НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ДЛЯ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Хаджиева Н.Х.[1], Алиева А.М.[2]

[1]Клиника «Медэстет», Москва, Российская Федерация.
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Хаджиева Нюржанна Хусейновна. E-mail: nurzhanna@yandex.ru

Резюме. Из-за сложного патогенеза эндометриоза текущие методы лечения не всегда бывают достаточно эффективными, и врачи находятся в поиске средств, доступных в повседневной жизни и способных положительно повлиять на симптомы и улучшить качество жизни. В данной статье обсуждается возможность использования фармацевтической композиции Имастон после оперативного лечения на этапе планирования беременности с целью улучшения условий для зачатия и замедления прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, негормональная поддержка, планирование беременности.
Для цитирования: Хаджиева Н.Х., Алиева А.М. Негормональная поддержка для женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием // Women's Clinic. 2025; 1: 10–18.

NON-HORMONAL SUPPORT FOR WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

Khadzhieva N.H.[1] Alieva A.M.[2]

[1]Clinic «Medestet», Moscow, Russian Federation.
[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

For correspondence: Khadzhieva Nyurzhanna H. E-mail: nurzhanna@yandex.ru

Summary. Due to the complex pathogenesis of endometriosis, current treatments are not always effective enough, and doctors are looking for remedies that are available in everyday life and can positively affect symptoms and improve quality of life. In this article, the possibility of using a pharmaceutical composition Imaston after surgical treatment at the stage of pregnancy planning is discussed in order to improve conditions for conception and slow the progression of the disease.

Key words: endometriosis, infertility, non-hormonal support, pregnancy planning.
For citation: Khadzhieva N.H., Alieva A.M. Non-hormonal support for women with endometriosis-associated infertility // Women's Clinic. 2025; 1: 10–18.

Введение

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки, обычно сопровождается воспалительной реакцией и окислительным стрессом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность эндометриоза составляет 10 % (190 миллионов) женщин репродуктивного возраста [1]. ВОЗ признает значимость проблемы эндометриоза и ее негативное влияние на сексуальное и репродуктивное здоровье, качество жизни и общее благополучие женщин.

Эндометриоз может проявляться различными симптомами, из которых наиболее частыми являются варианты тазовой боли и бесплодие. Механизмы эндометриоз-ассоциированного бесплодия многочисленны и затрагивают различные уровни реализации репродуктивной функции. На анатомическом уровне эндометриоз связан с формированием спаечного процесса, который может приводить к нарушению нормальной анатомии малого таза, затрудняя трансфер гамет.

На клеточном уровне эндометриоз характеризуется выраженной иммунной дисрегуляцией, которая

создает микросреду, неблагоприятную для фертильности. Дефекты иммунного контроля в брюшной полости способствуют адгезии и пролиферации эктопических клеток эндометрия. Провоспалительные макрофаги у женщин с эндометриозом активно синтезируют интерлейкин-6 (ИЛ-6), который поддерживает жизнеспособность клеток эндометрия в брюшной полости и снижает активность естественных киллеров (NK-клеток). Одновременно наблюдается дисбаланс Т-клеточных популяций с увеличением Т-хелперов и со снижением цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к недостаточной цитотоксической активности [2–7].

Окислительный стресс, вызванный высоким уровнем свободного железа вследствие гемолиза в брюшной полости, влечет за собой избыточное образование активных форм кислорода (АФК), способствуя локальному разрушению перитонеального мезотелия и ухудшению качества яйцеклеток. Провоспалительные цитокины ИЛ-1β, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) нарушают рецептивность эндометрия и процессы имплантации, создавая дополнительные препятствия для наступления беременности.

Рассмотрим подробнее некоторые механизмы эндометриоз-ассоциированного бесплодия и способы негормонального воздействия на них.

