

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Григорьянц А.А.¹, Крукиер И.И.², Авруцкая В.В.², Ермолова Н.В.², Левкович М.А.², Забайрачная А.В.³

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация.

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

³ГБУ РО «Городская больница скорой медицинской помощи», Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Григорьянц Армен Александрович. Телефон: +7 (905) 441-70-14. E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru

Резюме. Эндометриоз является весьма актуальной в современном мире проблемой, требующей детального изучения. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о патогенетических факторах наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Это сложный процесс, включающий в себя воспаление, ангиогенез, экспрессию цитокинов, хемокинов, стероидных гормонов и рецепторов к ним. Современное понимание патогенеза НГЭ изменяет и подход к его терапии. Гормональная терапия остается наиболее изученным и распространенным методом лечения НГЭ. При этом, судя по ряду исследований, ряд компонентов диеты позволяет усилить гормональную терапию, более полно раскрыть ее потенциал. В обзоре рассмотрена роль индол-3-карбинола и транс-ресвератрола в модификации терапии НГЭ, которая позволяет повысить ее эффективность, качество жизни пациентов и удовлетворенность терапией. Показано, что модификация терапии транс-ресвератролом и индол-3-карбинолом может влиять на основные проявления эндометриоза, снижающие качество жизни (боль, кровотечения, бесплодие). Потенцирование первой линии терапии помогает реализации основной задачи – улучшения качества жизни пациентов и достижения длительной ремиссии.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, воспаление, маркеры, диета, транс-ресвератрол, индол-3-карбинол.

Для цитирования: Григорьянц А.А., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Ермолова Н.В., Левкович М.А., Забайрачная А.В. Современные представления о формировании наружного генитального эндометриоза // Women's Clinic. 2023; 2: 6–17.

MODERN CONCEPTS ON THE DEVELOPMENT OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Grigoriants A.A.¹, Krukier I.I.², Avrutskaya V.V.², Ermolova N.V.², Levkovich M.A.², Zabairachnaya A.V.³

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation.

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation.

³City Emergency Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation.

For correspondence: Grigoriants Armen A. Phone: +7 (905) 441-70-14. E-mail: mr.vanhelsink@mail.ru

Summary. Endometriosis is a very actual problem in the modern world that requires detailed study. This review examines the current understanding of the pathogenetic factors of external genital endometriosis (EGE). This is a complex process involving inflammation, angiogenesis, expression of cytokines, chemokines, steroid hormones and receptors to them. The modern understanding of the pathogenesis of EGE also changes the approach to its therapy. Hormone therapy remains the most studied and widespread method of treating EGE. At the same time, judging by a number of studies, some components of the diet can enhance hormone therapy, more fully unlock its potential. The review examines the role of indole-3-carbinol and trans-resveratrol in modifying the therapy of EGE, which allows to increase its effectiveness, the quality of life of patients and satisfaction with therapy. It has been shown that modification of therapy with trans-resveratrol and indole-3-carbinol can affect the main manifestations of endometriosis that reduce the quality of life (pain, bleeding, infertility). Potentiation of the first line of therapy helps to realize the main task – improving the quality of life of patients and achieving long-term remission.

Keywords: external genital endometriosis, inflammation, markers, diet, trans-resveratrol, indole-3-carbinol.

For citation: Grigoriants A.A., Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Ermolova N.V., Levkovich M.A., Zabairachnaya A.V. Modern concepts on the development of external genital endometriosis // Women's Clinic. 2023; 2: 6–17.

Эндометриоз – воспалительное эстроген-зависимое заболевание, характеризующееся различными клиническими проявлениями и связанное с ростом ткани, похожей на эндометрий, за пределами матки [1]. Это многогранное и сложнодиагностируемое заболевание, поражающее примерно 10 % женщин репродуктивного возраста, оказывает выраженное влияние на общее состояние здоровья пациенток [2]. Эндометриоз может иметь две клинические картины: протекать бессимптомно, особенно у женщин в начале репродуктивной жизни, и иметь выраженную симптоматику, приводя к долгосрочным неблагоприятным последствиям в виде снижения качества жизни, сексуальным проблемам и нарушениям социального функционирования [3, 4, 5].

По данным Международной ассоциации эндометриоза, первые симптомы заболевания у каждой второй женщины появляются в возрасте 24 лет и старше, у каждой пятой – до 14–15 лет, в 17 % случаев патология впервые диагностируется в возрасте 15–19 лет [6]. С учетом того что, по данным ВОЗ, эндометриозом страдают почти 200 млн женщин репродуктивного возраста, данная проблема является весьма актуальной в современном мире и требует детального изучения ее этиопатогенеза.

По данным Casper [4], среднегодовые затраты на одну женщину с эндометриозом составляют почти 1000 евро, причем две трети затрат связаны с потерей репродуктивной функции. Сильные болевые ощущения при рецидиве заболевания, депрессивные и тревожные симптомы мешают женщинам вести полноценную жизнь. Болезненные ощущения во время полового контакта могут приводить к прерыванию или избеганию сексуальной жизни, что, соответственно, негативно отражается на общем, семейном и социальном благополучии женщин с эндометриозом [3, 5].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению проблемы эндометриоза, точная его этиология до сих пор остается неясной [2, 7, 8]. Целью данной работы явилось изучение научной литературы, посвященной современным представлениям о формировании наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Причины развития НГЭ

К основным причинам развития НГЭ относят генетические, экологические, иммунные, ангиогенные и эндокринные факторы [9, 10]. Отсутствие основ-

ной общепризнанной теории развития НГЭ остается актуальной проблемой в медицинской практике [3]. В современной медицине на данный момент наибольшее распространение получила теория, объясняющая развитие заболевания менструальным рефлюксом. Однако ее сторонники неспособны ответить на вопрос о развитии патологии у пациенток с врожденным отсутствием матки (синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера). В соответствии с теорией целомической метаплазии эндометриоз возникает из мезотелия (один из слоев брюшины, покрывающий женские гонады), клетки которого могут трансформироваться в эндометриальные железистые клетки. Некоторые авторы отмечают, что поскольку мезотелиальные клетки имеются и у лиц мужского пола, то вероятность эндометриоза при гормональных нарушениях или экзогенных гормональных воздействиях существует и у мужчин [11, 12, 13].

