

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Патогенетическое обоснование применения колекальциферола в комбинированной терапии наружного генитального эндометриоза

М.И. Ярмолинская^{1,2}, А.С. Денисова¹

Адрес для переписки: Мария Игоревна Ярмолинская, m.yarmolinskaya@gmail.com

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Денисова А.С. Патогенетическое обоснование применения колекальциферола в комбинированной терапии наружного генитального эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-24-29

Широкая распространенность генитального эндометриоза среди пациенток репродуктивного возраста, значимое негативное влияние заболевания на качество жизни и фертильность диктуют необходимость поиска новых эффективных методов лечения. Изучение роли витамина D в патогенезе и терапии различных заболеваний в последнее время получило большую актуальность.

Витамин D представляет собой стероидный гормон, способный оказывать ряд неклассических эффектов, среди которых противовоспалительное, антипролиферативное, антиангиогенное, иммуномодулирующее и антидепрессивное действие. Данные эффекты витамина D позволяют рассматривать возможность его применения в лечении наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Настоящая работа представляет собой литературный обзор из базы PubMed, а также краткое отражение собственных исследований, посвященных роли витамина D в патогенезе развития НГЭ и возможности его применения в качестве терапии заболевания.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, 25(OH)D, колекальциферол, витамин D

В настоящее время наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) характеризуют как мультифакториальное заболевание с хроническим, рецидивирующим, прогрессирующим и иммунокомпетентным характером течения [1]. Современный подход к лечению больных НГЭ состоит в комбинации хирургического метода и гормонотерапии. Несмотря на наличие инновационных способов оперативного лечения эндометриоза и развитие методов медикаментозной терапии, число тяжелых форм заболевания и количество рецидивов не уменьшаются [2]. Болевой синдром, характерный для генитального эн-

дометриоза, оказывает крайне негативное влияние на общее состояние и качество жизни пациенток с НГЭ. Имеющиеся научные представления полностью не раскрывают патогенез заболевания, а современные методы медикаментозной терапии являются недостаточно эффективными у части больных, что требует разработки новых патогенетически обоснованных методов терапии генитального эндометриоза для длительного, эффективного и безопасного лечения [3]. Витамин D – стероидный гормон с многообразием эффектов, в том числе с противовоспалительным, антипролиферативным, антиангиогенным, иммуно-

модулирующим и антидепрессивным действием [4, 5]. На сегодняшний день дефицит витамина D принял характер пандемии, особенно подвержены развитию дефицита витамина D люди, проживающие севернее 35-й параллели (в Северном полушарии), что обусловлено недостаточным уровнем инсоляции большую часть года.

В настоящее время опубликованы убедительные данные о влиянии витамина D на течение беременности, а также на гинекологические заболевания. На данный момент исследователи считают, что существует обратная корреляция между уровнем 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) и риском развития преэклампсии, привычного выкидыша, бесплодия, синдрома поликистозных яичников, миомы матки, генитального эндометриоза [6–8].

В течение длительного периода времени мы проводили исследования, посвященные изучению роли витамина D в патогенезе НГЭ, – оценивали эффективность применения колекальциферола на основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс, проводили анализ полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*) у пациенток с генитальным эндометриозом и в популяции, изучали экспрессию рецепторов витамина D (*VDR*) в эутопическом и эктопическом эндометрии в зависимости от фазы менструального цикла и по сравнению с контрольной группой, а также разработали способ лечения генитального эндометриоза и оценили эффективность его применения в составе комбинированной терапии НГЭ [3, 4, 9–17]. В данной работе мы хотим отразить основные результаты проведенных нами исследований, а также представить информацию, опубликованную другими авторами.

