

Эндометриоз и окислительный стресс. Обоснование стратегии лечения при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

А.И.Давыдов, М.Б.Хабарова, Р.И.Чилова, В.А.Лебедев, М.Н.Шахламова

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация*

Среди механизмов развития эндометриоза немаловажное значение придается окислительному стрессу, который отражает дисбаланс между проявлениями активных форм кислорода в организме и способностью биологической системы своевременно очищать себя от интермедиатов реакции. Нарушение окислительно-восстановительного статуса клеток приводит к токсическим последствиям через производство пероксидов и свободных радикалов. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о необходимости включения в комплекс лечебных мероприятий у пациенток с эндометриозом антиоксидантных средств, способных подавить ряд важных проявлений оксидативного стресса. К наиболее активным антиоксидантам относят ресвератрол, которому присущи противовоспалительный, антипролиферативный и иммуномодулирующие эффекты. Помимо ресвератрола, в комплекс лечения пациенток с эндометриозом рекомендуют включать индол-3-карбинол – соединение с многогранным антипролиферативным эффектом.

Заключение. Эндометриоз – полиэтиологичное заболевание. Одним из механизмов его развития является оксидативный стресс. Поэтому в комплекс лечения пациенток с эндометриозом необходимо включать антиоксидантные средства с целью нивелирования негативных проявлений оксидативного стресса.

Ключевые слова: эндометриоз, окислительный стресс, бесплодие, ресвератрол, индол-3-карбинол

Для цитирования: Давыдов А.И., Хабарова М.Б., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Шахламова М.Н. Эндометриоз и окислительный стресс. Обоснование стратегии лечения при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(1): 69–75. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-69-75

Endometriosis and oxidative stress. Treatment rationale in endometriosis-associated infertility

A.I.Davydov, M.B.Khabarova, R.I.Chilova, V.A.Lebedev, M.N.Shakhlamova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Oxidative stress, which reflects an imbalance between the manifestations of reactive oxygen species in the body and a biological system's ability to readily detoxify the reactive intermediates, is of considerable importance among the mechanisms of endometriosis development. Disturbances in the redox state of cells can lead to toxic effects through the production of peroxides and free radicals. The data presented in this review indicate the necessity to include antioxidant agents capable of suppressing several important manifestations of oxidative stress in the complex of treatment measures for endometriosis. The most active antioxidants include resveratrol, which has anti-inflammatory, anti-proliferative, and immunomodulatory effects. In addition to resveratrol, it is recommended to include indole-3-carbinol, a compound with a multifaceted anti-proliferative effect, in the comprehensive treatment of patients with endometriosis.

Conclusion. Endometriosis is a disease of multiple etiology. One of the mechanisms of its development is oxidative stress. Therefore, it is essential to include antioxidant agents in the treatment of patients with endometriosis to relieve the negative manifestations of oxidative stress.

Key words: endometriosis, oxidative stress, infertility, resveratrol, indole-3-carbinol

For citation: Davydov A.I., Khabarova M.B., Chilova R.I., Lebedev V.A., Shakhlamova M.N. Endometriosis and oxidative stress. Treatment rationale in endometriosis-associated infertility. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023; 22(1): 69–75. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-69-75

Для корреспонденции:

Давыдов Александр Ильгизирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Телефон: (499) 782-3341

E-mail: davydov.ai@1msmu.ru

ORCID: 0000-0001-5592-8429

Scopus Author ID: 7201949585

Статья поступила 22.10.2022, принята к печати 28.02.2023

For correspondence:

Aleksandr I. Davydov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Phone: (499) 782-3341

E-mail: davydov.ai@1msmu.ru

ORCID 0000-0001-5592-8429

Scopus Author ID: 7201949585

The article was received 22.10.2022, accepted for publication 28.02.2023

Сегодня проблеме эндометриоза уделяется особое внимание по многим причинам: во-первых, эндометриоз считается одной из главных причин женского бесплодия, во-вторых, он существенно ухудшает качество жизни пациенток вследствие дисменореи и тазовых болей, проявляющихся нередко в тяжелой форме, в-третьих, лечение эндометриоза требует комплексного подхода; причем, несмотря на все усилия врачей, эндометриоз отличает сравнительно высокая частота рецидивирования. Наконец, в последние годы наметилась стойкая тенденция к возрастанию частоты эндометриоза во всем мире, что в совокупности с изложенным актуализирует проблему эндометриоза. Немаловажным также является наличие атипичных форм эндометриоза, которые регистрируются в 1,7–4,4% случаев эндометриозидных поражений и почти всегда рассматриваются в качестве потенциальных предшественников неоплазий, ассоциированных с эндометриозом, в частности, эндометриоз-ассоциированных карцином яичников. В гистологической классификации опухолей женских гениталий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, 2020) приводится следующая микроскопическая характеристика атипичного эндометриоза: локальная пролиферация скученных желез, выстланных атипичным эпителием, напоминающим атипичную гиперплазию эндометрия (эндометриальную интраэпителиальную неоплазию) [1].

