

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 618.1

DOI: 10.17816/pmj40462-72

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Д.А. Березина**, *Е.В. Кудрявцева*, *И.В. Гаврилов*

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: LITERATURE REVIEW

*D.A. Berezina**, *E.V. Kudryavtseva*, *I.V. Gavrilo*

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Проанализированы литературные данные, касающиеся влияния окислительного стресса на женскую репродуктивную систему и фертильность. Окислительный стресс возникает в результате нарушения баланса в системе образования свободных радикалов и механизмов антиоксидантной защиты. В последние десятилетия проведено много исследований, демонстрирующих связь между окислительным стрессом и развитием тех или иных патологических процессов. Особый научный и практический интерес представляет влияние окислительного стресса на состояние женской репродуктивной системы и фертильности. В результате анализа имеющихся на сегодняшний день данных об окислительном стрессе и его влиянии на организм становится очевидным особое значение этого процесса в физиологии и патологии репродуктивной системы, развитии гинекологических и акушерских патологий, и, наконец, фертильности. Значение окислительного стресса в патогенезе репродуктивных нарушений нужно учитывать при разработке новых методов терапии. Можно с уверенностью говорить о том, что вопрос нуждается в дальнейшем обсуждении и изучении.

Ключевые слова. Окислительный стресс, бесплодие, прооксиданты, антиоксиданты, свободные радикалы.

© Березина Д.А., Кудрявцева Е.В., Гаврилов И.В., 2023

тел. +7 908 906 37 57

e-mail: dinara-berezina@mail.ru

[Березина Д.А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0003-4685-6771, elibrary SPIN 8696-2674; Кудрявцева Е.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, ORCID: 0000-0003-2797-1926, elibrary SPIN 7232-3743; Гаврилов И.В. – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-0806-1177, elibrary SPIN 6123-5380].

© Berezina D.A., Kudryavtseva E.V., Gavrilo I.V., 2023

e-mail: dinara-berezina@mail.ru,

[D.A. Berezina (*contact person) – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0003-4685-6771, elibrary SPIN 8696-2674; Kudryavtseva E.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, ORCID: 0000-0003-2797-1926, elibrary SPIN 7232-3743; Gavrilo I.V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, senior researcher of CSRL, ORCID: 0000-0003-0806-1177, elibrary SPIN 6123-5380].

In this review, the literature data regarding the influence of oxidative stress (OS) on the female reproductive system and fertility are analyzed. Oxidative stress occurs as a result of balance disturbance in the system of the formation of free radicals and mechanisms of antioxidant defense. During the last decade, there have been conducted many studies, demonstrating interaction between the oxidative stress and the development of various pathological processes. The influence of the oxidative stresses on the state of female reproductive system and fertility is of special interest. When analyzing the available for today data regarding OS and its effect on the body, it becomes evident that this process is very important in physiology and reproductive pathology, development of gynecological and obstetric pathologies and fertility. The significance of OS in the pathogenesis of reproductive disturbances should be taken into account when developing new therapeutic methods. This issue needs further discussion and studying.

Keywords. Oxidative stresses, fertility, prooxidants, antioxidants, free radicals.

ВВЕДЕНИЕ

Свободнорадикальное окисление (СРО) – один из основных метаболических процессов в организме. Благодаря этому процессу обеспечивается регуляция функциональной деятельности всех систем организма [1; 2]. Свободнорадикальные процессы имеют универсальный характер, они представляют собой основной источник энергии, участвуют в механизме запрограммированной гибели клеток, а также в регуляции проницаемости эндотелия и транспорта веществ через мембраны, принимают участие в синтезе простагландинов и лейкотриенов, основном обмене катехоламинов и стероидных гормонов, передвижении электронов в цепи дыхательных ферментов, определенным образом обеспечивают защиту от патологического деления клеток [3]. Для нормальных тканей свойственен низкий уровень пероксидов. Это обеспечивается сбалансированностью процесса их образования и распада, соответственно равновесием про- и антиоксидантных систем [4].

