

Окислительный стресс и эндометриоз: обзор литературы

К. Н. Арсланян, Л. В. Адамян, М. М. Сонова, О. Н. Логинова, Э. И. Харченко

Эндометриоз — эстрогензависимое воспалительное заболевание, характеризующееся имплантацией и ростом эндометриальной ткани (желез и стромы) вне полости матки [1]. Около 10–15% женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом [2, 3]. Наиболее распространенными симптомами заболевания являются тазовые боли и бесплодие [1]. Распространенность эндометриоза у женщин с тазовыми болями, страдающих бесплодием, колеблется от 30% до 45% [4]. Однако эндометриоз может протекать бессимптомно или сопровождаться такими симптомами, как дисменорея и диспареуния [3, 5, 6]. Этиология эндометриоза до сих пор неясна: теория имплантации Сэмпсона, теория целомической метаплазии Майера и теория индукции — это три классические теории, которые пытаются объяснить окончательный патогенетический механизм эндометриоза, но не могут окончательно его раскрыть [7, 8]. В настоящее время большое внимание уделяют роли генетической предрасположенности в развитии эндометриоза [9], окислительному стрессу как дисбалансу между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантов, что может вызывать общую воспалительную реакцию в брюшной полости и способствовать развитию эндометриоза [10–12]. Активные формы кислорода являются посредниками, продуцируемыми нормальным кислородным метаболизмом, и являются медиаторами воспаления, которые, как известно, модулируют пролиферацию клеток и оказывают вредное воздействие [13]. В клетках организма существует система антиоксидантной защиты, такой как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, а также витамин Е и витамин С, для ограничения выработки АФК, инактивации их и восстановления повреждений клеток, однако окислительный стресс может возникать при нарушении баланса между выработкой АФК и антиоксидантной защитой [14]. Макрофаги, эритроциты и апоптотическая ткань эндометрия, которые трансплантируются в брюшную полость посредством ретроградной менструации, являются хорошо известными индукторами окислительного стресса; следовательно, перитонеальная продукция АФК может быть вовлечена в эндометриоз. Действительно, активированные макрофаги играют важную роль в деградации эритроцитов, которые высвобождают прооксидантные и провоспалительные факторы, такие как гем и железо, участвующие в формировании вредных АФК [15].

Материал и методы исследования

Был проведен обзор литературы с целью выявления наиболее актуальных исследований, представленных на английском языке. Мы провели поиск в электронной базе данных PubMed MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), опубликованной до сентября 2018 г. Использовались следующие ключевые слова: «эндометриоз», «оксидативный стресс», «маркеры оксидативного стресса», «активные формы кислорода», «воспаление» и «железо». Использовались разные комбинации терминов. Более того, ссылки на каждую статью были исследованы для выявления потенциально пропущенных исследований.

Результаты и обсуждение

Роль железа

Недавние исследования привлекли внимание к роли измененного метаболизма железа в развитии эндометриоза [16]. Наличие перегрузки железом в различных компонентах брюшной полости у пациентов с эндометриозом широко изучено [16]. Более высокие уровни железа, ферритина и гемоглобина были обнаружены в брюшной жидкости женщин с эндометриозом, чем в контрольной группе [17]. Также выявлено статистически значимое повышение конгломератов железа в эндометриоидных очагах на брюшине у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. Перитонеальная перегрузка железом может быть следствием увеличения притока крови, вызванного деградацией эритроцитов, либо более выраженным менструальным оттоком или кровотечением, либо недостатком в системе метаболизма железа в брюшной полости [14]. Метаболизм железа макрофагами усиливается при эндометриозе. Фактически сидерофаги (макрофаги, запасующие железо) сильно нагружены гемосидерином внутри полости малого таза [17]. Кроме того, макрофаги экспрессируют больше рецепторов трансферрина и более насыщены гаптоглобином [14]. Подавляющее железо может выступать в качестве катализатора в реакции Фентона ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^-$) для усиления токсичности кислорода и азота путем генерации широкого спектра АФК, вызывая окислительное повреждение клеток [17].

