

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА: МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Осиков М.В.^{1,2}, Курносенко И.В.^{1,3}, Крюков В.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: vladimir_kryukov@outlook.com;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск;

³ГБУЗ «Областной перинатальный центр», Челябинск

Проведен актуализирующий анализ релевантных литературных данных роли окислительного стресса в развитии эндометриоза. Для актуализации литературных данных поиск публикаций о роли окислительного стресса в патогенезе эндометриоза проводили в библиографической базе национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) PubMed, базах данных Scopus, Google Scholar, РИНЦ. Глубина поиска составила 7 лет, всего проведена оценка 286 источников. В анализ включили 50 публикаций с 2019 по 2024 годы. Эндометриотический процесс сопровождается более интенсивной продукцией активных форм кислорода, что приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания. Избыток активных форм кислорода формируется в результате перекисного окисления липидов при ферроптозе и окислительного фосфорилирования. Причиной ферроптоза является избыток железа, который формируется в результате лизиса и фагоцитоза эритроцитов менструальной крови, а также активации системы «миелопероксидаза – хлорноватистая кислота». Активные формы кислорода при эндометриозе играют ключевую роль в адгезии и инвазии эндометриотических клеток, развитии эктопических эндометриотических очагов, прогрессировании тяжести эндометриоза и бесплодии. Стромальные клетки эктопических эндометриотических очагов обладают компенсаторными механизмами, снижающими повреждающее действие окислительного стресса и способствующими выработке провоспалительных белков и факторов роста, которые потенцируют прогрессирование заболевания. Маркеры окислительного стресса могут рассматриваться в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров эндометриотического процесса. С наибольшей достоверностью в качестве таких маркеров целесообразно использовать малоновый диальдегид, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, лактатдегидрогеназу, показатели перекисного окисления липидов и общего окислительного статуса, оксид азота (II), общую антиоксидантную емкость, супероксиддисмутазу-2, каталазу, глутатионпероксидазу 1 и 4, а также глутатионредуктазу. В качестве перспективного маркера также целесообразно использовать отношение активных форм кислорода к общей антиоксидантной емкости.

Ключевые слова: эндометриоз, окислительный стресс, железо, ферроптоз, активные формы кислорода.

OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS: MECHANISMS AND DIAGNOSTIC POTENTIALS

Osikov M.V.^{1,2}, Kurnosenko I.V.^{1,3}, Kryukov V. A.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: vladimir_kryukov@outlook.com;

²State Budgetary Healthcare Institution «Chelyabinsk Regional Clinical Hospital», Chelyabinsk

³State Budgetary Healthcare Institution «Regional perinatal center», Chelyabinsk

Literature review was conducted to analyze the relevance of oxidative stress in the development of endometriosis. The search for publications on the role of OS in endometriosis pathogenesis has been completed in the US National Library of Medicine's PubMed database, Scopus, Google Scholar, and RISC. The search covered a period of seven years, resulting in the evaluation of 286 sources, 50 publications from 2019 to 2024 were included in the analysis. The endometriotic process is associated with increased production of reactive oxygen species, which leads to disease progression. These excess species are formed due to lipid peroxidation during ferroptosis and oxidative phosphorylation. Ferroptosis is caused by an excess of iron, resulting from the destruction and removal of red blood cells in menstrual blood, as well as activation of the myeloperoxidase–hypochlorous acid system. Reactive oxygen species play a crucial role in the attachment and penetration of endometrial cells, the formation of ectopic endometrial lesions, the advancement of endometriosis severity, and infertility. Stromal cells of ectopic endometriotic lesions have compensatory mechanisms that reduce the damaging effect of oxidative stress and promote the production of pro-inflammatory proteins and growth factors that potentiate the progression of the disease. Markers of oxidative stress can be considered potential diagnostic and prognostic markers of the

endometriotic process. The most reliable markers include malondialdehyde, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, lactate dehydrogenase, lipid peroxidation indicators, overall oxidative status, nitric oxide (II), total antioxidant capacity, superoxide dismutase-2, catalase, glutathione peroxidase 1 and 4, as well as glutathione reductase. The ratio of reactive oxygen species to total antioxidant capacity is also relevant as a promising marker.

Keywords: endometriosis, oxidative stress, iron, ferroptosis, reactive oxygen species.

Введение

Эндометриоз – заболевание, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки; относится к хроническим воспалительным эстрогензависимым заболеваниям [1, 2]. Эндометриозом во всем мире страдают около 190 млн женщин, что составляет 10–15% женщин репродуктивного возраста [3, 4]. В 30–50% случаев эндометриоз также сопровождается бесплодием. При этом эндометриоз выявляют, по разным данным, у 25–50% или даже 90% бесплодных женщин [5–7].

После перенесенного оперативного лечения в случаях отсутствия длительной комплексной терапии эндометриоза 50% женщин может потребоваться повторное хирургическое вмешательство в течение 5 лет в связи с рецидивом заболевания. Рецидив эндометриоза способен привести к нарушению функционирования органов малого таза. Существует связь между эндометриозом и фертильностью, а также негативными психосоциальными последствиями [8, 9].