Активные формы кислорода (АФК) являются инициаторами СРО. Они образуются в оксидазных и оксигеназных реакциях аэробного окисления, которые протекают при участии молекулярного кислорода, подвергающегося последовательному одновалентному восстановлению с образованием свободнорадикальных соединений, которые, в свою оче-

редь, имеют неспаренный электрон. Такие соединения являются прооксидантами, т.е. обладают окислительным потенциалом. К АФК относятся $\text{OH}\cdot$ (гидроксидный радикал), $\text{O}_2\cdot$ (супероксидный анион-радикал), H_2O_2 (перекись водорода), $^1\text{O}_2$ (синглетный кислород) и др. [5; 6]. Не меньшее значение имеет закись азота (NO). NO может стимулировать окисление, являясь активным прооксидантом, но при этом метаболиты оксида азота являются частью эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ). NO играет важную роль в большинстве физиологических процессов, однако же при неблагоприятных условиях метаболизм NO может индуцировать нитрозилирующий стресс [7; 8]

Система АОЗ контролирует образование, накопление и утилизацию продуктов СРО. Эта система включает в себя как ферментативные, так и неферментативные звенья, она ограничивает процессы СРО практически на всех уровнях и обеспечивает относительное постоянство. В случае, когда между функционированием про- и антиоксидантной систем нарушается баланс, образование прооксидантов становится избыточным, а это, в свою очередь, приводит к окислительному стрессу [9].

Окислительный стресс (ОС) представляет собой дисбаланс между прооксидантами и компонентами системы АОЗ [10].

Этот процесс приводит к нарушению метаболизма и энергетического баланса в орга-

низме: повреждению клеточных структур, инициации патологических процессов в тканях и органах. Под воздействием оксидантов происходит перекисное окисление липидов (ПОЛ), окисление нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), а также белковых структур и клеточных мембран.

Окислительный стресс имеет большое значение в патогенезе многих социально значимых заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, развитие злокачественных процессов. АФК – основной фактор, благодаря которому реализуется агрессивное действие ОС. АФК разрушают белки, нуклеиновые кислоты и липиды и другие биологически важные органические соединения [11].

Сегодня мировое научное сообщество активно изучает вопрос о влиянии ОС на развитие некоторых гинекологических заболеваний, фертильность и патологию беременности [12–14]. В период пандемии COVID-19 это особенно актуально, так как доказано, что данная инфекция ассоциирована с развитием ОС [15].

Цель исследования – анализ литературных данных, касающихся влияния окислительного стресса на женскую репродуктивную систему и фертильность.

Известно, что в женской репродуктивной системе существует тонкий баланс между активными формами кислорода и антиоксидантами, который поддерживает окислительно-восстановительный гомеостаз [10]. Нарушение этого баланса может влиять на репродуктивную систему путем различных механизмов. Окислительный стресс может оказывать влияние на эндометрий, фолликулярный аппарат яичников и фаллопиевы трубы.

Влияние на эндометрий

На сегодняшний день есть данные о том, что активность супероксиддисмутазы (СОД), обладающей антиоксидантными свойствами,

снижается в поздней секреторной фазе, а уровни АФК повышаются [10; 16; 17]. Предполагается, что эти изменения играют важную роль в процессе отторжения функционального слоя эндометрия [18].

Также есть данные, что оксид азота (NO) играет определенную роль в децидуализации эндометрия и подготовке эндометрия к имплантации – индуцируемая NOS-подобная иммунореактивность была обнаружена в децидуальных стромальных клетках, а также обнаруживается в ткани уже с первого триместра беременности [19; 20].

Кроме того, NO может участвовать в регуляции сокращения матки. В норме маточные сокращения увеличиваются на протяжении пролиферативной и перiovуляторной фаз и уменьшаются в секреторной фазе. С этого момента NO синергичен с прогестероном и может ослаблять сокращение матки в секреторной фазе. Оксид азота регулирует функции эндометрия, миометрия и микрососудов в матке посредством паракринных функций [21; 22].

Влияние на фолликулярную ткань

Маркеры окислительного стресса (супероксиддисмутазы, супероксиддисмутазы Cu–Zn, супероксиддисмутазы Mn, глутатионпероксидаза, γ -глутамилсинтетаза и перекиси липидов) были исследованы с помощью иммуногистохимических методов, экспрессии м-РНК и метода тиобарбитуровой кислоты [23; 24]. Показано, что АФК играют роль в фолликулогенезе, овуляции, лютеинизации, стероидогенезе [24; 25]. ОС может выступать в качестве инициатора старения ооцитов, он способствует фолликулярной атрезии, аномальному мейозу и снижает скорость оплодотворения [25]. Антиоксидантные ферменты нейтрализуют выработку АФК и обладают протективным действием по отношению к яйцеклетке и эмбриону.

В преовуляторных фолликулах был определен уровень трех биомаркеров окислительного стресса: конъюгированных диенов, гидроперекиси липидов и тиобарабитуровой кислоты. Обнаружено, что существует градиент концентрации, поскольку уровни всех трех маркеров были значительно ниже в фолликулярной жидкости по сравнению с уровнями сыворотки [21]. Преовуляторный фолликул обладает мощной антиоксидантной защитой, которая истощается в результате интенсивного перекисного окисления [26]. Глутатионпероксидаза может также поддерживать низкие уровни гидропероксидов внутри фолликула и, таким образом, играть важную роль в гаметогенезе и оплодотворении [27; 28].