Окислительный стресс отвечает за локальное разрушение мезотелия брюшины, вызывая спайки для эктопических клеток эндометрия. Железосвязывающий белок гемоглобин был идентифицирован как один из менструальных компонентов, потенциально вредных для мезотелия, приводящий к образованию адгезии [14]. Defrere и соавт. показали, что эпителиальные клетки и эндометриотические поражения увеличивают пролиферативную активность после инъекции эритроцитов на мышинной модели, тогда как введение дефероксамина (хелатора железа) ингибирует этот процесс, предполагая, что железо может способствовать росту эндометриоидных очагов [18]. Ядерный фактор каппа-В (NF-κB) является транскрипционным фактором, который играет роль в иммунном и воспалительном ответе. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали его воспалительную активацию в эндометриоидных очагах. Продукция АФК при перегрузке железом вызывает увеличение NF-κB в перитонеальных

макрофагах, что приводит к провоспалительным, ростовым и ангиогенным факторам и развитию эндометриоза у женщин по сравнению с группой контроля [14].

Маркеры окислительного стресса

Прогрессирование эндометриоза явно связано с окислительным стрессом. Связь между эндометриозом и выработкой АФК широко признана и глубоко изучена [19]. В эндометриоидных очагах, как и в опухолевых клетках, увеличение продукции АФК связано с увеличением скорости пролиферации [20]. В течение двадцати лет исследователи обращали внимание на маркеры окислительного стресса при эндометриозе. Эти изученные маркеры можно разделить на 5 основных групп:

1. Сыворотка крови.
2. Перитонеальная жидкость.
3. Фолликулярная жидкость.
4. Кора яичника.
5. Ткань эндометрия (эктопическая и эутопическая).

Сыворотка крови

У женщин, страдающих эндометриозом, выявлен достоверно более высокий уровень маркеров окислительного стресса, по сравнению с контрольной группой. Белки теплового шока (HSP, Heat shock proteins) представляют собой внутриклеточные белки, предназначенные для защиты клеток от различных повреждений во время стрессового состояния, вызванного инфекцией или воспалением. HSP70 является индуцируемым стрессом членом семейства HSP. HSP70 представляет собой белок-шаперон (англ. chaperones), который предотвращает аномальные взаимодействия во время синтеза белка. Lambrou и соавт. показали, что женщины с эндометриозом имеют более высокий уровень HSP70 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [21]. Увеличенный уровень данного белка также присутствует в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом [22]. Метаболизм липидов и его связь с факторами воспаления могут также играть роль в возникновении окислительного стресса. Исследование уровня липидов у женщин с эндометриозом показало более высокий уровень триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке пациенток с эндометриозом. С другой стороны, наблюдались более низкие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у данных пациенток [23]. Увеличение уровня перекисей липидов можно рассматривать как маркер окислительного стресса. Малондиальдегид (MDA) был оценен как индекс липидных пероксидов. Nasiri и соавт. выявили более высокий уровень MDA в сыворотке женщин с эндометриозом по сравнению с группой контроля [24]. Перекисное окисление липидов также приводит к образованию гидропероксидов липидов (LOOH). Эти соединения происходят из ненасыщенных фосфолипидов, гликолипидов и холестерина. У женщин с эндометриозом уровень LOOH выше, чем у контрольной группы [23]. Концентрация витамина Е, который является природным антиоксидантом, выше в сыворотке крови женщин, страдающих эндометриозом, но этот факт не был четко объяснен [25, 26]. Каталаза описывается как внутриклеточный антиоксидантный фермент в патогенезе клеток печени; установлено, что его концентрация выше у женщин с эндометриозом, чем у здоровых женщин [27]. Параоксоназа-1 (PON1) является антиоксидантным ферментом, ассоциированным с ЛПВП, который считается сильным предиктором ишемической болезни сердца (ИБС). PON1 демонстрирует значительное снижение активности в сыворотке женщин при эндометриозе [23, 25]. Хотя его активность снижена, корреляции между PON1 и стадией заболевания нет [28]. Другим ферментом, участвующим в окислительном стрессе, является супероксиддисмутаза (СОД). СОД является важной антиоксидантной системой. Он катализирует превращение супероксида в перекись водорода и кислород. Уровень СОД снижен в плазме у женщин при эндометриозе, что свидетельствует о снижении антиоксидантной способности у этих женщин [26]. Другим маркером окислительного стресса, который, по-видимому, уменьшается в сыворотке женщин с эндометриозом, является 8F2-изопропан [25]. Тиолы — это молекулы, которые могут реагировать с окисляющими агентами и промежуточными образованиями необратимых дисульфидных связей. Тургут и др. изучали антиоксидантную систему у женщин с эндометриозом и показали, что общий уровень антиоксидантной системы (Total Antioxidant Capacity, TAC) и нативный уровень тиола в сыворотке женщин с эндометриозом значительно ниже, чем у контрольной группы [27, 29]. Они также описали более высокие уровни меди и церулоплазмينا в сыворотке женщин с эндометриозом, хотя Turkyilmaz обнаружил более низкие уровни в отличие от предыдущего исследования [27]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что низкие уровни антиоксидантов связаны с патогенезом эндометриоза. Andrisani и соавт. изучено возможное участие активации карбоангидразы в ответ на окислительный стресс в эритроцитах женщин с эндометриозом. Они обнаружили повышенную активность фермента вместе с повышением мембраны глутатионилированного белка и цитозольным снижением содержания глутатиона по сравнению с контрольной сывороткой. Индуцированная окислением активация карбоангидразы также положительно коррелирует с содержанием глутатиона в крови у женщин с эндометриозом [30]. Большинство из этих исследований являются либо наблюдательными, либо исследованиями типа «случай-контроль»; кроме того, измерение биомаркеров подвержено межлабораторным изменениям и различиям между наблюдателями. Следует использовать единый метод, чтобы результаты можно было сравнить между исследованиями.

