

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/135 (2024.01); A61K 31/33 (2024.01); A61P 15/08 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2022132893, 13.12.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.12.2022Дата регистрации:
06.05.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.12.2022

(45) Опубликовано: 06.05.2024 Бюл. № 13

Адрес для переписки:

302038, г. Орёл, ул. Раздольная, 37б, кв. 162,
Винокуров Андрей Юрьевич

(72) Автор(ы):

Абрамов Кирилл Андреевич (RU),
Винокуров Андрей Юрьевич (RU),
Виривская Елена Владимировна (RU),
Дунаев Андрей Валерьевич (RU),
Бахтияров Камиль Рафаэльевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Абрамов Кирилл Андреевич (RU),
Винокуров Андрей Юрьевич (RU),
Виривская Елена Владимировна (RU),
Дунаев Андрей Валерьевич (RU),
Бахтияров Камиль Рафаэльевич (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 9707239 B2, 18.07.2017. WO
2020065048 A1, 02.04.2020. CN 105031714 A,
11.11.2015. AL-SABBAGH M et al. NADPH
Oxidase-Derived Reactive Oxygen Species
Mediate Decidualization of Human Endometrial
Stromal Cells in Response to Cyclic AMP
Signaling. Endocrinology, 2011, vol.152, iss.2,
p.730-740. ALTENHOFER SEBASTIAN et al.
Evolution of NADPH (см. прод.)

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к применению ингибиторов НАДФ-оксидаз. Применение ингибиторов НАДФ-оксидаз в качестве лекарственного средства для нормализации метаболизма клеток репродуктивной системы женщин при лечении

эндометриоза. Использование изобретения обеспечивает повышение эффективности терапии и снижение вероятности рецидивов за счет нормализации метаболизма патологических клеток, участвующих в развитии эндометриоза. 7 ил., 2 пр.

(56) (продолжение):

Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(5): 406-427.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 31/135 (2024.01); A61K 31/33 (2024.01); A61P 15/08 (2024.01)

(21)(22) Application: **2022132893, 13.12.2022**

(24) Effective date for property rights:
13.12.2022

Registration date:
06.05.2024

Priority:
(22) Date of filing: **13.12.2022**

(45) Date of publication: **06.05.2024** Bull. № 13

Mail address:
**302038, g. Orel, ul. Razdolnaya, 37b, kv. 162,
Vinokurov Andrej Yurevich**

(72) Inventor(s):
**Abramov Kirill Andreevich (RU),
Vinokurov Andrej Yurevich (RU),
Virivskaya Elena Vladimirovna (RU),
Dunaev Andrej Valerevich (RU),
Bakhtiyarov Kamil Rafaelevich (RU)**

(73) Proprietor(s):
**Abramov Kirill Andreevich (RU),
Vinokurov Andrej Yurevich (RU),
Virivskaya Elena Vladimirovna (RU),
Dunaev Andrej Valerevich (RU),
Bakhtiyarov Kamil Rafaelevich (RU)**

(54) **DRUG FOR TREATING ENDOMETRIOSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to use of NADP-oxidase inhibitors. Application of NADP-oxidase inhibitors as medicinal agent for normalization of female reproductive system cell metabolism in treatment of endometriosis.

EFFECT: use of the invention provides higher therapeutic effectiveness and reduced probability of recurrences due to normalization of metabolism of pathological cells involved in the development of endometriosis.

1 cl, 7 dwg, 2 ex

RU 2 818 816 C1

RU 2 818 816 C1

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно, к акушерству и гинекологии и может быть использовано при лечении эндометриоза.

Эндометриоз - гинекологическое воспалительное заболевание, характеризующееся разрастанием ткани эндометрия вне полости матки (World Health Organization (WHO).

5 International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018).

Формирование такого патологического процесса зависит от концентрации эстрогена в крови, поэтому он встречается, в основном, у женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз поражает примерно 10% женщин и девочек во всем мире, что составляет 176 миллионов человек (Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med 2020; 382:1244-56). Разнообразие симптомов и неосведомленность пациентов усложняет диагностику данного заболевания (Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am J Obstet Gynecol 2019(4):354-64).