Как гранулезные, так и лютеиновые клетки реагируют на перекись водорода прекращением действия гонадотропина и ингибированием секреции прогестерона. При добавлении перекиси водорода в культуру стимулируемых хорионическим гонадотропином лютеиновых клеток человека снижается выработка гормонов прогестерона и эстрадиола. Перекись водорода снижает как цАМФ-зависимый, так и нецАМФ-зависимый стероидогенез [29].

Радикал оксида азота является одним из местных факторов, участвующих в фолликулогенезе и стероидогенезе яичников. Оксид азота действует путем активации различных железосодержащих ферментов. Он связывается с гем-содержащим ферментом гуанилатциклазой, который активирует циклический нуклеотид cyclic-GMP (циклический гуанозинмонофосфат). Концентрации нитратов в плазме, контролируемые во время фолликулярного цикла, выявили пиковые уровни при овуляции. Оксид азота ингибирует стероидогенез в яичниках и обладает лютеолитическим действием, опосредованным повышением уровня простагландинов и апоптозом [29].

Некоторые исследования продемонстрировали взаимосвязь между концентрацией NO в фолликулярном росте и запрограммированной гибелью фолликулярных клеток. Фолликулогенез включает в себя участие как роста фолликула, так и апоптоза. Оксид азота регулирует оба этих процесса [29]. Sugino et al. еще в 1996 г. изучали роль оксида азота в атрезии фолликулов и апоптозе у пациенток, которым было проведено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), и обнаружили, что в фолликулах меньшего размера значительно повышен процент апоптотических гранулезных клеток с фрагментацией ядер [30]. Эти данные нашли свое подтверждение и в более поздних исследованиях [31–33]. Низкие концентрации NO могут предотвращать апоптоз, однако патологически высокие концентрации NO, а также повышенное образование супероксида NO-синтазой из-за недостатка аргинина могут способствовать гибели клеток в результате образования пероксинитрита. Было высказано предположение об участии оксида азота в различных функциях яичников. Сообщалось о присутствии NO в фолликулярной жидкости и экспрессии NO-синтазы в фолликулах и желтом теле [29].

Уровень NO в фолликулярной жидкости не связан со зрелостью или качеством яйцеклетки, и не было обнаружено существенных различий в концентрациях NO в фолликулярной жидкости среди большого, среднего или малого размера фолликулов. Более высокие концентрации TNF- α в фолликулярной жидкости коррелируют с плохим качеством ооцитов. Плохое качество ооцитов тесно связано со снижением митохондриальной активности и повышенным уровнем ОС [34–36]. В исследованиях, проведенных на мышах, было показано, что TNF- α способствует постовуляторному старению [37; 38].

ДРУГИЕ ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОС НА РЕПРОДУКЦИЮ

В ряде исследований обнаружено, что ОС и уровень АОЗ может влиять на состояние фаллопиевых труб, в частности на состояние кровотока в субэпителиальной капиллярной сети и сократимость гладкомышечных клеток [39].

В клетках фаллопиевых труб было определено наличие ферментов NO-синтазы [39]. NO расслабляюще действует на гладкие мышцы и оказывает аналогичное воздействие на сократительную способность канальцев. Дефицит NO может привести к нарушению подвижности маточных труб, что приводит к задержке яйцеклетки, задержке продвижения сперматозоидов и бесплодию. Повышенные уровни NO в маточных трубах могут быть токсичными для сперматозоидов [40]. Интересно, что причиной необратимого снижения антиоксидантной защиты в маточных трубах может быть хронический стресс [41].

Известно, что ОС играет большую роль в развитии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [42]. Считается, что ОС стимулирует развитие клеточного цикла и усиливает клеточную трансформацию, что способствует пролиферации эндометриоидных очагов [43]. Помимо этого, ОС поддерживает хроническое воспаление в брюшной полости, усиливает разрушение мезотелия брюшины, и это приводит к прогрессированию спаечного процесса [12].

Причиной бесплодия у женщины может быть также влияние ОС на эмбрион на его ранних стадиях развития. Показано, что аномальные концентрации кислорода могут нарушать эмбриогенез, а ОС влияет на качество бластоцист [44; 45]. В настоящее время уже проводятся исследования, посвященные оценке эффективности антиоксидантов, например мелатонина и альфа-липовоевой ки-

слоты, для повышения эффективности ЭКО за счет защиты эмбриона от ОС [40].