Фундаментальной базой для оценки эффективности новых направлений медикаментозной терапии являются экспериментальные исследования. Известно несколько работ на моделях экспериментально индуцированного эндометриоза у животных, продемонстрировавших эффективность применения различных лекарственных форм колекальциферола и его аналога – селективного агониста рецепторов витамина D элокальцитола. Так, в модели на мышах M. Mariani и соавт. [18] показали, что селективный агонист *VDR* – элокальцитол – способен уменьшить общий вес эндометриодных гетеротопий до 70%. В свою очередь M.A. Abbas и соавт. в модели экспериментального эндометриоза на крысах продемонстрировали уменьшение площади эндометриодных имплантатов на 48,8%. При этом гистологическое исследование эндометриодных гетеротопий крыс, получавших витамин D, показало развитие в стромальном компоненте имплантатов фиброза и апоптоза [19]. В 2014 г. В. Yildirim и соавт. [20] показали, что 1,25-дигидроксивитамин D при внутримышечном пути введения в экспериментальной модели эндометриоза на крысах уменьшает средний объем имплантатов по сравнению с контрольной группой, а также способствует снижению уровня васкулоэндотелиального фактора роста и матриксной металлопротеиназы 9. Исследование на экспериментальной модели эндо-

метриоза на крысах, проведенное в Турции в 2016 г., продемонстрировало снижение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) в перитонеальной жидкости после применения 1,25-дигидроксивитамина D [21].

В одной из наших работ проводилась оценка эффективности применения колекальциферола на крысах. Эксперимент был выполнен в несколько этапов. Первым этапом самкам крыс линии Wistar была проведена хирургическая индукция эндометриоза, после чего вторым этапом через две недели проводилась диагностическая лапароскопия. Далее все крысы случайным образом были разделены на четыре группы. Первая группа (A), в которую вошли восемь животных, получала колекальциферол ежедневно перорально в течение трех недель в дозе 2500 МЕ/кг; вторая группа (B), в которую было включено шесть особей, получала колекальциферол ежедневно перорально в течение трех недель в дозе 5000 МЕ/кг; третья группа (C – контрольная), состоявшая из 13 крыс, лечения не получала; четвертая (D – группа сравнения, n = 12) получала терапию диеногестом в дозе 1 мг/кг ежедневно перорально в течение трех недель. Применение колекальциферола способствовало достоверному регрессу, в некоторых случаях – полной резорбции эндометриодных очагов. Важно отметить, что наблюдался прямой дозозависимый эффект (полная резорбция эндометриодных гетеротопий определялась от 12,5 до 54,55% случаев в зависимости от применяемой дозы препарата) [10]. В современной литературе представлены всего несколько работ, посвященных исследованию связи полиморфных вариантов гена *VDR* с риском развития НГЭ [11]. Группа исследователей в одной из работ показала, что полиморфные варианты гена *VDR* не играют важной роли в патогенезе эндометриоза и/или бесплодия у исследованных бразильских женщин [22], в другом исследовании было продемонстрировано, что полиморфный вариант *FokI* гена *VDR* не связан с бесплодием, вызванным эндометриозом, в популяции бразильских женщин [23]. Еще одно исследование, проведенное в 2015 г. в Польше, показало, что наличие гаплотипа A-T *BsmI/FokI* гена *VDR* было значительным фактором риска для бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [24].

Мы также проводили исследование ассоциации полиморфизма гена рецептора витамина D с риском развития НГЭ. Исследование выполнялось методом полимеразной цепной реакции – полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР – ПДРФ). У 211 женщин были исследованы частоты аллельных вариантов гена *VDR*, из них 129 больных генитальным эндометриозом первой – четвертой степени распространенности по пересмотренной классификации r-ASRM и 82 женщины контрольной группы, представленной популяционной выборкой. Было выявлено, что частота аллеля G полиморфного варианта rs1544410 (*BsmI*) гена *VDR* достоверно выше в группе пациенток с НГЭ по сравнению с популяционной выборкой (p = 0,048). Установлено наличие достоверных различий для генотипа G/G полиморфного варианта rs1544410 (*BsmI*) гена *VDR* у больных

НГЭ относительно группы контроля ($p < 0,05$), согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития НГЭ в 1,9 раза выше при наличии данного генотипа ($OR = 1,93$; $CI = 1,082-3,450$). Сочетание генотипов A/A + G/A, напротив, достоверно чаще встречается в популяции ($p = 0,025$) по сравнению с больными генитальным эндометриозом [13].

