

¹ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

² Городская
многопрофильная
больница № 2,
Санкт-Петербург

Перспективы изучения метаболомного профиля пациенток с эндометриозом

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.¹, В.А. Линде, д.м.н., проф.¹, Н.Ю. Крылова, к.м.н.²,
Б.В. Аракелян¹, Н.С. Кузьмина¹, А.Ю. Легоньяк², Д.В. Федосова¹, Г.В. Беженарь¹

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Линде В.А., Крылова Н.Ю. и др. Перспективы изучения метаболомного профиля пациенток с эндометриозом. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-48-52

Эндометриоз – распространенная неинфекционная патология женской репродуктивной системы, ассоциированная с болевым синдромом в малом тазу и риском бесплодия. Патогенез эндометриоза до конца не ясен. Прорыв в понимании механизмов возникновения и развития эндометриозидных гетеротопий связывают с изучением метаболома человека и его изменений при системной патологии. В частности, внимание врачей обращено на микровезикулы, содержащие микроРНК, длинные некодирующие РНК, белки регуляции пролиферации, миграции, инвазии, а также на изменения микробиоты человека. Анализ актуальных работ, размещенных в базах данных CyberLeninka, PubMed, MedArt и Центральной научной медицинской библиотеки, позволяет по-новому взглянуть на патогенез эндометриозидных гетеротопий.

Ключевые слова: эндометриоз, метаболом, внеклеточная микровезикула, микроРНК, микробиота

Введение

Более чем 160-летнее изучение эндометриоза (ЭМ) не только существенно не продвинуло специалистов в понимании его патогенеза, но и поставило ряд дополнительных вопросов. К началу 2020-х гг. стало очевидно, что аденомиоз целесообразно рассматривать не как вариант (форму) ЭМ, а как самостоятельное заболевание [1]. При этом число ученых, которые и аденомиоз, и ЭМ считают многофакторными заболеваниями, не имеющими единой теории возникновения и патогенеза, постоянно увеличивается [2, 3].

Существует множество классификаций ЭМ, учитывающих его аспекты. Тем не менее универсальной классификации с адекватной оценкой клинико-анатомических характеристик заболевания и формированием достоверного репродуктивного прогноза до сих пор не разработано [4]. В связи с этим в научной литературе постепенно закрепляется понятие фенотипов (ФТ) заболевания [5]. В качестве основных ФТ выделяют ЭМ яичников (эндометриому), поверхностный перитонеальный ЭМ и глубокий инфильтративный ЭМ [6]. В дополнение к этому в качестве отдельного и загадочного фенотипа ЭМ называют торакальный ЭМ [7]. Выделение самостоятельных ФТ подразумевает весьма существенные различия в их патогенезе и клинических проявлениях [8].

Описанные проблемы требуют поиска новых подходов и разработки критериев диагностики ФТ ЭМ, оценки прогноза течения процесса, репродуктивных перспектив

и выбора оптимальной стратегии лечения [9, 10]. Одним из путей решения обозначенных проблем может быть изучение метаболомического (метаболомного) профиля на уровне клетки, ткани, органа и/или организма. Метаболомом называют полный набор низкомолекулярных соединений, содержащихся в биологическом образце, – своеобразный неповторимый «отпечаток пальца». В настоящее время данные о метаболоме человека включают информацию о 115 518 идентифицированных молекулах, являющихся или прямыми продуктами жизнедеятельности, кодируемыми геномом, или экзогенными продуктами, поступающими с пищей, лекарственными препаратами, образующимися в результате жизнедеятельности микробиоты. Профиль метаболома здорового человека отличается от профиля больного. И что особенно важно, нередко метаболомные отличия выявляются намного раньше клинически значимых симптомов. Это делает метаболомику крайне перспективным направлением в аспекте доклинической диагностики и разработки стратегии лечения [11]. Метаболомические исследования активно проводятся в различных областях медицины, в частности в гинекологии при ЭМ [12–14].

Патогенетические аспекты исследований

Метаболомические исследования ЭМ осуществляются в основном в двух направлениях. Во-первых, изучаются эндогенные факторы, прежде всего позволяющие обойти иммунный контроль и избежать апоптоза

в эндометриоидных гетеротопиях (ЭГ), а также факторы, контролирующие воспалительную реакцию, факторы роста и ангиогенеза [15]. Данное направление в значительной степени сосредоточено на изучении внеклеточных микровезикул (ВМВ) и содержащихся в них микроРНК (мРНК) и других сигнальных молекул [16, 17]. Во-вторых, изучается влияние на течение ЭМ микробиоты человека [18].