Ангиогенез и иммунная дисрегуляция

К настоящему времени уже хорошо известно, что ангиогенез выступает одним из главных механизмов развития эндометриоза [8]. Образование новых кровеносных сосудов имеет основополагающее значение для возникновения и поддержания эндометриоидных гетеротопий. Этот процесс инициируется фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), который активирует высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП), тем самым способствуя разрушению базальной мембраны сосудов и миграции клеток эндотелия в окружающие ткани. Трубчатые ответвления эндотелиальных клеток образуют сосудистые кольца и «новую» базальную мембрану, в конечном счете это приводит к образованию новых сосудов [8, 9]. Мощнейший проангиогенный фактор VEGF вырабатывается в больших количествах активированными перитонеальными макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами и стромальными клетками эндометрия, и у женщин, страдающих эндометриозом, наблюдается его избыточная экспрессия [8]. У пациенток с эндометриозом ретроградный ток менструальной крови в брюшную полость приводит к индукции окислительного стресса и иммунных реакций, высвобождая воспалительные факторы и цитокины. Это приводит к нарушению гомеостаза микроокружения брюшины и относительному увеличению проангиогенных факторов, что сопровождается неоваскуляризацей эктопического эндометрия и формированием микрососудистой сети [9, 10]. В итоге локальная неоваскуляризация усиливается сложным влиянием факторов роста, проангиогенных факторов, стероидных гормонов, воспалительных цитокинов, присутствующих в перитонеальной жидкости [10]. Окислительный стресс также увеличивает секрецию VEGF, как показали результаты, полученные после инкубации эпителиальных клеток эндометрия с окисленным липопротеином низкой плотности [11, 12].

Патологический ангиогенез при эндометриозе не только способствует росту и поддержанию эндометриоидных гетеротопий, но и непосредственно влияет на фертильность. VEGF, продуцируемый активированными перитонеальными макрофагами и стромальными клетками эндометрия, создает провоспалительную среду в брюшной полости, которая препятствует нормальному функционированию маточных труб и процессам имплантации. Неоваскуляризация эктопического эндометрия усиливается под влиянием стероидных гормонов и воспалительных цитокинов, создавая порочный круг воспаления и ангиогенеза.

Эндометриоз также характеризуется нарушением иммунной регуляции, о чем свидетельствует активация макрофагов, NK-клеток и Т-клеток [13]. Дефекты иммунного контроля в брюшной полости создают микросреду, которая способствует уклонению от иммунитета и адгезии клеток эндометрия. Иммунные клетки, такие как нейтрофилы, макрофаги, NK-клетки и дендритные клетки, играют особую роль в ангиогенезе, пролиферации и инвазии эндометриоидных клеток. Кроме того, цитокины и дефензины, секретируемые этими иммунными клетками, участвуют в развитии эндометриоза [14, 15]. Эндометриоз связан с повышением количества Т-хелперов, при этом популяция цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров) уменьшается. На фоне снижения количества Т-киллеров у женщин с эндометриозом подавляется их способность секретировать перфорины, и в результате развивается недостаточная цитотоксическая активность. У женщин с эндометриозом выявлено увеличение количества макрофагов в перитонеальной жидкости и в эндометриоидных гетеротопиях, которые способствуют усилению окислительного стресса [14, 16]. Макрофаги синтезируют ИЛ-6, который поддерживает жизнеспособность клеток эндометрия в брюшной полости и снижает активность NK-клеток. Аномальную активность макрофагов связывают с развитием болей и спаечного процесса [14, 17].

Окислительный стресс, вызванный высоким уровнем свободного железа вследствие гемолиза в брюшной полости, может приводить к воспалению, повреждению клеток эндометрия и последующей активации клеток врожденного иммунитета [17, 18]. Избыточное образование активных форм кислорода (АФК), являющихся воспалительными медиаторами, причастно к локальному разрушению перитонеального мезотелия, что способствует адгезии и пролиферации эктопических клеток эндометрия. С накоплением АФК в клетках связывают железозависимую форму программируемой гибели клеток – ферроптоз [19]. Ключевыми двигателями ферроптоза являются АФК, которые генерируются в ходе реакции Фентона (Fenton) – окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$) [20]. Реакция Фентона сводится к следующему: избыток железа, не связанный с ферритином или ферропортином, продуцирует гидроксил-радикал. Реакционная способность гидроксил-радикала чрезвычайно высока, он способен окислить практически любое вещество клетки, включая ДНК, белки, липиды [21]. Повреждение митохондриальной ДНК ооцита в результате окислительного стресса существенно ухудшает качество яйцеклетки и может стать еще одной причиной бесплодия.

Активация mTOR-пути

Примечателен факт активации mTOR-пути у женщин с эндометриозом. У млекопитающих мишень рапамицинового пути (mTOR) функционирует как протеинкиназа, которая регулирует иммунный ответ, пролиферацию, апоптоз. Этот путь модулируется фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K) и протеинкиназой B (Akt). mTOR образует каталитическую субъединицу двух разных белковых комплексов mTOR 1 (mTORC1) и 2 (mTORC2). Роль сигнального пути PI3K/Akt/mTOR в патогенезе эндометриоза обсуждается в различных обзорах [22–26]. Сигнальный путь mTOR является также предметом интереса обзоров, посвященных злокачественным новообразованиям, связанным с эндометриозом [27–31].