Перитонеальная жидкость

В настоящее время считается, что окислительный стресс в брюшной полости является основной составляющей эндометриоза, связанного с воспалением. В появлении эндометриозных очагов на брюшине играют роль ряд факторов, основанных на иммунологической и воспалительной реакции. Перитонеальный окислительный стресс регулирует экспрессию многочисленных генов, кодирующих иммунорегуляторы, цитокины и молекулы клеточной адгезии. Перитонеальная концентрация макрофагов, по-видимому, выше у женщин с эндометриозом, и они могут выделять простагландины, цитокины, факторы роста и другие ферменты. Предполагается, что макрофаги играют важную роль в инициации, поддержании и прогрессировании эндометриотической болезни [14, 31]. Santulli и соавт. исследовали окислительный статус белка брюшной жидкости у женщин с эндометриозом. Они обнаружили более высокий уровень продвинутых продуктов окисления белка (advanced oxidation protein products, AOPP), чем в контроле. Таким же образом концентрация нитратов и нитритов выше у пациентов с эндометриозом, чем у контрольной группы. Более того, уровень AOPP и нитратов/нитритов выше у пациентов с глубоким инфильтрирующим эндометриозом, особенно у пациентов с поражением кишечника [32]. Более высокая концентрация нитратов, вероятно, обусловлена повышенной активностью оксида азота (NO) перитонеальных макрофагов, как уже было описано Осборном, который также наблюдал повышенную активность нитроксидсинтазы 2 (NOS2) [33]. Интересно, что они также наблюдали значительную корреляцию между оценками симптомов боли в области таза и маркерами окислительного стресса белка брюшной полости у женщин с эндометриозом [32]. Окислительные механизмы с участием ЛПНП значительно выше у женщин с эндометриозом. Он заключается в окислении полиненасыщенных жирных кислот, содержащих липиды липопротеина. Мерфи и соавт. показали более высокий уровень окисленных ЛПНП (Oxidized Low Density Lipoprotein, OxLDL), чем в контроле в брюшной жидкости [34]. Полак и соавт. отметили, что концентрации белка-ЛПНП выше у женщин с тяжелым эндометриозом [35]. Уровни перитонеального MDA и LOOH выше у женщин с эндометриозом [36]. В подтверждение этой гипотезы Mier-Cabrera и соавт. наблюдали снижение концентраций MDA и LOOH у женщин с эндометриозом как в сыворотке, так и в брюшной жидкости после приема витаминов С и Е, природных антиоксидантов, уровни которых у женщин с эндометриозом более низкие. Эти данные подтверждают гипотезу о снижении антиоксидантной активности брюшной жидкости у женщин с эндометриозом [36–38]. Другими маркерами окислительного стресса, обнаруживаемыми в более высокой концентрации в брюшной жидкости у женщин с эндометриозом, являются 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, 8-изопропан, 8-изопропагландин F2α и 25-гидроксистерин [35, 39].