ВМВ занимают все большее место в наших представлениях о проблемах, ассоциированных с процессом репродукции, старения и т.д. Наличие ВМВ в средах клеточных культур и основных жидкостях организма свидетельствует об их важной роли в межклеточной коммуникации в физиологических и патологических процессах [19].

Сложность изучения особенностей патогенеза различных ФТ ЭМ создает серьезные проблемы для неинвазивной диагностики и выбора стратегии лечения. Особую актуальность приобретает разработка инновационных неинвазивных методов диагностики и определения терапевтических целей. ВМВ, переносящие различные многочисленные сигнальные молекулы, привлекают внимание специалистов как неисследованный способ межклеточной коммуникации. Все больше появляется данных, свидетельствующих о том, что ВМВ играют ключевую роль в патогенезе ЭМ. Подобная информация способна расширить возможности диагностики и лечения [20]. Например, в качестве патогенетически значимой молекулы рассматривают трансформирующий фактор роста (ТФР) бета. Доказано, что уровень ТФР-бета-1 в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, эктопическом эндометрии и брюшине у женщин с ЭМ выше, чем у женщин без ЭМ. У мышей с нулевым уровнем ТФР-бета-1 рост эндометриоидных поражений снижен по сравнению с контрольными особями дикого типа. Результаты исследований с участием женщин и экспериментов на мышах показали, что повышение уровня лигандов ТФР-бета обусловлено снижением активности иммунных клеток, в частности макрофагов, в брюшине, а также увеличением выживаемости, прикрепления, инвазии эктопических эндометриальных клеток и пролиферации при эндометриоидном поражении. Уровень ТФР-бета-1 связан с изменениями метаболизма эктопических клеток эндометрия и перитонеальных клеток и инициацией неоплазии, который может рассматриваться как базовый в развитии ЭМ [21]. Представленные данные перекликаются с результатами исследования значимости взаимоотношений ВМВ и макрофагов в патогенезе ЭМ. Показано, что ВМВ, содержащие мРНК и другие сигнальные молекулы, могут регулировать биологические функции макрофагов как в аутокринном, так и в паракринном режиме, контролируя рост эктопических очагов поражения, иммунную дисфункцию, ангиогенез и влияя на скорость прогрессирования ЭМ. ВМВ, содержащие мРНК, длинные некодирующие РНК (дРНК), белки регуляции пролиферации, миграции и инвазии эктопических поражений, воспаления, иммунных дисфункций и ангиогенеза, обнаруживаются в периферической крови, перитонеальной жидкости, эктопическом эндометрии и макрофагах. Предположительно ось «ВМВ – макрофаг» должна играть важную роль в возникновении и развитии ЭМ, что,

вероятно, открывает перспективы раннего предупреждения, профилактики и лечения заболевания. В связи с этим необходимы многоцентровые клинические исследования с большим объемом выборки для оценки специфических ВМВ факторов для ЭМ в целом и его ФТ и возможности их использования в диагностике ЭМ [22, 23]. По данным Y. Wang и соавт., макрофаги составляют более 50% иммунных клеток в перитонеальной жидкости и имеют решающее значение для роста поражения, ангиогенеза, иннервации и иммунной регуляции [24]. Помимо секреции растворимых факторов, таких как цитокины и хемокины, макрофаги могут взаимодействовать с другими клетками и формировать микросреду заболевания посредством секреции ВМВ.

М.А. Martínez-Zamora и соавт. изучали поляризацию макрофагов в перитонеальной жидкости пациенток с ЭМ, выявленным при эндовидеохирургическом вмешательстве и подтвержденным морфологически, а также пациенток с ЭМ, диагностированным с помощью гинекологической ультразвукографии и/или магнитно-резонансной томографии и подтвержденным при последующих эндовидеохирургической операции и гистологическом исследовании. Контрольную группу составили женщины без ЭМ, которым проводилась лапароскопия для трубной стерилизации. Во время оперативного вмешательства у них было подтверждено отсутствие ЭМ и каких-либо признаков воспалительного процесса в малом тазу [25]. Поляризация макрофагов сопровождается экспрессией маркерных молекул, позволяющих классифицировать клеточные популяции по типу поляризации. Выделяют фенотипы М1- и М2-макрофагов [26]. Поскольку макрофаги являются ключевыми компонентами врожденного иммунитета, вариативность их участия в различных патологических процессах, определяемая их функциональной поляризацией, в будущем может использоваться в терапевтических целях. Показано, что у женщин с эндометриозом ВМВ обладают определенной способностью сдвигать состояние активации макрофагов в сторону М2-фенотипа [25].