НГЭ подразделяют на три основных типа: поверхностный перитонеальный, на долю которого приходится примерно 80 % эндометриоза, эндометриомы яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз [14, 15]. Очаги экстрагенитального эндометриоза обнаруживаются вне полости таза: в органах брюшной полости, на брюшной стенке, диафрагме и плевре, в центральной нервной системе, на наружных гениталиях [16].

Эндометриоз и онконастороженность

Эндометриоз относят к доброкачественной патологии, но в его патогенезе проглядываются свойства злокачественного процесса, такие как клеточная инвазия, стимуляция неоангиогенеза, неконтролируемый рост, резистенция к апоптозу, хронический воспалительный процесс. Например, можно отметить наличие локальных и отдаленных («метастазированных») очагов, проникновение в близлежащие органы и ткани с последующим нарушением их функций и т. д. [5, 6, 7]. В работах последних лет все чаще можно встретить данные о предрасположенности к злокачественному росту у женщин с НГЭ: согласно эпидемиологическим исследованиям, малигнизация наблюдается у 0,6–11,4 % пациенток. В частности, рак яичника выявляется в 1,9 раза чаще, рак молочной железы – в 1,3 раза чаще, а новообразования кровеносной системы – в 1,4 раза чаще у лиц, страдающих эндометриозом, чем у женщин с отсутствием данного заболевания.

Необходимо подчеркнуть тот факт, что, в отличие от рака, при котором главным участником патологического процесса и объектом исследования является эпителиальная клетка, при эндометриозе ключевым моментом для определения клонального развития эндометриоподобной ткани становятся взаимоотношения между эпителиальными клетками и стромальными компонентами [17, 18].

Патогенез НГЭ

Патогенез НГЭ невозможно описать в виде одного единого процесса. Чаще он представляет собой сложную систему, включающую в себя воспаление, ангиогенез, экспрессию цитокинов, хемокинов, стероидных гормонов и рецепторов к ним [19]. Даже если патогенез неясен, эндометриоз, безусловно, сопровождается воспалением и на этом основании относится к хроническим воспалительным заболеваниям. Уровни и концентрации активных макрофагов, интерлейкинов, фактора роста нервов (NGF) и других иммунных клеток и воспалительных факторов увеличиваются в перитонеальной жидкости и очагах эндометриоза. Рост очагов эндометриоза стимулирует выработку и секрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, что свидетельствует о том, что медиаторы воспаления играют критически важную роль в развитии эндометриоза [20].

Представляется логичной следующая концепция патогенеза НГЭ: клетки эндометрия попадают в брюшную полость и фиксируются на внеклеточном матриксе за счет молекул адгезии и экспрессии интегринов. Затем следует инвазия в ткань под действием матриксных металлопротеиназ (ММП) с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриодных гетеротопий, вызванных факторами роста и влиянием стероидных гормонов. В связи с усилением неоангиогенеза, резистентности к апоптозу и индукции местной иммуносупрессии наблюдается дальнейшее развитие эктопического очага. На заключительном этапе происходит активация механизмов репарации, которые могут привести к фиброзу, образованию рубцов и формированию спаек. В ответ на рост клеток эктопической локализации активируются сопутствующие воспалительные (хемотаксис нейтрофилов, активация комплемента) и иммунные (активация Т-клеток, секреция цитокинов, хемокинов) механизмы [21].

Генетические и эпигенетические факторы НГЭ

Большинство авторов приписывают ключевую роль в развитии эндометриоза генетическим и эпигенетическим факторам [3, 4, 6, 19]. В последние годы особое внимание было сосредоточено на генетических

механизмах, которые могут иметь большое значение для роста заболеваемости эндометриозом. Согласно последним исследованиям, гены *ESR2* и *CYP19A1* могут отвечать за потенциальные факторы риска бесплодия, связанного с эндометриозом. В исследовании 2023 г., проведенном Rahmioglu et al. [22], причинно-следственные связи наблюдались с генами, экспрессируемыми в эндометрии (*SRP14*, *HOXB9*, *TRA2A*, в совокупности с предыдущими данными, подтвержденными для *VEZT/FGD9* и *GREB1*) и в крови (включая *ABO*, *ESR1/SYNE1*, *GDAP1*, *FSHB*, *MLLT10*, *SRP14-AS1*, *WNT4*). Многие из этих генов экспрессируются в различных типах клеток, связанных с патогенезом эндометриоза, включая нейрональные, иммунные и эпителиальные клетки.

Согласно генетической/эпигенетической теории развития заболевания главным триггером эпигенетических изменений признается окислительный стресс в матке, имеющий место во время менструации [22]. Воспалительная реакция сопровождается накоплением железа в тканях и образованием активных форм кислорода (АФК), что оказывает влияние на экспрессию генов и приводит к развитию канцерогенного и мутагенного эффектов [23]. В результате создается микроокружение, которое благоприятствует пролиферации и развитию опухолевых клеток.

В ряде публикаций указывается, что эндометриоз может наследоваться. Действительно, результаты клинических исследований с участием близнецов подтверждают возможность наследования, достигающую 50 % [24]. Общегеномные исследования (GWAS) с использованием биологического материала нескольких тысяч женщин США, Австралии, Японии и Европы выявили однонуклеотидные полиморфизмы SNP, ассоциированные с эндометриозом [25].

Предполагается, что генетические и эпигенетические компоненты не столько детерминируют развитие эндометриодных гетеротопий, сколько создают условия для их выживания в чужеродной среде, не способной формировать адекватный иммунный ответ. Важным фактором возникновения и прогрессии эндометриоза является избыточное воспаление в тазовых органах, которое поддерживается эстрогенами. Тканевая гиперэстрогения и гиперпродукция факторов воспаления – цитокинов и простагландинов – клетками-макрофагами становится причиной тазовой боли, склонной к хронизации [25].