Согласно литературным данным, аллель A данного полиморфного варианта связан с повышенной экспрессией гена VDR и способствует повышению сывороточного уровня кальцитриола по сравнению с вариантом G [25]. Среди пациенток с НГЭ, напротив, преобладает вариант G, что, вероятно, связано с пониженной экспрессией гена и сниженным сывороточным уровнем кальцитриола. Полученные данные могут иметь принципиальное значение при выборе необходимой дозы препарата для данной когорты пациенток.

Результаты изучения экспрессии VDR в современной литературе представлены всего в нескольких исследованиях и носят противоречивый характер [26–28]. Результаты проведенного нами иммуногистохимического исследования продемонстрировали экспрессию VDR как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии больных генитальным эндометриозом. Также мы обнаружили отсутствие циклических изменений уровня экспрессии рецепторов витамина D в эутопическом эндометрии пациенток с НГЭ по сравнению с контрольной группой, что может быть одной из причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия [14].

Ряд исследований посвящен изучению связи низкого уровня витамина D с частотой и тяжестью течения эндометриоза [29–32]. Имеющиеся в настоящее время данные относительно влияния колекальциферола на болевой синдром носят противоречивый характер. Так, при проведении двойного слепого клинического исследования F. Almassinokiani и соавт. не обнаружили существенных различий в уменьшении выраженности хронической тазовой боли и дисменореи после лечения колекальциферолом или плацебо [33]. A. Lasco и соавт. в своем исследовании, напротив, установили, что колекальциферол при однократном приеме в дозе 300 000 МЕ за пять дней до предполагаемой менструации по сравнению с плацебо у женщин с дисменореей, ассоциированной с эндометриозом, статистически значимо уменьшает выраженность болевого синдрома [34]. Одним из возможных объяснений снижения интенсивности болевого синдрома может быть способность кальцитриола подавлять циклооксигеназу-2 и влиять на синтез простагландинов в эндометрии, инактивируя их вследствие усиления регуляции 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы [35].

Подтвердив эффективность применения колекальциферола в экспериментальной модели на животных, а также получив данные генетического и иммуногистохимического исследований, отражающих значимую роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза, нами был разработан способ лечения данного забо-

левания с применением в дополнение к стандартным схемам терапии колекальциферола [12].

Оценка клинической эффективности применения колекальциферола была выполнена у 440 женщин репродуктивного возраста с диагнозом НГЭ, установленным во время проведения операционной лапароскопии и подтвержденным морфологически [15]. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром был критерием включения в исследование. В контрольную группу вошли 30 женщин без гинекологической патологии с овуляторным менструальным циклом, подтвержденным уровнем прогестерона в сыворотке крови в секреторную фазу менструального цикла и наличием желтого тела при проведении ультразвукового исследования органов малого таза.

Всем пациенткам проводилось определение уровня 25(OH)D в периферической крови, у 49 женщин из основной группы было выполнено определение уровня 25(OH)D в перитонеальной жидкости. Уровень 25(OH)D в периферической крови больных эндометриозом был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. У пациенток с НГЭ третьей – четвертой степени распространенности генитального эндометриоза отмечены более низкие уровни 25(OH)D в крови по сравнению с первой – второй степенью заболевания, однако различия не были статистически значимыми. Также были выявлены зависимости между уровнем 25(OH)D в периферической крови и перитонеальной жидкости ($p < 0,001$) и уровнем 25(OH)D в перитонеальной жидкости и степенью распространенности заболевания ($p = 0,004$).

Метаанализ, опубликованный в 2020 г., оценивающий статус витамина D у больных эндометриозом, также показал, что пациентки с НГЭ имели более низкие уровни витамина D по сравнению с контрольной группой, при этом наблюдалась отрицательная связь между уровнями витамина D и тяжестью эндометриоза. Однако представленные исследования были сосредоточены на статусе витамина D, а не на эффективности его применения [36].

