

Молекулярные звенья патогенеза эндометриоза – потенциальные мишени диагностики и таргетной терапии: обзор литературы

В.А. Юмашева, О.А. Лобанова, Н.Б. Парамонова, Д.Д. Абашева

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Резюме

Эндометриоз является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний. Его этиология и патогенез на сегодняшний день не установлены. Актуальными проблемами также являются диагностика и лечение эндометриоза. Существующие теории не объясняют в полной мере причины возникновения и механизмы развития данного заболевания, что не позволяет разработать максимально эффективные тактики лечения и профилактики эндометриоза. Решению этих задач посвящено большое количество современных исследований, среди которых наиболее актуальным является изучение роли различных биомолекул в развитии эндометриозной болезни. В данном обзоре мы обобщили современные данные по некоторым биомолекулам, которые могут играть важную роль в возникновении эндометриоза: факторам хронического воспаления (M2-ассоциированные факторы, аргиназа-1, CD11b), неоваскуляризации (VEGF, HIF-1 α , декорин), инвазии (RPLP1, H3K27me3, TWIST1, RON, CD47, TSP1, SIRP α), аутофагии (LC3B-II, p62, Beclin, NLRC5), а также указывающим на выраженную пролиферативную активность, активный метаболизм в клетках эктопического эндометрия (MCT, GLUT) и формирование нервных волокон (NFASC, CHL1, c-Fos). Изучение данных молекул поможет углубить понимание природы и механизма развития заболевания, разработать диагностический набор его маркеров, а также эффективные методы лечения, в том числе таргетной терапии.

Ключевые слова: эндометриоз, патогенез, молекулярные маркеры, эктопический эндометрий, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Абашева Д.Д., e-mail: daryaabash5@gmail.com

Для цитирования. Юмашева В.А., Лобанова О.А., Парамонова Н.Б., Абашева Д.Д. Молекулярные звенья патогенеза эндометриоза – потенциальные мишени диагностики и таргетной терапии: обзор литературы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):78–89. doi: 10.18699/SSMJ20250408

Molecular links in endometriosis pathogenesis as targets for diagnosis and targeted therapy: a review

V.A. Yumasheva, O.A. Lobanova, N.B. Paramonova, D.D. Abasheva

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Minzdrav of Russia
119991, Moscow, Trubetskaya st., 8, str. 2*

Abstract

Endometriosis is a common gynecological disorder. Nowadays, its etiology and pathogenesis remain unknown. Its diagnosis and treatment are one of the most urgent problems. Existing theories do not fully explain the causes and mechanisms of the disease development, so the most effective treatment has not yet been found. Due to this fact, we cannot effectively prevent this disease. Many researchers try to solve this problem. The most important issue is studying various biomolecules' role in endometriosis development. In this review, we summarized data on some molecules that may play an important role in endometriosis development, including factors of chronic inflammation (M2-associated markers, arginase 1, CD11b), neovascularization (VEGF, HIF-1 α , decorin), invasion (RPLP1, H3K27me3, TWIST1, RON, CD47, TSP1, SIRP α), autophagy (LC3B-II, p62, Beclin, NLRC5), proliferative activity and active metabolism in

ectopic endometrial cells (MCT, GLUT), neurogenesis (NFASC, CHL1, c-Fos). The study of these molecules will help to deepen the understanding of the nature and mechanism of the disease, develop a diagnostic set of its markers, as well as effective treatment methods, including targeted therapy.