В исследованиях с использованием образцов крови человека анализ мРНК образцов эндометриоза маточных труб выявил активацию пути mTOR [32]. Повышенная экспрессия mTOR наблюдалась в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [33]. Активация mTOR-пути может быть вовлечена в возникновение или прогрессирование эндометриоза посредством различных механизмов. Путь mTOR тесно связан с эндокринной системой и оказывает активирующее действие, взаимодействуя с половыми стероидами. Рецепторы эстрогена (РЭ) индуцируют экспрессию вышестоящих регуляторов пути PI3K/Akt/mTOR, таких как рецепторные лиганды, рецепторные тирозинкиназы [34]. Кроме того, связанные с лигандом мембранные РЭ непосредственно взаимодействуют с регуляторной субъединицей PI3K и способствуют ее фосфорилированию [35]. Эстрогены стимулируют рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), индуцируя передачу сигналов PI3K [36]. Стимуляция PI3K класса I инициирует несколько каскадов селективной передачи сигналов, которые приводят к усилению роста и пролиферации клеток [36].

Активация пути PI3K/Akt/mTOR связана с резистентностью к прогестерону [23], которая считается одним из ключевых компонентов патогенеза эндометриоза [37–39]. Активация mTOR значительно усиливает экспрессию и секрецию клеточного фактора 1 (cell-derived factor 1), полученного из стромальных клеток, участвующего в опосредованной эстрогенами миграции и привлечении эндотелиальных клеток, тем самым способствуя развитию эндометриоидных поражений [40].

Дисбаланс в передаче сигналов PI3K/Akt/mTOR негативно влияет на качество ооцитов и процессы овуляции. Чрезмерная активация этого пути в яичниках может нарушать созревание фолликулов и процесс овуляции [Madanes et al., 2020]. Окислительный стресс, усиливающийся при активации mTOR, повреждает митохондрии ооцитов, что критично для их энергетического обеспечения и способности к оплодотворению [4]. Провоспалительная среда, поддерживаемая активированным mTOR путем, также ухудшает микроокружение фолликулов и качество фолликулярной жидкости [10].

Патологический ангиогенез, стимулируемый активацией mTOR, создает неблагоприятные условия в маточных трубах и полости матки. Усиленная экспрессия клеточного фактора 1 и других проангиогенных медиаторов приводит к формированию аномальной сосудистой сети, которая нарушает нормальную перистальтику маточных труб и транспорт гамет [40]. Измененная васкуляризация эндометрия также препятствует нормальной имплантации, создавая зоны гипоксии или избыточной перфузии, неоптимальные для развития эмбриона [8, 9].

Восстановление фертильности у пациенток с эндометриозом

Бесплодие, предположительно связанное с эндометриозом, является показанием к проведению диагностической и лечебной лапароскопии [6, 7]. Ответ на вопрос о том, эффективно ли оперативное вмешательство для увеличения шансов на естественную беременность при подтвержденном эндометриозе,

был дан в Кокрейновском обзоре [41]. Согласно данному обзору, лапароскопическая хирургия увеличивает частоту жизнеспособной маточной беременности, подтвержденной с помощью ультразвукового исследования, по сравнению только с диагностической лапароскопией. Аналогичный вывод был сделан и в ходе систематического обзора и мета-анализа в 2020 г. [42]. Для прогнозирования наступления беременности после оперативного вмешательства часто используется индекс фертильности (Endometriosis Fertility Index — EFI), основанный на оценке гинекологического анамнеза пациентки, а также на информации, полученной в ходе лапароскопии [43].

Гормональная терапия эндометриоза влияет на многие патогенетические механизмы его формирования и прогрессии. Однако гормональная супрессия несовместима с планированием беременности и не должна использоваться у женщины, нацеленной на деторождение. С другой стороны, в отсутствие гормональной терапии повышается риск рецидива эндометриоза [6]. Решение этой дилеммы может лежать в плоскости назначения пациентке с эндометриозом, планирующей беременность, средств, не снижающих вероятность зачатия, но при этом способных затормозить развитие эндометриоза.

Одним из таких инструментов является терапевтическая модификация питания. Мы описывали раннее влияние питания на развитие и течение эндометриоза, учитывая диетический индекс воспаления (Dietary Inflammatory Index (DII) [44]. Изменение модели питания может помочь снизить уровень маркеров воспаления [45, 46], которые, как было указано, при эндометриозе повышены. Потребление продуктов с низким DII и (или) обладающих антиоксидантными свойствами может иметь положительное влияние на связанные с эндометриозом симптомы [47]. Но уровень поступления биологически активных веществ с продуктами питания обычно недостаточен для купирования избыточной воспалительной реакции, поэтому лицам с аномальным воспалением и пролиферацией рекомендуется дополнительная дотация этих микронутриентов.