На сегодняшний день отсутствует единое представление о патогенезе эндометриоза. Наибольшее распространение и признание среди ученых получили имплантационная теория, теория целомической метаплазии, теория наследственного эндометриоза, обусловленного особенностями генотипа больного, теория изменения клеточного иммунитета, а также теория анатомических аномалий (Baldi A., Campioni M., Signorile PG Endometriosis: Pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (Review)/Oncology Reports, 2008, 19, 843-846). Ни одна из представленных теорий не может объяснить ни всего многообразия проявлений эндометриоза, ни причин, по которым у одних женщин патология возникает, а у других - нет. Вероятно, условием появления и развития заболевания является сочетание совокупности факторов, к которым можно отнести:

- высокую способность клеток эндометрия к адгезии, что обусловлено, в частности, более высоким содержанием белков катгеринов и интегринов в клетках эндометрия больных эндометриозом (Nguyen HPT, Xiao L, Deane JA, Tan KS, Cousins FL, Masuda H, Sprung CN, Rosamilia A, Gargett CE. N-cadherin identifies human endometrial epithelial progenitor cells by in vitro stem cell assays. Hum Reprod. 2017 Nov 1;32(11):2254-2268. doi: 10.1093/humrep/dex289. PMID: 29040564; Garcia-Solares, J.; Dolmans, M.-M.; Squifflet, J.-L.; Donnez, J.; Donnez, O. Invasion of human deep nodular endometriotic lesions is associated with collective cell migration and nerve development. Fertil. Steril. 2018, 110,1318-1327; Matsuzaki, S.; Darcha, C; Maleysson, E.; Canis, M; Mage, G. Impaired down-regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 3437-3445);

- повышенную способность клеток эндометрия к инвазии, что связано с более высокой активностью матриксных металлопротеиназ, плазмина, подавлением экспрессии гена тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМР-1) (Адамян Л.В., Манукян Л.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н., Зайратьянц В.О. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020;26(2):95-103);

- активный ангиогенез, обеспечивающий развитие новой сосудистой системы в области новообразования за счет совместного влияния факторов роста - потенциального ангиогенного VEGF и трансформирующего TGF- β (Liu, S., Xin, X., Hua, T., Shi, R., Chi, S., Jin, Z., & Wang, H. (2016). Efficacy of anti-VEGF/VEGFR agents on animal models of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS One, 11(11), e0166658);

- снижение функционирования естественных механизмов защиты, которые препятствуют адгезии и пролиферации клеток (Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. Fertility and Sterility. 2016;106(5): 1011-1017. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075); нарушения в

выработке и превращении половых гормонов с изменением соотношения прогестерона и эстрадиола (Marquardt, R.M., Kim, T.H., Shin, J.H., & Jeong, J. W. (2019). Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3822);

5 - увеличенное образование активных форм кислорода (АФК) (Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D Oxidative stress and endometriosis / *Human Reproduction* Vol. 20, No. 7 pp. 2014-2020, 2005).

Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов, в современной стратегии консервативного лечения эндометриоза выделяют две линии
10 препаратов. Первая включает эстроген-гестагенные препараты и прогестины. Кроме того, для снижения болевого синдрома назначают нестероидные противовоспалительные препараты и другие анальгетики. Вторая линия включает агонисты гонадотропинрилизинг-гормона, левоноргестрел, депо прогестин, опиоидные
15 анальгетики, неоральные комбинированные гормональные контрацептивы (Радецкая Л.Е., Дейкало Н.С. Эндометриоз: современные принципы диагностики и лечения (обзор литературы). Часть 1. Терапия / *Вестник Витебского государственного медицинского университета*, 2019, Т. 18, №6, с. 16-22). Важно отметить, что зачастую лечение является симптоматическим и характеризуется возвращением симптомов после прекращения приема препаратов. В случае отрицательной динамики развития эндометриоза
20 назначается хирургическое вмешательство. Однако при этом стоит отметить высокую частоту рецидивов. Так, в случае эндометриоза яичников этот показатель может достигать 21-26% через 2 года и 50% - через 5 лет после оперативного вмешательства (Абитова М.З., Оразов М.Р., Хамошина М.Б. и др. Эндометриоз яичников - прогнозирование рецидивов: современная парадигма / *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*, 2020, Т. 8, №3; Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod. Update*. 2009; 15:441-461).