Роль гиперэстрогении в патогенезе НГЭ

В патогенезе НГЭ важную роль играет наличие локальной гиперэстрогении, в развитии которой существенное значение имеет модификация метаболизма и действия половых гормонов. 17β-эстрадиол (E2) яв-

ляется ключевым гормоном для роста и сохранения эндометриодной ткани, а также воспаления и боли, связанных с эндометриозом. В свою очередь, известно, что эндометриодные очаги могут самостоятельно продуцировать E2, что позволяет поддерживать постоянную локальную гиперэстрогению. Действие E2 в очагах эндометриоза не идентично таковому в эутопическом эндометрии, что объясняется разной экспрессией рецепторов эстрогенов. Эстрогеновый рецептор (ER) имеет два подтипа: ERα и ERβ. Функции ERβ и ERα различаются, в частности, сигнал пролиферации эпителиальных клеток и экспрессии рецептора прогестерона (PR) передается через ERα. В эндометриодных очагах экспрессия ERβ повышена, а ERα репрессирована. В результате ослабляется пролиферация железистого эпителия с формированием избыточного стромального компонента, и очаг эндометриоза теряет чувствительность к влиянию прогестерона вследствие недостаточного синтеза PR [26]. Дисбаланс ER, в свою очередь, может быть объяснен полиморфизмом *ESR2*, описанным при эндометриозе.

Патогенез тазовой боли при НГЭ

Патогенетические механизмы тазовой боли при эндометриозе мало изучены. Они могут быть связаны со спаечным процессом в малом тазу, с воспалительными реакциями, а также с поражением структуры нервов. Изучение факторов, способствующих развитию болевого синдрома, позволит наметить пути преодоления данной проблемы. Известно, что нейровоспалительные реакции вносят значительный вклад в патогенез хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Уровни нейротрофинов – NGF и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) достоверно повышались у пациенток с НГЭ как на системном, так и на локальном уровне и значительно снижались в процессе 6-месячной терапии диеногестом [33], что может служить важным инструментом для мониторинга лечения эндометриоза.

Роль иммунной системы в развитии НГЭ

Большое внимание уделяется роли иммунной системы в развитии эндометриоза. Известно, что при НГЭ доминирование Т-хелперов 2-го типа усиливает выработку медиаторов, которые могут приводить к включению основных звеньев патогенеза эндометриоза – пролиферации, неоангиогенеза и т. д. При эндометриозе в перитонеальной жидкости повышается концентрация провоспалительных интерлейкинов (IL) IL-1β, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), а также противовоспалительного интерлей-

кина IL-10. В настоящее время уделяется внимание поиску новых цитокинов, играющих роль в патогенезе эндометриоза. К таким кандидатам можно отнести IL-17, IL-18, IL-23 и IL-33. Экспрессия IL-17 связана с пролиферацией, ростом и инвазией эктопических очагов, прогрессированием эндометриоза путем рекрутирования и индукции дифференцировки макрофагов M2 [27]. Роль IL-33 в развитии эндометриоза описана недостаточно. Сообщалось, что концентрация IL-33 была увеличена в сыворотке и перитонеальной жидкости у пациенток с глубоким инфильтрирующим эндометриозом. Предполагается, что IL-33 является решающим фактором, способствующим воспалению и прогрессированию эндометриоза [28].

Молекулярные маркеры НГЭ

В настоящее время идет поиск молекулярных маркеров, которые могли бы стать основой для диагностических тестов НГЭ. Исследуются биомаркеры в сыворотке крови: СА-125, аннексин, мРНК, гликоделин, молекулы межклеточной адгезии (ICAM), факторы роста, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и его рецептор (VEGFR), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), провоспалительные цитокины (IL-1, IL-8, IL-6, TNF-α, TGF-β1). Проводится также тестирование биомаркеров в перитонеальной жидкости (цитокератин 19, ММП, активин А), цервикальной слизи (белки теплового шока, гистоны) и моче (енолаза) [25–35, 36]. В некоторых исследованиях была показана значимость дифференциальной экспрессии альбумина сыворотки крови и прокомплемента C3. Их количественный анализ в плазме крови наряду с Zn-альфа-2-гликопротеином может играть ключевую роль в диагностике рецидивирующего генитального эндометриоза [37].

В будущем определение этих молекул может взять на себя функции не только метода неинвазивной диагностики, но и подбора терапии, а также предикции эндометриоза, которая крайне важна для разработки профилактических стратегий развития и прогрессирования заболевания. Большое количество исследований за последние годы посвящено поиску неинвазивных диагностических маркеров у женщин с НГЭ и выявлению мишеней для воздействия на них лекарственных препаратов, биологически активных нелекарственных молекул и методов немедикаментозной терапии. Разработан и патогенетически обоснован метод реабилитации больных эндометриозом в раннем послеоперационном периоде с использованием родонотерапии [38]. Еще один метод немедикаментозного лечения эндометриоза, основанный на изучении патофизиологии заболевания, представ-

лен комплексом йодобромной воды и лазеротерапии в ауторезонансном режиме [39].

Основные мишени терапии эндометриоза

Поиск превентивных стратегий также ведется исходя из современных представлений о происхождении эндометриоза и его клинических симптомов. Мишенями для лечения и профилактики эндометриоза могут быть сигнальные пути эстроген-зависимой пролиферации и воспаления: циклооксигеназа 2-го типа (ЦОГ-2), ядерный фактор каппа В (NF-κB), TNF-α, IL-8, VEGF и VEGFR, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1), ER, PR, киназы (PI3K, RAF, MAPK, Akt, ERK, ROCK, мультикиназа), каспазы, белки апоптоза и клеточного роста (p53, p21, mTOR), гены – регуляторы аутофагии, антиинвазивные/антифибротические агенты (CBP, Wnt), АФК, естественные клеточные киллеры (NK-клетки).

Роль нутриентов в оптимизации терапии НГЭ

Систематический обзор 12 клинических исследований, посвященных изучению эффектов отдельных нутриентов или диет на симптомы эндометриоза [40], выделяет вещества, обладающие прямым или опосредованным противовоспалительным действием, полезным для женщин, страдающих НГЭ. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), ресвератрол, глюкозинолаты, катехины, антиоксиданты, витамины и минералы составляют список нутриентов и микронутриентов, которые следует включать в диету, снижающую риск или противодействующую прогрессии эндометриоза.