Современные теории происхождения эндометриоза включают целомическую метаплазию, мюллериадоз, внематочную дифференцировку стволовых клеток, доброкачественные лимфатические или гематогенные метастазы, бактериальную контаминацию и наиболее распространенную теорию рефлюкса менструальной крови Сэмсона [9]. В отношении последней теории спорным остается тот факт, что рефлюкс менструальной крови происходит у 76% женщин, но только у 10–24% из них развивается эндометриоз. Попадающая в брюшную полость рефлюксная кровь, содержащая клетки эндометрия, эритроциты и макрофаги, является индуктором образования активных форм кислорода (АФК). В ряде исследований была подтверждена роль окислительного стресса (ОС) в патогенезе эндометриоза [10–12]. В связи с тем, что ОС является одним из основных патофизиологических механизмов развития эндометриоза, он представляется перспективной мишенью для разработки методов диагностики и терапии.

Цель исследования: актуализирующий анализ релевантных литературных данных участия ОС в патогенезе эндометриоза и возможности использования маркеров ОС в его диагностике.

Материалы и методы исследования

Для актуализации литературных данных проводили поиск публикаций о роли ОС в патогенезе эндометриоза в библиографической базе национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), базах данных Scopus (<https://www.elsevier.com/products/scopus>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru/schhp?hl=ru>), РИНЦ (https://elibrary.ru/project_risc.asp). В качестве поисковых выражений использовали комбинации ключевых слов (oxidative stress, ferroptosis, «митохондрии», «железо», «оксид азота (II)») в сочетании с нозологией (эндометриоз). Глубина поиска составила 7 лет, проведена оценка 286 источников. В анализ включили 50 публикаций с 2019 по 2024 годы.

Результаты исследования и их обсуждение

В основе ОС лежит дисбаланс, характеризующийся избыточным содержанием АФК и дефицитом антиоксидантов [13]. К АФК относятся как свободные радикалы (наибольшей активностью обладают молекулярный кислород, пероксид водорода, супероксид-анион, гидроксильный радикал и оксид азота (II)), так и несвободнорадикальные промежуточные эндогенные соединения. В связи с тем, что АФК нестабильны и высокореактивны, им необходимо получать электроны от близлежащих молекул (углеводов, нуклеиновых кислот, липидов, белков), что может вызвать повреждение и модификации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белков, привести к запуску перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9, 14]. Эндогенными антиоксидантами являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион и глутатионпероксидаза 1; антиоксидантными эффектами обладают коэнзим Q10, альбумин, церулоплазмин, мочевиная кислота, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), витамины А, С, Е [8, 10].

ОС и эндометриоз. Кроме того что ОС может привести к развитию эндометриоза, сам эндометриозидный процесс сопровождается более интенсивной продукцией АФК, что приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания. В норме для мезотелия не характерна адгезивность, однако АФК могут создавать участки на поверхности брюшины с адгезивными свойствами, что приводит к прогрессированию эндометриоза, а высокое содержание гемоглобина в перитонеальной жидкости способствует возникновению спаечного процесса [13, 15]. Установленными индукторами ОС при эндометриозе являются макрофаги, эритроциты, апоптотическая эндометриальная ткань, а также клеточный детрит, попадающие в брюшную полость при рефлюксе менструальной крови. Одну из главных ролей в патогенезе эндометриоза при этом играют макрофаги. Миграцию данных клеток индуцируют рефлюкс менструальной крови и апоптоз клеток эндометрия. Макрофаги продуцируют хемотоксичные вещества, которые способствуют миграции в очаг воспаления других иммунных клеток,

продуцируют простагландины, которые активируют ноцицептивный транзиторный потенциал катионных каналов, способствуют разрушению эритроцитов. Полагают, что аномальная активация макрофагов при эндометриозе обусловлена недостаточностью метаболизма железа. Одну из ключевых ролей в запуске ОС при эндометриозе играет железо, которое накапливается в избыточном количестве в перитонеальной жидкости, макрофагах и очагах эндометриоза, индуцируя гибель клетки (ферроптоз) [11, 16, 17].

Ведущим механизмом образования и накопления свободного железа в перитонеальной жидкости является лизис эритроцитов с последующим разрушением гемоглобина гемооксигеназой-1. Вторичный путь образования свободного железа – фагоцитоз эритроцитов макрофагами, что подтверждается наличием при этом сидерофагов [14, 18]. Кроме производимого макрофагами гемосидерина, не обладающего токсическими свойствами, они также способствуют высвобождению гема, оказывающего непосредственное повреждающее действие на окружающие ткани, и свободное железо, участвующее в синтезе АФК [16, 19].

Железо представлено в организме в двухвалентном (Fe^{2+}) и трехвалентном (Fe^{3+}) состоянии, но поглощаться и транспортироваться может только железо, находящееся в двухвалентной форме. Основным белком-транспортером железа является трансферрин, а ферритин является резервным белком, сохраняющим железо в растворимой нетоксичной форме в основном в печени и костном мозге. Ферритин состоит из Н- и L-ферритина. Н-ферритин имеет большую способность окислять молекулы железа и является активным антиоксидантным фактором. У пациенток с эндометриозом наблюдается снижение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) ферритина в брюшине, что предполагает перегрузку железом перитонеальных очагов, при этом железо не распространяется на окружающие ткани. Свободное, или каталитическое, железо – это железо, не связанное с трансферрином и способное индуцировать ОС в связи с тем, что является катализатором в реакции Фентона. В избыточных количествах железо оказывает токсическое действие. При эндометриозе, помимо маркеров ОС, обнаружены повышенный уровень свободного железа, ферритина и снижение содержания трансферрина, степени насыщения трансферрина в сравнении с пациентками с трубным бесплодием. Это свидетельствует о перегрузке железом при эндометриозе [20, 21].