Key words: endometriosis, pathogenesis, molecular markers, ectopic endometrium, targeted therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Abasheva D.D., e-mail: daryaabash5@gmail.com

Citation. Yumasheva V.A., Lobanova O.A., Paramonova N.B., Abasheva D.D. Molecular links in endometriosis pathogenesis as targets for diagnosis and targeted therapy: a review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):78–89. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250408

Введение

Эндометриоз является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний и встречается у каждой десятой женщины репродуктивного возраста, что составляет более 175 млн женщин в мире [1]. Заболевание характеризуется разрастанием ткани эндометрия за пределами полости матки и является одной из основных причин нарушений менструального цикла, болевого синдрома и бесплодия. К факторам риска развития эндометриоза относятся обильные и длительные менструации, долгий репродуктивный период, низкая физическая активность и оперативные вмешательства на органах брюшной полости. Немаловажную роль играют и врожденные препятствия оттока менструальной крови. Так, при стенозе шейки матки эндометриоз встречается чаще [1, 2]. Генетические и иммунологические факторы также играют важную роль в развитии эндометриоза [2]. У женщин с отягощенной наследственностью эндометриоз возникает примерно в 6 раз чаще. В эктопическом эндометрии часто обнаруживаются соматические мутации генов *KRAS*, *PIK3CA*, *ARID1A*, *PPP2R1A* и т.д. Имеют место и эпигенетические изменения,

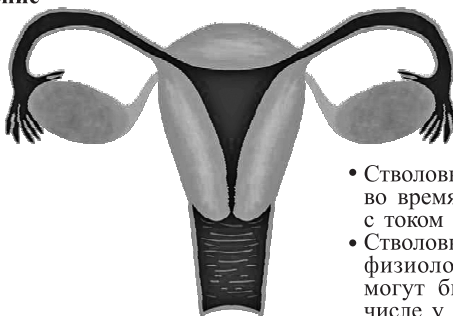
например, метилирование в промоторах *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *NR5A1*, *CYP19A1*, кластеров генов *HOX* и генов семейства *GATA*. Также следует отметить, что эктопическая и эутопическая ткань эндометрия имеет различные микроРНК-профили. Для эндометриоза характерно хроническое воспаление, при этом в эктопическом эндометрии наблюдается повышение содержания COX-2, IL-1 β , IL-8, TNF- α , PGE-2 и др. [3].

Этиология и патогенез эндометриоза на сегодняшний день не установлены, существует несколько теорий его развития (рисунок). Наиболее популярна имплантационная (метастатическая, транслокационная) теория, согласно которой заболевание возникает при имплантации ткани эндометрия в не характерных для нее местах вследствие ретроградной менструации, хирургических манипуляций, распространения ткани эндометрия с током лимфы или крови [2].

Также существует и не теряет актуальности метапластическая теория, объясняющая появление эндометриодных гетеротопий в результате трансформации мезотелия [2, 4]. Наиболее распространенной формой эндометриоза, происхождение которой можно объяснить с помощью этой

Ретроградное маточное кровотоечение

Возникновение эндометриоза вследствие ретроградного neonatalного маточного кровотоечения



Дизонтогенетическая теория

Возникновение эндометриоза в патологических очагах из остатков мюллеровых протоков в результате метаплазии

Теория стволовых клеток

- Стволовые клетки эндометрия при отторжении во время менструации могут распространяться с током лимфы или крови
- Стволовые клетки костного мозга способствуют физиологической регенерации эндометрия и могут быть источником эндометриоза, в том числе у мужчин

Метапластическая теория

Возникновение эндометриоза в результате метаплазии целомического эпителия

Теории происхождения эндометриоза

Theories of endometriosis etiology

теории, является эндометриоз яичников: в норме яичники покрыты мезотелием, последний, в свою очередь, в эмбриональном периоде происходит из целомического эпителия, а также обладает большим метапластическим потенциалом и может инвагинировать в яичник [5]. Факторы, способствующие инвагинации мезотелия в яичник, на сегодняшний день неизвестны, однако предполагается влияние EDC (гормонально активных агентов), гормонов и факторов иммунитета [4, 6]. Дизонтогенетическая теория схожа с метапластической, однако при этом трансформация не ограничена только мезотелием [5]. Согласно этой теории в процессе эмбриогенеза некоторые изменения в дифференцировке клеток или перемещение мюллеровых и вольфовых протоков могут стимулировать распространение примордиальных стволовых клеток эндометрия [7]. Как правило, эти клетки располагаются на задней стенке тазового дна и остаются неактивными до полового созревания, а затем активируются при стимуляции эстрогенами [8]. Относительно новой является теория развития эндометриоза вследствие ретроградного неонатального маточного кровотечения, которая может объяснить его ранний дебют [9].