Выводы

Таким образом, в результате анализа имеющихся на сегодняшний день данных об окислительном стрессе, про- и антиоксидантах, а также их влиянии на организм в целом и репродуктивную систему в частности становится очевидным чрезвычайно важное значение дисбаланса в системах свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в развитии гинекологических и акушерских патологий, нарушении фертильности. Значение ОС в патогенезе репродуктивных нарушений нужно учитывать при разработке новых методов терапии. Можно с уверенностью говорить о том, что вопрос нуждается в дальнейшем обсуждении и изучении, а также поиске путей коррекции, применимых в практической медицине.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Conti F.F., Brito J. de O., Bernardes N., Dias D. da S., Malfitano C., Morris M. et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 309 (12): P. R1532-9. DOI: 10.1152/ajpregu.00076.2015.
2. Hauck A.K., Huang Y., Hertzell A.V., Bernlohr D.A. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J Biol Chem.* 2019; 294 (4): 1083–8. DOI: 10.1074/jbc.R118.003214.
3. Conti F.F., Brito J. de O., Bernardes N., Dias D. da S., Sanchez I.C., Malfitano C., et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14: 185. DOI: 10.1186/1471-2261-14-185.

4. *Muñoz A., Costa M.* Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 610950. DOI: 10.1155/2013/610950.
5. *Akbter N., Madboun A., Arefanian H., Wilson A., Kochumon S., Thomas R., et al.* Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2019; 53 (1): 1–18. DOI: 10.33594/000000117.
6. *Sindhu S., Akbter N., Kochumon S., Thomas R., Wilson A., Shenouda S., et al.* Increased Expression of the Innate Immune Receptor TLR10 in Obesity and Type-2 Diabetes: Association with ROS-Mediated Oxidative Stress. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018; 45 (2): 572–590. DOI: 10.1159/000487034.
7. *Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., Диденко Н.В., Дударь А.И.* Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2016; 1 (53): 228–233.
8. *Tenkorang M.A., Snyder B., Cunningham R.L.* Sex-related differences in oxidative stress and neurodegeneration. *Steroids* 2018; 133: 21–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.12.010.
9. *Цвиркун Д.В., Марей М.В., Вишнякова П.А., Пятаева С.В., Володина М.А., Тарасова Н.В. и др.* Методы исследования окислительного стресса и митохондриальной дисфункции при акушерско-гинекологической патологии. *Medica Mente. Лечим с Умом* 2017; 3 (2): 12–8.
10. *Лысенко В.И.* Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органических повреждений (обзор литературы и собственных исследований). *Медицина неотложных состояний* 2020; 16 (1): 24–5. DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926.
11. *Choi S., Liu X., Pan Z.* Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018; 39 (7): 1120–32. DOI: 10.1038/aps.2018.25.
12. *Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., Bonaccorsi G., Spadaro S., Volta C.A., et al.* Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 7265238. DOI: 10.1155/2017/7265238.
13. *Vitale S.G., Capriglione S., Peterlunger I., La Rosa V.L., Vitagliano A., Noventa M., et al.* The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 7924021. DOI: 10.1155/2018/7924021.
14. *Murakami K., Kotani Y., Nakai H., Matsumura N.* Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: The Origin and Targeted Therapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (6). DOI: 10.3390/cancers12061676.
15. *Черняк Б.В., Попова Е.Н., Приходько А.С., Гребенчиков А.С., Зиновкина Л.А., Зиновкин Р.А.* COVID-19 и окислительный стресс. *Биохимия* 2020; 85 (12): 1816–1828. DOI: 10.31857/S032097252012006.
16. *Agarwal A., Sengupta P., Durairajanayagam D.* Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 5. DOI: 10.1186/s12958-018-0323-4.
17. *Harlev A., Gupta S., Agarwal A.* Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19 (11): 1447–64. DOI: 10.1517/14728222.2015.1077226.
18. *Sugino N., Karube-Harada A., Kasbi-da S., Takiguchi S., Kato H.* Reactive oxygen species stimulate prostaglandin F2 alpha production in human endometrial stromal cells in vitro. *Hum Reprod.* 2001; 16 (9): 1797–1801. DOI: 10.1093/humrep/16.9.1797.
19. *Melford S.E., Taylor A.H., Konje J.C.* Nitric oxide positively affects endometrial receptivity via FAAH and NAPE-PLD in vitro. *Reprod Fertil.* 2021; 2 (2): 107–16. DOI: 10.1530/RAF-20-0035.
20. *Kban F.A., Chenier T.S., Foster R.A., Hewson J., Scholtz E.L.* Endometrial nitric oxide

synthase activity in mares susceptible or resistant to persistent breeding-induced endometritis and the effect of a specific iNOS inhibitor in vitro. *Reprod Domest Anim.* 2018; 53 (3): 718–724. DOI: 10.1111/rda.13162.