При односторонних эндометриомах в пораженном яичнике выявляют высокий уровень железа и ферритина, однако отмечено постепенное увеличение уровня железа и в здоровом яичнике. В эндометриомах уровень общего, гемового и свободного железа выше, чем в серозных или муцинозных аденомах либо в зрелых тератомах. Уровень содержания свободного железа и ферритина был выше в «старых» эндометриомах. Кроме того,

концентрация гемового, общего и свободного железа в эндометриомах коррелирует с выраженностью дисменореи [14, 22, 23].

При эндометриозе нарушается регуляция обмена железа. Подтверждено, что в эндометриоидных клеточных линиях происходит подавление активности транспортера двухвалентных металлов 1 (DMT1), F-box и лейцин-богатого белка с повторами 5 (FBXL-5), куллина 1 (CUL1), индуцированного гипоксией фактора-1 β (HIF-1 β), железорегулирующих протеинов 1 и 2 (IRP1, IRP2), а также ферропоэтина. Отмечено снижение уровня индуцированного гипоксией фактора-2 α (HIF-2 α). IRP2 играет ключевую роль в гомеостазе клеточного железа, способствует изменению уровня трансферрина в зависимости от внутриклеточной концентрации железа. В клеточных линиях эндометриоза с подтвержденной перегрузкой железом отмечено снижение экспрессии IRP2. Полагают, что при эндометриозе происходит нарушение метаболизма железа: при эндометриозе эндометриальные клетки выживают, имплантируются и растут в среде с избытком железа; эктопические эндометриальные стромальные клетки экспрессируют более высокие уровни трансферрина (что приводит к устойчивому усвоению железа) и обладают более высокой способностью к его хранению [14, 16, 24].

Альтернативный путь генерации и накопления свободного железа осуществляется через систему «миелопероксидаза (МПО) – хлорноватистая кислота». Хлорноватистая кислота образуется посредством катализируемой МПО реакции между хлоридом и перекисью водорода, МПО конкурирует за перекись водорода с каталазой, при отсутствии каталазы ее активность увеличивается. Хлорноватистая кислота – высокореактивное соединение, при взаимодействии с гемом вызывает повреждение тетрапиррольного кольца и высвобождение свободного железа, опосредованно разрушает каталитические участки ферментов, содержащих порфириновые кольца и железо, что также приводит к высвобождению свободного железа. Хлорноватистая кислота способна переводить гемоглобиновое железо из двух- в трехвалентное состояние, что приводит к усилению воспалительного процесса и гипоксии. Разрушение хлорноватистой кислотой гема и гемоглобина индуцирует гипоксию, что способствует васкуляризации и росту эктопического эндометрия. Таким образом, хлорноватистая кислота вызывает эктопическую имплантацию эндометриальной ткани и прогрессирование эндометриоза, индуцируя гипоксию тканей и ангиогенез, модулируя активность гем-оксигеназы, генерацию свободного железа и повышенную генерацию АФК [25–27].

Ферроптоз является вариантом программируемой гибели клетки, который реализуется посредством железозависимого ПОЛ и служит актуальным объектом при изучении патофизиологии эндометриоза [28]. При эндометриозе вследствие перегрузки стромальных

эндометриоидных клеток железом часть из них подвергается ферроптозу, при этом также происходит активация ряда сигнальных путей, которая приводит к высвобождению цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что способствует пролиферации, адгезии и ангиогенезу в эндометриоидных очагах [19, 29, 30]. При эндометриозе индуцируемые ферроптозом гибель и пролиферация стромальных эндометриоидных клеток приводят к пролиферативному преимуществу эндометриоидного очага [16, 31].

Одним из индукторов ферроптоза является эрастин, он способствует увеличению скорости ферроптоза в эктопических эндометриоидных стромальных клетках за счет подавления экспрессии гена MALAT1 [14, 24, 32]. Выявлено повышение экспрессии длинной некодирующей РНК ADAMTS9-AS1 в эктопической эндометриальной ткани, которое сопровождается снижением интенсивности ферроптоза и повышением жизнеспособности клеток. Противоферроптозным эффектом обладает белок-супрессор ферроптоза 1 (FSP1), который изначально определялся как проапоптотический ген-11, производящий протективное действие в отношении ферроптоза, индуцированного делецией гена глутатион пероксидазы (GPX) 4. В регуляции активности ферроптоза в стромальных эндометриозных клетках участвует фибулин-1 (гликопротеин, участвующий в стабилизации клеточного матрикса): при его гипер- или гипоекспрессии происходит подавление или увеличение активности ферроптоза соответственно [16, 33, 34].

При ферроптозе разрушение клеточной мембраны происходит за счет активации ПОЛ, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК-ФЛ). При взаимодействии ПНЖК-ФЛ с молекулярным кислородом образуются фосфолипидные пероксильные радикалы (ФЛ- $\text{OO}\cdot$), трансформирующиеся в фосфолипидный гидропероксид (ФЛ-ООН) при соединении с водородом из другой ПНЖК. ФЛ-ООН приводит к появлению в мембране гидрофильных зон, через которые в клетки проникают вода, ионы натрия, кальция, что приводит к набуханию и последующему разрушению клетки. Ферроптоз могут потенцировать липооксигеназы, которые напрямую окисляют ПНЖК в биологических мембранах, тем самым увеличивая вероятность ферроптоза. Молекулярные механизмы ферроптоза регулируются клеточными сигнальными путями и опосредуются двумя основными способами: путями, зависящими от транспортных белков (снижение поглощения цистеина или глутамина и повышение поглощения железа), и путями, регулируемые ферментами (ингибирование GPX4). GPX4 играет роль фосфогидропероксидазы: преобразует ФЛ-ООН в соответствующий фосфолипидный спирт, тем самым производя антиоксидантное действие. В регуляции ферроптоза участвует цитохром P450 (CYP) оксидоредуктаза, которая ингибирует ферроптоз. CYP оксидоредуктаза удаляет водород из ПНЖК или способствует восстановлению Fe^{3+} до Fe^{2+} [16, 35, 36].