В последние годы набирает актуальность теория происхождения эндометриоза из стволовых клеток эндометрия или костного мозга [2]. Так, во время менструации происходит отторжение клеток эндометрия, в том числе и стволовых клеток, которые могут пассивно проникать в кровеносные и лимфатические сосуды, это обуславливает образование эктопических очагов [10]. Что касается стволовых клеток костного мозга, предполагается, что данные клетки способствуют физиологической регенерации эндометрия, и их количество в крови может увеличиваться во время менструации и фазы пролиферации эндометрия. В литературе имеются данные о том, что стволовые клетки костного мозга вносят непосредственный вклад в образование как эпителиальных, так и стромальных клеток эндометрия [11]. Считается, что они являются основным источником стволовых клеток, которые вызывают разрастание эктопических очагов эндометрия вне брюшной полости, и могут быть источником редких случаев эндометриоза у мужчин [12, 13].

Диагностика эндометриоза представляет собой одну из наиболее актуальных проблем. В настоящее время ее «золотым стандартом» являются лапароскопия со взятием биопсии и дальнейшее гистологическое исследование полученного материала. Однако не установлено общепринятых иммуногистохимических и иных биомаркеров эндометриоза. В развитии заболевания наибо-

лее изучена роль таких молекул, как рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов, матриксные металлопротеиназы, N- и E-кадгерин, цитокератин, Ki67, IL-1 β , Bcl-2, ARID1A, PTEN, CD10 и др. [2, 14–17]. Молекулы, применяемые для исследования этиопатогенеза и диагностики эндометриоза, можно разделить на несколько групп: факторы хронического воспаления, инвазии, неоваскуляризации, аутофагии, а также указывающие на выраженную пролиферативную активность, активный метаболизм в клетках эктопического эндометрия и процесс формирования нервных волокон.

В настоящем обзоре рассмотрены звенья молекулярного патогенеза, возможность применения таргетной терапии, а также актуальные исследования биологических препаратов против эндометриоза.

Материал и методы

Проведен поиск литературы в базах Google Scholar и PubMed за последние 10 лет по ключевым словам и их комбинациям: «эндометриоз», «патогенез», «молекулярные маркеры», «молекулярный патогенез», «терапия», «таргетная терапия», «моноклональные антитела», «диагностика», «endometriosis», «molecular markers», «pathogenesis», «molecular pathogenesis», «therapy», «targeted therapy», «monoclonal antibody», «diagnosis». В обзор включены статьи, написанные на русском и английском языках. В его основу легли результаты наиболее актуальных оригинальных научных исследований и обзоров литературы, освещающих молекулярный патогенез эндометриоза, его диагностику и потенциальные мишени таргетной терапии. Исследования применения и эффективности гормональных препаратов и хирургических методов лечения из поиска исключены.

Факторы хронического воспаления

M2-ассоциированные факторы

Эндометриоз характеризуется хроническим воспалением, при котором наблюдается инфильтрация ткани воспалительными клетками, в том числе макрофагами. При этом происхождение макрофагов, ассоциированных с эндометриозом, изучено недостаточно хорошо. Однако установлено, что в патологическом процессе участвуют не только макрофаги эндометрия, но и перитонеальные макрофаги с дисфункциональным фенотипом [18]. В научной литературе также имеются данные о том, что при эндометриозе рекрутирование и поляризация макрофагов в состояние M2 может быть опосредовано действием IL-17A,

который продуцируют Th17. Макрофаги 2 типа секретируют противовоспалительные цитокины, факторы роста и факторы репарации и таким образом стимулируют уклонение клеток гетеротипий от иммунного ответа, ремоделирование внеклеточного матрикса, васкуляризацию и образование нервных волокон [19–21]. Также они способствуют гиперплазии эктопического эндометрия, тем самым приводя к прогрессированию заболевания [19, 20].