21. *Modzelewska B., Józwiak M., Józwiak M., Tylicka M., Kleszczewski T.* The effects of extended nitric oxide release on responses of the human non-pregnant myometrium to endothelin-1 or vasopressin. *Pharmacol Rep.* 2019; 71 (5): 892–898. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.05.003.

22. *Abdelmaby E.A., Abo El-Maaty A.M.* Effect of the side of ovulation on the uterine morphometry, blood flow, progesterone, oestradiol and nitric oxide during spontaneous and induced oestrus in lactating dairy cows. *Reprod Domest Anim.* 2020; 55 (7): 851–60. DOI: 10.1111/rda.13693.

23. *Li W., Young J.F., Sun J.* NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in mature follicles are essential for Drosophila ovulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (30): 7765–7770. DOI: 10.1073/pnas.1800115115.

24. *Das A., Roychoudhury S.* Reactive Oxygen Species in the Reproductive System: Sources and Physiological Roles. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1358: 9–40. DOI: 10.1007/978-3-030-89340-8_2.

25. *Wang L., Tang J., Wang L., Tan F., Song H., Zhou J. et al.* Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol.* 2021; 236 (12): 7966–7983. DOI: 10.1002/jcp.30468.

26. *Vasconcelos E.M., Costa F.C., Azevedo A.V.N., Barroso P.A.A., de Assis E.I.T., Paulino L.R.F.M. et al.* Eugenol influences the expression of messenger RNAs for superoxide dismutase and glutathione peroxidase 1 in bovine secondary follicles cultured in vitro. *Zygote* 2021; 29 (4): 301–306. DOI: 10.1017/S0967199420000908.

27. *Rattanawong K., Koiso N., Toda E., Kinoshita A., Tanaka M., Tsuji H. et al.* Regulatory functions of ROS dynamics via glutathione metabolism and glutathione peroxidase activity in

developing rice zygote. *Plant J.* 2021; 108 (4): 1097–1115. DOI: 10.1111/tpj.15497.

28. *Soria-Tiedemann M., Michel G., Urban I., Aldrovandi M., O'Donnell V.B., Stehling S. et al.* Unbalanced Expression of Glutathione Peroxidase 4 and Arachidonate 15-Lipoxygenase Affects Acrosome Reaction and In Vitro Fertilization. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (17). DOI: 10.3390/ijms23179907.

29. *Guo Y.-X., Zhang G.-M., Yao X.-L., Tong R., Cheng C.-Y., Zhang T.-T. et al.* Effects of nitric oxide on steroidogenesis and apoptosis in goat luteinized granulosa cells. *Theriogenology* 2019; 126: 55–62. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.12.007.

30. *Sugino N., Takiguchi S., Ono M., Tamura H., Shimamura K., Nakamura Y. et al.* Nitric oxide concentrations in the follicular fluid and apoptosis of granulosa cells in human follicles. *Hum Reprod.* 1996; 11 (11): 2484–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019144.

31. *Zhou J., Peng X., Mei S.* Autophagy in Ovarian Follicular Development and Atresia. *Int J Biol Sci.* 2019; 15 (4): 726–37. DOI: 10.7150/ijbs.30369.

32. *Li J., Zhang W., Zhu S., Shi F.* Nitric Oxide Synthase Is Involved in Follicular Development via the PI3K/AKT/FoxO3a Pathway in Neonatal and Immature Rats. *Anim an Open Access J from MDPI.* 2020; 10. DOI: 10.3390/ani10020248.

33. *Wu S., Hu S., Fan W., Zhang X., Wang H., Li C. et al.* Nitrite exposure may induce infertility in mice. *J Toxicol Pathol.* 2022; 35 (1): 75–82. DOI: 10.1293/tox.2021-0002.

34. *Homer H.A.* The Role of Oocyte Quality in Explaining “Unexplained” Infertility. *Semin Reprod Med.* 2020; 38 (1): 21–8. DOI: 10.1055/s-0040-1721377.

35. *Chaudhary G.R., Yadav P.K., Yadav A.K., Tiwari M., Gupta A., Sharma A. et al.* Necrosis and necroptosis in germ cell depletion from mammalian ovary. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (6): 8019–27. DOI: 10.1002/jcp.27562.