Одно из наиболее изученных в отношении контроля эндометриоза веществ – это индол-3-карбинол (И3К), который оказывает системное регулирующее, эпигенетическое и антиоксидантное действие. На системном уровне И3К регулирует метаболизм эстрогенов, восстанавливая физиологическое соотношение 16α-гидрокси- и 2-гидроксиметаболитов эстрадиола, что нормализует клеточное деление в эстроген-чувствительных тканях женской репродуктивной системы [65]. В процессе биоконверсии И3К образует диндолилметан (DIM), который снижает активность гипоксия-индуцированного фактора HIF-1α – ключевого регулятора патологического ангиогенеза наряду с VEGF [62]. В экспериментах *in vitro* на линиях опухолевых клеток, находящихся в условиях гипоксии, DIM снижал уровень HIF-1a, а также его транскрипционную активность [62].

Эпигенетические эффекты И3К включают модуляцию экспрессии гистондеацетилаз, ДНК-метилтрансфераз и синтез микроРНК в клетках-мишенях, что может способствовать восстановлению нормального эпигенетического профиля эндометрия и улучшению его рецептивности [64]. Антиоксидантные свойства И3К реализуются через индукцию апоптоза клеток, находящихся в состоянии окислительного стресса, и ингибирование перекисного окисления липидов, защищая ооциты и эндометрий от повреждающего действия свободных радикалов [61].

Индол-3-карбинол регулирует основные сигнальные пути, поддерживающие клеточное деление [61], индуцирует апоптоз клеток, поврежденных свободными радикалами, ингибирует патологический ангиогенез [62, 63]. Подавляя передачу сигналов по PI3K/AKT/mTOR пути, И3К способствует ограничению активности течения эндометриоза и восстановлению фертильности. В этом контексте рассматривается доказанная способность И3К подавлять ангиогенез и влиять на эпителиально-мезенхимальный переход. В контексте бесплодия важно также благотворное влияние И3К на рецептивность эндометрия [67].

На экспериментальных моделях эндометриоза показано, что И3К эффективно снижает размер эндометриоидных очагов и уменьшает болевой синдром. Благодаря воздействию на различные сигнальные пути достигается комплексный эффект [60], позволяющий создавать более благоприятные условия для восстановления фертильности без подавления овуляторной функции яичников.

Важным компонентом восстановления фертильности является противодействие окислительному стрессу. В этой связи интересен ресвератрол – антиоксидант, фитоалексин из класса полифенольных соединений. Антипролиферативная активность ресвератрола реализуется благодаря индукции ряда внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих рост и деление клеток, аутофагию и апоптоз [48]. Ресвератрол индуцирует экспрессию опухолевого супрессора белка p53, активирует каспазы 7 и 9, подавляет сигнальный путь синтазы жирных кислот [49, 50]. Сообщалось, что ресвератрол ингибирует PI3K, таким образом ингибируя активацию пути PI3K/AKT/mTOR [51]. Поскольку PI3K/Akt/mTOR участвует в росте, пролиферации и выживании клеток [52], было обнаружено, что его ингибирование и актива-

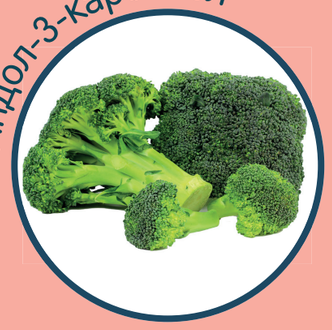
НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ МАСТОПАТИИ И ЭНДОМЕТРИОЗЕ



Транс-ресвератрол



Индол-3-карбинол



x2

- 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.002075.07.23 от 27.07.2023 г. Информация предназначена для специалистов. Реклама.