Как правило, для того чтобы доказать наличие в эктопическом эндометрии макрофагов 2 типа, проводят иммуногистохимическое исследование с применением маркеров CCL17 и CD206 [19, 20]. В биоинформатическом исследовании Z. Cui et al. выявлены еще пять потенциальных маркеров эндометриоза, связанных с M2-макрофагами: медиатор SYK, ген *BIN2*, белок ADAM12, рецепторы CCR5 и MRC1. Авторы установили гиперэкспрессию гена *BIN2*, увеличение содержания рецепторов CCR5 и MRC1 и снижение представленности белков SYK и ADAM12 в эктопическом эндометрии. Наиболее высокая диагностическая точность определена для MRC1 (площадь под кривой (AUC) 0,8864), а самая низкая – для SYK (AUC 0,7645) [19]. Обнаружение и анализ специфических факторов и маркеров макрофагов, ассоциированных с эндометриозом, могут способствовать изучению патогенеза, прогрессирования, стадирования и диагностики данного заболевания. Кроме того, макрофаги могут быть потенциальной мишенью таргетной терапии, в том числе благодаря своей фенотипической пластичности [22].

Аргиназа-1

Аргиназа-1 – фермент, продуцируемый клетками миелоидного ряда, который истощает запас L-аргинина, играющего важную роль в активации и дифференцировке Т-клеток. Таким образом, дефицит этой аминокислоты приводит к снижению количества Т- и NK-клеток [23, 24]. В связи с этим роль аргиназы-1 в развитии эндометриоза может заключаться в подавлении иммунного ответа на разрастание эктопических очагов эндометриоидной ткани.

В исследовании Y. Sun et al. показано, что в эктопическом эндометрии наблюдается повышенная экспрессия аргиназы-1 [25]. E. Satake et al. также обнаружили гиперэкспрессию фермента в ткани эктопического эндометрия [26]. Z. Lu et al. обнаружили, что экспрессия в эктопическом эндометрии лимфоидных клеток, содержащих аргиназу-1, значительно повышена и коррелирует с содержанием данных клеток в крови, что позволяет рассматривать фермент в качестве потенциального маркера как для инвазивной, так и

для неинвазивной диагностики заболевания [27]. В исследовании M. Pliszkiwicz et al. также наблюдалась более высокая концентрация и активность аргиназы-1 в сыворотке крови пациенток с эндометриозом по сравнению с результатами исследований сыворотки крови пациенток группы контроля как в предоперационном, так и послеоперационном периоде, специфичность метода составила 73,6 %, чувствительность – 94,2 %, что подчеркивает адекватность его применения [28]. Определение активности и концентрации фермента в сыворотке крови пациенток с эндометриозом является более перспективным методом диагностики заболевания, чем детекция содержащих аргиназу-1 лимфоидных клеток в связи с неинвазивностью, быстротой и меньшими экономическими затратами при применении данного метода.

Кроме того, отдельного внимания требует изучение возможности повышения доступности L-аргинина для стимулирования иммунного ответа. В исследованиях показано, что аминокислота является необходимым субстратом для развития некоторых злокачественных опухолей [29]. Однако данные о потенциальной связи между заболеваемостью эндометриозом и биодоступностью L-аргинина в настоящее время отсутствуют, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований для изучения возможности коррекции его уровня у пациенток с данной патологией для стимулирования иммунного ответа [28].

CD11b

Интегрин альфа-М (CD11b) – мембранный белок, продукт гена *ITGAM*. CD11b является рецептором адгезии нейтрофилов, а также рецептором фибриногена, фактора X и ICAM-1. Предполагаемая роль CD11b в развитии эндометриоза заключается в подавлении иммунного ответа путем супрессии Т-клеток. В исследовании Y. Sun et al. выявлена повышенная экспрессия CD11b в эктопическом эндометрии и выяснено, что CD33⁺CD14⁺CD11b⁺HLA-DR-моноцитарные супрессорные клетки миелоидного ряда, рекрутируемые и активируемые рецепторами CCR9/CCL25, принимают участие в прогрессировании эндометриоза за счет супрессии Т-клеток и активного синтеза аргиназы-1, что делает их потенциальной мишенью таргетной терапии [25]. Перечисленные иммунологические изменения стимулируют пролиферацию и увеличивают выживаемость клеток эндометрия, тем самым являясь, скорее, факторами прогрессирования заболевания [30]. H. Chen et al. сообщают о повышении содержания CD11b в крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, т.е. пока-

затель можно использовать и для инвазивной, и для неинвазивной диагностики [31].