Как ни парадоксально, несмотря на более чем столетнюю историю изучения эндометриоза, патогенез этого заболевания остается загадкой для ученых. Известные теории, среди которых главенствуют теории ретроградного менструирования, метаплазии, эмбрионального развития и др., не в полной мере отражают гистогенез эндометриозидных гетеротопий. Даже в упомянутой классификации ВОЗ аспекты патогенеза эндометриоза представлены весьма обтекаемо. По-видимому, этот вопрос будет изучаться еще долгое время, прежде чем человечество решит загадку происхождения эндометриоза.

Среди механизмов развития эндометриоза рассматривается ряд метаболических нарушений, в структуре которых немаловажное значение придается окислительному (оксидативному) стрессу (oxidative stress) – процессу повреждения клетки в результате окисления. Традиционно в определении окислительного стресса указывается, что он отражает дисбаланс между проявлениями активных форм кислорода (АФК) в организме и способностью биологической системы своевременно очищать себя от интермедиатов реакции и восстанавливать причиненный ущерб [2, 3]. Нарушение окислительно-восстановительного статуса клеток приводит к токсическим последствиям через производство пероксидов и свободных радикалов, которые повреждают все компоненты клеток, в том числе белки, липиды и ДНК. Оксидативный стресс в ходе окислительного метаболизма наносит химические повреждения и приводит к разрыву нитей ДНК. Более того, некоторые АФК выполняют в клетках функцию посредников редокс-сигналинга. Отсюда следует, что окислительный стресс может вывести из строя нормальные механизмы передачи сигнала в клетке. Резюмируя изложенное выше, можно сказать, что окислительный стресс – это дисбаланс между АФК и антиоксидантами. Одной из «точек приложения» окислительного стресса является репродуктивная система. Доказано, что нарушение АФК и

функции митохондрий повреждает эффекторы овариального резерва, а также оказывает негативное воздействие на качество яйцеклетки и процессы образования бластоцисты [4–7].

Известны пять биологических признаков окислительного стресса: маркеры повреждения ДНК, анионы / свободные радикалы, маркеры липопероксидации, ферментативная активность и окисление белков. Окислительному стрессу отводится определенная роль в развитии и прогрессировании эндометриоза. Так, у пациенток с эндометриозом отмечается высокий уровень перекиси липидов, а у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, – крайне низкий антиоксидантный статус. Все это указывает на участие АФК в развитии заболевания [8–10].

Также имеются и другие факты, доказывающие незаменимую роль окислительного стресса в патофизиологии эндометриоза. В частности, это относится к катехолэстрогенам (2-ОН-Е2 и 4-ОН-Е2, 2-ОН-Е1 и 4-ОН-Е1), которые вначале окисляются до хинонов, а в последующем могут катализироваться различными ферментами, включая гены *CYP1A1* и *CYP1B1* (цитохромы 450 семейства 1), и вступать в окислительно-восстановительный цикл. В итоге это приводит к увеличению АФК в тканях. Повышение уровней мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) *CYP1A1* при незначительном изменении высоких уровней мРНК *CYP1B1* в эндометриозидной ткани может стимулировать синтез АФК [11]. Супероксиддисмутаза (СОД) превращает супероксид в перекись водорода и кислорода. На фоне эндометриоза наблюдается уменьшение активности СОД в сыворотке крови, что свидетельствует о сниженной антиоксидантной способности у этих пациенток [12]. Недавнее исследование показало, что у пациенток с эндометриозом концентрация СОД в плазме крови ниже, чем в контрольной группе [9]. Кроме того, более низкие концентрации витамина С в плазме крови могут свидетельствовать в пользу защитно-приспособительной реакции, направленной на нейтрализацию высоких концентраций АФК.