[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

ция пути p38/MAPK, участвующего в регуляции воспаления и клеточной гибели [53], приводят к аутофагии и апоптозу в раковых клетках. В исследовании Leconte et al. [54] была выявлена роль сигнального пути PI3K/AKT/mTOR при эндометриозе. Они показали, что ингибирование передачи сигналов PI3K/AKT/mTOR снижает пролиферацию эндометриодных клеток *in vitro* [54]. Эти данные важны с учетом вышеупомянутой связи активации mTOR-пути и прогестерон-резистентности у женщин с эндометриозом. Кроме того, ресвератрол участвует в регуляции окислительного стресса и ферроптоза [55]. В исследованиях продемонстрирован его мощный противовоспалительный эффект, связанный с подавлением маркеров воспаления и оксидативного стресса – циклооксигеназы-1, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и др. [48, 56, 57]. Антиоксидативная активность этого полифенола может предотвращать повреждение ДНК свободными радикалами [48]. В исследованиях на моделях животных выявили, что ресвератрол может улучшать качество яйцеклеток, вероятно влияя на биогенез митохондрий [58].

Ресвератрол активно изучается в контексте бесплодия при эндометриозе. Два рандомизированных контролируемых исследования, проведенные одной исследовательской группой на одной и той же группе пациенток, включали 34 женщины с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Из них 17 пациенток получали 800 мг ресвератрола, разделенного на две равные дозы, которые назначались в течение 12–14 недель совместно с оральными контрацептивами, добавленными в последние три недели данной экспериментальной терапии, и 17 женщин не получали добавок. До и после лечения образцы эутопической эндометриальной ткани были собраны и исследованы [68, 69]. Первое исследование показало, что добавление ресвератрола способствовало снижению экспрессии ММП-9 [115]. В свою очередь, другое исследование выявило, что женщины, принимавшие ресвератрол, демонстрировали более низкие концентрации ФНО-α и VEGF в эндометрии [69]. Важно отметить, что поскольку все вышеупомянутые молекулы были описаны как факторы, ухудшающие репродуктивные исходы, ресвератрол, по-видимому, играет важную роль в регуляции функционирования эутопического эндометрия и помогает улучшить его качество.

Фармацевтическая композиция, содержащая ИЗК (200 мг) и ресвератрол (60 мг), – Имастон (АО «Квион»), учитывая вышеизложенное, может быть использована у женщин с подтвержденным эндометриозом на этапе планирования беременности. Назначение Имастона пациенткам с аденомиозом, получающим гормональную терапию, улучшало показатели антиоксидантной защиты у пациенток с аденомиозом [66]. С учетом этих данных, а также сведений, полученных при исследованиях эффектов ИЗК и ресвератрола на ключевые молекулярные мишени эндометриоза, применение Имастона на этапе ожидания беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием представляется разумным. Антиоксидантные и антипролиферативные свойства компонентов Имастона могут не только контролировать течение болезни, но и создать максимально благоприятные условия для зачатия.

Согласно инструкции Имастон следует принимать по 1 капсуле в день в течение одного месяца, при необходимости курс можно повторить. Пациенткам с эндометриоз-ассоциированным бесплодием можно предлагать более длительное применение Имастона одновременно с традиционным комплексом витаминов для прегравидарной подготовки на протяжении всего этапа ожидания спонтанной беременности. Мы также предлагаем следующие сценарии применения Имастона в контексте ведения пациенток с эндометриозом:

- Профилактика рецидивов эндометриоза после оперативного лечения при невозможности использовать гормональную терапию.
- Применение в периоды «лекарственных каникул».
- Совместное применение с гормональными лекарственными средствами для улучшения их переносимости:
  - при появлении масталгии и других побочных эффектов со стороны молочных желез;
  - с целью купирования симптомов, связанных со снижением уровней эстрогенов, и предотвращения потери МПК.
- Применение в группах высокого риска развития эндометриоза или его манифестации при бессимптомных формах, а также для профилактики ассоциированных заболеваний.