Факторы неоваскуляризации

VEGF

VEGF – белок, отвечающий за новообразование сосудов (ангиогенез) и образование эмбриональной сосудистой системы (васкулогенез). Различают VEGF-A, отвечающий непосредственно за ангиогенез, а также хемотаксис и вазодилатацию, VEGF-B, который вместе с плацентарным фактором роста PlGF принимает участие в васкулогенезе, VEGF-C, способствующий образованию лимфатических сосудов, и VEGF-D, отвечающий за развитие лимфатических сосудов в легких.

В работах многих авторов показана повышенная экспрессия VEGF-A в эктопическом эндометрии. Согласно данным W.N. Li et al., в эктопическом эндометрии наблюдается гиперэкспрессия и VEGF-C [32]. Это связано с влиянием провоспалительной среды: цитокины IL-1 β и TNF- α способствуют подавлению активности транскрипционного фактора COUP-TFII, в связи с чем увеличивается секреция VEGF-C и, следовательно, образование в эктопическом эндометрии лимфатических сосудов, которые обеспечивают дальнейшую инфильтрацию эндометриоидной ткани иммунными клетками, что приводит к развитию хронического воспалительного процесса. Также в исследовании W.N. Li et al. в крови пациенток с эндометриозом выявлен повышенный уровень внеклеточных везикул, содержащих VEGF-C, чувствительность диагностического метода составила 81,3 %, специфичность – 71,4 % [32]. Метод требует дальнейшей валидации.

Таким образом, VEGF является потенциальной мишенью таргетной терапии эндометриоза, что нашло отражение в исследованиях на животных моделях. Так, применение бевацизумаба – моноклонального антитела, инактивирующего VEGF и используемого как противоопухолевый препарат, привело к замедлению пролиферации эктопического эндометрия и уменьшению объема поражения [33, 34]. В работе J. Bouquet de Joliniere et al. бевацизумаб был впервые использован для лечения пациентки с эндометриозом, среди положительных эффектов препарата были исчезновение лекарственно-резистентной дисменореи, снижение метаболической активности патологических очагов по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии и повышение синтеза прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в эктопическом эндометрии; бевацизумаб назначался в комплексе с хирургическим лечением, после этого пациентке была назначе-

на поддерживающая гормональная терапия [35]. Однако дальнейших исследований применения бевацизумаба у пациенток с эндометриозом не проводилось, что указывает на недостаточную изученность темы и подчеркивает актуальность будущих работ.

HIF-1 α

Фактор транскрипции HIF-1 α является еще одним стимулятором ангиогенеза. Кроме того, HIF-1 α индуцирует транскрипцию генов, продукты которых отвечают за пролиферацию и выживаемость клеток, а также за стимуляцию эритропоэза и регуляцию метаболизма. В нормальной эндометрии повышение экспрессии HIF-1 α встречается в позднюю секреторную и менструальную фазы цикла, что происходит в ответ на гипоксию и связанное с последней влияние активных форм кислорода на окислительно-восстановительное состояние кофактора железа в активном центре домена пролилгидроксилазы [36]. Что касается эктопического эндометрия, экспрессия HIF-1 α в нем намного выше, чем в эутопическом эндометрии [37, 38]. Роль HIF-1 α заключается не только в стимуляции ангиогенеза и регуляции метаболизма, но и в активации эпителиально-мезенхимального перехода и аутофагии. Кроме того, HIF-1 α модулирует экспрессию рецепторов эстрогена β -подтипа, что приводит к снижению синтеза эстрогенов. Y. Wu et al. предполагают, что это может быть вызвано активацией сигнального пути HIF-1 α /FSHR/CYP19A1 в ответ на гипоксию и избыточное содержание железа [39].