Приведенные данные однозначно свидетельствуют об отсутствии целостного представления о патогенезе эндометриоза и внутренних факторах, приводящих к
30 гиперпродукции АФК как одному из важных триггеров развития заболевания. Исследованиями показано существенное повышение маркеров окислительного стресса у пациентов с эндометриозом) Carvalho LFP, Samadder AN, Agarwal A, Fernandes LFC, Abrao MS. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:1033-40). Наиболее распространенная точка зрения предполагает
35 в этом аспекте определяющую роль гема и железа, образующихся при деградации эритроцитов, попадающих в брюшную полость в результате ретроградной менструации (Donnez, J.; Dolmans, M.-M. GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis? *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11342). Следствием этого является активация ядерного фактора каппа В (NFκB) и интерлейкина (IL)-1β,
40 что запускает пролиферацию через прогрессирование клеточного цикла (Taylor, H.S.; Kotlyar, A.M.; Flores, V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021, 397, 839-852). Однако важно отметить, что эритроциты обнаруживаются в брюшной полости у 90% менструирующих женщин (Koninckx PR, Donnez J, Brosens I. Microscopic endometriosis: impact on our understanding of the disease and its surgery. *Fertil Steril* 2016;105:305-6), что не коррелирует с данными об эпидемиологии эндометриоза. Следовательно, указанный путь воздействия на клетки образующимися в окружающей среде АФК является не единственным и, вероятно, не основным механизмом влияния окислительного стресса на развитие патологии.

Возможной причиной развития окислительного стресса среди внутриклеточных источников АФК могут выступать ферменты из семейства НАДФН-оксидаз (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и DUOX2), образующие супероксиданион в результате окисления НАДФН. Показана определяющая роль высокого уровня экспрессии генов, а также гиперактивации данных белков в развитии различных патологий, включая сахарный диабет, хроническую гранулематозную болезнь, болезни Альцгеймера и Паркинсона, гипертензию, атеросклероз, рак, аутоиммунные заболевания, воспалительные процессы различной этиологии (Vermot A, Petit-Hartlein IP et al 2021 NADPH Oxidases (NOX): An Overview from Discovery, Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology / Antioxidants, 10, 890; Taylor JP, Tse HM 2021 The role of NADPH oxidases in infectious and inflammatory diseases / Redox biology, 48, 102159).

Известно, что НАДФН-оксидазы выполняют важные физиологические функции в клетках эндометрия. В частности, образующиеся при функционировании ферментов АФК участвуют в децидуализации стромы эндометрия на ранних стадиях развития беременности (Al-Sabbagh M, Jenny LF et al. 2011 NADPH Oxidase-Derived Reactive Oxygen Species Mediate Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells in Response to Cyclic AMP Signaling / Endocrinology, 152 (2), 730-740). Однако в случае эндометриоза показано значительное увеличение активности НАДФН-оксидаз, что приводит, в частности, к интенсификации пролиферации клеток эндометрия, которая является одним из факторов развития патологии (Nassif J, Abbasi SA et al 2016 The role NADPH-derived reactive oxygen species production in the pathogenesis of endometriosis: a novel mechanistic approach / Journal of biological regulators & homeostatic agents, 30(1), 31-40). При этом повреждающее действие образуемых НАДФН-оксидазами АФК может выступать причиной митохондриальной дисфункции, которая, по литературным данным (Chen C, Zhou Y et al 2019 Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis / Free Radical Biology and Medicine 136, 22-34; Atkins HM, Bharadraj MS, Cox AO et al 2019 Endometrium and endometriosis tissue mitochondrial energy metabolism in a nonhuman primate model / Reproductive Biology and Endocrinology, 17: 70), играет значительную роль в патогенезе эндометриоза.

Таким образом, актуальной задачей является разработка стратегий лечения эндометриоза, при которых терапевтическими мишенями служат источники продукции АФК, в частности, ферменты из семейства НАДФН-оксидаз и которые приводят к нормализации митохондриальной функции клеток.

Выявление участия окислительного стресса в патогенезе эндометриоза привело к разработке новых способов лечения.

Известно применение N-ацетил-L-цистеина для повышения антиоксидантного статуса организма и ингибирования пролиферации патологических клеток при лечении эндометриоза. Предлагается импульсное или прерывистое введение препарата в дозе от 20 до 90 мг/кг/сутки, обеспечивающее более значительный эффект по сравнению с традиционным ежедневным введением (Патент РФ №2549433, МПК А61К 31/198, А61Р 15/00, опубл. 2015 г.). Описано применение N-ацетил-L-цистеина в комбинации с селеном в форме селенометионина и мелатонина, что приводит к увеличению уровня важнейшего внутриклеточного антиоксиданта глутатиона (Патент РФ №2605287, МПК А61К 31/095, 198, 4045, А61К 8/23, 44, 49, А61Р 17/00, 31/00, 35/00, опубл. 2016 г.). При этом обеспечивается более высокая эффективность N-ацетил-L-цистеина как при кратковременном, так и длительном лечении, снижение его необходимой концентрации, а также минимизация возможных побочных эффектов.