Заключение

Эндометриоз является хроническим заболеванием, лечение которого планируется в зависимости от ведущего клинического синдрома, особенностей портрета и потребностей пациентки. Радикальных способов избавления от эндометриоза не существует, но важные клинические задачи, такие как долговременный контроль тазовой боли и восстановление фертильности, могут быть решены с помощью индивидуализированного подхода. Этот подход включает в себя своевременное проведение хирургического вмешательства в соответствии с существующими показаниями и использование медикаментозного лечения одновременно с терапевтической модификацией образа жизни. В рамках модификации образа жизни заслуживает внимания использование биологически активных добавок к пище, которые могут не только сдержать прогрессию эндометриоза и улучшить качество жизни, но также обеспечить условия для наступления желанной беременности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. ВОЗ, Информационный бюллетень, 2023, https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis
2. Park W., Lim W., Kim M., et al. Female reproductive disease, endometriosis: From inflammation to infertility // Mol Cells. 2025; 48(1): 100164. doi: 10.1016/j.mocell.2024.100164
3. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: патогенез и возможности гормональной терапии в подготовке к ЭКО // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(2): 90–98. doi: 10.20953/1726-1678-2022-2-90-98
4. Сафронова А.С., Буралкина Н.А., Бурдули А.Г. и др. Репродуктивный потенциал пациенток с различными формами эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2021; 27(1): 24–32.
5. Samimi M., Pourhanifeh M.H., Mehdizadehkashi A., et al. 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; 234: 19384–19392. doi: 10.1002/jcp.28666
6. Christian M. Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, et al. ESHRE Endometriosis Guideline Group, Human Reproduction Open, 2022; 2: hoac009, https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009
7. Федеральные клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ «Эндометриоз», 2024.
8. Bo C., Wang Y. Angiogenesis signaling in endometriosis: Molecules, diagnosis and treatment (Review) // Mol Med Rep. 2024; 29(3): 43. doi: 10.3892/mmr.2024.13167
9. Potente M., Gerhardt H., Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // Cell. 2011; 146(6): 873–887. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.039
10. Tarokh M., Ghaffari Novin M., Poordast T., et al. Serum and peritoneal fluid cytokine profiles in infertile women with endometriosis // Iran J Immunol. 2019; 16: 151–162. doi: 10.22034/IJI.2019.80258
11. 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
12. Park J.K., Song M., Dominguez C.E., et al. Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium // Am J Obstet Gynecol. 2006; 195(6): 1772-1777.doi: 10.1016/j.ajog.2006.07.025
13. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., et al. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis // Biomed Res Int. 2015; 2015: 795976. doi: 10.1155/2015/795976
14. Abramiuk M., Grywalska E., Małkowska P., et al. The Role of the Immune System in the Development of Endometriosis // Cells. 2022; 11(13): 2028. doi: 10.3390/cells11132028
15. Reis J.L., Rosa N.N., Martins C., et al. The Role of NK and T Cells in Endometriosis // Int J Mol Sci. 2024; 25(18): 10141. doi: 10.3390/ijms251810141
16. Ushiwaka T., Yamamoto S., Yoshii C., et al. Peritoneal natural killer cell chemotaxis is decreased in women with pelvic endometriosis // American Journal of Reproductive Immunology. 2022; 88(3): e13556. https://doi.org/10.1111/aji.13556
17. Ansariniya H., Yavari A., Javaheri A., Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis // American Journal of Reproductive Immunology. 2022; 88(3): E13593. https://doi.org/10.1111/aji.13593
18. Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature // Oxid Med Cell Longev. 2017: 7265238. doi: 10.1155/2017/7265238
19. Duan Y.H., Wang H.L., Liu M.N., et al. Reflections on the complex mechanisms of endometriosis from the perspective of ferroptosis Pathol Res Pract. 2024; 259: 155353. doi: 10.1016/j.prp.2024.155353
20. Peiyin F., Yuxian W., Jiali Z., Jian X. Research progress of ferroptosis in female infertility // J Ovarian Res. 2024; 17(1): 183. doi: 10.1186/s13048-024-01508-y
21. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак // Российский биотерапевтический журнал. 2017; 3: 14–19. doi:10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20
22. Assaf L., Eid A.A., Nassif J. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis // Life Sci. 2022; 306: 120805. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120805