36. Liu Y.-X., Zhang Y., Li Y.-Y., Liu X.-M., Wang X.-X., Zhang C.-L., et al. Regulation of follicular development and differentiation by intra-ovarian factors and endocrine hormones. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019; 24 (5): 983–993. DOI: 10.2741/4763.

37. Kong Q.-Q., Wang J., Xiao B., Lin F.-H., Zhu J., Sun G.-Y., et al. Cumulus cell-released tumor necrosis factor (TNF) α promotes post-ovulatory aging of mouse oocytes. *Aging (Albany NY)*. 2018; 10 (7): 1745–57. DOI: 10.18632/aging.101507.

38. Lliberos C., Liew S.H., Zareie P., La Gruta N.L., Mansell A., Hutt K. Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice. *Sci Rep*, 2021; 11 (1): 278. DOI: 10.1038/s41598-020-79488-4.

39. Ekerbovd E., Norström A. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of fallopian tube contractility. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2004; 19 (5): 239–46. DOI: 10.1080/09513590400019296.

40. Ivanov D., Mazzocchi G., Anderson G., Linkova N., Dyatlova A., Mironova E. et al. Melatonin, Its Beneficial Effects on Embryogenesis from Mitigating Oxidative Stress to Regulating Gene Expression. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11). DOI: 10.3390/ijms22115885.

41. Divyashree S., Yajurvedi H.N. Chronic stress effects and their reversibility on the Fallopian tubes and uterus in rats. *Reprod Fertil Dev*. 2018; 30 (2): 380–90. DOI: 10.1071/RD17082.

42. Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Чижова А.В. Эндометриоз: вопросы патогенеза. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2021; 18 (36): 239–52. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252.

43. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3: 28. DOI: 10.1186/1477-7827-3-28.

44. Ng K.Y.B., Mingels R., Morgan H., Macklon N., Cheong Y. In vivo oxygen, temperature

and pH dynamics in the female reproductive tract and their importance in human conception: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2018; 24 (1): 15–34. DOI: 10.1093/humupd/dmx028.

45. Dallemagne M., Ghys E., De Schrevel C., Mwema A., De Troy D., Rasse C. et al. Oxidative stress differentially impacts male and female bovine embryos depending on the culture medium and the stress condition. *Theriogenology*. 2018; 117: 49–56. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.05.020.

REFERENCES

1. Conti F.F., Brito J. de O., Bernardes N., Dias D. da S., Malfitano C., Morris M., et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309 (12): R1532-9. DOI: 10.1152/ajpregu.00076.2015.

2. Hauck A.K., Huang Y., Hertzell A.V., Bernlohr D.A. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J Biol Chem*. 2019; 294 (4): 1083–8. DOI: 10.1074/jbc.R118.003214.

3. Conti F.F., Brito J. de O., Bernardes N., Dias D. da S., Sanchez I.C., Malfitano C., et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14: 185. DOI: 10.1186/1471-2261-14-185.

4. Muñoz A., Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 610950. DOI: 10.1155/2013/610950.

5. Akbter N., Madhoun A., Arefanian H., Wilson A., Kochumon S., Thomas R., et al. Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2019; 53 (1): 1–18. DOI: 10.33594/000000117.