В зависимости от состава проводимой медикаментозной терапии 440 пациенток с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 240 больных, 217 из них принимали колекальциферол в дополнение к стандартным схемам гормонотерапии: 104 пациентки в комбинации с аГнРГ 3,75 мг один раз в 28 дней внутримышечно в течение шести месяцев, 113 женщин в комбинации с диногестом 2 мг в течение шести месяцев. 23 пациентки получали колекальциферол в качестве монотерапии, поскольку имели противопоказания к стандартной гормонотерапии либо отказались от ее применения. Вторую подгруппу составили 200 больных, получавших стандартную гормонотерапию: 103 женщины получали аГнРГ 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней в течение шести месяцев и 97 больных – монотерапию диногестом 2 мг в течение шести месяцев.

Суточная доза колекальциферола, используемого у пациенток первой подгруппы, подбиралась индивидуально, с учетом исходного уровня 25(ОН)D в крови и средних значений изменения его концентрации в крови на основании потребления в день согласно алгоритму GrassrootsHealth (общественная организация пропаганды здоровья – A Public Health Promotion Organization, <http://www.grassrootshealth.net>) (таблица).

При назначении препарата предпочтение отдавалось наиболее высоким допустимым дозам. Рекомендуемый уровень 25(ОН)D для достижения ожидаемого эффекта составил 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л), что регламентировано последними клиническими рекомендациями по лечению дефицита витамина D у взрослых [37]. Назначенную суточную дозу препарата пациентки принимали однократно либо дробно. Через три месяца после начала лечения проводился контроль биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин) и уровня 25(ОН)D с целью коррекции суточной дозы препарата при необходимости. До начала терапии и через шесть месяцев ее применения проводилась оценка болевого синдрома с помощью визуальной-аналоговой шкалы боли Мак-Гилла (ВАШ) и психоэмоционального фона с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, разработанной A.S. Zigmond и R.P. Snaith.

На основании оценки динамики болевого синдрома по ВАШ более выраженное его уменьшение было отмечено в группе пациенток, получающих комбинированную терапию с колекальциферолом. При терапии только аГнРГ 3,75 мг болевого синдрома отсутствовал у 77,7% пациенток, в случае комбинированного применения аГнРГ 3,75 мг с колекальциферолом – в 92,3%. При монотерапии диеногестом 2 мг болевого синдрома отсутствовал в 74,2% случаев по сравнению с группой, получавшей сочетанную терапию диеногестом 2 мг с колекальциферолом, – 90,3%. В группе пациенток, которым после оперативного лечения была назначена монотерапия колекальциферолом, болевого синдрома отсутствовал у 69,6% женщин.

Известно, что у пациенток с эндометриозом часто наблюдаются нарушения психоэмоционального фона, вплоть до депрессивных расстройств, в пер-

вую очередь обусловленные наличием болевого синдрома. На основании оценки психоэмоционального фона симптомы тревоги и депрессии были зарегистрированы у 262 (59,6%) женщин, из них 52 пациентки принимали в качестве терапии НГЭ сочетание аГнРГ с колекальциферолом, 77 женщин – сочетание диеногеста 2 мг с колекальциферолом, шесть больных – монотерапию колекальциферолом. Подгруппу сравнения составили 61 и 66 женщин, получавших аГнРГ 3,75 мг один раз в 28 дней и диеногест 2 мг соответственно. Отсутствие симптомов тревоги и депрессии отмечалось у большинства пациенток, принимавших витамин D: при сочетании применения колекальциферола с аГнРГ 3,75 мг – у 67,3% больных, при совместном применении колекальциферола с диеногестом 2 мг – у 80,5% больных; по сравнению с группой, получавшей только аГнРГ 3,75 мг, – 42,7% и группой, получавшей монотерапию диеногестом 2 мг, – 72,2%. В группе больных, которые после оперативного лечения применяли монотерапию колекальциферолом, отсутствие симптомов тревоги и депрессии наблюдалось у 66,7%.