Фолликулярная жидкость

Фолликулярная жидкость (ФЖ) играет важную роль в репродуктивной деятельности ооцитов. Дисбаланс между АФК и антиоксидантными системами в ФЖ может быть причиной аномального развития ооцитов, вызывая повреждение ДНК, цитоскелета и клеточной мембраны, что приведет к снижению качества яйцеклеток и бесплодию, связанному с эндометриозом [24, 26]. У женщин с эндометриозом выявлены высокие уровни перекисного окисления липидов (ПОЛ) и более низкие уровни общей антиоксидантной способности (Total Antioxidant Capacity, TAC), чем в контрольной группе [24]. Сингх и др. провели исследование показателей окислительного стресса в ФЖ у женщин с эндометриозом. Они обнаружили, что у женщин с эндометриозом повышен уровень АФК, MDA и NO. Высокие концентрации АФК и NO соответствуют незрелым ооцитам и эмбрионам низкого качества. Антиоксидантная система менее активна у женщин с эндометриозом. Обнаружено, что антиоксидантная ферментативная активность, такая как СОД, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, выявлены в более низких концентрациях в ФЖ у женщин с эндометриозом. Кроме того, неферментативная активность менее выражена. Концентрация витаминов А и С при эндометриозе значительно снижена по сравнению с контрольной группой [26, 40]. Интересно, однако, что окислительный стресс и антиоксидантная система в ФЖ у пациентов с односторонней эндометриотомой сходны с такими же, как и у здоровых женщин [41].

Кора яичника и эндометриальная ткань

Окислительный стресс вызывает повреждение яичников. Фактически гранулезные клетки у пациентов с эндометриозом показывают больше признаков окислительного повреждения ДНК, чем в группе контроля. Клетки гранулезы у женщин с эндометриозом имеют более высокую концентрацию апоптотических телец и нитротирозина, чем у контрольной группы [42]. Кора яичников у женщин с эндометриозом также повреждена окислительным стрессом. Мацузаки и соавт. продемонстрировали, что в коре яичников у женщин с эндометриозом уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина выше, чем у женщин с дермоидными и серозными кистами [43]. Активность окислительного стресса и уровень АФК высоки при эндометриозе, и их основное влияние на клетки проявляется в повреждении и пролиферации [44]. Ngo и соавт. оценили уровень окислительного стресса по биопсии эутопического эндометрия и эндометриотических очагов. Они наблюдали более высокую концентрацию супероксидных анионов в обоих образцах, тогда как перекись водорода выше в эндометриозных очагах, чем в группе контроля и клетках эндометрия. Детоксикация перекиси водорода достигается с помощью двух разных ферментативных систем: глутатионпероксидазы и каталазы. Экспрессия глутатионпероксидазы выше в клетках очагов эндометриоза, чем в группе контроля, тогда как концентрация каталазы в клетках очагов эндометриоза ниже, чем в контрольной. Также активность СОД в эндометриозных очагах значительно выше, чем в контрольной группе [45]. Эти результаты показывают роль окислительного стресса в контроле пролиферации очагов эндометрия [20]. Окислительный стресс играет свою роль через путь киназы/внечелочной сигнальной киназы

(extracellular regulated kinase, ERK), активируемой митогеном (MAP), для выживания и пролиферации эндометриотических поражений посредством экспрессии и действия генов c-Fos и c-Jun. Сигнальный путь ERK участвует в пролиферативном ответе, индуцированном эндогенной АФК [44, 46]. Активация ERK-пути и его взаимосвязь с глубоким инфильтративным эндометриозом (Deep Infiltrative endometriosis, DIE) определяется с помощью специфического ингибитора фосфорилирования протеинтирозинкиназы ERK [47]. Эндогенная активация путей рапамицина mTOR/Akt у млекопитающих также участвует в развитии DIE [44]. Среди маркеров окислительного стресса уровни 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и MDA выше в очагах эндометриоза, чем в здоровых тканях [48]. Уровни MDA также положительно коррелируют с концентрациями 17 β -эстрадиола (E2) в плазме при эндометриозе [45]. Клетки эндометрия у женщин с эндометриозом, подвергнутые воздействию E2 и перекиси водорода, демонстрируют повышенное фосфорилирование ERK. Результаты показывают связь между устойчивостью к E2 и апоптозом и прогрессированием поражения эндометриозом [46]. Toll-подобные рецепторы (TLR) являются эндогенными лигандами эндометрия. TLR3 и TLR4 преимущественно экспрессируются в здоровом эндометрии и в эндометриотической ткани, что, по-видимому, способствует росту клеток при эндометриозе [49].