В исследовании F. Zhang et al. концентрация HIF-1 α в сыворотке крови была значительно выше у пациенток с эндометриозом и положительно коррелировала с тяжестью дисменореи, чувствительность данного метода составила 71,25 %, специфичность – 70,83 %, что ниже значений, приемлемых для диагностических целей [40]. Известен препарат, напрямую ингибирующий HIF-1 α -3-(5'-гидроксиметил-2'-фурил)-1-бензилиндазол, подавляющий внутрисосудистый тромбоз, сигнальный путь гипоксии в клетках, экспрессию HIF-1 α и VEGF и оказывающий противоопухолевое и антиангиогенное действие [40]. Таким образом, данный препарат может быть использован для терапии различных заболеваний, связанных со сверхэкспрессией HIF-1 α , в том числе для лечения эндометриоза.

Декорин

Декорин – протеогликан, который ингибирует образование коллагеновых фибрилл, ангиогенез, участвует в регуляции аутофагии, а также является паракринным эндогенным ингибитором опухолевого роста [41]. G.A. Aydin et al. установили,

что в эктопическом эндометрии его экспрессия понижена [42]. Можно предположить, что синтез декорина и VEGF происходит по принципу отрицательной обратной связи: при повышенной экспрессии декорина снижается экспрессия VEGF и наоборот. Перечисленные свойства декорина делают возможным использование данного протеогликана в лечении эндометриоза, тем не менее препаратов на его основе разработано не было, а исследования на эту тему пока не проводились.

Факторы, отвечающие за формирование нервных волокон

NFASC и CHL1

Белки NFASC и CHL1 являются молекулами межклеточной адгезии, которые участвуют в регуляции развития и функционирования нервной системы. В исследованиях ряда авторов выявлена гиперэкспрессия NFASC и CHL1 в эктопических эндометриоидных очагах. Предполагается, что данные белки участвуют в формировании нервных волокон в эктопических очагах, а также в развитии нейропатической гипералгезии. Кроме того, повышенный синтез NFASC и CHL1 положительно коррелирует с числом M2-макрофагов и отрицательно – с числом NK-клеток [43, 44], белки стимулируют процессы миграции и инвазии, а также способствуют развитию хронического воспалительного процесса. В исследовании P. Chen et al. выявлена повышенная экспрессия генов *NFASC* и *CHL1* в эктопическом эндометрии, при этом диагностическая точность данного метода достаточно высокая: AUC 0,915 и 0,943 соответственно [47]. Поскольку NFASC обнаруживается и в плазме крови, целесообразность его определения можно рассматривать в рамках не только инвазивной, но и неинвазивной диагностики.

c-Fos

Ядерный протоонкоген c-Fos регулирует процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Его роль в развитии эндометриоза однозначно не ясна. В. Peng et al. установили, что c-Fos частично опосредует экспрессию нейронального фактора роста NGF, что, в свою очередь, приводит к образованию нервных волокон и развитию хронического болевого синдрома [45]. По данным H. Pan et al., c-Fos влияет на экспрессию матричной металлопротеиназы-9, которая, в свою очередь, – на экспрессию 17 β -эстрадиола, стимулируя инвазию стромальных клеток эндометрия [46]. Таким образом, c-Fos может стать перспективной мишенью таргетной терапии, так как его ингибирование будет приводить к остановке прогресси-

рования заболевания и снижению выраженности болевого синдрома.

Факторы, отвечающие за пролиферативную активность и инвазию

RPLP1

Белок RPLP1 является частью 60S-субъединицы рибосомы и регулирует процесс трансляции на этапе элонгации. Предполагается, что RPLP1 играет роль в развитии заболеваний, в основе которых лежит процесс пролиферации. Также в исследовании Z. He et al. показано, что RPLP1 влияет на эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование злокачественных опухолей [47]. Z. Alali et al. выявили экспрессию RPLP1 как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии; поскольку в последнем она более выражена, это может указывать на более интенсивную пролиферативную активность его клеток [48].