6. Sindhu S., Akhter N., Kochumon S., Thomas R., Wilson A., Shenouda S., et al. Increased Expression of the Innate Immune Receptor TLR10 in Obesity and Type-2 Diabetes: Association with ROS-Mediated Oxidative Stress. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018; 45 (2): 572–90. DOI: 10.1159/000487034.
7. Solov'eva A.G., Kuznetsova V.L., Pere-tyagin S.P., Didenko N.V., Dudar' A.I. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2016; 1 (53): 228–33 (in Russian).
8. Tenkorang M.A., Snyder B., Cunningham R.L. Sex-related differences in oxidative stress and neurodegeneration. *Steroids.* 2018; 133: 21–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.12.010.
9. Tsvirkun D.V., Marei M.V., Vishnyakova P.A., Pyataeva S.V., Volodina M.A., Tarasova N.V. et al. Methods For The Study Of Oxidative Stress And Mitochondrial Dysfunction In Obstetric And Gynecological Pathology. *Medica Mentis Lechim s Umom.* 2017; 3 (2): 12–8 (in Russian).
10. Lysenko V.I. Oxidative Stress As A Non-Specific Factor Of Organ Damage Pathogenesis (Review Of Literature And Own Data). *Meditsina Neotlozhykh Sostoyanii.* 2020; 16 (1): 24–5. DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926 (in Russian).
11. Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018; 39 (7): 1120–32. DOI: 10.1038/aps.2018.25.
12. Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., Bonaccorsi G., Spadaro S., Volta C.A., et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 7265238. DOI: 10.1155/2017/7265238.
13. Vitale S.G., Capriglione S., Peterlunger I., La Rosa V.L., Vitagliano A., Noventa M., et al. The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 7924021. DOI: 10.1155/2018/7924021.
14. Murakami K., Kotani Y., Nakai H., Matsumura N. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: The Origin and Targeted Therapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (6). DOI: 10.3390/cancers12061676.
15. Chernyak B.V., Popova E.N., Prikhod'ko A.S., Grebenchikov A.S., Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. COVID-19 and oxidative stress. *Biokhimiya.* 2020; 85 (12): 1816–28. DOI: 10.31857/S032097252012006.
16. Agarwal A., Sengupta P., Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 5. DOI: 10.1186/s12958-018-0323-4.
17. Harlev A., Gupta S., Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19 (11): 1447–64. DOI: 10.1517/14728222.2015.1077226.
18. Sugino N., Karube-Harada A., Kasbida S., Takiguchi S., Kato H. Reactive oxygen species stimulate prostaglandin F2 alpha production in human endometrial stromal cells in vitro. *Hum Reprod.* 2001; 16 (9): 1797–801. DOI: 10.1093/humrep/16.9.1797.
19. Melford S.E., Taylor A.H., Konje J.C. Nitric oxide positively affects endometrial receptivity via FAAH and NAPE-PLD in vitro. *Reprod Fertil.* 2021; 2 (2): 107–16. DOI: 10.1530/RAF-20-0035.
20. Khan F.A., Chenier T.S., Foster R.A., Hewson J., Scholtz E.L. Endometrial nitric oxide synthase activity in mares susceptible or resistant to persistent breeding-induced endometritis and the effect of a specific iNOS inhibitor in vitro. *Reprod Domest Anim.* 2018; 53 (3): 718–24. DOI: 10.1111/rda.13162.
21. Modzelewska B., Józwiak M., Józwiak M., Tylicka M., Kleszczewski T. The effects of extended nitric oxide release on responses of the human non-pregnant myometrium to endothelin-1 or vasopressin. *Pharmacol Rep.* 2019; 71 (5): 892–8. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.05.003.

22. *Abdelnaby E.A., Abo El-Maaty A.M.* Effect of the side of ovulation on the uterine morphometry, blood flow, progesterone, oestradiol and nitric oxide during spontaneous and induced oestrus in lactating dairy cows. *Reprod Domest Anim.* 2020; 55 (7): 851–60. DOI: 10.1111/rda.13693.
23. *Li W., Young J.F., Sun J.* NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in mature follicles are essential for Drosophila ovulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (30): 7765–7770. DOI: 10.1073/pnas.1800115115.
24. *Das A., Roychoudhury S.* Reactive Oxygen Species in the Reproductive System: Sources and Physiological Roles. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1358: 9–40. DOI: 10.1007/978-3-030-89340-8_2.
25. *Wang L., Tang J., Wang L., Tan F., Song H., Zhou J. et al.* Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol.* 2021; 236 (12): 7966–83. DOI: 10.1002/jcp.30468.
26. *Vasconcelos E.M., Costa F.C., Azevedo A.V.N., Barroso P.A.A., de Assis E.I.T., Paulino L.R.F.M. et al.* Eugenol influences the expression of messenger RNAs for superoxide dismutase and glutathione peroxidase 1 in bovine secondary follicles cultured in vitro. *Zygote* 2021; 29 (4): 301–306. DOI: 10.1017/S0967199420000908.
27. *Rattanawong K., Koiso N., Toda E., Kinoshita A., Tanaka M., Tsuji H. et al.* Regulatory functions of ROS dynamics via glutathione metabolism and glutathione peroxidase activity in developing rice zygote. *Plant J.* 2021; 108 (4): 1097–115. DOI: 10.1111/tpj.15497.
28. *Soria-Tiedemann M., Michel G., Urban I., Aldrovandi M., O'Donnell V.B., Stehling S. et al.* Unbalanced Expression of Glutathione Peroxidase 4 and Arachidonate 15-Lipoxygenase Affects Acrosome Reaction and In Vitro Fertilization. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (17). DOI: 10.3390/ijms23179907.
29. *Guo Y.-X., Zhang G.-M., Yao X.-L., Tong R., Cheng C.-Y., Zhang T.-T., et al.* Effects of nitric oxide on steroidogenesis and apoptosis in goat luteinized granulosa cells. *Theriogenology* 2019; 126: 55–62. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.12.007.
30. *Sugino N., Takiguchi S., Ono M., Tamura H., Shimamura K., Nakamura Y. et al.* Nitric oxide concentrations in the follicular fluid and apoptosis of granulosa cells in human follicles. *Hum Reprod.* 1996; 11 (11): 2484–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019144.
31. *Zhou J., Peng X., Mei S.* Autophagy in Ovarian Follicular Development and Atresia. *Int J Biol Sci.* 2019; 15 (4): 726–37. DOI: 10.7150/ijbs.30369.
32. *Li J., Zhang W., Zhu S., Shi F.* Nitric Oxide Synthase Is Involved in Follicular Development via the PI3K/AKT/FoxO3a Pathway in Neonatal and Immature Rats. *Anim an Open Access J from MDPI.* 2020; 10. DOI: 10.3390/ani10020248.
33. *Wu S., Hu S., Fan W., Zhang X., Wang H., Li C. et al.* Nitrite exposure may induce infertility in mice. *J Toxicol Pathol.* 2022; 35 (1): 75–82. DOI: 10.1293/tox.2021-0002.
34. *Homer H.A.* The Role of Oocyte Quality in Explaining “Unexplained” Infertility. *Semin Reprod Med.* 2020; 38 (1): 21–8. DOI: 10.1055/s-0040-1721377.
35. *Chaudhary G.R., Yadav P.K., Yadav A.K., Tiwari M., Gupta A., Sharma A. et al.* Necrosis and necroptosis in germ cell depletion from mammalian ovary. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (6): 8019–27. DOI: 10.1002/jcp.27562.
36. *Liu Y.-X., Zhang Y., Li Y.-Y., Liu X.-M., Wang X.-X., Zhang C.-L., et al.* Regulation of follicular development and differentiation by intra-ovarian factors and endocrine hormones. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019; 24 (5): 983–93. DOI: 10.2741/4763.
37. *Kong Q.-Q., Wang J., Xiao B., Lin F.-H., Zhu J., Sun G.-Y., et al.* Cumulus cell-released tumor necrosis factor (TNF) - α promotes post-ovulatory aging of mouse oocytes. *Aging (Albany NY).* 2018; 10 (7): 1745–57. DOI: 10.18632/aging.101507.