Окислительный стресс и бесплодие, связанное с эндометриозом

Связь между эндометриозом и бесплодием хорошо известна в литературе. Частота наступления беременности у женщин, страдающих эндометриозом, составляет от 2% до 10%, тогда как у здоровых женщин этот показатель составляет от 15% до 20% [50]. В литературе хорошо объясняется, как АФК может влиять на различные физиологические функции, такие как созревание ооцитов, стероидогенез в яичниках, овуляция, имплантация, образование бластоцисты, лютеолиз и поддержание лютеиновой системы во время беременности. Окислительный стресс влияет на фертильность у женщин с эндометриозом в естественной или вспомогательной концепции [11]. Дисбаланс между АФК и антиоксидантными механизмами приводит к возникновению окислительного стрессового статуса в перитонеальной среде, фолликулярной жидкости и окружении яичников, что может частично объяснить состояние бесплодия, связанное с эндометриозом.

Окислительный стресс и гены

Роль молекулярных изменений, таких как геномная нестабильность и выживание клеток, представляет собой спорный аспект патогенеза эндометриоза. Недавние генетические исследования привлекли внимание к нескольким элементам, которые могут быть связаны с окислительным стрессом, такими как датчики контрольной точки клетки, ядерный фактор гепатоцитов (HNF), факторы транскрипции (FOX) и микроРНК [51]. Роль АФК, железа и супероксида может проявляться в эпигенетической модуляции. Супероксид играет важную роль в эпигенетическом процессе: в физиологических и патологических условиях регулирует основные эпигенетические процессы метилирования ДНК, метилирования гистонов и ацетилирования гистонов [52]. Недавние исследования наблюдали aberrантные модификации гистонов в промоторных областях генов киназ контрольной точки клеточного цикла. Таким образом, окислительный стресс стимулирует прогрессирование клеточного цикла и усиливает клеточную трансформацию [51]. Ито и соавт. предположил, что накопление железа, гема и гемоглобина приводит к окислительному стрессу, вызывающему гиперметилирование ДНК и модификацию гистонов. Гиперметилирование ДНК связано с дефектным развитием эндометрия у пациента с эндометриозом [52]. Сверхэкспрессия HNF связана с выживанием эндометриотических очагов, вероятно, посредством детоксикации и антиапоптотически активированных путей [53]. Активность FOX контролируется с помощью АФК-индуцированных посттрансляционных модификаций. Потеря FOX отключает способность клеток задерживаться на контрольной точке, тем самым облегчая развитие поражения. У женщин с эндометриозом уровни FOX ниже, чем у контрольной группы [51]. МикроРНК представляют собой класс некодирующих малых РНК, которые регулируют экспрессию сотен генов посредством как посттрансляционного ингибирования, так и деградации мРНК. МикроРНК контролируют развитие, дифференцировку, апоптоз, пролиферацию и выживание клеток. МикроРНК были изучены при эндометриозе с повышенными и пониженными уровнями у женщин. Дисфункция микроРНК приводит к иммунным изменениям и воспалительной продукции цитокинов [51]. Кроме того, микроРНК ответственны за направленные на ноцицептивные и воспалительные молекулы у женщин с эндометриозом, поэтому они играют роль в этиологии эндометриотической боли [54]. Nevir и соавт. исследовал экспрессию нескольких генов, вовлеченных в окислительный метаболизм эстрогенов. При эндометриозе была выявлена увеличенная экспрессия генов: *CYP1A1*, *CYP3A7* и *COMT*. Экспрессия *SULT1E1*, *SULT2B1*, *UGT2B7*, *NQO1* и *GSTP1* была снижена. Эти находящиеся в организме изменения нарушают баланс фазы I и II метаболизма ферментов при эндометриозе, приводя к избыточному образованию гидроксиэстрогена и измененных АФК и к стимуляции эктопического эндометрия.