В питании, снижающем риск эндометриоза, важное место занимают капустные овощи, богатые глюкозинолатами, которые отвечают за специфический вкус и запах капусты. В организме глюкозинолаты подвергаются гидролизу с образованием индолов и изотиоцианатов, которые *in vitro* и *in vivo* показывают противоопухолевый и противовоспалительный потенциал и поэтому считаются главными кандидатами на включение в противовоспалительную диету у пациенток с эндометриозом [41].

Индол-3-карбинол

Глукобрасицин, основной глюкозинолат, присутствующий в растениях рода Brassica [42], образует в процессе гидролиза индол-3-карбинол (I3C), который впоследствии конвертируется в димерический продукт 3,3-дииндолилметан (3,3-DIM). Данные молекулы представляют собой агонисты арил-гидрокарбо-

нового рецептора (AhR), активация которого связана с повышением скорости детоксикационного каскада и уменьшением уровня IL-1β. Этот эффект обеспечивает в числе прочего редукцию экспрессии ЦОГ-2 и синтеза провоспалительных простагландинов [43]. Связываясь с AhR, I3C препятствует взаимодействию с ним углеводов, поступающих из окружающей среды, тем самым снижая уровни как воспаления, так и избыточной пролиферации. Комплекс лиганд–рецептор, образованный I3C, способствует экспрессии фермента CYP1A1 – изоформы, конвертирующей эстрон в 2-гидроксиэстрон (2-OHE1), метаболит с антипролиферативными свойствами. Напротив, комплекс AhR и ариловых углеводов активирует синтез 4-OHE1, способного потенцировать патологическую пролиферацию и канцерогенез.

Исследования свойств I3C позволили установить, помимо описанного механизма, способность молекулы блокировать эстроген-независимые пути передачи внутриклеточных сигналов [44], результатом которой становятся регуляция клеточного цикла, контроль роста клеток, индукция апоптоза, антиангиогенные эффекты, антиоксидантная активность и эпигенетическая регуляция. Мишенями I3C являются NF-κB и ядерный фактор, связанный с эритроидом-2 (Nrf2), играющие важную роль в контроле окислительного стресса и воспаления. Потенциал I3C также реализуется через сигнальные пути MAPK/EKR/JNK, PI3K/AKT/mTOR, дисрегуляция которых обнаруживается при эндометриозе [44, 45]. Гены-мишени I3C кодируют EGFR, белки-циклины и циклинзависимые киназы, VEGF, IGF и множество других белков.

Включение капустных овощей в рацион питания недостаточно для пациенток с эндометриозом, поскольку повышенный воспалительный статус определяет дополнительную потребность в I3C, а термическая обработка продуктов снижает их содержание в пище. Преодолеть проблему можно с помощью дотации биологически активных пищевых добавок (БАД), содержащих I3C.

Транс-ресвератрол

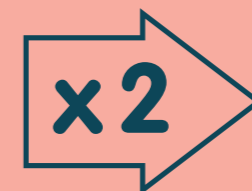
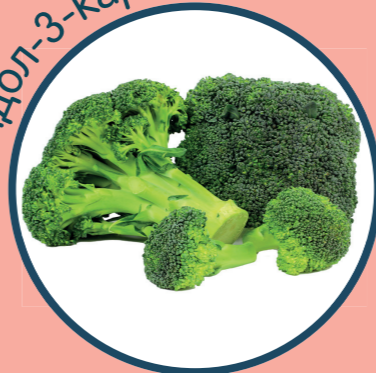
Менее известен в контексте вспомогательного лечения и профилактики эндометриоза ресвератрол – полифенольное соединение класса стильбенов, которое синтезируется более чем 70 видами растений в ответ на любые виды стрессовых воздействий [46, 47]. Активность ресвератрола включает антиоксидантное, противовоспалительное и противоопухолевое действие [46, 48], каждое из которых значимо в профилактике и сдерживании прогрессии эндометриоза. Две описанные изоформы ресвератрола – транс-ресвератрол и цис-ресвератрол – обладают разной биологиче-

НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ МАСТОПАТИИ И ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Транс-ресвератрол



Индол-3-карбинол



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



АКВИОН | Доказанная эффективность



reproduction.info



plan-baby.ru

СГР № RU.77.99.11.003.R.001995.07.20 от 15.07.2020 г. Информация предназначена для специалистов.
¹ Tekin B. Y., Guven S., Kirbas A. et al. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2015;184:1–6.
² Amaya S. C., Savaris R. F., Filipovic C. J. et al. Resveratrol and Endometrium: A Closer Look at an Active Ingredient of Red Wine Using In Vivo and In Vitro Models. Reprod. Sci. 2014;21:1362–1369.
³ Morales-Prieto D. M., Herrmann J., Osterwald H. 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.
⁴ Maia H. Jr., Haddad C., Pinheiro N. et al. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. Int. J. Women's Health. 2012;4:543–549.
⁵ Bruner-Tran K. L., Osteen K. G., Taylor H. S. et al. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. Biol. Reprod. 2011;84:106–112.
⁶ Yavuz S., Aydin N. E., Celik O. et al. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. J. Cancer Res. Therapeut. 2014;10:324–329.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ской активностью, преимущества имеет транс-ресвератрол [49]. Механизмы действия данной молекулы включают селективную модуляцию ER, up-регуляцию SIRT-1, подавление ЦОГ-2, ингибирование TNF α , уменьшение активности сигнальных путей NF- κ B и Wnt/ β -катенин, модификацию микроРНК [50, 51].

Особенности структуры ресвератрола обеспечивают ему агонистический эффект в отношении ядерного ER α при антагонизме к мембранному пулу [52]. По профилю эстрогенного действия из природных эстрогенов, синтезируемых в организме человека, ресвератрол наиболее близок к эстетролу и представляет собой истинный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР) растительного происхождения.