23. Driva T.S., Schatz C., Sobočan M., Haybaeck J. The Role of mTOR and eIF Signaling in Benign Endometrial Diseases // Int J Mol Sci. 2022; 23(7): 3416. doi: 10.3390/ijms23073416
24. Zhang M., Xu T., Tong D., et al. Research advances in endometriosis-related signaling pathways: A review // Biomed Pharmacother. 2023; 164: 114909. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114909
25. Adilbayeva A., Kunz J. Pathogenesis of Endometriosis and Endometriosis-Associated Cancers // Int J Mol Sci. 2024; 25(14): 7624. doi: 10.3390/ijms25147624. PMID: 39062866
26. Wang B., Gao M., Yao Y., et al. Focusing on the role of protein kinase mTOR in endometrial physiology and pathology: insights for therapeutic interventions // Mol Biol Rep. 2024; 51(1): 359. doi: 10.1007/s11033-023-08937-w
27. Gadducci A., Zannoni G.F. Endometriosis-associated Extraovarian Malignancies: A Challenging Question for the Clinician and the Pathologist // Anticancer Res. 2020; 40(5): 2429–2438. doi: 10.21873/anticanres.14212
28. Bartiromo L., Schimberni M., Villanacci R., et al. A Systematic Review of Atypical Endometriosis-Associated Biomarkers // Int J Mol Sci. 2022; 23(8): 4425. doi: 10.3390/ijms23084425
29. Centini G., Schettini G., Pieri E., et al. Endometriosis-Related Ovarian Cancer: Where Are We Now? A Narrative Review towards a Pragmatic Approach // J Clin Med. 2024; 13(7): 1933. doi: 10.3390/jcm13071933
30. Hablase R., Kyrou I., Randeva H., et al. The «Road» to Malignant Transformation from Endometriosis to Endometriosis-Associated Ovarian Cancers (EAOCs): An mTOR-Centred Review // Cancers. 2024; 16(11): 2160. https://doi.org/10.3390/cancers16112160
31. Steinbuch S.C., Lüß A.M., Eltrop S., et al. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: From Molecular Pathologies to Clinical Relevance // Int J Mol Sci. 2024; 25(8): 4306. doi: 10.3390/ijms25084306
32. Qi H., Liang G., Yu J., et al. Genome-wide profiling of miRNA expression patterns in tubal endometriosis // Reproduction. 2019; 157(6): 525–534. doi: 10.1530/REP-18-0631
33. Kim S.I., Yeo S.G., Gen Y., et al. Differences in autophagy-associated mRNAs in peritoneal fluid of patients with endometriosis and gynecologic cancers // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2019; 2: 100016. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100016
34. Ciruelos Gil E.M. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in estrogen receptor-positive breast cancer // Cancer Treat Rev. 2014; 40(7): 862–871. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.03.004
35. Hou X., Zhao M., Wang T., Zhang G. Upregulation of estrogen receptor mediates migration, invasion and proliferation of endometrial carcinoma cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway // Oncol Rep. 2014; 31(3): 1175–1182. doi: 10.3892/or.2013.2944
36. Nakamura A., Tanaka Y., Amano T., et al. mTOR inhibitors as potential therapeutics for endometriosis: a narrative review // Mol Hum Reprod. 2024; 30(12): gaae041. doi: 10.1093/molehr/gaae041. PMID: 39579091
37. McKinnon B., Mueller M., Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property? // Trends Endocrinol Metab. 2018; 29(8): 535–548. doi: 10.1016/j.tem.2018.05.006
38. Marquardt R.M., Kim T.H., Shin J.H., Jeong J.W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? // Int J Mol Sci. 2019; 20(15): 3822. doi: 10.3390/ijms20153822
39. Li M., Peng J., Shi Y., Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway // Life Sci. 2020; 242: 117190. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117190
40. Zhao R., Feng D., Zhuang G., et al. Protein kinase CK2 participates in estrogen-mediated endothelial progenitor cell homing to endometriotic lesions through stromal cells in a stromal cell-derived factor-1 – CXCR4-dependent manner // Fertil Steril. 2020; 113 (5): 1067–1079.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.035
41. Bafort C., Beebeejaun Y., Tomassetti C., et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020.
42. Hodgson R.M., Lee H.L., Wang R., et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis // Fertil Steril. 2020; 113: 374–382.e2
43. Adamson G.D. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? // Curr Opin Obstet Gynecol. 2013; 25(3): 186–192. doi: 10.1097/GCO.0b013e32836091da
44. Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. Роль питания в профилактике развития и прогрессирования эндометриоза // Womens Clinic. 2021; 3: 53–65.
45. Shivappa N., Hebert J.R., Marcos A., et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. // Mol Nutr Food Res. 2017; 61(6): 10.1002/mnfr.201600707. doi: 10.1002/mnfr.201600707
46. Mazzocchi A., Leone L., Agostoni C.The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? // Nutrients. 2019; 11(12): 2941. doi: 10.3390/nu11122941