Y. Jiang и соавт. также указывают на значимость ВМВ, находящихся в полости матки и содержащих повышенное количество мРНК-210-3р, для поляризации макрофагов, активно участвующих в создании среды для формирования ЭГ [26, 27].

Несмотря на то что морфофункциональные различия между ЭГ и эктопическим эндометрием очевидны, механизмы, определяющие эти различия, неясны. При этом циркулирующие в перитонеальной жидкости ВМВ клеток эндометрия у пациенток с ЭМ и женщин контрольной группы содержат существенно различающиеся комбинации дРНК, мРНК и белков регуляции пролиферации, миграции и инвазии эктопических поражений, воспаления, иммунных дисфункций и ангиогенеза. Более того, экспериментальные данные подтверждают роль ВМВ и их груза в ангиогенезе, нейрогенезе, иммунной модуляции и инвазии стромальных клеток эндометрия. Таким образом, имеются веские основания полагать, что ВМВ играют важную роль в патофизиологии ЭМ [28]. Правда, надо иметь в виду, что морфофункциональное состояние собственно эктопического эндометрия у здоровых женщин и женщин, страдающих бесплодием,

ассоциированным с ЭМ, также различно. Различия связаны, в частности, со спектром мРНК в ВМВ. Так, при секвенировании мРНК из ВМВ, выделенных из эндометрия женщин с бесплодием, ассоциированным с ЭМ, и ВМВ здоровых фертильных женщин выявлено в общей сложности 49 дифференциально экспрессируемых мРНК, в том числе 26 мРНК, экспрессия которых была выше, и 23 мРНК, экспрессия которых была ниже в ВМВ женщин основной группы. Функциональный анализ показал, что выявленные различия могут определять уровень восприимчивости эндометрия [29].

К сожалению, начальный этап накопления информации о значимости изменений метаболомного спектра в патогенезе ЭМ не подразумевает широкого исследования их различий при разных ФТ ЭМ. Однако перспективность исследований различий, особенно когда речь идет о глубоко инфильтративном ЭМ, сомнений не вызывает. И первые шаги в этом направлении уже делаются [30].

Диагностические аспекты исследований

Диагностические и прогностические перспективы ряда метаболомических исследований лежат в плоскости поиска биомаркеров преимущественно хронического воспаления и опухолевых процессов. То есть речь идет о диагностике формирования проэндометриотической ниши, и/или микроокружении опухоли [31, 32]. Иммуносупрессивные компоненты ВМВ могут рассматриваться как связующий фактор в развитии опухолей и ЭМ в репродуктивном тракте [33]. Появляются новые доказательства того, что ВМВ играют ключевую роль в этой клеточной коммуникации, опосредуя как в опухолях, так и при ЭМ сходные иммуносупрессивные и провоспалительные механизмы, активно участвуя в формировании проэндометриотической ниши в малом тазу [34, 35].

Высокий уровень ожиданий исследователей связан с содержащимися в ВМВ мРНК и длинными некодирующими РНК как новыми биомаркерами ЭМ [36, 37]. Очевидно, содержащиеся в ВМВ белки, липиды и нуклеиновые кислоты в зависимости от типа родительских и реципиентных клеток могут влиять на широкий спектр биологических процессов в тканях, в которые попадают [38]. Именно поэтому важно выяснить, какую роль ВМВ играют как в физиологических, так и в патологических процессах [39]. По всей видимости, ВМВ – транспортеры, и их влияние на различные процессы в организме зависит от спектра и количества содержащихся в них сигнальных молекул [40]. Последнее – информационная составляющая жизнедеятельности тканей, продуцирующих ВМВ [41].