38. Lliberos C., Liew S.H., Zareie P., La Gruta N.L., Mansell A., Hutt K. Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice. *Sci Rep*, 2021; 11 (1): 278. DOI: 10.1038/s41598-020-79488-4.

39. Ekerhovd E., Norström A. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of fallopian tube contractility. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2004; 19 (5): 239–46. DOI: 10.1080/09513590400019296.

40. Ivanov D., Mazzocchi G., Anderson G., Linkova N., Dyatlova A., Mironova E. et al. Melatonin, Its Beneficial Effects on Embryogenesis from Mitigating Oxidative Stress to Regulating Gene Expression. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11). DOI: 10.3390/ijms22115885.

41. Divyashree S., Yajurvedi H.N. Chronic stress effects and their reversibility on the Fallopian tubes and uterus in rats. *Reprod Fertil Dev*. 2018; 30 (2): 380–90. DOI: 10.1071/RD17082.

42. Kudryavtseva E.V., Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Chizhova A.V. Endometriosis: Issues Of Pathogenesis. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2021; 18 (3b): 239–52. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252.

43. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3: 28. DOI: 10.1186/1477-7827-3-28.

44. Ng K.Y.B., Mingels R., Morgan H., Macklon N., Cheong Y. In vivo oxygen, temperature and pH dynamics in the female reproductive tract and their importance in human conception: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2018; 24 (1): 15–34. DOI: 10.1093/humupd/dmx028.

45. Dallemagne M., Ghys E., De Schrevel C., Mwema A., De Troy D., Rasse C. et al. Oxidative stress differentially impacts male and female bovine embryos depending on the culture medium and the stress condition. *Theriogenology*. 2018; 117: 49–56. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.05.020.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Березина Д.А. – поиск литературных источников, написание текста рукописи.

Кудрявцева Е.В. – концепция исследования, написание текста рукописи, анализ критически важного содержания.

Гаврилов И.В. – написание текста рукописи.

Поступила: 09.03.2023

Одобрена: 15.03.2023

Принята к публикации: 10.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Березина, Д.А. Роль окислительного стресса в женской репродуктивной системе: обзор литературы / Д.А. Березина, Е.В. Кудрявцева, И.В. Гаврилов // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 4. – С. 62–72. DOI: 10.17816/pmj40462-72

Please cite this article in English as: Berezina D.A., Kudryavtseva E.V., Gavrilov I.V. Role of oxidative stress in female reproductive system: literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 4, pp. 62-72. DOI: 10.17816/pmj40462-72