis. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2003;301:1–19. doi: 10.1016/S0889-8545(02)00050-5.*
7. *Lousee J.C., Van Langendonckt A., Defrere S., Gonzalez Ramos R., Colette S., Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. Front. Biosci. 2012;4:23–40. doi: 10.2741/e358.*
8. *Gazvani R., Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. Reproduction. 2002;123:217–226. doi: 10.1530/rep.0.1230217.*
9. *Larosa M., Facchini F., Leone M., Grande M., Monica B. Endometriosis: Aetiopathogenetic basis. Urologia. 2010;77:1–11. doi: 10.1177/039156031007701 7S01*
10. *Van Langendonckt A., Casanas-Roux F., Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertil. Steril. 2002;77:861–870. doi: 10.1016/S0015-0282(02)02959-X.*
11. *Attar E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis. Translational aspects. Hum. Reprod. Update. 2006;12:49–56. doi: 10.1093/humupd/dmi034.*
12. *Casoy M.H., Valente J., Filho J. Is aromatase expression in the endometrium the cause of endometriosis and its related infertility? Gynecol. Endocrinol. 2009;25:253–257.*
13. *Guo S.W. Nuclear factor-kappa B (NF-kappaB): An unsuspected major culprit in the pathogenesis of endometriosis that is still at large? Gynecol. Obstet. Invest. 2007;63:71–97. doi: 10.1159/000096047.*
14. *Asante A., Taylor R.N. Endometriosis: The role of neuroangiogenesis. Ann. Rev. Physiol. 2011;73:163–182. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142158.*
15. *Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature. 1997;386:671–674. doi: 10.1038/386671a0.*
16. *Hey-Cunningham A.J., Peters K.M., Zevallos H.B.V., Berbic M., Markham R., Fraser I. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis. Front. Biosci. Elite. 2013;5:1033–1056. doi: 10.2741/E682.*
17. *Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell. 1996;86:353–364. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80108-7.*
18. *Zheng W., Cao L., Zheng X., Yuanyuan M., Liang X. Anti-Angiogenic Alternative and Complementary Medicines for the Treatment of Endometriosis: A Review of Potential Molecular Mechanisms. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2018;4128984:1–28. doi: 10.1155/2018/4128984.*
19. *Yang H., Liu J., Fan Y. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: A meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016;205:174–188. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.015.*
20. *Abutorabi R., Baradaran A., Mostafavi F.S., Zarrin Y., Mardanian F. Evaluation of tumor necrosis factor alpha polymorphism frequencies in endometriosis. Int. J. Fertil. Steril. 2015;9:329–337.*
21. *Soares S.R., Martinez-Varea A., Hidalgo-Mora J.J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: A systematic review. Fertil. Steril. 2012;98:529–555. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120.*
22. *Howes M.J., Simmonds M.S. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2014;17:558–566. doi: 10.1097/MCO.0000000000000115.*
23. *Manach C., Williamson G., Morand C., Scalbert A., Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. Am. J. Clin. Nutr. 2005;81:230S–242S. doi: 10.1093/ajcn/81.1.230S.*
24. *Yoon J.H., Baek S.J. Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties. Yonsei Med. J. 2005;46:585–596. doi: 10.3349/ymj.2005.46.5.585.*
25. *Rauf A., Imran M., Butt M.S., Nadeem M., Peters D.G., Mubarak M.S. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2018;58:1428–1447. doi: 10.1080/10408398.2016.1263597.*
26. *Nakata R., Takahashi S., Inoue H. Recent advances in the study on resveratrol. Biol. Pharm. Bull. 2012;35:273–279. doi: 10.1248/bpb.35.273.*
27. *Soleas G.J., Diamandis E.P., Goldberg D.M. Wine as a biological fluid: History, production, and role in disease prevention. J. Clin. Lab. Anal. 1997;11:287–313. doi: 10.1002/(SICI)1098-2825(1997)11:5<287::AID-JCLA6>3.0.CO;2-4.*