N. Starodubtseva и соавт. проанализировали потенциальную диагностическую ценность липидного профиля менструальной крови [42]. Для исследования липидного профиля менструальной крови было отобрано 39 образцов: 23 у пациенток с ЭМ и 16 у женщин контрольной группы. Оценку проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и обработкой и идентификацией LipidMatch. LipidMatch – современный автоматизированный рабочий процесс для идентификации липидов на основе правил с использованием данных tandem-масс-спектрометрии высокого разрешения [43].

Профили были нормализованы по общему количеству ионов. Авторы выявили значительные различия липидов в образцах основной и контрольной групп. Липиды для диагностической модели, основанной на логистической регрессии, были отобраны с помощью комбинации проекционных фильтров важности дисперсии и информационного критерия Акаике [42].

Терапевтические перспективы исследований

Поскольку метаболомические исследования находятся только на первой стадии накопления информации, каких-либо конкретных алгоритмов лечения ЭМ, основанных на результатах этих исследований, пока не разработано.

Предполагается, что ВМВ можно использовать в качестве альтернативы клеточной терапии. Гибкая природа этих биологических везикул позволяет ученым манипулировать их составом для получения желаемых ВМВ, несущих специфические лекарства, РНК и белки [44, 45]. В качестве более отдаленной перспективы рассматривается возможность создания из наноматериалов подобных ВМВ носителей для доставки в ткани лекарств, малых интерферирующих РНК, антител и т.д. [46]. И наконец, собственно сигнальные молекулы, содержащиеся в ВМВ, могут рассматриваться как мишени для таргетной терапии в будущем [47].

Эндометриоз и микробиота человека

В последние годы взаимосвязь между дисбиозом микробиоты влагалища, шейки матки, желудочно-кишечного тракта и ЭМ вызывает повышенный интерес исследователей [18, 48]. Некоторые авторы концентрируются на изучении взаимосвязи состояния микробиоты полости рта и иммунных нарушений, характерных для ЭМ [49]. Однако исследования находятся на начальных этапах, и какие-либо однозначные выводы о подобной взаимосвязи делать преждевременно.

Наиболее изучена взаимосвязь ЭМ и влагалищной микробиоты. Показана положительная корреляция между дисбиозом микроэкологии влагалища и ЭМ. Вместе с тем механизмы, лежащие в ее основе, остаются неясными, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований [18, 50]. В отношении микробиоты кишечника известно, что ее дисбиоз провоцирует изменение профиля иммунных клеток, нарушает иммунный надзор. Это приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов и может способствовать развитию ЭГ [50, 51]. Высказано предположение, что будущие исследования должны быть направлены на изучение ядра микробиоты верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и выяснение механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между ее дисбиозом и ЭМ.

Заключение

Изучение взаимосвязей между изменением метаболома человека и возникновением и развитием ЭГ – несомненно, одно из самых перспективных направлений в осмыслении патогенеза ЭМ на данном этапе развития науки. Тем не менее реальные дивиденды от этих исследований, существенно влияющие на диагностику и лечение заболеваний, – дело будущего. 🍷