У пациенток с эндометриозом наблюдается более высокий уровень HSP70. HSP – белки теплового шока (heat shock proteins), экспрессия которых усиливается при повышении температуры или других условиях, стрессирующих клетку. Они индуцируются для защиты клеток от различных повреждений в периоды стресса. При эндометриозе митохондриальная функция клеток нарушена, и повышение уровней эстрадиола (Е2) и провоспалительных цитокинов может способствовать развитию эндометриоза через усиление секреции глутатиона [13, 14]. Высокая концентрация последнего может быть ответом на повсеместную окислительную активность в очагах эндометриоза. Так, обнаружено, что активность глутатиона и карбоангидразы, связанная с окислением, усиливается при эндометриозе. У пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой активность карбоангидразы значительно повышена, что связано с увеличением содержания глутатиона в мембранах и снижением его уровней в цитоплазме. Также обнаружены различия в уровнях афамина в примордиальных фолликулах у женщин с эндометриозом и без такового, что еще раз подтверждает связь между заболеванием и локализованным окислительным стрессом [15]. Эндометриоз также связан с воспалительной реакцией брюшины. В перитонеальных макрофагах АФК, вырабатываемые при перегрузке желе-

зом, приводят к увеличению транскрипционного фактора (NF-κB), провоспалительных и ангиогенных медиаторов у пациенток с эндометриозом по сравнению с контролем. Как правило, АФК образуются в митохондриях как побочные продукты синтеза простагландинов и тромбоксанов, а также в результате восстановления ксантина или гипоксантина, катализируемого ксантиноксидазой. Когда баланс благоприятствует избытку АФК, возникает окислительный стресс, который влияет на весь репродуктивный потенциал женщины. Кроме того, в результате менструального рефлюкса в брюшную полость забрасываются эритроциты, апоптотическая эндометриальная ткань и мелкие фрагменты неизмененного эндометрия, которые вместе с макрофагами считаются потенциальными триггерами окислительного стресса и потенциальными мишенями для АФК [16–18]. Интересно, что чрезмерные концентрации АФК при эндометриозе регулируют экспрессию NF-κB, увеличивают фрагментацию ДНК и стимулируют гены, кодирующие циклооксигеназу, рост ангиогенеза и провоспалительные факторы, а также адгезию [9].

Большинство факторов, ассоциированных с эндометриозом, оказывают влияние на функцию митохондрий [19–21]. Снижение выработки энергии митохондриями при эндометриозе свидетельствует об уменьшении митохондриального дыхания в очагах эндометриоза. Поскольку митохондрии являются основными источниками АФК в клетках, это может иметь определенное значение в этиологии эндометриоза. Дефекты в митохондриальной системе могут быть ответственны за избыточное образование АФК у женщин с эндометриозом. Каберголин, являясь мощным антагонистом апоптоза и окислительного повреждения митохондрий, опосредованно (через рецепторный потенциал меластатина 2) препятствует митохондриальному апоптозу, вызванному окислительным стрессом у пациенток с эндометриозом [22]. Исследования, посвященные оценке экспрессии пероксиредоксина (peroxiredoxins/PRDX) обнаружили его высокую концентрацию в очагах эндометриоза. PRDX относится к семейству антиоксидантных белков, которые защищают клетки от окислительного стресса. PRDX4, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме, является типичным двухцистеиновым антиоксидантом и содержит два окислительно-восстановительных остатка цистеина для устранения перекисного окисления [23]. Важно, что мелатонин, в дополнение к его роли поглотителя свободных радикалов и стимулятора выработки антиоксидантов, обладает рядом свойств, способствующих уменьшению окислительного повреждения [24].

Примечательно, что конкретные пищевые компоненты также могут быть ассоциированы с риском развития эндометриоза. Потребление пищевых жиров и молочных продуктов увеличивает вероятность формирования эндометриоза [25]. Частое использование косметики и средств личной гигиены является мощным предиктором воздействия гомологов бензофенона и р-гидроксибензоата, которые могут усилить риски эндометриоза независимым от окислительного стресса образом [26]. По сравнению с популяцией пациентки с эндометриозом потребляют меньше микроэлементов – цинка, меди, витаминов А, С, Е. Также у пациенток с эндометриозом зарегистрировано достоверно низкое потребление антиоксидантов. Некоторые исследования продемонстрировали, что

регулярное потребление соевых бобов в подростковом периоде может способствовать развитию и прогрессированию эндометриоза во взрослом возрасте [27, 28]. Установлено, что на фоне диеты с высоким содержанием антиоксидантов маркеры периферического окислительного стресса снижаются, а антиоксидантные маркеры повышаются [29].

В последних исследованиях обнаружено, что что аминоксидаза 3 является новым провоспалительным маркером окислительного стресса при эндометриозе, а ее ингибитор демонстрирует хороший обезболивающий эффект на мышинной модели [30]. Кроме того, кофейная кислота может снижать окислительный стресс и нивелировать осложнения, связанные с эндометриозом [31]. Таким образом, эндометриоз тесно связан с различными процессами обмена веществ.