При эндометриозе нарушается функция митохондрий, что способствует дезрегуляции продукции АФК. В митохондриях продукция АФК осуществляется посредством окислительного фосфорилирования и реализуется за счет выхода некоторых электронов из цепи и их взаимодействия с молекулой кислорода с образованием супероксид-аниона. В норме митохондрии потребляют 90% клеточного кислорода, 2% из которого восстанавливается до АФК. В эктопических эндометриоидных очагах наблюдается повышение уровня супероксид-аниона. Активность СОД2 повышена в эктопических эндометриоидных очагах, где СОД2 способствует образованию перекиси водорода. Структурные изменения митохондрий, особенно увеличение количества и плотности крист в стромальных эндометриоидных клетках, сопровождаются увеличением площади их поверхности, что приводит к активации окислительного фосфорилирования и повышению продукции АФК. В стромальных эндометриоидных клетках встречается и другой вариант изменения структуры митохондрий – их удлинение, что рассматривается как механизм адаптации к повышенной биоэнергетической активности митохондрий и также способствует увеличению продукции АФК. Увеличение скорости потребления кислорода и скорости закисления внеклеточной среды в эктопических эндометриоидных очагах сопровождается увеличением потребности в энергии, что приводит к повышению нагрузки на дыхательную цепь митохондрий и вызывает повышение продукции АФК [15, 37].

В эндометриоидных клетках обнаружены механизмы переключения с окислительного фосфорилирования на гликолиз, минимизирующие продукцию АФК. В условиях гипоксии фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) активируют пируватдегидрогеназа-киназу (PDK), которая ингибирует превращение пирувата в ацетил-коэнзим А, что приводит к активации гликолиза, который, в свою очередь, способствует устойчивому снижению выработки АФК и увеличению пролиферации эндометриоидных клеток. Для восполнения дефицита энергии существует второй механизм: обратное переключение метаболизма с гликолиза на окислительное фосфорилирование, при котором, кроме АФК, синтезируется аденозинтрифосфат (АТФ). Для предотвращения возникновения ОС в эндометриоидных клетках повышается синтез антиоксидантов, таких как GPX и СОД. При истощении запасов антиоксидантов в эндометриоидных клетках энергетический метаболизм снова сдвигается от окислительного фосфорилирования к гликолизу [38–40].

Вследствие патологически активного ОС происходит избыточное образование оксида азота (II), который оказывает негативное воздействие на имплантацию, функциональное состояние яичников, подвижность сперматозоидов, производит токсическое действие на эмбрион. В качестве свободного радикала оксид азота (II) участвует в регуляции апоптоза,

повышает активность макрофагов. У пациенток с эндометриозом отмечено повышение экспрессии матричной РНК-синтазы оксида азота (II) в эндометрии по сравнению со здоровыми женщинами. При трубном и перитонеальном бесплодии выявили повышение уровня оксида азота (II) в плазме. Оксид азота (II) может вызывать неконтролируемый апоптоз, гибель или фрагментацию эмбриональных клеток. Таким образом, повышение уровня оксида азота (II) способно быть одной из причин ассоциированного с эндометриозом бесплодия [13, 41].

АФК при эндометриозе играют ключевую роль в адгезии и инвазии эндометриоидных клеток, развитии эктопических эндометриоидных очагов и прогрессировании эндометриоза. АФК при эндометриозе приводят к активации сигнального пути ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), что, в свою очередь, индуцирует экспрессию генов провоспалительных белков; к ним относят цитокины, хемокины, молекулы адгезии, факторы роста и ангиогенные факторы, которые потенцируют развитие эндометриоза вследствие деградации внеклеточного матрикса и других механизмов [5, 42].

У пациенток с эндометриозом в результате активации сигнального пути NF- κ B под влиянием ОС и перегрузки брюшной полости железом наблюдается повышение синтеза интерферона- γ и интерлейкина (interleukin, IL) 10, индуцированное IL-2 и IL-27. Данные факторы способствуют пролиферации и инвазии эндометриальных стромальных клеток, их повышенный уровень в сыворотке и перитонеальной жидкости регистрируется уже на ранних стадиях эндометриоза. Активация синтеза циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) способствует подавлению апоптоза и пролиферации клеток [21, 43].

ОС участвует в регуляции синтеза гликоделина, который увеличивает экспрессию VEGF и активирует ангиогенез, что способствует росту эндометриальных имплантатов. Аналогичный эффект оказывает гликопротеин гликоделин, экспрессия которого увеличивается под влиянием АФК. Гликоделин повышает экспрессию VEGF в эктопических эндометриальных клетках и стимулирует их пролиферацию [11, 13]. Вместе с тем, у пациенток с эндометриозом повышается уровень фактора роста нервной ткани (NGF), который усиливает ноцицептивные сигналы и развитие совместно с VEGF, IL-1 β , IL-6, фактором некроза опухоли α , моноцитарным хемоаттрактантным белком 1 хронической тазовой боли [44–46].