RON

Трансмембранный белок RON относится к подсемейству рецепторных тирозинкиназ, в основном присутствует в опухолевых клетках и регулирует их дифференцировку, рост, миграцию и выживаемость, также стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, способствует инвазии, прогрессии и метастазированию опухолей. В неопухолевых эпителиальных клетках содержание RON мало. P. Xu et al. выявили повышенную экспрессию белка RON в эутопическом и, в большей степени, в эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом во время поздней секреторной фазы [49]. В исследовании Yu. Qin et al. ингибирование RON привело к снижению миграции и инвазии клеток эндометрия [50]. RON может быть потенциальной мишенью таргетной терапии эндометриоза, однако таких исследований пока не проводилось. Однако на моделях рака молочной железы у мышей комбинация антител к CTLA-4 с делецией гена *RON* или фармакологическим ингибированием белка RON приводила к полной элиминации опухолей у 46 % животных [51].

H3K27me3

Белок H3K27me3 представляет собой эпигенетическую модификацию гистона H3, которая образуется путем триметилирования под действием фермента EZH2. H3K27me3 модулирует экспрессию генов при опухолевых процессах и метастазировании, воспалении, пролиферации и ангиогенезе, в частности, подавляет экспрессию генов *HOX* и повышает экспрессию генов, кодирующих COX-2. Согласно результатам исследований ряда авторов, наблюдается чрезмерное образование H3K27me3 в ядрах клеток эндометриоидных

очагов [52–54]. В исследовании T. Xiaolei et al. выявлена обратная зависимость между продукцией H3K27me3 и EZH2 с одной стороны и экспрессией протокадгерина-10 PCDH10 – с другой. H3K27me3 – эпигенетический маркер эндометриоза, который может быть использован для инвазивной диагностики. Снижение содержания PCDH10 может быть связано с увеличением экспрессии гистоновой метилтрансферазы EZH2 и синтеза H3K27me3 у больных эндометриозом, что способствует миграции и инвазии стромальных клеток эндометрия, теоретически создавая основу для лечения эндометриоза [55].

TWIST1

Транскрипционный фактор TWIST1 оказывает влияние на многие процессы: подавляет апоптоз, регулирует экспрессию N- и E-кадгеринов и таким образом активирует эпителиально-мезенхимальный переход, стимулирует миграцию и инвазию клеток. Его экспрессия повышена в эктопическом эндометрии и в эутопической ткани эндометрия пациенток с эндометриозом, что может быть связано с активацией эпителиально-мезенхимального перехода и миграции и в дальнейшем будет способствовать образованию и разрастанию эктопических очагов эндометриозной ткани [56, 57]. Увеличение экспрессии TWIST1 в эутопическом эндометрии может стать предиктором возникновения эндометриоза у женщин группы риска.

CD47, TSP1, SIRPα

Трансмембранный белок CD47 экспрессируется во многих тканях и выполняет разные функции, в том числе является лигандом рецептора SIRPα. Связывание с SIRPα индуцирует ряд событий, приводящих в конечном итоге к снижению фагоцитарной способности макрофагов. Кроме того, CD47 может взаимодействовать с TSP1, что приводит к активации пролиферации и дифференцировке клеток, стимуляции апоптоза и угнетению ангиогенеза. Экспрессия CD47 в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом значительно повышена [58], что может быть связано с рецепторами эстрогена ERβ, взаимодействие которых с промотором CD47 приводит к повышению его экспрессии [59]. Y. Liu et al. показали, что у пациенток с эндометриозом наблюдается более высокая экспрессия ключевых молекул сигнального пути TSP1-CD47-SIRPα, активация которого приводит к повышению пролиферативной активности клеток эндометрия и угнетению иммунного ответа, тем самым способствуя прогрессированию заболевания [60].