Известно применение в сочетании с прогестином природного полифенола ресвератрола для обеспечения антиоксидантного и противовоспалительного эффекта

при лечении эндометриоза (Патент Канады №2811456, МПК А61К 31/565,57,585; А61Р 15/00, опубл. 2015 г.).

Общий недостаток указанных решений связан с направлением физиологически активных веществ на нейтрализацию избыточно образующихся АФК, в то время как не оказывается влияние на источник гиперпродукции АФК. В результате возникает значительная вероятность рецидива патологии после прекращения приема препаратов.

Наиболее близким к предлагаемому способу подходом, взятым за прототип, является использование веществ, модулирующих клеточный ответ на окислительный стресс при различных заболеваниях, в том числе эндометриозе, за счет индуцирования экспрессии в клетке чувствительных к окислительному стрессу генов, по меньшей мере, генов гемоксигеназы 1 (HMOX1), NAD(P)H: хинон-оксидоредуктазы (NQO1) и тиоредоксинредуктазы 1 (TXNRD 1) (Patent US №9707239, МПК А61К 31/426,427,428,4709,56; А61К 38/43; С12Q 1/68, публ. 2017 г.).

Однако, хотя механизм действия указанных соединений отличен от прямых антиоксидантов-нейтрализаторов АФК и заключается в активации внутриклеточных механизмов защиты от окислительного стресса, он не направлен на конкретные источники АФК, характеризуется эффективностью в период приема препаратов и возможностью возникновения рецидивов после их отмены.

Хотя ингибиторы ферментов семейства НАДФН-оксидаз используются для терапии ряда патологий (Krause K-H, Lambeth D, Kronke M 2012 NOX enzymes as drug targets / Cell. Mol. Life Sci. 69:2279-2282; Miesel R, Sanocka D et al 1995 Antiinflammatory effects of NADPH oxidase inhibitors / Inflammation, Vol.19, No. 3, 1995; Cifuentes-Pagano E, Meijles DN, Pagano PJ 2014 The Quest for Selective Nox Inhibitors and Therapeutics: Challenges, Triumphs and Pitfalls / Antioxid Redox Signal, 20(17): 2741-2754; Абатуров АЕ, Волосовец АП, Борисова ТП 2018 Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания. Часть 1 / Здоровье ребенка, 13(2), 232-240), в литературе неизвестно их применение в случае эндометриоза.

Технической задачей настоящего изобретения является расширение набора препаратов для лечения эндометриоза, позволяющих повысить эффективность терапии и снизить вероятность рецидивов за счет нормализации метаболизма патологических клеток.

Техническая задача достигается применением ингибиторов НАДФН-оксидаз в качестве лекарственного средства для нормализации метаболизма клеток репродуктивной системы женщин при лечении эндометриоза.

Технический результат заключается в повышении эффективности терапии и снижении вероятности рецидивов за счет нормализации метаболизма патологических клеток, участвующих в развитии эндометриоза.

На фиг. 1 представлен график зависимости нормализованной интенсивности флуоресценции TMRM от продолжительности эксперимента для клеток контроля; на фиг. 2 - график зависимости нормализованной интенсивности флуоресценции TMRM от продолжительности эксперимента для клеток эндометриомы без обработки; на фиг. 3 - график зависимости нормализованной интенсивности флуоресценции TMRM от продолжительности эксперимента для клеток эндометриомы после обработки АЕBSF в течение 0,5 ч; на фиг. 4 - график зависимости нормализованной интенсивности флуоресценции TMRM от продолжительности эксперимента для клеток эндометриомы после обработки АЕBSF в течение 2 ч; на фиг. 5 - график зависимости нормализованной интенсивности флуоресценции TMRM от продолжительности эксперимента для клеток эндометриомы после обработки АЕBSF в течение 24 ч; на фиг. 6 - график зависимости

нормализованной интенсивности флуоресценции TMRM от продолжительности эксперимента для клеток эндометриомы без обработки; на фиг. 7 - график зависимости нормализованной интенсивности флуоресценции TMRM от продолжительности эксперимента для клеток эндометриомы после обработки DPI в течение 0,5 ч.