При эндометриозе увеличение экспрессии TGF- β способствует фиброзу тканей и образованию рубцов. Установлено, что спаечный процесс при эндометриозе приводит к образованию блокад, препятствующих движению ооцитов и сперматозоидов. Активация ERK под влиянием АФК вызывает изменения в пролиферации и выживании эндометриальных клеток, аналогично клеткам опухолей. ОС активирует сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR,

способствующий адгезии, ангиогенезу и пролиферации клеток в очагах эндометриоза и, как следствие, прогрессированию заболевания [21].

В патогенезе развития окислительного стресса при эндометриозе важную роль играет снижение функции антиоксидантных ферментов, в частности GPX-1 и каталазы. GPX-1 относится к селензависимым ферментам с функциональным нуклеотидным полиморфизмом в кодоне 198. В случае замены пролина на лейцин в данном кодоне происходит снижение антиоксидантной активности GPX-1. Каталаза обладает нуклеотидным полиморфизмом: при замене цитозина на тимин в позиции 262 происходят увеличение транскрипции и снижение антиоксидантной активности. Известно, что глутатион-S-трансфераза M1 и T1 участвуют в детоксикации конечных продуктов ОС, нулевые аллели данных ферментов приводят к недостаточности данного процесса и способствуют воспалению. Установлены полиморфизмы GPX-1 и каталазы как причины симптоматического эндометриоза, а наличие нулевого аллеля глутатион-S-трансферазы M1 рассматривается в качестве фактора риска эндометриоза. На образование АФК влияют активность ксантинпероксидаз, СУР и НАДФН-оксидаз [8, 47].

Роль биомаркеров ОС в диагностике и лечении эндометриоза. Маркерами ОС при эндометриозе являются малоновый диальдегид (МДА), 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), показатели ПОЛ, АФК и оксид азота (II), а также антиоксиданты – общая антиоксидантная емкость (ОАЕ), СОД2, каталаза, GPX1, GPX4 и глутатионредуктаза. В качестве маркера активности эндометриоидного процесса рассматривают соотношение АФК и ОАЕ [10, 14, 48].

СОД и перекись водорода модулируют клеточную пролиферацию в очагах эндометриоза. У пациенток с эндометриозом обнаружено выраженное повышение уровня МДА и реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты в крови, плазме, перитонеальной и фолликулярной жидкости в сравнении со здоровыми добровольцами. В перитонеальной жидкости при эндометриозе обнаружено повышенное содержание лизофосфадилхолина (маркер ПОЛ), хемотаксических факторов для макрофагов и аутоантител к маркерам ОС. Уровни МДА у пациенток с легкой и тяжелой формами эндометриоидного процесса сопоставимы [13, 21].

Отмечено, что у пациенток с тяжелым инфильтративным эндометриозом активность антиоксидантной системы значительно снижена. ОАЕ статистически значимо снижалась только у пациенток с IV стадией эндометриоза по пересмотренной шкале Американского общества репродуктивной медицины (r-ASRM). Выявлена корреляция между уровнем ОАЕ и концентрацией железа. Маркеры ОС, включая ЛДГ, ПОЛ и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, в эндометриоидных кистах были значимо выше, чем в неэндометриоидных кистах, и положительно коррелировали с уровнем железа. При эндометриоидном бесплодии маркеры

ОС (АФК, оксид азота (II) и МДА) были значимо выше, а показатели состояния антиоксидантных процессов (ОАЕ, СОД, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза) – ниже, чем у пациенток без бесплодия [10, 14].

У пациенток с эндометриозом наблюдали повышение уровня продуктов ПОЛ и атерогенный липидный профиль – выраженное повышение концентрации в сыворотке ЛПНП, липопротеинов промежуточной плотности и триглицеридов, снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). ОС в перитонеальной жидкости, наблюдаемый при эндометриозе, способствует повышению титра аутоантител, в частности аутоантител к окислительно-модифицированным ЛПНП [11, 17, 21]. Уровень параоксоназы-1 (фермента, ингибирующего окисление холестерина ЛПНП) снижается у пациенток с поздними стадиями эндометриоза. При этом наблюдается повышение уровня окисленных ЛПНП в перитонеальной жидкости, что способствует дальнейшему распространению эндометриоза [13].

Уровень маркеров ОС соответствует тяжести эндометриоидного процесса. Установлено, что интенсивность ОС положительно коррелирует с интенсивностью тазовой боли и имеет отрицательную корреляцию со способностью поглощать радикалы кислорода. Установлена значимая связь между признаками ОС и тяжестью эндометриоза. Медианная активность ПОЛ в крови и перитонеальной жидкости была наиболее высокой, а активность СОД и глутатионпероксидазы – наиболее низкой у пациенток с III–IV стадией эндометриоза по r-ASRM, соответствующей тяжелому течению эндометриоидного процесса [49, 50].