Благоприятные эффекты ресвератрола в клинических исследованиях реализуются через противовоспалительное обезболивающее действие, улучшение общего самочувствия и качества жизни [53]. Экспериментальные исследования на животных моделях продемонстрировали способность ресвератрола подавлять возбудимость периферических нейронов, ингибировать сенсорную нейротрансмиссию и уменьшать вызванную воспалением гиперальгезию [54]. Эти эффекты могут быть связаны с ER, однако механизмы действия ресвератрола шире, чем модуляция эстрогенных сигналов. Maia et al. (2012) исследовали потенцирующее влияние ресвератрола на КОК с дроспиреноном. В этом исследовании женщины с лапароскопически подтвержденным диагнозом эндометриоза получали КОК (этинилэстрадиол 30 мкг, дроспиренон 3 мг). Затем эта терапия была усилена 30 мг ресвератрола. Среднее значение по шкале боли до начала приема КОК составило 3 балла, через 6 месяцев приема КОК $2,1 \pm 0,5$ балла, через 2 месяца приема ресвератрола $0,2 \pm 0,4$ балла. Полная регрессия симптомов была достигнута у 82 % пациенток. Таким образом, ресвератрол позволяет достичь более значимого клинического эффекта на фоне терапии КОК [55].

Независимые от эстрогенов сигнальные пути ресвератрола включают тирозин-киназный каскад (AMPK-путь), синтазу оксида азота (NOS) и белки-сиртуины (SIRT) [56]. Стимуляция SIRT1 под влиянием ресвератрола активирует белки семейства FOXO (Forkhead box O), которые, в свою очередь, регулируя экспрессию таргетных генов, обеспечивают защиту от неблагоприятных внешних воздействий. Именно посредством активации сиртуинов ресвератрол редуцирует экспрессию NF- κ B, а также снижает уровни TNF- α .

Чрезмерная продукция АФК в ответ на повреждение при недостаточности антиоксидантной системы может привести к окислению липидов, белков и стать причиной разрушения клеточных мембран, повышая

тем самым уровень воспаления [57]. Здесь крайне важны противовоспалительный и антиоксидантный эффекты ресвератрола, которые обеспечиваются несколькими механизмами: удаление АФК, модификация экспрессии провоспалительных цитокинов, ЦОГ, липоксигеназы и NOS [58]. Ресвератрол дозозависимо подавляет продукцию IL-1, IL-6, IL-17 и TNF α [59] и посредством влияния на каскад арахидоновой кислоты регулирует продукцию простагландинов, снижая воспалительный потенциал [60]. Эффект ресвератрола в отношении нейровоспаления был продемонстрирован среди пациентов с болезнью Альцгеймера и включал изменение таких маркеров, как ММП [61], важных с точки зрения развития и прогрессии эндометриоза.

Будучи мощным антиоксидантом, ресвератрол ослабляет повреждающий эффект теплового шока на кишечный барьер и восстанавливает его структуру благодаря экспрессии генов белков межклеточных соединений и подавлению секреции провоспалительных факторов [62]. Антиоксидантные свойства ресвератрола позволяют ему влиять на окислительный стресс путем повышения Nrf2 [63] и увеличения синтеза антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатиона пероксидазы и каталазы [64]. Клинические исследования показали антиоксидантный эффект ресвератрола среди больных атаксией Фредерика, у которых применение препарата сопровождалось клиническим улучшением и редукцией маркеров стресса [65].

С позиции профилактики отдаленных рисков эндометриоза важны онкопротективные способности ресвератрола, обусловленные повышением противоопухолевого иммунитета [66]. Кроме фундаментальных системных эффектов, ресвератрол обладает антиканцерогенными свойствами, которые реализуются через опухолевые микрособытия [67] и, возможно, связаны с киназами, играющими критически важную роль в пролиферации и клеточном росте. Ресвератрол уменьшает экспрессию EGF, VEGF и экстрацеллюлярных сигнал-регулирующих киназ (ЕРК), приводя в результате к торможению пролиферативной активности [68]. Перечисленные эффекты важны не только с позиции онкопрофилактики, они имеют значение для подавления роста эндометриодных гетеротопий и прогрессии эндометриоза.

Свидетельства способности ресвератрола осуществлять онкопротекцию через индукцию апоптоза в злокачественных клетках представлены на клеточных линиях рака яичника [69], что особенно значимо при НГЭ, преимущественно увеличивающем риск развития овариальных опухолей. *In vitro* в культуре первичных стромальных клеток, а также в линиях

иммортизированных стромальных и эпителиальных клеток эндометриодных гетеротопий показано, что ресвератрол индуцирует апоптоз, снижает жизнеспособность, инвазию клеток эндометриодных гетеротопий, понижает экспрессию генов факторов ангиогенеза (VEGF, ангиопоэтин-1), модулирует экспрессию генов, ответственных за деградацию внеклеточного матрикса (понижает экспрессию матриксной металлопротеиназы-2, увеличивает экспрессию ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 – TIMP-1) [70].

В нескольких исследованиях *in vivo* на моделях экспериментально индуцированного эндометриоза у крыс и мышей на фоне приема ресвератрола продемонстрировано уменьшение размеров эндометриодных имплантатов, снижение уровня VEGF в плазме и перитонеальной жидкости, ослабление процессов воспаления и ангиогенеза, усиление антиоксидантных систем [71, 72, 73, 74]. В клинических исследованиях применение ресвератрола сопровождалось снижением у больных эндометриозом уровня экспрессии генов матриксной металлопротеиназы-2 и 9, VEGF и фактора некроза опухоли альфа в зуптоическом эндометрии [75, 76]. Плейотропные эффекты ресвератрола в отношении эндокринной и иммунной систем, метаболизма, пролиферации и воспаления делают его перспективной молекулой для лечения многих заболеваний, включая эндометриоз. Применять ресвератрол можно в виде монодобавки или в комплексе с другими биоактивными веществами.

Интересной выглядит комбинация ресвератрола и I3C – синергичных молекул, нацеленных на общие и различающиеся мишени. Не идентичные, но поддерживающие друг друга эффекты I3C и ресвератрола можно проиллюстрировать на примере гормональной регуляции. Как истинный СМЭР, ресвератрол модулирует активность ER, в то время как I3C трансформирует метаболизм эстрогенов, уводя его в сторону от агрессивных производных эстрогена и эстрадиола. Двойной эффект комбинации I3C и ресвератрола может иметь преимущества при контроле ключевых путей развития эндометриоза и его симптомов.