Окислительный стресс и развитие рака, связанного с эндометриозом

Окислительный стресс при эндометриозе может способствовать процессу злокачественной трансформации. Данные из литературы показывают по крайней мере двухэтапное объяснение, которое может привести к раку. Первый шаг заключается в следующем: генерирование вызванного окислительным стрессом повреждения ДНК вызывает усиление клеточного апоптоза и выживаемости в эндометриотических клетках. Второй шаг заключается в следующем: прогрессирование рака может быть связано с постоянной выработкой антиоксидантов, способствующей возникновению опухолевой микроокружающей среды [56]. Функция баланса окислителя и

антиоксиданта — это палка о двух концах, способствующая гибели клеток или канцерогенезу. Повышенная регуляция антиоксидантных функций при эндометриозе может привести к восстановлению выживаемости клеток и последующей злокачественной трансформации [57].

Выводы

Активные формы кислорода играют важную роль в модулировании многих физиологических функций репродуктивной системы, в том числе в образовании эндометриоза, участвуют в патогенезе бесплодия; существует тонкий баланс между АФК и антиоксидантами в женском репродуктивном процессе, который поддерживает окислительно-восстановительный гомеостаз [58]. Окислительный стресс возникает при условиях, когда нарушается баланс между выработкой АФК и антиоксидантной защитой, и это может быть связано либо с недостаточной антиоксидантной защитой, либо с избыточной выработкой АФК. Различные данные подтверждают роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании эндометриоза [12, 14, 15, 59, 60]. Это наблюдение может открыть путь для оценки терапевтических подходов, направленных на коррекцию окислительного дисбаланса: статус окислительного стресса может представлять собой ключ к лечению и, в конечном итоге, к предотвращению эндометриоза. В частности, в будущем клинические испытания помогут лучше прояснить эффективность антиоксидантов в качестве потенциальной терапии эндометриоза.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ: конкурс 2018 г. «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами», название проекта «Современные клинико-морфологические и иммунобиологические аспекты генитального эндометриоза», номер проекта 18-15-00165.

Литература

1. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // Human Reproduction. 2005, vol. 20, № 10, p. 2698–2704.
2. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N., Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2012, vol. 286, № 1, p. 99–103.
3. Singh N., Lata K., Naha M., Malhotra N., Tiwari A., Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles // Journal of Human Reproductive Sciences. 2014, vol. 7, № 2, p. 143–147.
4. Houston D. E. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status // Epidemiologic Reviews. 1984, vol. 6, p. 167–191.
5. Bellelis P., Dias J. A. Jr., Podgaec S., Gonzales M., Baracat E. C., Abrao M. S. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series // Revista da Associacao Medica Brasileira. 2010, vol. 56, № 4, p. 467–471.
6. Signorile P. G., Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2010, vol. 42, № 6, p. 778–780.
7. Sampson J. A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation // The American Journal of Pathology. 1927, vol. 3, № 2, p. 93–110.43.
8. Vinatier D., Orazi G., Cosson M., Dufour P. Theories of endometriosis // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2001, vol. 96, № 1, p. 21–34.
9. Kennedy S., Mardon H., Barlow D. Familial endometriosis // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 1995, vol. 12, № 1, p. 32–34.
10. Christodoulakos G., Augoulea A., Lambrinoudaki I., Sioulas V., Creatsas G. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance' // The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2007, vol. 12, № 3, p. 194–202.
11. Augoulea A., Mastorakos G., Lambrinoudaki I., Christodoulakos G., Creatsas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility // Gynecological Endocrinology. 2009, vol. 25, № 2, p. 75–81.
12. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K. Role of oxidative stress in female reproduction // Reproductive Biology and Endocrinology. 2005, vol. 3, p. 28.
13. Gupta S., Goldberg J. M., Aziz N., Goldberg E., Krajcir N., Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility // Fertility and Sterility. 2008, vol. 90, № 2, p. 247–257.
14. Lousse J. C., van Langendonck A., Defrere S., Ramos R. G., Colette S., Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease // Frontiers in Bioscience (Elite Edition). 2012, vol. 4, p. 23–40.
15. Van Langendonck A., Casanas-Roux F., Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis // Fertility and Sterility. 2002, vol. 77, № 5, p. 861–870.
16. Wolfler M. M., Meinhold-Heerlein I. M., Henkel C. et al. Reduced hemopexin levels in peritoneal fluid of patients with endometriosis // Fertility and Sterility. 2013, vol. 100, № 3, p. 777–781.
17. Defrere S., Lousse J. C., Gonzalez-Ramos R., Colette S., Donnez J., van Langendonck A. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis // Molecular Human Reproduction. 2008, vol. 14, № 7, p. 377–385.
18. Defrere S., van Langendonck A., Vaesen S. et al. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model // Human Reproduction. 2006, vol. 21, № 11, p. 2810–2816.
19. Carvalho L. F., Samadder A. N., Agarwal A., Fernandes L. F., Abrao M. S. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2012, vol. 286, № 4, p. 1033–1040.