Переносимость колекальциферола была оценена как хорошая, лишь у одной из пациенток была выявлена аллергическая реакция на колекальциферол, проявляющаяся крапивницей, в связи с чем препарат был отменен.

Результаты нашей работы показали, что пациентки, получавшие аГнРГ 3,75 мг или диеногест 2 мг в сочетании с колекальциферолом, отмечали более выраженное уменьшение болевого синдрома и стабилизацию психоэмоционального фона по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией.


При проведении анализа таких показателей, как отсутствие рецидива заболевания и улучшение качества жизни, наиболее эффективным оказалось комбинированное лечение аГнРГ или диеногестом 2 мг с колекальциферолом. У пациенток, имеющих противопоказания к стандартной гормономодулирующей терапии и получавших монотерапию колекальциферолом, не было зарегистрировано случаев рецидива заболевания и отмечалось улучшение общего самочувствия и качества жизни.

Средние значения изменения концентрации 25(ОН)D в крови на основании потребления в день согласно алгоритму GrassrootsHealth

Ожидаемый уровень (нг/мл)		20	30	40	50	60
		Рекомендуемая суточная доза колекальциферола (МЕ)				
Имеющийся уровень (нг/мл)	10	2000	4000	6000	10 000	10 000
	15	1000	3000	6000	9000	10 000
	20		2000	5000	8000	10 000
	25		1000	4000	7000	10 000
	30			3000	6000	10 000
	35			1000	5000	9000
	40				3000	9000

Заключение

Таким образом, применение колекальциферола у пациенток с НГЭ является перспективным направлением, повышающим эффективность лечения генитального эндометриоза как в качестве монотерапии, так и в дополнение к стандартным схемам лечения. Коррекция уровня витамина D имеет значение не только в лечении НГЭ, но и на этапе прегравидарной подготовки и в профилактике таких осложнений беременности, как гестационный сахарный диабет, преэклампсия, преждевременные роды. Обоснованное оценкой уровня 25(ОН)D включение колекальциферола в комбинированную терапию НГЭ может в том числе служить профилактикой снижения

минеральной плотности костной ткани на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста с учетом индивидуальных факторов риска у пациенток с эндометриозом. Принимая во внимание хорошую переносимость, эффективность, сравнительно низкую стоимость, возможность длительного применения препарата и назначение его в качестве противорецидивного метода терапии, в том числе на этапе планирования беременности у больных НГЭ, колекальциферол может быть использован в качестве перспективной патогенетически обоснованной таргетной терапии НГЭ. 

*Статья подготовлена в рамках темы
ФНИ № 1021062812154-3-3.2.2.*

Литература

1. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ...докт. мед. наук. 2009.
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017.
3. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей / авт. коллектив: М.И. Ярмолинская, Е.И. Абашова, Е.В. Мишарина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021.
4. Андреева А.Т., Беляева Е.Н., Беляева О.Д. и др. Витамин D и здоровье женщины. Под ред. И.Е. Зазерской. СПб.: Эко-Вектор. 2021.
5. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (18): 6573.
6. Shand A.W., Nassar N., Von Dadelszen P., et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia. *BJOG.* 2010; 117 (13) 1593–1598.
7. Skowronska P., Pastuszek E., Kuczynski W., et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a systematic review. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016; 23 (4): 671–676.
8. Zhang C., Qiu C., Hu F.B., et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLOS One.* 2008; 3 (11): e3753.
9. Денисова А.С., Ярмолинская М.И. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (6): 81–88.
10. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Андреева Н.Ю. Эффективность применения витамина D₃ (колекальциферола) в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19 (3): 37–42.
11. Денисова А.С., Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И. Полиморфизм гена рецептора витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред. А.Б. Масленникова. Новосибирск: Академиздат, 2019.
12. Патент 2711658, Российская Федерация, МПК А61К8/67, А61К31/593, А61Р15/00. Способ лечения наружного генитального эндометриоза: № 20191113822; заявка 16.04.2019; опубл. 20.01.2020 Бюл. № 2 / М.И. Ярмолинская, А.С. Денисова.
13. Денисова А.С., Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И. и др. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) у женщин с наружным генитальным эндометриозом, сахарным диабетом 1-го типа и в популяции. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021; 70 (4): 25–33.
14. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Толибова Г.Х. и др. Анализ экспрессии рецепторов витамина D у больных наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2021; 3: 117–123.
15. Денисова А.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н. Статус 25(ОН)D у больных наружным генитальным эндометриозом и клиническая эффективность применения колекальциферола в терапии заболевания. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021; 70 (4): 125–133.
16. Yarmolinskaya M., Denisova A., Tkachenko N., et al. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37 (1): 40–43.
17. Ярмолинская М.И. и др. Гормональные исследования и их интерпретация в практике врача акушера-гинеколога: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
18. Mariani M., Vigano P., Gentilini D., et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (7): 2010–2019.
19. Abbas M.A., Taha M.O., Disi A.M., Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D₃ in a rat model of endometriosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 715 (1–3): 72–75.