Представленные данные, с одной стороны, убеждают в многофакторном (окончательно не изученном) генезе эндометриоза, с другой – свидетельствуют о необходимости включения в комплекс лечебных мероприятий у пациенток с эндометриозом антиоксидантных средств, способных подавить ряд важных проявлений оксидативного стресса [32, 33]. Механизмы, биологическое значение и эффективность антиоксидантов изучаются на протяжении не одного десятилетия, и науке известны различные представители этого класса. Сегодня одним из мощных антиоксидантов, препятствующих развитию окислительного стресса, по праву считается ресвератрол. Ресвератрол – антиоксидант природного происхождения, он содержится в кожице и семенах красного винограда. Ресвератрол представлен двумя изоформами – транс-ресвератролом и цис-ресвератролом, первый из которых обладает наибольшей стабильностью, а также биологической активностью. Помимо антиоксидантного действия, ресвератролу присущи противовоспалительный, антипролиферативный (антиэстрогенный) и иммуномодулирующие эффекты [34].

Механизмы антиоксидантного действия ресвератрола включают: 1) нивелирование избыточного количества АФК, 2) увеличение экспрессии Nrf2 – транскрипционного фактора, контролирующего ферменты детоксикации, 3) деактивацию реакции перекисного окисления липидов, 4) стимуляцию синтеза СОД, глутатионпероксидазы, каталазы – важных ферментативных антиоксидантов [35].

Как противовоспалительное средство, ресвератрол ингибирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов, липоксигеназы, синтазы оксида азота (NOS) и циклооксигеназы. Ресвератрол также регулирует продукцию простагландинов, снижая тем самым общую воспалительную реакцию [35].

Сегодня особое внимание уделяется купированию боли, ассоциированной с эндометриозом [36]. Традиционно для этих целей используются гормональные средства, способные оказывать ингибирующий эффект на экспрессию ароматазы и циклооксигеназы-2 как в эндометрии, так и в эндометриоидных гетеротопиях. В исследовании Maia et al. [37] показано, что добавление ресвератрола к комбинированным оральным контрацептивам (КОК) потенцирует их действие в отношении тазовых болей, а также дисменореи. По данным авторов, комбинация ресвератрола и КОК уже через 2 мес. приводит к полному исчезновению дисменореи и тазовых болей у 82% пациенток с эндометриозом. Как правило, для лечения дисменореи используют нестероидные противовоспалительные средства

(НПВС), которые, ингибируя циклооксигеназу, подавляют продукцию простагландинов. Именно избыток простагландина F_{2α} (ПГ F_{2α}), который отражает снижение маточного кровотока, вызванное гиперсократимостью миометрия и локальными сокращениями маточных сосудов, является одним из важных звеньев патогенеза дисменореи. Поскольку НПВС не всегда эффективны, а также оказывают негативное влияние на желудочно-кишечный тракт, остается актуальным поиск других средств, способных инактивировать действие простагландинов. Результаты экспериментальных исследований [38] убеждают, что ресвератрол способен эффективно подавлять сокращение матки, вызванное ПГ F_{2α}. Исследования на матке крыс показали, что ресвератрол в зависимости от его концентрации деактивирует различные модели сокращений: спонтанные, а также индуцированные различными дозами окситоцина [39]. Расслабление гладкой мускулатуры матки улучшает кровоток, уменьшает вызванное гипоксией и ишемией накопление свободных радикалов и провоспалительных факторов и приводит к уменьшению симптомов дисменореи [38, 39].

Являясь фитоэстрогеном, ресвератрол способен связываться с рецепторами эстрогенов (ER), причем взаимодействует как с ER α , так и ER β . По отношению к ER α ресвератрол выступает в качестве антагониста, а по отношению к ER β – агониста. Таким образом, по механизму фармакологического действия ресвератрол является селективным модулятором ER [40]. Благодаря этим эффектам, а также стимуляции антиоксидантной защиты, апоптоза, подавлению липо- и ангиогенеза реализуются антипролиферативные свойства ресвератрола.

Предполагается, что кроме антипролиферативного (следовательно, антиопухолевого) действия ресвератрол обладает прямыми антиканцерогенным эффектом [41]. В литературе приводятся данные о способности ресвератрола индуцировать апоптоз в клетках злокачественного роста путем ингибирования гликолиза и сигнального пути AMPK/mTOR (adenosine monophosphate activated protein kinase/mammalian target of rapamycin) [42]. Описывается также способность ресвератрола препятствовать метастазированию за счет модуляции факторов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом и играющих немаловажную роль в процессах диссеминации опухолевых клеток [43, 44].