Отечественный фармацевтический рынок представляет БАД, содержащую 200 мг I3C и 60 мг транс-ресвератрола – Имастон. БАД Имастон предназначена для профилактики и вспомогательной терапии заболеваний, связанных с патологической или избыточной пролиферацией. Имастон целесообразно применять при эндометриозе, учитывая его комплексное воздействие на эстроген-зависимое воспаление и пролиферацию. Выделим основные клинические ситуации и сценарии применения БАД Имастон:

1. Поддержка гормональной терапии эндометриоза, повышение эффективности гормональной терапии в отношении тазовой боли, диспареунии и других симптомов. Фактически речь идет об оптимизации гормональной терапии, которая позволяет достичь более полного ответа на терапию, в том числе у женщин, у которых гестагены не купируют полностью болевой синдром.
2. Сдерживание воспаления и других патогенетических процессов в период лекарственных каникул, когда на первый план выходит задача по снижению риска рецидивов. Рецидивы болевого синдрома возникают у многих женщин (до 70 %) на фоне отмены гормональной терапии, значительно снижая качество жизни женщины и ее веру в эффективность лечения. Ввиду этого профилактика рецидивов решает краткосрочные и долгосрочные задачи терапии.
3. Ситуации, в которых применение гормональной терапии ограничено или невозможно, например наличие противопоказаний к гормональной терапии, устойчивая гормонофобия и другие проблемы. Имастон не заменяет собой гормональную терапию, но его применение способствует сдерживанию развития заболевания.
4. Профилактика развития эндометриоза в группах риска.

Применять Имастон рекомендуется по одной таблетке два раза в день в течение 3–6 месяцев с возможными повторными курсами терапии.

Заключение

Новые данные о патогенезе НГЭ меняют подходы к его диагностике и лечению. Использование новых высокочувствительных молекулярных методов призвано облегчить поиск биологических маркеров эндометриоза и повысить уровень знаний о его развитии. Понимание деталей этиопатогенеза эндометриоза повышает эффективность лечебных и диагностических мероприятий, среди которых в настоящее время основную роль играют лапароскопия и методы непрямого визуализации. Такое понимание меняет подходы к лечению. Гормональная терапия хорошо изучена и широко применяется при эндометриозе. При этом ее потенциал пока не раскрыт полностью. Судя по данным исследований, представленных в настоящем обзоре, такие компоненты, как индол-3-карбинол и ресвератрол, позволяют сделать гормональную терапию более эффективной, способствуя также повышению качества жизни и удовлетворенности терапией. В обзоре рассмотрена роль индол-3-карбинола и транс-ресвератрола в модификации терапии НГЭ, которая позволяет повысить ее эффективность, ка-