47. Gołąbek A., Kowalska K., Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives // Nutrients. 2021; 13(4): 1347. doi: 10.3390/nu13041347. PMID: 33919512; PMCID: PMC8074087
48. Podgrajsek R., Ban Frangez H., Stimpfel M. Molecular Mechanism of Resveratrol and Its Therapeutic Potential on Female Infertility // Int J Mol Sci. 2024; 25(7): 3613. doi: 10.3390/ijms25073613
49. Venkatadri R., Muni T., Iyer A.K., et al. Role of apoptosis-related miRNAs in resveratrol-induced breast cancer cell death // Cell Death Dis. 2016; 7: e2104. doi: 10.1038/cddis.2016.6
50. Chin Y.T., Hsieh M.T., Yang S.H., et al. Anti-proliferative and gene expression actions of resveratrol in breast cancer cells in vitro // Oncotarget. 2014; 5(24): 12891–12907. doi: 10.18632/ oncotarget.2632
51. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease // Cell. 2017; 168: 960–976. doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004
52. Xie Y., Lei X., Zhao G., et al. mTOR in programmed cell death and its therapeutic implications // Cytokine Growth Factor Rev. 2023; 71–72: 66–81. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.06.002
53. Gräb J., Rybniker J. The Expanding Role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Programmed Host Cell Death // Microbiol. Insights. 2019; 12: 1178636119864594. doi: 10.1177/1178636119864594
54. Leconte M., Nicco C., Ngô C., et al. The mTOR/AKT inhibitor temsirolimus prevents deep infiltrating endometriosis in mice // Am. J. Pathol. 2011; 179: 880–889. doi: 10.18632/oncotarget.24144
55. Zou W., Wang X., Xia X., et al. Resveratrol protected against the development of endometriosis by promoting ferroptosis through miR-21-3p/p53/SLC7A11 signaling pathway // Biochem Biophys Res Commun. 2024; 692: 149338.
56. Singh A., Yau Y.F., Leung K.S., et al. Interaction of polyphenols as antioxidant and anti-inflammatory compounds in brain–liver–gut axis // Antioxidants. 2020; 9(8): 669. doi: 10.3390/antiox9080669
57. Ma C., Wang Y., Dong L., et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF-kappa B and JAK/STAT signaling pathways // Acta Biochim. Biophys. Sin. 2015; 47: 207–213. doi: 10.1093/abbs/gmu135
58. Zhou D.D., Luo M., Huang S.Y., et al. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases // Oxid Med Cell Longev. 2021: 9932218. doi: 10.1155/2021/9932218
59. Reyes-Hernández O.D., Figueroa-González G., Quintas-Granados L.I., et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways // Cancer Cell Int. 2023; 23(1): 180. doi: 10.1186/s12935-023-03031-4
60. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Пронин С.М. и др. Изучение эффективности индол-3-карбинола на модели эндометриоза у крыс (экспериментальное исследование) // Акушерство и гинекология. 2020; 5: 122–130. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.122-30
61. Ampofo E., Schmitt B.M., Menger M.D., Laschke M.W. Targeting the Microcirculation by indole-3-carbinol and its main derivate 3,3,'-diindolylmethane: effects on angiogenesis, thrombosis and inflammation // Mini Rev. Med. Chem. 2018; 18(11): 962–968. https://dx.doi.org/10.2174/1389557518666180313100144
62. Srikanth Y., Reddy D.H., Anusha V.L., et al. Unveiling the Multifaceted Pharmacological Actions of Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane: A Comprehensive Review // Plants (Basel). 2025; 14(5): 827. doi: 10.3390/plants14050827
63. Amarakoon D., Lee W.J., Tamia G., Lee S.H. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms // Annu Rev Food Sci Technol. 2023; 14: 347–366. doi: 10.1146/annurev-food-060721-025531
64. Fuentes F., Paredes-Gonzalez X., Kong A.N. Dietary glucosinolates sulforaphane, phenethyl isothiocyanate, indole-3-carbinol/3,3'-diindolylmethane: anti-oxidative stress/inflammation, Nrf2, epigenetics/epigenomics and in vivo cancer chemopreventive efficacy // Curr. Pharmacol. Rep. 2015; 1(3): 179–196. https://dx.doi.org/10.1007/s40495-015-0017-y
65. Fujioka N., Fritz V., Upadhyaya P., et al. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg // Mol. Nutr. Food Res. 2016; 60(6): 1228–1238. https://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201500889
66. Давыдов А.И., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Таирова М.Б. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6): 155–161.
67. Ahmad A., Biersack B., Li Y., et al. Targeted regulation of PI3K/Akt/mTOR/NF-κB signaling by indole compounds and their derivatives: mechanistic details and biological implications for cancer therapy // Anticancer Agents Med Chem. 2013 Sep; 13(7): 1002–1013. doi: 10.2174/18715206113139990078
68. Kodarahmian M., Amidi F., Moini A., et al. The Modulating Effects of Resveratrol on the Expression of MMP-2 and MMP-9 in EndometriosisWomen:

A Randomized Exploratory Trial // Gynecol. Endocrinol. 2019; 35: 719–726.
69. 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

Хаджиева Нюржанна Хусейновна, кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог. Клиника «Медэстет». ORCID: 0000-0002-5520-281X.
Адрес: 105005, Москва, Большой Демидовский пер., д. 9.

Алиева Амина Магомедовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ЗФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5416-8579.
Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1.