Выводы

ОС, возникающий вследствие дисбаланса в системе генерации АФК и антиоксидантной защиты, играет большую роль в различных физиологических и патологических процессах в женской репродуктивной системе и фертильности. В частности, ОС является одним из основных патофизиологических механизмов эндометриоза. Пусковым фактором при этом является избыток железа в эктопических эндометриоидных очагах, формирующийся в результате рефлюкса менструальной крови. Индуцированный железом ОС является причиной снижения фертильности и развития клинических симптомов эндометриоза. Ведущим механизмом поддержания избытка железа выступает нарушение экспрессии его белков-транспортеров. Активация ферроптоза, а также повышение устойчивости к нему у эндометриоидных клеток способствуют адгезии, инвазии и пролиферации эндометриоидных очагов. В эндометриоидных клетках митохондрии способны переключать процесс окисления глюкозы от окислительного фосфорилирования к гликолизу, что является компенсаторным механизмом для снижения повреждающего действия АФК на эктопические клетки. Клеточное повреждение, опосредованное ОС, вызывает активацию сигнальных путей с индукцией

синтеза провоспалительных белков, что также способствует адгезии и инвазии эндометриоидных клеток и росту эндометриоидных очагов. Полиморфизм генов GPX1, каталазы и глутатион-S-трансферазы M1 и T1 проявляется снижением их активности и способствует смещению баланса в сторону повышенного образования АФК. Маркеры ОС – МДА, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, ЛДГ, показатели ПОЛ, АФК, оксид азота (II) ОАЕ, СОД2, каталаза, GPX1, GPX4, глутатионредуктаза и соотношение АФК и ОАЕ – могут быть значимы для диагностики эндометриоза, а также для определения его стадии, что может помочь в принятии решения о выборе тактики и сроков проведения лечения.

Список литературы

1. Ajdary M., Kashi A.M., Derakhshan R., Chaichian S., Tahermanesh K., Mehdizadeh M., Minaeian S., Govahi A. NLRP3 concentration, oxidants, and antioxidants in plasma of endometriosis patients undergoing treatment with dienogest // J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2024. Vol. 53. Is. 3. P. 102744. DOI: 10.1016/j.jogoh.2024.102744.
2. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/259_2 (дата обращения 21.04.2025).
3. Адамян Л.В., Сонова М.М., Арслanian К.Н., Логинова О.Н., Харченко Э.И. Окислительный стресс и эндометриоз: обзор литературы // Лечащий врач #12/2019. С. 20-25. URL: <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437452?ysclid=m8le08c7lf164322393> (дата обращения 21.04.2025).
4. ВОЗ. Эндометриоз. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> (дата обращения 21.04.2025).
5. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № 28. С. 28-33. DOI: 10.17116/repro201824228-33.
6. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L., King K., Kvaskoff M., Nap A., Petersen K., Saridogan E., Tomassetti C., Van Hanegem N., Vulliemoz N., Vermeulen N., ESHRE Endometriosis Guideline Group, Altmäe S., Ata B., Ball E., Barra F., Bastu E., Bianco-Anil A., Knudsen U.B., Brubel R., Cambitzi J., Cantineau A., Cheong Y., Daniilidis A., De Bie B., Exacoustos C., Ferrero S., Gelbaya T., Goetz-Collinet J., Hudelist G., Hussain M., Indrielle-Kelly T., Khazali S., Kumar S.L., Leone Roberti Maggiore U., Maas J.W.M., McLaughlin H., Metello J., Mijatovic V., Miremadi Y., Muteshi C., Nisolle M., Oral E., Pados G., Parades D., Pluchino N., Supramaniam P.R., Schick M., Seeber B., Seracchioli R., Laganà A.S., Stavroulis A., Tebache L., Uncu G., Van Den Broeck U., Van Peperstraten A., Vereczkey A., Wolthuis A., Bahat P.Y., Yazbeck

- C. ESHRE guideline: endometriosis // *Hum Reprod Open*. 2022. Vol. 2022. Is. 2. P. hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009.
7. Amini L., Chekini R., Nateghi M.R., Haghani H., Jamialahmadi T., Sathyapalan T., Sahebkar A. The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial // *Pain Res Manag*. 2021. Vol. 2021. P: 5529741. DOI: 10.1155/2021/5529741.
 8. Kaltsas A., Zikopoulos A., Moustakli E., Zachariou A., Tsirka G., Tsiampali C., Palapela N., Sofikitis N., Dimitriadis F. The silent threat to women's fertility: uncovering the devastating effects of oxidative stress // *Antioxidants*. 2023. Vol. 12. Is. 8. P. 1490. DOI: 10.3390/antiox12081490.
 9. Cuffaro F., Russo E., Amedei A. Endometriosis, pain, and related psychological disorders: unveiling the interplay among the microbiome, inflammation, and oxidative stress as a common thread // *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25. Is. 12. P. 6473. DOI: 10.3390/ijms25126473.
 10. Biasioli A., Xholli A., Previtera F., Balzano A., Capodicasa V., Tassi A., Londero A.P., Cagnacci A. Systemic oxidative stress in women with ovarian and pelvic endometriosis: role of hormonal therapy // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11. Is. 24. P. 7460. DOI: 10.3390/jcm11247460.
 11. Ansariniya H., Yavari A., Javaheri A., Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis // *Am. J. Reprod Immunol*. 2022. Vol. 88. Is. 3. P. e13593. DOI: 10.1111/aji.13593.
 12. Man G.C., Borchert A., Zhang T., Hung S.W., Chan L.K., Kuhn H., Wang C-C. Oxidative stress mediated by macrophages promotes angiogenesis and early development of endometriosis. Preprint. 2024. DOI: 10.2139/ssrn.4786240.
 13. Didziokaite G., Biliute G., Gudaite J., Kvedariene V. Oxidative stress as a potential underlying cause of minimal and mild endometriosis-related infertility // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24. Is. 4. P. 3809. DOI: 10.3390/ijms24043809.
 14. Wyatt J., Fernando S.M., Powell S.G., Hill C.J., Arshad I., Probert C., Ahmed S., Hapangama D.K. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review // *Hum Reprod Open*. 2023. Vol. 2023. Is. 3. P. hoad033 DOI: 10.1093/hropen/hoad033.
 15. Assaf L., Eid A.A., Nassif J. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis // *Life Sci*. 2022. Vol. 306. P. 120805. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120805.
 16. Ni C., Li D. Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: a systematic review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103. Is. 11. P. e37421. DOI: 10.1097/MD.00000000000037421.
 17. Cirillo M., Argento F.R., Attanasio M., Becatti M., Ladisa I., Fiorillo C., Coccia M.E., Fatini C. Atherosclerosis and endometriosis: the role of diet and oxidative stress in a gender-specific disorder // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11. Is. 2. P. 450. DOI: 10.3390/biomedicines11020450.