чество жизни пациентов и удовлетворенность терапией. Показано, что модификация терапии трансресвератролом и индол-3-карбинолом может влиять на основные проявления эндометриоза, снижающие качество жизни (боль, кровотечения, бесплодие). Потенцирование первой линии терапии помогает реализации основной задачи – улучшения качества жизни пациентов и достижения длительной ремиссии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Horne A.W., Missmer S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis // *BMJ*. 2022; 379: e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750
- Vallvé-Juanico J., Houshdaran S., Giudice L.C. The endometrial immune environment of women with endometriosis // *Hum Reprod Update*. 2019; 25(5): 564–591. doi: 10.1093/humupd/dmz018
- Ярмолинская М.И., Ревенко А.С., Денисова А.С. Наружный генитальный эндометриоз и риски малигнизации // *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (24): 30–37.
- Casper R.F. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis // *Fertil Steril*. 2017; 107(3): 521–522. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.008
- Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1 (дата обращения: 01.05.2023). [Endometriosis. Clinical guidelines. 2020 (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1 (date of access: 05/01/2023)].
- Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management // *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017; 6(1): 34–41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1
- Bulun S.E., Wan Y., Matei D. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer // *Endocrinology*. 2019; 160(3): 626–638. doi: 10.1210/en.2018-00794
- Matsuura K., Ohtake H., Katabuchi H., Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model // *Gynecol Obstet Invest*. 1999; 47 Suppl 1:18–20; discussion 20-2. doi: 10.1159/000052855
- Mikhaleva L.M., Davydov A.I., Patsap O.I., et al. Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review // *Adv Ther*. 2020; 37(6): 2580–2603. doi: 10.1007/s12325-020-01363-5
- Brunty S., Ray Wright K., Mitchell B., Santanam N. Peritoneal Modulators of EZH2-miR-155 Cross-Talk in Endometriosis // *Int J Mol Sci*. 2021; 22(7): 3492. doi: 10.3390/ijms22073492
- Laganà A.S., Vitale S.G., Salmeri F.M., et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis // *Med Hypotheses*. 2017; 103: 10–20. doi: 10.1016/j.mehy.2017.03.032
- Kawano Y., Hirakawa T., Nishida M., et al. Functioning endometrium and endometrioma in a patient with mayer-rokitanski-kuster-hauser syndrome // *Jpn Clin Med*. 2014; 5: 43–45. doi: 10.4137/JCM.S12611
- Jabr F.I., Mani V. An unusual cause of abdominal pain in a male patient: Endometriosis // *Avicenna J Med*. 2014; 4(4): 99–101. doi: 10.4103/2231-0770.140660
- Horne A.W., Saunders P.T.K., Abokhras I.M., Hogg L. Endometriosis Priority Setting Partnership Steering Group (appendix). Top ten endometriosis research priorities in the UK and Ireland // *Lancet*. 2017; 389(10085): 2191–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31344-2
- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis // *N Engl J Med*. 2020; 382(13): 1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764
- Andres M.P., Arcoverde F.V.L., Souza C.C.C., et al. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review // *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(2): 373–389. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.004
- Buppasiri P., Kleebkaow P., Tharanon C., et al. Clear Cell Carcinoma Arising in Vulvar Endometriosis // *Case Rep Pathol*. 2018; 2018: 4263104. doi: 10.1155/2018/4263104
- Saavalainen L., Lassus H., But A., et al. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis // *Obstet Gynecol*. 2018; 131(6): 1095–1102. doi: 10.1097/AOG.0000000000002624
- Солопова А.Г., Макацария А.Д., Чуканова Е.М. Эндометриоз: новый подход к патогенезу (обзор) // *Georgian Med News*. 2017; 12: 7–11.
- Wei Y., Liang Y., Lin H., et al. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain // *J Neuroinflammation*. 2020; 17(1): 80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 61(2): 92–100.
- Rahmioglu N., Mortlock S., Ghiasi M., et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions // *Nat Genet*. 2023; 55(3): 423–436. doi: 10.1038/s41588-023-01323-z
- Iwabuchi T., Yoshimoto C., Shigetomi H., Kobayashi H. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation // *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 848595. doi: 10.1155/2015/848595
- Saha R., Pettersson H.J., Svedberg P., et al. Heritability of endometriosis // *Fertil Steril*. 2015; 104(4): 947–952. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.035
- Sapkota Y., Steinhorsdottir V., Morris A.P., et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism // *Nat Commun*. 2017; 8: 15539. doi: 10.1038/ncomms15539
- Chantalat E., Valera M.C., Vaysse C., et al. Estrogen Receptors and Endometriosis // *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8): 2815. doi: 10.3390/ijms21082815
- Shi J.L., Zheng Z.M., Chen M., et al. IL-17: an important pathogenic factor in endometriosis // *Int J Med Sci*. 2022 Apr 11; 19(4):769–778. doi: 10.7150/ijms.71972
- Ono Y., Yoshino O., Hiraoka T., et al. IL-33 Exacerbates Endometriotic Lesions via Polarizing Peritoneal Macrophages to M2 Subtype // *Reprod Sci*. 2020; 27(3): 869–876. doi:10.1007/s43032-019-00090-9
- Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H., Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) // *Mol Med Rep*. 2014; 9(1): 9–15. doi: 10.3892/mmr.2013.1755
- Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н., Логинова К.Н. Роль цитокинов в клинике наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой боли // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(1): 5–11.
- Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. и др. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза // *Проблемы репродукции*. 2011; 4: 10–18.
- Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Биомаркеры эндометриоза – современные тенденции // *Проблемы репродукции*. 2018; 1: 57–61.
- Межлумова Н.А., Бобров М.Ю., Адамян Л.В. Биомаркеры эндометриоза: проблемы и возможности ранней диагностики рецидивов заболевания (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2018; 24(6): 139–148.
- Левкович М.А., Ермолова Н.В., Крукиер И.И. и др. Показатели активина А у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Российский аллергологический журнал*. 2019; 16(2): 93–95.
- Ермолова Н.В., Левкович М.А., Петров Ю.А. и др. Значение метаболических нарушений при бесплодии и невынашивании беременности у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022; 71(4): 21–31.
- Fiala L., Bob P., Raboch J. Oncological markers CA-125, CA 19-9 and endometriosis // *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(51): e13759. doi: 10.1097/MD.00000000000013759
- Signorile P.G., Baldi A. Supporting evidences for potential biomarkers of endometriosis detected in peripheral blood // *Data Brief*. 2015; 5: 971–974. doi: 10.1016/j.dib.2015.10.047
- Ахкубекова Н.К., Овсиенко А.Б., Терешкина А.Т. и др. Динамика показателей цитокинового статуса у больных наружным генитальным эндометриозом в раннем послеоперационном периоде под воздействием родонотерапии и агонистов гонадолиберина // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(1.1): 32–35.
- Овсиенко А.Б., Абонеева Н.Г. Немедикаментозное лечение распространенных форм эндометриоза // *Врач-аспирант*. 2017; 31(80): 47–54.
- Huijs E., Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review // *Reprod Biomed Online*. 2020; 41(2): 317–328. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.014
- García-Ibañez P., Yepes-Molina L., Ruiz-Alcaraz A.J., et al. Brassica Bioactives Could Ameliorate the Chronic Inflammatory Condition of Endometriosis // *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24): 9397. doi: 10.3390/ijms21249397
- Hwang I.M., Park B., Dang Y.M., et al. Simultaneous direct determination of 15 glucosinolates in eight Brassica species by UHPLC-Q-Orbitrap-MS // *Food Chem*. 2019; 282: 127–133. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.12.036
- Wang T.T.Y., Pham Q., Kim Y.S. Elucidating the Role of CD84 and AHR in Modulation of LPS-Induced Cytokines Production by Cruciferous Vegetable-Derived Compounds Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane // *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): 339. doi: 10.3390/ijms19020339
- Esteve M. Mechanisms Underlying Biological Effects of Cruciferous Glucosinolate-Derived Isothiocyanates/Indoles: A Focus on Metabolic Syndrome // *Front Nutr*. 2020; 7: 111. doi: 10.3389/fnut.2020.00111
- Hung S.W., Zhang R., Tan Z., et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review // *Med Res Rev*. 2021; 41(4): 2489–2564. doi: 10.1002/med.21802
- Meng T., Xiao D., Muhammed A., et al. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol // *Molecules*. 2021; 26(1): 229. doi: 10.3390/molecules26010229