Литература

1. Давыдов А.И., Таирова М.Б., Михалева Л.М. и др. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (2): 117–124.
2. Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Буралкин Н.А., Сафронова А.С. Усовершенствование методов хирургического лечения диффузно-узловой формы аденомиоза (обзор литературы). Медицинский совет. 2019; 21: 240–245.
3. Беженарь В.Ф., Яблонский П.К., Линде В.А. и др. Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 30–34.
4. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D., et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Hum. Reprod. 2017; 32 (2): 315–324.
5. Evans S., Mikocka-Walus A., Olive L., et al. Phenotypes of women with and without endometriosis and relationship with functional pain disability. Pain Med. 2021; 22 (7): 1511–1521.
6. Tosti C., Pinzauti S., Santulli P., et al. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. Reprod. Sci. 2015; 22 (9): 1053–1059.
7. Беженарь В.Ф., Линде В.А., Крылова Н.Ю. и др. Клинико-патогенетические аспекты торакального эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 12–18.
8. Nisolle M., Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil. Steril. 1997; 68 (4): 585–596.
9. Пономаренко И.В., Полоников Л.В., Чурносков М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 26–31.
10. Ciebia M., Abramiuk M., Bartnik P., et al. Hot topics and fresh look on old problems: a new vision of the Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2023; 15 (2) 55–57.
11. Trivedi D.K., Hollywood K.A., Goodacre R. Metabolomics for the masses: the future of metabolomics in a personalized world. New Horiz. Transl. Med. 2017; 3 (6): 294–305.
12. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гришин М.А. Артериальная гипертензия: современные достижения метабомики. Медицинский совет. 2021; 14: 10–22.
13. Ortiz C.N., Torres-Reverón A., Appleyard C.B. Metabolomics in endometriosis: challenges and perspectives for future studies. Reprod. Fertil. 2021; 2 (2): R35–R50.
14. Tomkins N.E., Girling J.E., Boughton B., Holdsworth-Carson S.J. Is there a role for small molecule metabolite biomarkers in the development of a diagnostic test for endometriosis? Syst. Biol. Reprod. Med. 2022; 68 (2): 89–112.
15. Riccio L.D.G.C., Santulli P., Marcellin L., et al. Immunology of endometriosis. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 50: 39–49.
16. Nazri H.M., Greaves E., Quenby S., et al. The role of small extracellular vesicle-miRNAs in endometriosis. Hum. Reprod. 2023; 38 (12): 2296–2311.
17. Беженарь В.Ф., Линде В.А., Новак В.В. Роль микроРНК в патогенезе ассоциированного с аденомиозом бесплодия и возможности их использования в диагностике заболевания. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22 (5–2): 16–17.
18. Qing X., Xie M., Liu P., et al. Correlation between dysbiosis of vaginal microecology and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024; 19 (7): e0306780.
19. Liu Y., Shen Q., Zhang L., Xiang W. Extracellular vesicles: recent developments in aging and reproductive diseases. Front. Cell Dev. Biol. 2020; 8: 577084.
20. Chu X., Hou M., Li Y., et al. Extracellular vesicles in endometriosis: role and potential. Front. Endocrinol. 2024; 15: 1365327.
21. Young V.J., Ahmad S.F., Duncan W.C., Horne A.W. The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. Hum. Reprod. Update. 2017; 23 (5): 548–559.
22. Gao X., Gao H., Shao W., et al. The extracellular vesicle – macrophage regulatory axis: a novel pathogenesis for endometriosis. Biomolecules. 2023; 13 (9): 1376.
23. Адамьян Л.В., Алясова А.В., Пивазян Л.Г., Степанян А.А. Иммунологические аспекты эндометриоза: патофизиологические механизмы, диагностика, аутоиммунитет, таргетная терапия и модуляция. Проблемы репродукции. 2024; 30 (2): 15–31.
24. Wang Y., Dragovic R.A., Greaves E., et al. Macrophages and small extracellular vesicle mediated-intracellular communication in the peritoneal microenvironment: impact on endometriosis development. Front. Reprod. Health. 2023; 5: 1130849.
25. Martínez-Zamora M.A., Armengol-Badia O., Quintas-Marquès L., et al. Macrophage phenotype induced by circulating small extracellular vesicles from women with endometriosis. Biomolecules. 2024; 14 (1): 737.
26. Jiang Y., Chai X., Chen S., et al. Exosomes from the uterine cavity mediate immune dysregulation via inhibiting the JNK signal pathway in endometriosis. Biomedicine. 2022; 10 (12): 3110.
27. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С. и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21 (4): 124–136.
28. Freger S.M., Leonardi M., Foster W.G. Exosomes and their cargo are important regulators of cell function in endometriosis. Reprod. BioMed. Online. 2021; 43 (3): 370–378.
29. Zhou W., Lian Y., Jiang J., et al. Differential expression of microRNA in exosomes derived from endometrial stromal cells of women with endometriosis-associated infertility. Reprod. BioMed. Online. 2020; 41 (2): 170–181.
30. Murgia F., Angioni S., D'Alterio M.N., et al. Metabolic profile of patients with severe endometriosis: a prospective experimental study. Reprod. Sci. 2021; 28: 728–735.