5 Обозначения «доб. 1», «доб. 2» и «доб. 3» на графиках соответствуют моментам внесения олигомицина, ротенона и митохондриального разобщителя FCCP соответственно.

Изобретение осуществляется следующим образом.

Пример 1

10 Применение ингибитора НАДФН-оксидаз гидрохлорида 4-(2-аминоэтил)-бензолсульфонилфторида (АЕBSF).

У больной с подтвержденным диагнозом «эндометриоз яичников» отобрали биоптат эндометриомы. Клетки эндометриомы выделили методом холодной трипсинизации в течение 16 ч с последующими обработкой коллагеназой при 37°C в течение 0,5 ч и механическим диспергированием ткани. Затем клетки культивировали в ростовой среде 15 DMEM, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 1 мМ пирувата натрия, 2 мМ L-аланил-L-глутамин, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. После достижения 80%-ного уровня конфлюэнтности одну часть клеток продолжили культивировать без дополнительного воздействия, другую - культивировали в присутствии в ростовой среде ингибитора НАДФН-оксидазы АЕBSF (20 мкМ) в течение 20 0,5 ч, 2 ч или 24 ч. По окончании времени культивирования клетки отмыли от ростовой среды, выдержали в течение 45 минут при 37°C в 25 нМ растворе тетраметилпродамина (TMRM) в сбалансированном солевом растворе Хенкса и исследовали методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (длина волны возбуждения флуоресценции - 561 нм, интервал длин волн детекции флуоресценции - 570-700 нм) с 25 получением временной серии изображений с последовательным добавлением ингибиторов F1-F0-АТФ-синтазы олигомицина (2 мкг/мл) (доб. 1 на графиках), комплекса I дыхательной цепи митохондрий ротенона (2 мкМ) (доб. 2 на графиках) и митохондриального разобщителя FCCP (2 мкМ) (доб. 3 на графиках). В качестве контроля использовали клетки аспирата полости матки, полученного у условно- 30 здоровых добровольцев, которые выделили и культивировали аналогично указанной выше процедуре без внесения АЕBSF.

Анализ результатов показывает, что клетки условно-здоровых добровольцев демонстрируют нормальный механизм поддержания митохондриального мембранного 35 потенциала, при котором в ответ на олигомицин происходит либо небольшая гиперполяризация митохондрий, либо уровень потенциала не изменяется (уровень интенсивности флуоресценции TMRM увеличивается или не изменяется соответственно), (фиг. 1). При этом воздействие ротенона приводит к деполяризации, свидетельствующей о нормальной работе комплекса I дыхательной цепи. Клетки эндометриомы характеризуются нарушением в механизме поддержания митохондриального 40 мембранного потенциала, при котором введение олигомицина приводит к деполяризации митохондрий (снижение интенсивности флуоресценции TMRM), что говорит о работе F1-F0-АТФ-синтазы в инверсном режиме, сопровождающемся гидролизом АТФ. Помимо этого, практически отсутствует реакция на ротенон, что говорит о дисфункции комплекса I дыхательной цепи (фиг. 2). Однако уже после 0,5 ч обработки клеток 45 ингибитором ферментов из семейства НАДФН-оксидаз АЕBSF происходит нормализация функции митохондрий, при которой введение олигомицина либо не вызывает изменение митохондриального потенциала, либо вызывает легкую деполяризацию митохондрий, а снижение потенциала в ответ на внесение ротенона, свидетельствующее о нормальном

функционировании комплекса I дыхательной цепи, наблюдается после 2 ч обработки АЕBSF (фиг. 3-5)

Пример 2. Применение ингибитора НАДФН-оксидаз хлорида дифениленйодония (DPI).

5 Выделение, культивирование и исследование клеток эндометриомы пациентки с подтвержденным диагнозом «эндометриоз» проводили аналогично примеру 1. Патологические клетки подвергали воздействию ингибитора НАДФН-оксидаз DPI в концентрации 0,5 мкМ в течение 0,5 ч до исследования методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

10 Необработанные ингибитором клетки демонстрируют аналогичные нарушения в механизме поддержания митохондриального мембранного потенциала (фиг. 6). После обработки ингибитором НАДФН-оксидаз DPI происходит нормализация функции митохондрий - переход F1-F0-АТФ-синтазы в прямой режим синтеза АТФ, а также включение комплекса I дыхательной цепи в (фиг. 7).