47. Hasan M., Bae H. An Overview of Stress-Induced Resveratrol Synthesis in Grapes: Perspectives for Resveratrol-Enriched Grape Products // *Molecules*. 2017; 22(2): 294. doi: 10.3390/molecules22020294
48. Ramirez-Garza S.L., Laveriano-Santos E.P., Marhuenda-Muñoz M., et al. Health Effects of Resveratrol: Results from Human Intervention Trials // *Nutrients*. 2018; 10(12): 1892. doi: 10.3390/nu10121892
49. Kukreja A., Wadhwa N., Tiwari A. Therapeutic role of resveratrol and piceatannol in disease prevention. *Blood Disord // Transfus*. 2014; 5: 9. doi: 10.4172/2155-9864.1000240
50. Pandima Devi K., Rajavel T., Daglia M., et al. Targeting miRNAs by polyphenols: Novel therapeutic strategy for cancer // *Semin Cancer Biol*. 2017; 46: 146–157. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.02.001
51. Maleki Dana P., Sadoughi F., Mansournia M.A., et al. Targeting Wnt signaling pathway by polyphenols: implication for aging and age-related diseases // *Biogerontology*. 2021; 22(5): 479–494. doi: 10.1007/s10522-021-09934-x
52. Novakovic R., Rajkovic J., Gostimirovic M., et al. Resveratrol and Reproductive Health // *Life (Basel)*. 2022; 12(2): 294. doi: 10.3390/life12020294
53. Davinelli S., Scapagnini G., Marzatico F., et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study // *Maturitas*. 2017; 96: 77–83. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016
54. Takeda M., Takehana S., Sekiguchi K., et al. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol // *Int J Mol Sci*. 2016; 17(10): 1702. doi: 10.3390/ijms17101702
55. 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: 543–549. doi: 10.2147/IJWH.S36825. Epub 2012 Oct 10. PMID: 23091400; PMCID: PMC3474155
56. Pan W., Yu H., Huang S., Zhu P. Resveratrol Protects against TNF- α -Induced Injury in Human Umbilical Endothelial Cells through Promoting Sirtuin-1-Induced Repression of NF-KB and p38 MAPK // *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147034. doi: 10.1371/journal.pone.0147034
57. Salzano S., Checconi P., Hanschmann E.M., Lillig C.H., Bowler L.D., Chan P., et al. Linkage of inflammation and oxidative stress via release of glutathionylated peroxiredoxin-2, which acts as a danger signal // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(33): 12157–12162. doi: 10.1073/pnas.1401712111
58. de Sá Coutinho D., Pacheco M.T., Frozza R.L., Bernardi A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol: Mechanistic Insights // *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6): 1812. doi: 10.3390/ijms19061812
59. Fuggetta M.P., Bordinon V., Cottarelli A., et al. Downregulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol // *J Exp Clin Cancer Res*. 2016; 35(1): 118. doi: 10.1186/s13046-016-0398-8
60. Magrone T., Magrone M., Russo M.A., Jirillo E. Recent Advances on the Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Red Grape Polyphenols: In Vitro and In Vivo Studies // *Antioxidants (Basel)*. 2019; 9(1): 35. doi: 10.3390/antiox9010035
61. Moussa C., Hebron M., Huang X., et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease // *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1): 1. doi: 10.1186/s12974-016-0779-0
62. He S., Chen L., He Y., et al. Resveratrol alleviates heat stress-induced impairment of intestinal morphology, barrier integrity and inflammation in yellow-feather broilers // *Anim Prod Sci*. 2020; 60: 1547. doi: 10.1071/AN19218
63. Bräunlich M., Slimestad R., Wangensteen H., et al. Extracts, anthocyanins and procyanidins from *Aronia melanocarpa* as radical scavengers and enzyme inhibitors // *Nutrients*. 2013; 5(3): 663–678. doi: 10.3390/nu503066
64. Xia N., Daiber A., Förstermann U., Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system // *Br J Pharmacol*. 2017; 174(12): 1633–1646. doi: 10.1111/bph.13492
65. Yiu E.M., Tai G., Peverill R.E., et al. An open-label trial in Friedreich ataxia suggests clinical benefit with high-dose resveratrol, without effect on frataxin levels // *J Neurol*. 2015; 262(5): 1344–1353. doi: 10.1007/s00415-015-7719-2
66. Chhabra G., Singh C.K., Amiri D., et al. Recent Advancements on Immunomodulatory Mechanisms of Resveratrol in Tumor Microenvironment // *Molecules*. 2021; 26(5): 1343. doi: 10.3390/molecules26051343
67. Talib W.H., Alsayed A.R., Farhan F., Al Kury L.T. Resveratrol and Tumor Microenvironment: Mechanistic Basis and Therapeutic Targets // *Molecules*. 2020; 25(18): 4282. doi: 10.3390/molecules25184282
68. Hogg S.J., Chitcholtan K., Hassan W., et al. Resveratrol, Acetyl-Resveratrol, and Polydatin Exhibit Antiproliferative Activity against 3D Cell Aggregates of the SKOV-3 and OVCAR-8 Ovarian Cancer Cell Lines // *Obstet Gynecol Int*. 2015; 2015: 279591. doi: 10.1155/2015/279591

69. Liu Y., Tong L., Luo Y., et al. 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; 119(7): 6162–6172. doi: 10.1002/jcb.26822
70. Madanes D., Meresman G., Valla S.A., et al. Resveratrol impairs cellular mechanisms associated with the pathogenesis of endometriosis // *Reprod Biomed Online*. 2022 Jun; 44(6): 976–990. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.008. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35361545
71. Ergenoğlu A.M., Yeniel A., Özgür, et al. Regression of Endometrial Implants by Resveratrol in an Experimentally Induced Endometriosis Model in Rats // *Reprod. Sci*. 2013; 20: 1230–1236.
72. Cenksoy P.O., Oktem, M., Erdem O., et al. A potential novel treatment strategy: Inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model // *Gynecol. Endocrinol*. 2015; 31: 219–224.
73. Yavuz S., E Aydin N., Celik O., et al. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation // *J. Cancer Res. Ther*. 2014; 10: 324–329.
74. Gołabek A., Kowalska K., Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives // *Nutrients*. 2021 Apr 18; 13(4): 1347. doi: 10.3390/nu13041347. PMID: 33919512; PMCID: PMC8074087
75. Kodarahmian M., Amidi F., Moini A., et al. The modulating effects of Resveratrol on the expression of MMP-2 and MMP-9 in endometriosis women: A randomized exploratory trial // *Gynecol. Endocrinol*. 2019; 35: 719–726.
76. Khodarahmian M., Amidi F., Moini A., et al. A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF- α 2 expression in endometriosis women // *J. Reprod. Immunol*. 2021; 143: 103248.

Информация об авторах

Григорьянц Армен Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Минздрава России.

Адрес: 355041, г. Ставрополь, ул. Ломоносова, 44. Телефон: +7 (8652) 71-65-36.

Крукиер Ирина Ивановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Аврцкая Валерия Викторовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Ермолова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Левкович Марина Аркадьевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.

Забайрачная Анастасия Владимировна, врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения. ГБУ РО «Городская больница скорой медицинской помощи».

Адрес: 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35.