При обсуждении роли биологически активных добавок (БАД) в лечении пациентов с эндометриозом большое количество публикаций посвящено индолу-3-карбинолу (indole-3-carbinol/I3C) – соединению с многогранным антипролиферативным эффектом [45–47]. Помимо последнего I3C характеризует антиэстрогенное действие, что немаловажно в лечении эстрогенозависимых заболеваний в целом и эндометриоза в частности. Механизм антиэстрогенного действия I3C объясняют его конкуренцией с активными эстрогенами за связывание с ER, а также редукцией эстрогенового метаболита 16-гидроксиэстрогена [48]. В совокупности это приводит к подавлению индукции эстроген-зависимых генов. Важно подчеркнуть, что угнетение синтеза 6-гидроксиэстрогена рассценивается также как онкопротективный эффект. Более того, I3C обладает избирательной способностью индуцировать апоптоз в клетках с высокой пролиферативной активностью, в том числе в клетках опухолевого роста [49–51].

Таким образом, антипролиферативный потенциал I3C включает ряд важных механизмов:

- нормализацию метаболизма эстрадиола;
- ингибирование синтеза 16 α -гидроксиэстрогена;
- ингибирование ростовых факторов, ответственных за избыточную пролиферацию клеток;
- уменьшение концентрации ER в тканях-мишенях;
- деактивацию инвазии, ангиогенеза [47, 50].

Сегодня на парафармацевтическом рынке России хорошо известна БАД с торговым наименованием Имастон (АО Аквион), включающая комбинацию индол-3-карбинола (200 мг) и ресвератрола (60 мг). Проведенные ранее исследования доказали эффективность этого средства при различных пролиферативных процессах, что указывает на целесообразность включения Имастона в комплекс лечения пациенток с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями женских гениталий и молочных желез [49–51].

При эндометриозе рекомендуется использовать Имастон в пролонгированном режиме (3–6 мес.) по 1 таблетке 1 раз в день. У пациенток, имеющих репродуктивные планы, данный антиоксидантный комплекс способствует профилактике рецидивов эндометриоз-ассоциированных симптомов, что особенно важно на фоне отмены гормональной терапии.

Заключение

В современной медицинской науке актуальность эндометриоза не вызывает сомнений. Несмотря на бесчисленные исследования по данной проблеме, эндометриоз остается загадкой для ученых всего мира. Тем не менее достоверно доказано, что эндометриоз – полиэтиологическое заболевание с мультиочаговостью поражения, распространяющегося как на женские гениталии, так и за пределы их анатомических границ. На протяжении многих десятилетий эндометриоз рассматривался как абсолютно доброкачественное заболевание, характеризующееся некоторыми признаками злокачественного роста (инфильтрация в окружающие ткани, диссеминация). В настоящее время не вызывает сомнений существование атипичного эндометриоза. В ныне действующей гистологической классификации опухолей женских гениталий (Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, 2020) подчеркивается, что атипичный эндометриоз является не только потенциальным предшественником овариальных карцином, ассоциированных с эндометриозом (Endometriosis-associated ovarian carcinoma), но и сопутствует этим опухолям, среди которых наиболее часто встречаются эндометриоидный и светлоклеточный рак [1, 52–54].

В литературе лечению эндометриоза посвящено достаточно большое количество публикаций, в которых в основном обсуждаются методы хирургического и/или гормонального лечения пациенток с эндометриозом различных возрастных периодов [55–57]. Тем не менее не стоит забывать, что если речь идет о полиэтиологической патологии, ее устранение (или устранение ее причин) не должно ограничиваться воздействием только на отдельные механизмы развития заболевания. Лечение пациенток с эндометриозом всегда подразумевает комплексный подход, одним из ключевых моментов которого является нивелирование оксидативного стресса [58].