15

(57) Формула изобретения

Применение ингибиторов НАДФН-оксидаз в качестве лекарственного средства для нормализации метаболизма клеток репродуктивной системы женщин при лечении эндометриоза.

20

25

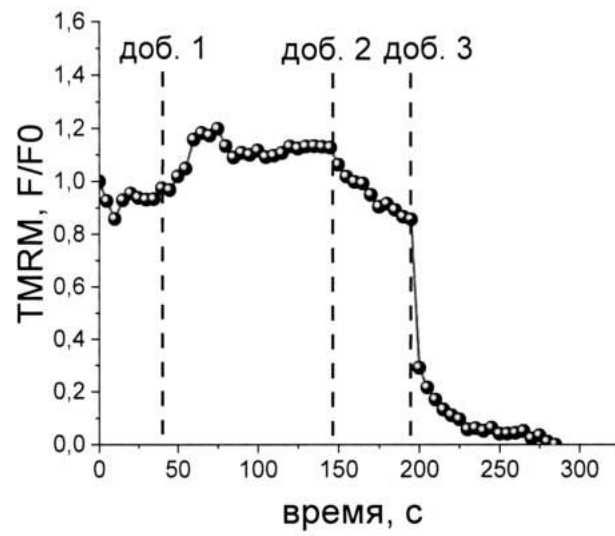
30

35

40

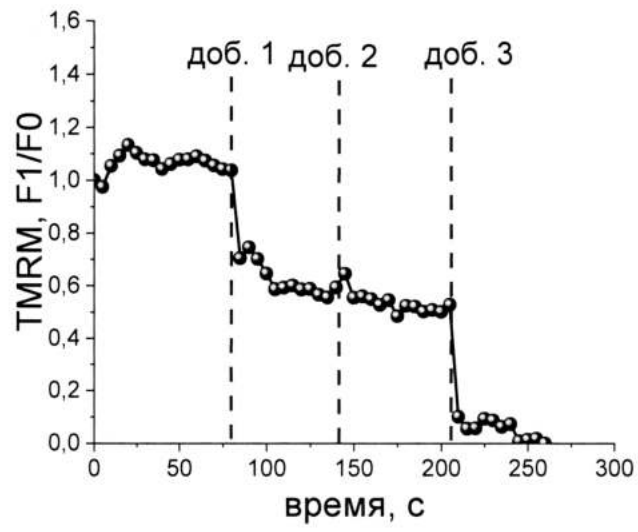