31. Tokarz J., Adamski J., Rižner T.L. Metabolomics for diagnosis and prognosis of uterine diseases? A systematic review. *J. Pers. Med.* 2020; 10 (4): 294.
32. Liang Y., Wu J., Wang W., et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38 (4): 549–559.
33. Paterson E., Blenkiron C., Danielson K., Henry C. Recommendations for extracellular vesicle miRNA biomarker research in the endometrial cancer context. *Transl. Oncol.* 2022; 23: 101478.
34. Comen E.A., Bowman R.L., Kleppe M. Underlying causes and therapeutic targeting of the inflammatory tumor microenvironment. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 56.
35. Soroczynska K., Zareba L., Dlugolecka M., Czystowska-Kuzmich M. Immunosuppressive extracellular vesicles as a linking factor in the development of tumor and endometriotic lesions in the gynecologic tract. *Cells.* 2022; 11 (9): 1483.
36. Soltani Fard E., Asadi M., Taghvi S., et al. Exosomal microRNAs and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis. *Cell Tissue Res.* 2023; 394 (1): 55–74.
37. Tan X., Mao L., Huang C., et al. Comprehensive analysis of lncRNA-miRNA-mRNA regulatory networks for microbiota-mediated colorectal cancer associated with immune cell infiltration. *Bioengineered.* 2021; 12 (1): 3410–3425.
38. Dang X.T.T., Kavishka J.M., Zhang D.X., et al. Extracellular vesicles as an efficient and versatile system for drug delivery. *Cells.* 2020; 9: 2191.
39. Utkarsh K., Srivastava N., Papayannakos C., et al. Breaking the silence: the role of extracellular vesicles in unraveling the diagnosis and treatment of endometriosis. *Extracell. Vesicles Circ. Nuc. Acids.* 2023; 4 (4): 599–614.
40. Duval C., Wyse B.A., Tsang B.K., Librach C.L. Extracellular vesicles and their content in the context of polycystic ovarian syndrome and endometriosis: a review. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 160.
41. Li J., Guan L., Zhang H., et al. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16 (1): 42.
42. Starodubtseva N., Chagovets V., Tokareva A., et al. Diagnostic value of menstrual blood lipidomics in endometriosis: a pilot study. *Biomolecules.* 2024; 14 (8): 899.
43. Koelmel J.P., Kroeger N.M., Ulmer C.Z., et al. LipidMatch: an automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data. *BMC Bioinformatics.* 2017; 18 (1): 331.
44. Skuratovskaia D., Vulf M., Khaziakhmatova O. Exosome limitations in the treatment of inflammatory diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (28): 3105–3121.
45. Esfandyari S., Elkafas H., Chugh R.M., et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (4): 2165.
46. Yuxue J., Ran S., Minghui F., Minjia S. Applications of nanomaterials in endometriosis treatment. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023; 11: 1184155.
47. Giacomini E., Minetto S., Piani L.L., et al. Genetics and inflammation in endometriosis: improving knowledge for development of new pharmacological strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 9033.
48. Zizolfi B., Foreste V., Gallo A., et al. Endometriosis and dysbiosis: state of art. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1140774.
49. Sobstyl A., Chałupnik A., Mertowska P., Grywalska E. How do microorganisms influence the development of endometriosis? Participation of genital, intestinal and oral microbiota in metabolic regulation and immunopathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10920.
50. Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E., et al. The endobiota study: comparis of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 2204.
51. Jiang I., Yong P.J., Allaire C., Bedaiwy M.A. Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 5644.

Prospects for Studying the Metabolic Profile of Patients with Endometriosis

V.F. Bezhenar, PhD, Prof.¹, V.A. Linde, PhD, Prof.¹, N.Yu. Krylova, PhD², B.V. Arakelyan¹, N.S. Kuzmina¹, A.Yu. Legonkaya², D.V. Fedosova¹, G.V. Bezhenar¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

Endometriosis is a common noninfectious pathology of the female reproductive system associated with pelvic pain and risk of infertility. The pathogenesis of endometriosis is still not precisely known. A breakthrough in understanding the mechanisms of occurrence and development of endometrioid heterotopias is associated with the study of the human metabolome and its changes in systemic pathology. In particular, the focus of physicians' attention is concentrated on microvesicles containing microRNA, long noncoding RNA, proteins regulating proliferation, migration, invasion, as well as on changes in the human microbiota. This review is based on the databases CyberLeninka, PubMed, MedArt, and CNMB. The presented literature review allows us to take a new look at the main links of pathogenesis underlying the origin and development of endometrioid heterotopias on the basis of the data obtained in recent decades.

Keywords: endometriosis, metabolome, extracellular microvesicle, microRNA, microbiota