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4: Female Genital Tumours, 2020.
2. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002
3. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension – a current review. *Curr Hypertens Rev.* 2015;11(2):132-42. DOI: 10.2174/1573402111666150529130922
4. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jul 14;3:28. DOI: 10.1186/1477-7827-3-28
5. Самойлова ЮГ, Матвеева МВ, Петров ИА, Мицеля ЕВ, Кудлай ДА, Гайфулина ЖФ. Оксидативный стресс и фертильность. Природа, диагностика, терапия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(4):131-139. / Samoilova YuG, Matveeva MV, Petrov IA, Mitselya EV, Kudlay DA, Gaifulina ZhF. Oxidative stress and fertility. Nature, diagnosis, and treatment. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(4):131-139. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-131-139 (In Russian).
6. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol.* 2021 Dec;236(12):7966-7983. DOI: 10.1002/jcp.30468
7. Глазкова ОЛ, Подзолкова НМ, Шмелёва СВ, Баймеева НВ. Параметры оксидативного стресса и провоспалительный статус пациенток с нарушениями менструального цикла на фоне терапии ожирения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(4):149-154. / Glazkova OL, Podzolokova NM, Shmeleva SV, Baymееva NV. Oxidative stress parameters and pro-inflammatory status of patients with menstrual disorders against obesity treatment. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(4):149-154. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-149-154 (In Russian).
8. Lin X, Dai Y, Tong X, Xu W, Huang Q, Jin X, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol.* 2020 Feb;30:101431. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101431
9. Samimi M, Pourhanifeh MH, Mehdizadehkashi A, Eftekhar T, Asemi Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol.* 2019 Nov;234(11):19384-19392. DOI: 10.1002/jcp.28666
10. Hayashi S, Nakamura T, Motooka Y, Ito F, Jiang L, Akatsuka S, et al. Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101726. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101726
11. Hevir N, Ribič-Pucelej M, Lanišnik Rižner T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxy-estrogens and ROS? *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Mar 10;367(1-2):74-84. DOI: 10.1016/j.mce.2012.12.019
12. Wang HS, Wu HM, Cheng BH, Yen CF, Chang PY, Chao A, et al. Functional analyses of endometriosis-related polymorphisms in the estrogen synthesis and metabolism-related genes. *PLoS One.* 2012;7(11):e47374. DOI: 10.1371/journal.pone.0047374
13. Anastasiu CV, Moga MA, Elena Neculau A, Bălan A, Scârnciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 4;21(5):1750. DOI: 10.3390/ijms21051750
14. Lambrinoudaki IV, Augoulea A, Christodoulakos GE, Economou EV, Kaparos G, Kontoravdis A, et al. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 Jan;91(1):46-50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.021
15. Guo P, Bi K, Lu Z, Wang K, Xu Y, Wu H, et al. CCR5/CCR5 ligand-induced myeloid-derived suppressor cells are related to the progression of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2019 Oct;39(4):704-711. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.05.014
16. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7265238. DOI: 10.1155/2017/7265238
17. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Aug 20;16(1):80. DOI: 10.1186/s12958-018-0391-5
18. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Jun 29;10:49. DOI: 10.1186/1477-7827-10-49
19. Chen C, Zhou Y, Hu C, Wang Y, Yan Z, Li Z, et al. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis. *Free Radic Biol Med.* 2019 May 20;136:22-34. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.027
20. Zhao Q, Ye M, Yang W, Wang M, Li M, Gu C, et al. Effect of Mst1 on Endometriosis Apoptosis and Migration: Role of Drp1-Related Mitochondrial Fission and Parkin-Required Mitophagy. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(3):1172-1190. DOI: 10.1159/000487450
21. Park S, Lim W, Bazer FW, Song G. Naringenin induces mitochondria-mediated apoptosis and endoplasmic reticulum stress by regulating MAPK and AKT signal transduction pathways in endometriosis cells. *Mol Hum Reprod.* 2017 Dec 1;23(12):842-854. DOI: 10.1093/molehr/gax057
22. Ekici Eİ, Güney M, Nazıroğlu M. Protective effect of cabergoline on mitochondrial oxidative stress-induced apoptosis is mediated by modulations of TRPM2 in neutrophils of patients with endometriosis. *J Bioenerg Biomembr.* 2020 Jun;52(3):131-142. DOI: 10.1007/s10863-020-09830-y
23. Luo Y, Zou Y, Li LP, Wang ZZ, Wang LQ, Zhang ZY, et al. Suppression of PRDX4 inhibits cell proliferation and invasion of ectopic endometrial stromal cells in endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2020 Oct;36(10):895-901. DOI: 10.1080/09513590.2020.1768369
24. Li Y, Hung SW, Zhang R, Man GC, Zhang T, Chung JP, et al. Melatonin in Endometriosis: Mechanistic Understanding and Clinical Insight. *Nutrients.* 2022 Oct 1;14(19):4087. DOI: 10.3390/nu14194087
25. Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br J Nutr.* 2011 Feb;105(3):459-67. DOI: 10.1017/S0007114510003661
26. Peinado FM, Ocón-Hernández O, Iribarne-Durán LM, Vela-Soria F, Ubiña A, Padilla C, et al. Cosmetic and personal care product use, urinary levels of parabens and benzophenones, and risk of endometriosis: results from the EndEA study. *Environ Res.* 2021 May;196:110342. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110342
27. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2018 Apr 1;33(4):715-727. DOI: 10.1093/humrep/dey014
28. Mvondo MA, Ekenfack JD, Minko Essono S, Saah Namekong H, Awounfack CF, Laschke MW, et al. Soy Intake Since the Prepubertal Age May Contribute to the Pathogenesis of Endometriosis in Adulthood. *J Med Food.* 2019 Jun;22(6):631-638. DOI: 10.1089/jmf.2018.0160
29. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, et al. Women with endometriosis improved their

- peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 May 28;7:54. DOI: 10.1186/1477-7827-7-54
30. Thézénas ML, De Leo B, Laux-Biehlmann A, Baffigil C, Elger B, Tapmeier T, et al. Amine oxidase 3 is a novel pro-inflammatory marker of oxidative stress in peritoneal endometriosis lesions. *Sci Rep*. 2020 Jan 30;10(1):1495. DOI: 10.1038/s41598-020-58362-3
 31. Jamali N, Mostafavi-Pour Z, Zal F, Kasraeian M, Poordast T, Ramezani F, et al. Combination Effect of Caffeine and Caffeic Acid Treatment on the Oxidant Status of Ectopic Endometrial Cells Separated from Patients with Endometriosis. *Iran J Med Sci*. 2019 Jul;44(4):315-324. DOI: 10.30476/IJMS.2019.44970
 32. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016 Oct;106(5):1011-1017. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075
 33. Ansariya H, Yavari A, Javaheri A, Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2022 Sep;88(3):e13593. DOI: 10.1111/aji.13593
 34. Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol*. 2019 Feb 28;66(1):13-21. DOI: 10.18388/abp.2018_2749
 35. Zhou DD, Luo M, Huang SY, Saimaiti A, Shang A, Gan RY, et al. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 11;2021:9932218. DOI: 10.1155/2021/9932218
 36. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Орехов РЕ, Таирова МБ. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: патогенез и возможности гормональной терапии в подготовке к ЭКО. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(2): 90-98. / Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Endometriosis-associated infertility: pathogenesis and possibilities of hormone therapy in preparation for IVF. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(2):90-98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-90-98 (In Russian).
 37. 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 Womens Health*. 2012;4:543-9. DOI: 10.2147/IJWH.S36825
 38. Hsia SM, Wang KL, Wang PS. Effects of resveratrol, a grape polyphenol, on uterine contraction and Ca²⁺ mobilization in rats *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology*. 2011 May;152(5):2090-9. DOI: 10.1210/en.2010-1223
 39. Novakovic R, Ilic B, Beleslin-Cokic B, Radunovic N, Heinle H, Scepanovic R, et al. The effect of resveratrol on contractility of non-pregnant rat uterus: the contribution of K(+) channels. *J Physiol Pharmacol*. 2013 Dec;64(6):795-805.
 40. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 18; 21(6):2084. DOI: 10.3390/ijms21062084
 41. Ren B, Kwah MX, Liu C, Ma Z, Shanmugam MK, Ding L, et al. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. *Cancer Lett*. 2021 Sep 1; 515:63-72. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.05.001
 42. Liu Y, Tong L, Luo Y, Li X, Chen G, Wang Y. Resveratrol inhibits the proliferation and induces the apoptosis in ovarian cancer cells via inhibiting glycolysis and targeting AMPK/mTOR signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2018 Jul;119(7): 6162-6172. DOI: 10.1002/jcb.26822
 43. Jang JY, Im E, Kim ND. Mechanism of Resveratrol-Induced Programmed Cell Death and New Drug Discovery against Cancer: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 8;23(22):13689. DOI: 10.3390/ijms232213689
 44. Vervandier-Fasseur D, Latruffe N. The Potential Use of Resveratrol for Cancer Prevention. *Molecules*. 2019 Dec 9;24(24):4506. DOI: 10.3390/molecules24244506
 45. Rudzitis-Auth J, Becker M, Scheuer C, Menger MD, Laschke MW. Indole-3-Carbinol Inhibits the Growth of Endometriotic Lesions by Suppression of Microvascular Network Formation. *Nutrients*. 2022 Nov 21;14(22):4940. DOI: 10.3390/nu14224940
 46. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, Chang KK, Mei J, Zhou WJ, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2019 Oct 23;15(13):2783-2797. DOI: 10.7150/ijbs.35128
 47. Давыдов АИ, Чилова РА, Лебедев ВА, Таирова МБ. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):155-161. / Davydov AI, Chilova RA, Lebedev VA, Tairova MB. Adenomyosis and oxidative stress. Rationale for comprehensive approach to treatment of patients of reproductive age. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):155-161. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-155-161 (In Russian).
 48. Nouri Emamzadeh F, Word B, Cotton E, Hawkins A, Littlejohn K, Moore R, et al. Modulation of Estrogen α and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol *In Vitro*. *Anticancer Res*. 2020 Jul;40(7):3669-3683. DOI: 10.21873/anticancer.14356
 49. Wang X, Zhang L, Dai Q, Si H, Zhang L, Eltom SE, et al. Combined Luteolin and Indole-3-Carbinol Synergistically Constrains ER α -Positive Breast Cancer by Dual Inhibiting Estrogen Receptor Alpha and Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Pathway in Cultured Cells and Xenograft Mice. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 27;13(9):2116. DOI: 10.3390/cancers13092116
 50. Morales-Prieto DM, Herrmann J, Osterwald H, Kochhar PS, Schleussner E, Markert UR, et al. Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases. *Reprod Biol*. 2018 Sep;18(3):252-258. DOI: 10.1016/j.repbio.2018.07.002
 51. Laidlaw M, Cockerline CA, Sepkovic DW. Effects of a breast-health herbal formula supplement on estrogen metabolism in pre- and post-menopausal women not taking hormonal contraceptives or supplements: a randomized controlled trial. *Breast Cancer (Auckl)*. 2010 Dec 16;4:85-95. DOI: 10.4137/BCBCR.S6505
 52. Давыдов АИ, Михалева ЛМ, Пацап ОИ. К вопросу о маркерах ранней детекции эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(4):133-137. / Davydov AI, Mikhaleva LM, Patsap OI. On markers of early detection of endometriosis-associated ovarian tumours. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(4):133-137. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-133-137 (In Russian).
 53. Mikhaleva LM, Davydov AI, Patsap OI, Mikhaylenko EV, Nikolenko VN, Neganova ME, et al. Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2020 Jun; 37(6):2580-2603. DOI: 10.1007/s12325-020-01363-5
 54. Давыдов АИ, Михалева ЛМ, Хабарова МБ, Чилова РА, Лебедев ВА. Эндометриодная цистаденома – глубокий яичниковый эндометриоз. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(3):130-137. / Davydov AI, Mikhaleva LM, Khabarova MB, Chilova RA, Lebedev VA. Endometrioid cystadenoma – deep ovarian endometriosis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):130-137. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-130-137 (In Russian).
 55. Ледина АВ, Бебнева ТН, Роговская СИ. Эндометриоз нижнего отдела гениталий. Тактика лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(6):83-88. / Ledina AV, Bebneva TN, Rogovskaya SI. Endometriosis of the lower genital tract. Treatment tactics. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(6):83-88. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-83-88 (In Russian).
 56. Галлямов ЗА, Аминова ЛН, Алимов ВА, Козуб АГ, Алимова ОС, Голубенко ЕО, и др. Хирургическое лечение пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом ректовагинальной перегородки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):5-11. / Galliamov EA, Aminova LN, Alimov VA, Kozub AG, Alimova OS, Golubenko EO, et al. Surgical treatment of patients with deep infiltrating endometriosis of the rectovaginal septum. *Vopr. ginekol. akus.*

perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(4):5-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-5-11 (In Russian).

57. Давыдов АИ, Ищенко АИ, Унанян АЛ, Пивазян ЛГ, Азаренков ГВ, Закарян АА, и др. Склеротерапия этанолом и лапароскопическая цистэктомия при эндометриозных кистах яичников. Сравнительный анализ эффективности и репродуктивных исходов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6):110-119. / Davydov AI, Ishchenko AI, Unanyan AL, Pivazyan LG, Azarenkov GV, Zakaryan AA, et al. Ethanol sclerotherapy and laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas. Comparative analysis of efficacy and reproductive outcomes. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(6): 110-119. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-110-119 (In Russian).
58. Хатламаджиян МГ, Харитоновна ЕВ, Щербаклова ЛН, Каленикова ЕИ, Медведев ОС, Алексеенкова МВ, и др. Роль антиоксидантов в комплексной терапии пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(6):28-33. / Khatlamadzhiyan MG, Kharitonova EV, Shcherbakova LN, Kalenikova EI, Medvedev OS, Alekseenkova MV, et al. The role of antioxidants in the complex therapy of patients with endometriosis-associated infertility. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020;19(6):28-33. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-28-33 (In Russian).

Информация о соавторах:

Хабарова Марина Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Scopus Author ID: 57196064567
ORCID: 0000-0003-3526-0366

Чилова Раиса Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Scopus Author ID: 26027727100

Лебедев Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Scopus Author ID: 7402138340

Шахламова Марина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Scopus Author ID: 57194097421

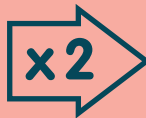
Information about co-authors:

Marina B. Khabarova, MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Scopus Author ID: 57196064567
ORCID: 0000-0003-3526-0366

Raisa A. Chilova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No 1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Scopus Author ID: 26027727100

Vladimir A. Lebedev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Scopus Author ID: 7402138340

Marina N. Shakhlamova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Scopus Author ID: 57194097421



- Подавляет воспаление.^{1,2}
- Уменьшает боль.^{3,4}
- Сокращает размер эндометриозных гетеротопий.^{5,6}

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ МАСТОПАТИИ И ЭНДОМЕТРИОЗЕ