20. Yildirim B., Guler T., Akbulut M., et al. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad. Med.* 2014; 126 (1): 104–110.
21. Akyol A., Şimşek M., İlhan R., et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55 (6): 835–839.
22. Vilarino F.A.L., Bianco B., Lerner T.G., et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Hum. Immunol.* 2011; 72 (4): 359–363.
23. Vilarino F.A.L., Bianco B., Christofolini D.M., et al. Analysis of VDR gene polymorphism Fok1 in infertile women with endometriosis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011; 33 (2): 65–69.
24. Szczepańska M., Mostowska A., Wirstlein P., et al. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (5): 7109–7115.
25. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е., Дударова А.Х. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2017; 2: 51–57.
26. Zelenko Z., Aghajanova L., Irwin J.C., Giudice L.C. Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2012; 19 (2): 152–162.
27. Bergada L., Pallares J., Arcidiacono M.V., et al. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Lab. Invest.* 2014; 94 (6): 608–622.
28. Agic A., Xu H., Altgassen C., et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1-alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod. Sci.* 2007; 14 (5): 486–497.
29. Harris H.R., Chavarro J.E., Malspeis S., et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (5): 420–430.
30. Ciavattini A., Serri M., Delli Carpini G., et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33 (2): 164–167.
31. Miyashita M., Koga K., Izumi G., et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ on endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (6): 2371–2379.
32. Delbandi A.A., Mahmoudi M., Shervin A., Zarnani A.H. 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75 (4): 461–473.
33. Almassinokiani F., Khodaverdi S., Soleymani-dodaran M., et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 4960–4966.
34. Lasco A., Catalano A., Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (4): 366–367.
35. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17 (3): 327–346.
36. Qiu Y., Yuan S., Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 302 (1): 141–152.
37. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е. и др. Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации. 2021.

Pathogenetic justification for the use of colecalciferol in the combination therapy of genital endometriosis

M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, A.S. Denisova¹

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg

² Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

Contact person: Maria I. Yarmolinskaya, m.yarmolinskaya@gmail.com

The high prevalence of genital endometriosis among patients of reproductive age and the significant negative impact of the disease on quality of life and fertility necessitate the search for new effective therapies. The study of the role of vitamin D in the pathogenesis and therapy of various diseases has recently become widespread. Vitamin D is considered to be a steroid hormone that can have a number of non-classical effects, including anti-inflammatory, antiproliferative, anti-angiogenic, immunomodulatory and antidepressant actions. These effects of vitamin D allow us to consider the possibility of its use in the treatment of genital endometriosis. This paper is a literature review from the PubMed database, as well as a brief reflection of our own research on the role of vitamin D in the pathogenesis of genital endometriosis and the possibility of its use as a therapy for the disease.

Key words: genital endometriosis, 25(OH)D, colecalciferol, vitamin D