20. Ngo C., Chereau C., Nicco C., Weill B., Chapron C., Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression // *The American Journal of Pathology*. 2009, vol. 175, № 1, p. 225–234.
21. Lambrinoudaki I. V., Augoulea A., Christodoulakos G. E. et al. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2009, vol. 91, № 1, p. 46–50.
22. Ota H., Igarashi S., Hatazawa J., Tanaka T. Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis // *Fertility and Sterility*. 1997, vol. 68, № 1, p. 23–28.
23. Verit F. F., Erel O., Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease // *Human Reproduction*. 2008, vol. 23, № 1, p. 100–104.
24. Nasiri N., Moini A., Eftekhari-Yazdi P., Karimian L., Salman-Yazdi R., Arabipour A. Oxidative stress statues in serum and follicular fluid of women with endometriosis // *Cell Journal*. 2017, vol. 18, № 4, p. 582–587.
25. Jackson L. W., Schisterman E. F., Dey-Rao R., Browne R., Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis // *Human Reproduction*. 2005, vol. 20, № 7, p. 2014–2020.
26. Prieto L., Quesada J. F., Cambero O. et al. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2012, vol. 98, № 1, p. 126–130.
27. Turkyilmaz E., Yildirim M., Cendek B. D. et al. Evaluation of oxidative stress markers and intra-extracellular antioxidant activities in patients with endometriosis // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2016, vol. 199, p. 164–168.
28. Bragatto F. B., Barbosa C. P., Christofolini D. M. et al. There is no relationship between paraoxonase serum level activity in women with endometriosis and the stage of the disease: an observational study // *Reproductive Health*. 2013, vol. 10, p. 32.
29. Turgut A., Ozler A., Goruk N. Y., Tunc S. Y., Evliyaoglu O., Gul T. Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013, vol. 17, № 11, p. 1472–1478.
30. Andrisani A., Dona G., Brunati A. M. et al. Increased oxidation-related glutathionylation and carbonic anhydrase activity in endometriosis // *Reproductive Biomedicine Online*. 2014, vol. 28, № 6, p. 773–779.
31. Donnez J., Binda M. M., Donnez O., Dolmans M. M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2016, vol. 106, № 5, p. 1011–1017.
32. Santulli P., Chouzenoux S., Fiorese M. et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased // *Human Reproduction*. 2015, vol. 30, № 1, p. 49–60.
33. Osborn B. H., Haney A. F., Misukonis M. A., Weinberg J. B. Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility // *Fertility and Sterility*. 2002, vol. 77, № 1, p. 46–51.
34. Murphy A. A., Santanam N. Parthasarathy S. Endometriosis: a disease of oxidative stress? // *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 1998, vol. 16, № 4, p. 263–273.
35. Polak G., Barczynski B., Kwasniewski W. et al. Low-density lipoproteins oxidation and endometriosis // *Mediators of Inflammation*. 2013, vol. 2013, Article ID624540, 4 p.
36. Mier-Cabrera J., Jimenez-Zamudio L., Garcia-Latorre E., Cruz-Orozco O., Hernandez-Guerrero C. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011, vol. 118, № 1, p. 6–16.
37. Mier-Cabrera J., Genera-Garcia M., de la Jara-Diaz J., Perichart-Perera O., Vadillo-Ortega F., Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2008, vol. 100, № 3, p. 252–256.
38. Vinatier D., Cosson M., Dufour P. Is endometriosis an endometrial disease? // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2000, vol. 91, p. 113–125.
39. Sharma I., Dhaliwal L. K., Saha S. C., Sangwan S., Dhawan V. Role of 8-iso-prostaglandin F2alpha and 25-hydroxycholesterol in the pathophysiology of endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2010, vol. 94, № 1, p. 63–70.
40. Singh A. K., Chattopadhyay R., Chakravarty B., Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF // *Reproductive Toxicology*. 2013, vol. 42, p. 116–124.
41. Nakagawa K., Hisano M., Sugiyama R., Yamaguchi K. Measurement of oxidative stress in the follicular fluid of infertility patients with an endometrioma // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016, vol. 293, № 1, p. 197–202.
42. Goud P. T., Goud A. P., Joshi N., Puscheck E., Diamond M. P., Abu-Soud H. M. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2014, vol. 102, № 1, p. 151–159.
43. Matsuzaki S., Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis // *Fertility and Sterility*. 2010, vol. 93, № 7, p. 2431–2432.
44. Tosti C., Pinzauti S., Santulli P., Chapron C., Petraglia F. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis // *Reproductive Sciences*. 2015, vol. 22, № 9, p. 1053–1059.
45. Oner-Iyidogan Y., Kocak H., Gurdol F., Korkmaz D., Buyru F. Indices of oxidative stress in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2004, vol. 57, № 4, p. 214–217.
46. Andrade S. S., Azevedo Ade C., Monasterio I. C. et al. 17 β -estradiol and steady-state concentrations of H2O2: antiapoptotic effect in endometrial cells from patients with endometriosis // *Free Radical Biology & Medicine*. 2013, vol. 60, p. 63–72.
47. Ngo C., Nicco C., Leconte M. et al. Protein kinase inhibitors can control the progression of endometriosis in vitro and in vivo // *The Journal of Pathology*. 2010, vol. 222, № 2, p. 148–157.