28. *Bhardwaj A., Sethi G., Vadhan-Raj S. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through downregulation of STAT3 and nuclear factor-kappaB regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells. Blood. 2007;109:2293–2302. doi: 10.1182/blood-2006-02-003988.*
29. *Cenksoy P.O., Oktem M., Erdem O., Karakaya C., Cenksoy C., Erdem A., Guner H., Karabacak O. A potential novel treatment strategy: Inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. Gynecol. Endocrinol. 2015;31:219–224. doi: 10.3109/09513590.2014.976197.*

30. *Bruner-Tran K.L., Osteen K.G., Taylor H.S., Sokalska A., Haines K., Duleba A.J. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. Biol. Reprod. 2011;84:106–112. doi: 10.1095/biolreprod.110.086744.*
31. *Yavuz S., Aydin N.E., Celik O., Yilmaz E., Ozerol E., Tanbek K. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. J. Cancer Res. Therapeut. 2014;10:324–329. doi: 10.4103/0973-1482.136619.*
32. *Tekin B.Y., Guven S., Kirbas A., Kalkan Y., Tumkaya L., Guvendag Guven E.S. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015;184:1–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.041.*
33. *Amaya S.C., Savaris R.F., Filipovic C.J., Wise J.D., Hestermann E., Young S.L., Lessey B.A. Resveratrol and Endometrium. A Closer Look at an Active Ingredient of Red Wine Using In Vivo and In Vitro Models. Reprod. Sci. 2014;21:1362–1369. doi: 10.1177/1933719114525271.*
34. *Casper R.F., Quesne M., Rogers I.M., Shirota T., Jolivet A., Milgrom E., Savouret J.F. Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: Implications for prevention of dioxin toxicity. Mol. Pharmacol. 1999;56:784–790.*
35. *Henry L.A., Witt D.M. Resveratrol: Phytoestrogen effects on reproductive physiology and behavior in female rats. Hormones Behav. 2002;41:220–228. doi: 10.1006/hbeh.2001.1754.*
36. *Ciolino H.P., Yeh G.C. Inhibition of aryl hydrocarbon-induced cytochrome P-450 1A1 enzyme activity and CYP1A1 expression by resveratrol. Mol. Pharmacol. 1999;56:760–767.*
37. *Kitawaki J., Kado N., Ishihara H., Koshiba H., Kitaoka Y., Honjo H. Endometriosis: The pathophysiology as estrogen-dependent diseases. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2002;83:149–155. doi: 10.1016/S0960-0760(02)00260-1.*
38. *Maia H., Jr., Casoy J., Correia T. Activation of NF-KappaB and Cox-2 expression is associated with breakthrough bleeding in patients using oral contraceptives in extended regimens. Gynecol. Endocrinol. 2010;26:265–269. doi: 10.3109/09513590903247832.*
39. *Edwards P.A., Lan S.F., Tanaka R.D., Fogelman A.M. Mevalonolactone inhibits the rate of synthesis and enhances the rate of degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in rat hepatocytes. J. Biol. Chem. 1983;258:7272–7275.*
40. *Maia H., Jr., Haddad C., Pinheiro N., Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. Int. J. Women's Health. 2012;4:543–549. doi: 10.2147/IJWH.S36825.*
41. *Maia H Jr, Haddad C, Casoy J. Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa B inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. Int J Womens Health. 2013;6:35-39. doi:10.2147/IJWH.S55210*
42. *Harikumar K.B., Aggarwal B.B. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. Cell Cycle. 2008;7:1020–1035. doi: 10.4161/cc.7.8.5740.*
43. *Brew C.T., Aronchik I., Hsu J.C. et al. Indole-3-carbinol activates the ATM signaling pathway independent of DNA damage to stabilize p53 and induce G1 arrest of human mammary epithelial cells. Int J Cancer 2006;118(4):857—868.*
44. *Rahman K.W., Sarkar F.H. Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-(kappa)B contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells. Cancer Res. 2005;65:364—371.*
45. *Карахалис Л.Ю. и соавт. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. № 5.*
46. *Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом // Медико-социальные проблемы семьи. 2003. Т. 18. № 1.*
47. *Карахалис Л.Ю. Обоснование выбора препаратов при аденомиозе для восстановления репродуктивного потенциала // Женский врач. 2010. № 10.*