45

1

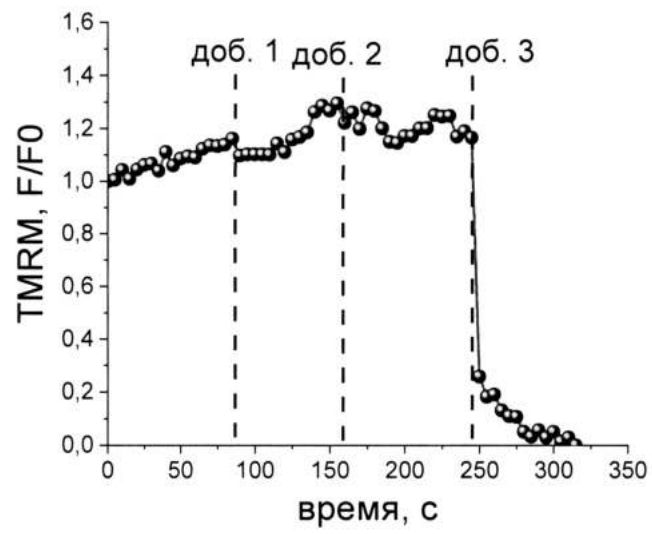


Фиг. 1

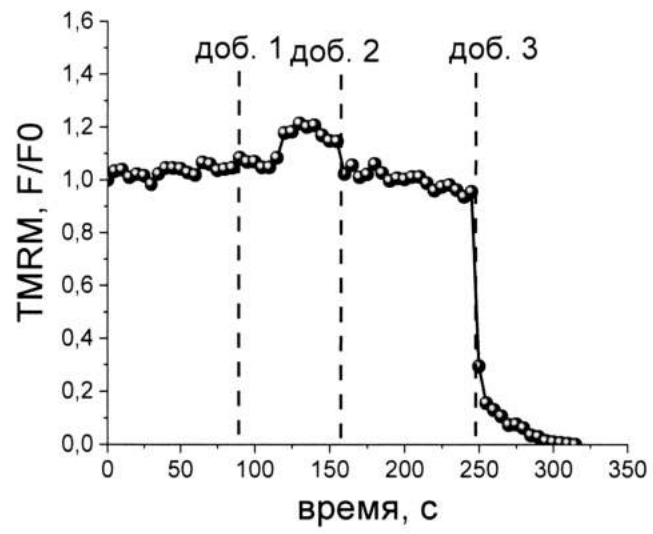
2



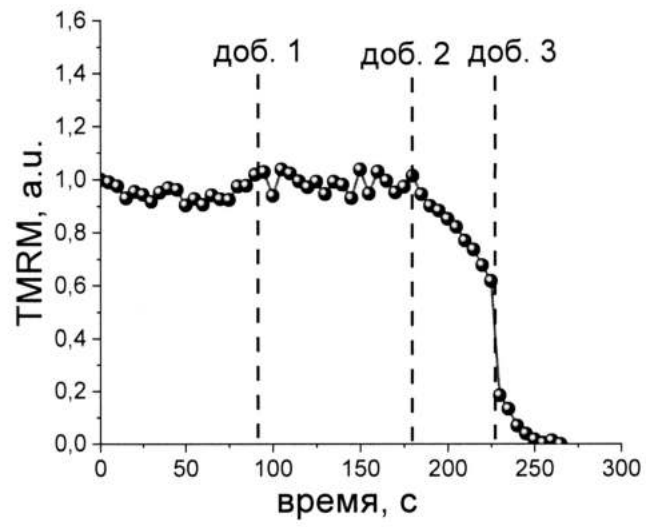
Фиг. 2



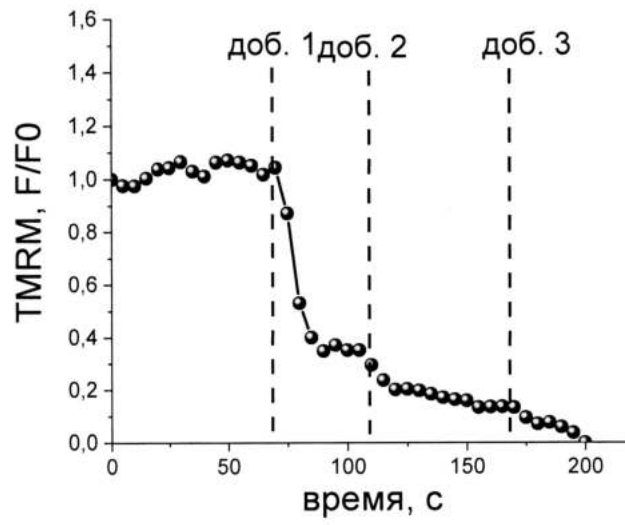
Фиг. 3



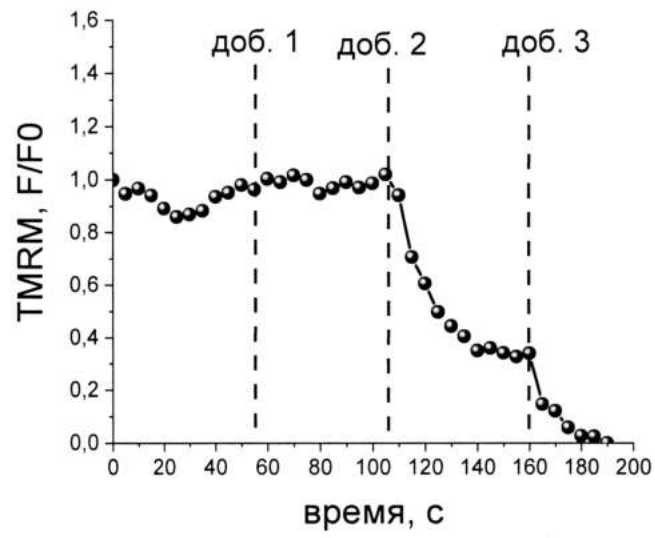
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7