48. Kao, S. H. Huang H. C., Hsieh R. H., Chen S. C., Tsai M. C., Tzeng C. R. Oxidative damage and mitochondrial DNA mutations with endometriosis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005, vol. 1042, p. 186–194.
49. Kajihara H., Yamada Y., Kanayama S. et al. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal // *Gynecological Endocrinology*. 2011, vol. 27, № 2, p. 73–79.
50. Da Broi M. G., Navarro P. A. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility // *Cell and Tissue Research*. 2016, vol. 364, № 1, p. 1–7.
51. Shigetomi H., Higashiura Y., Kajihara H., Kobayashi H. A potential link of oxidative stress and cell cycle regulation for development of endometriosis // *Gynecological Endocrinology*. 2012, vol. 28, № 11, p. 897–902.
52. Ito F., Yamada Y., Shigemitsu A. et al. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis // *Reproductive Sciences*. 2017, vol. 60.
53. Yamada Y., Shigetomi H., Onogi A. et al. Redox-active iron-induced oxidative stress in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary // *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011, vol. 21, № 7, p. 1200–1207.
54. Wright K. R., Mitchell B., Santanam N. Redox regulation of microRNAs in endometriosis-associated pain // *Redox Biology*. 2017, vol. 12, p. 956–966.
55. Hevir N., Ribic-Pucelj M., Lanisnik R. T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxy-estrogens and ROS? // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013, vol. 367, № 1–2, p. 74–84.
56. Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis // *Redox Report*. 2016, vol. 21, № 3, p. 119–126.
57. Iwabuchi T., Yoshimoto C., Shigetomi H., Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015, vol. 2015, Article ID848595, 7 p.
58. Agarwal A., Gupta S., Sekhon L., Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2008, vol. 10, № 8, p. 1375–144.
59. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B. J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012, vol. 10, p. 49.
60. Harlev A., Gupta S., Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2015, vol. 19, № 11, p. 1447–1464.

Л. В. Адамян, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

М. М. Сонова, доктор медицинских наук

К. Н. Арслanian, кандидат медицинских наук

О. Н. Логинова¹, кандидат медицинских наук

Э. И. Харченко, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

¹ Контактная информация: poddubnay@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.72.92.003

Окислительный стресс и эндометриоз: обзор литературы/ Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арслanian, О. Н. Логинова, Э. И. Харченко

Для цитирования: *Лечащий врач* № 12/2019; Номера страниц в выпуске: 20-25

Теги: женщины, репродуктивное здоровье, антиоксидантная защита