18. Donnez J., Dolmans M-M. Endometriosis: from iron and macrophages to exosomes. Is the sky clearing? // *Hum Reprod Open*. 2024. Vol. 2024. Is. 3. P. hoae034. DOI: 10.1093/hropen/hoae034.
19. Kobayashi H., Yoshimoto C., Matsubara S., Shigetomi H., Imanaka S. Current Understanding of and future directions for endometriosis-related infertility research with a focus on ferroptosis // *Diagnostics*. 2023 Vol. 13. Is. 11. P. 1926. DOI: 10.3390/diagnostics13111926.
20. Li A., Ni Z., Zhang J., Cai Z., Kuang Y., Yu C. Transferrin insufficiency and iron overload in follicular fluid contribute to oocyte dysmaturity in infertile women with advanced endometriosis // *Front Endocrinol*. 2020. Vol. 11. P. 391. DOI: 10.3389/fendo.2020.00391.
21. Clower L., Fleshman T., Geldenhuys W.J., Santanam N. Targeting oxidative stress involved in endometriosis and its pain // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. Is. 8. P. 1055. DOI: 10.3390/biom12081055.
22. Imanaka S., Yamada Y., Kawahara N., Kobayashi H. Validation of magnetic resonance relaxometry R2 value and cyst fluid iron level for diagnosis of ovarian endometrioma // *Redox Rep*. 2021. Vol. 26. Is. 1. P. 105–10. DOI: 10.1080/13510002.2021.1937456.
23. Imanaka S., Maruyama S., Kimura M., Nagayasu M., Kawahara N., Kobayashi H. Relationship between cyst fluid concentrations of iron and severity of dysmenorrhea in patients with ovarian endometrioma // *Gynecol Obstet Invest*. 2021. Vol. 86. Is. 1–2. P. 185–192. DOI: 10.1159/000514972.
24. Li Y., Zeng X., Lu D., Yin M., Shan M., Gao Y. Erastin induces ferroptosis via ferroportin-mediated iron accumulation in endometriosis // *Hum Reprod*. 2021. Vol. 36. Is. 4. P. 951–964. DOI: 10.1093/humrep/deaa363.
25. Camp O.G., Bai D., Goud P.T., Diamond M.P., Abu-Soud H.M. A novel theory implicating hypochlorous acid as the primary generator of angiogenesis, infertility, and free iron in endometriosis // *FS Rev*. 2022. Vol. 3. Is. 2. P. 146–156. DOI: 10.1016/j.xfnr.2022.02.001.
26. Haines D.D., Tosaki A. Heme degradation in pathophysiology of and countermeasures to inflammation-associated disease // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21. Is. 24. P. 9698. DOI: 10.3390/ijms21249698.
27. Goud P.T., Bai D., Abu-Soud H.M. A multiple-hit hypothesis involving reactive oxygen species and myeloperoxidase explains clinical deterioration and fatality in COVID-19 // *Int. J. Biol. Sci*. 2021. Vol. 17. Is. 1. P. 62–72. DOI: 10.7150/ijbs.51811.
28. Jiang X., Stockwell B.R., Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021. Vol. 22. Is. 4. P. 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
29. Li G., Lin Y., Zhang Y., Gu N., Yang B., Shan S., Liu N., Ouyang J., Yang Y., Sun F., Xu H. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis // *Cell Death Discov*. 2022. Vol. 8. Is. 1. P. 29. DOI: 10.1038/s41420-022-00821-z.

30. Yi Z-H., Li S-Q., Ke J-Y., Wang Y., Zhao M-Z., Li J., Li M-Q., Zhu Z-L. Baicalein relieves ferroptosis-mediated phagocytosis inhibition of macrophages in ovarian endometriosis // *Curr Issues Mol Biol*. 2022. Vol. 44. Is. 12. P. 6189–6204. DOI: 10.3390/cimb44120422.
31. Li Y., He Y., Cheng W., Zhou Z., Ni Z., Yu C. Double-edged roles of ferroptosis in endometriosis and endometriosis-related infertility // *Cell Death Discov*. 2023. Vol. 9. Is. 1. P. 306. DOI: 10.1038/s41420-023-01606-8.
32. Liang Z., Wu Q., Wang H., Tan J., Wang H., Gou Y., Cao Y., Li Z., Zhang Z.. Silencing of lncRNA MALAT1 facilitates erastin-induced ferroptosis in endometriosis through miR-145-5p/MUC1 signaling // *Cell Death Discov*. 2022. Vol. 8. Is. 1. P. 190. DOI: 10.1038/s41420-022-00975-w.
33. Wan Y., Gu C., Kong J., Sui J., Zuo L., Song Y., Chen J. Long noncoding RNA ADAMTS9-AS1 represses ferroptosis of endometrial stromal cells by regulating the miR-6516-5p/GPX4 axis in endometriosis // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12. Is. 1. P. 2618. DOI: 10.1038/s41598-022-04963-z.
34. Wan Y., Song Y., Chen J., Kong J., Gu C., Huang J., Zuo L. Upregulated fibulin-1 increased endometrial stromal cell viability and migration by repressing EFEMP1-dependent ferroptosis in endometriosis // *BioMed Res Int*. 2022. Vol. 2022. Is. 1. P. 4809415. DOI: 10.1155/2022/4809415.
35. Wu K., Yan M., Liu T., Wang Z., Duan Y., Xia Y., Ji G., Shen Y., Wang L., Li L., Zheng P., Dong B., Wu Q., Xiao L., Yang X., Shen H., Wen T., Zhang J., Yi J., Deng Y., Qian X., Ma L., Fang J., Zhou Q., Lu Z., Xu D. Creatine kinase B suppresses ferroptosis by phosphorylating GPX4 through a moonlighting function // *Nat Cell Biol*. 2023. Vol. 25. Is. 5. P. 714–725. DOI: 10.1038/s41556-023-01133-9.
36. Zou Y., Li H., Graham E.T., Deik A.A., Eaton J.K., Wang W., Sandoval-Gomez G., Clish C.B., Doench J.G., Schreiber S.L. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis // *Nat Chem Biol*. 2020. Vol. 16. Is. 3. P. 302–309. DOI: 10.1038/s41589-020-0472-6.
37. Chen C., Zhou Y., Hu C., Wang Y., Yan Z., Li Z., Wu R. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis // *Free Radic Biol Med*. 2019. Vol. 136. P. 22–34. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.027.
38. Kobayashi H., Kimura M., Maruyama S., Nagayasu M., Imanaka S. Revisiting estrogen-dependent signaling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021. Vol. 258. P. 103–110. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.044.
39. Horne A.W., Ahmad S.F., Carter R., Simitsidellis I., Greaves E., Hogg C., Morton N.M., Saunders P.T.K. Repurposing dichloroacetate for the treatment of women with endometriosis // *Proc Natl Acad Sci*. 2019. Vol. 116. Is. 51. P. 25389–25391. DOI: 10.1073/pnas.1916144116.

40. Kobayashi H., Matsubara S., Yoshimoto C., Shigetomi H., Imanaka S. The role of mitochondrial dynamics in the pathophysiology of endometriosis // *J Obstet Gynaecol Res.* 2023. Vol. 49. Is. 12. P. 2783–2791. DOI: 10.1111/jog.15791.
41. Dutta S., Sengupta P. The role of nitric oxide on male and female reproduction // *Malays J Med Sci MJMS.* 2022. Vol. 29. Is. 2. P. 18–30. DOI: 10.21315/mjms2022.29.2.3.
42. Nanda A. K. T., Banerjee P., Dutta M., Wangdi T., Sharma P., Chaudhury K., Jana S.K. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis // *Ann Lab Med.* 2020. Vol. 40. Is. 5. P. 390–397. DOI: 10.3343/alm.2020.40.5.390.
43. Qiu X-M., Lai Z-Z., Ha S-Y., Yang H-L., Liu L-B., Wang Y., Shi J-W., Ruan L-Y., Ye J-F., Wu J-N., Fu Q., Yi X-F., Chang K-K., Li M-Q. IL-2 and IL-27 synergistically promote growth and invasion of endometriotic stromal cells by maintaining the balance of IFN- γ and IL-10 in endometriosis // *Reproduction.* 2020. Vol. 159. Is. 3. P. 251–260. DOI: 10.1530/REP-19-0411.
44. Szubert M., Rogut M., Zięta M., Wierzbowski T., Wilczyński J., Czyż M. Expression of nerve growth factor (NGF) in endometrium as a potential biomarker for endometriosis – Single tertiary care centre study // *J. Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021. Vol. 50. Is. 3. P. 101895. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101895.
45. Cacciottola L., Donnez J., Dolmans M-M. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. Is. 13. P. 7138. DOI: 10.3390/ijms22137138.
46. Sukan B., Akdevelioğlu Y., Sukan V.N. Effect of antioxidant supplementation on endometriosis-related pain: A Systematic Review. // *Curr. Nutr. Rep.* 2022. Vol. 11. Is. 4. P. 753–764. DOI: /10.1007/s13668-022-00432-1.
47. Irimia T., Pușcașiu L., Mitranovici M-I., Crișan A., Budianu M.A., Bănescu C., Chiorean D.M., Niculescu R., Sabău A-H., Cocuz I-G., Cotoi O.S. Oxidative-stress related gene polymorphism in endometriosis-associated infertility // *Medicina (Mex).* 2022. Vol. 58. Is. 8. P. 1105. DOI: 10.3390/medicina58081105.
48. Al-Shammaa N.M.J. Effect of iron relation with antioxidants on endometriosis in red meat consumers females // *Ann Trop Med Public Health.* 2020. Vol. 23. Is. 07. P. 318–324. DOI: 10.36295/ASRO.2020.2379.
49. Cirillo M., Argento F.R., Becatti M., Fiorillo C., Coccia M.E., Fatini C. Mediterranean diet and oxidative stress: a relationship with pain perception in endometriosis // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24. Is. 19. P. 14601. DOI: 10.3390/ijms241914601.
50. Amreen S., Kumar P., Gupta P., Rao P. Evaluation of oxidative stress and severity of endometriosis // *J. Hum Reprod Sci.* 2019. Vol. 12. Is. 1. P. 40. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_27_17.