В исследовании N. Sasamoto et al. через один год после оперативного лечения эндометриоза в группе с прогрессирующей или сохранившейся

ся тазовой болью уровень CD47 в плазме крови был в 2,68 раза выше, чем в группе, где болевой синдром снизился [61]. Таргетное воздействие на CD47 приводило к увеличению фагоцитарной способности макрофагов и апоптозу эндометриальных стромальных клеток, следовательно, блокаторы CD47 могут эффективно воздействовать на эндометриозные очаги с помощью двойного механизма. Таким образом, терапия, основанная на воздействии на сигнальный путь CD47-SIRPα, имеет определенный потенциал, что подчеркивает актуальность проведения дальнейших исследований в данном направлении [58].

Факторы, указывающие на активный метаболизм в клетках эктопического эндометрия

MCT и GLUT

Трансмембранный белок MCT выполняет функцию симпорта монокарбоновых кислот, в том числе молочной и пировиноградной кислот. Выделяют 14 подтипов MCT, из которых наиболее значимы MCT-1, отвечающий за поступление лактата в клетку, и MCT-4, отвечающий за его экспорт. Большая группа мембранных белков GLUT участвует в переносе глюкозы через клеточную мембрану. Выделяют три класса GLUT: I класс (GLUT-1-4), II класс (GLUT-5,7,9 и 11) и III класс (GLUT-6,8,10 и 12), которые кодируются генами семейства *SLC2A*. Обнаружена повышенная экспрессия MCT-1, MCT-4, GLUT-1 и GLUT-3 в ткани эктопического эндометрия, что авторы связывают с увеличением энергетических затрат на метаболизм, пролиферацию клеток и неоангиогенез [62]. B. McKinnon et al. получили похожие результаты, но примечательным является тот факт, что в эпителиальных и стромальных клетках эндометриозных очагов повышена экспрессия GLUT-1 и в еще большей степени – GLUT-4, что позволяет говорить о ключевой роли GLUT-4 в транспорте глюкозы в эктопическом эндометрии. GLUT-3 преимущественно локализовался в CD45-позитивных, а также в окружающих крупных стволах нервных волокон [63]. Увеличение содержания GLUT-4 в клетках эндометриозных гетеротопий позволяет рассматривать его в качестве маркера для инвазивной диагностики. Повышенная экспрессия GLUT свидетельствует об активном поглощении глюкозы эктопическим эндометрием, что могло бы открывать возможности для диагностики эндометриоза с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Однако в большинстве эндометриозных поражений нет специфического поглощения

^{18}F -фтордезоксиглюкозы, что исключает применение данного метода исследования [64].

Факторы аутофагии

LC3B-II, p62, Beclin, NLRC5

Белок LC3B-II, образующийся из LC3B-I путем конъюгации с фосфатидилэтаноламином, располагается на внутренней и внешней мембранах аутофагосом. Белок p62 является классическим рецептором аутофагии, продукт гена *BECN1* Beclin1 играет важную роль в ее регуляции аутофагии (необходим для формирования аутофагосом). NLRC5 регулирует транскрипцию генов МНС I класса и играет ведущую роль в модуляции воспалительного ответа.

В исследовании M. Li et al. выявлено снижение экспрессии LC3B-II и повышение экспрессии p62 в эктопическом эндометрии как в пролиферативную, так и в секреторную фазу, что может говорить об уменьшении активности аутофагии в эктопическом эндометрии [65]. Z. Kong et al. выявили снижение экспрессии LC3B-II и Beclin1 в эктопическом эндометрии и, соответственно, активности аутофагии, что связывают с прогрессированием заболевания [66]. L. Zhan et al. определили повышение содержания NLRC5 в эктопическом и эндометриозном эндометрии пациенток с эндометриозом, более выраженное в эктопических очагах, а также снижение уровня LC3B-II, Beclin1 и p62 как в эктопическом, так и эндометриозном эндометрии, что указывает на обратную зависимость выраженности экспрессии NLRC5 от активности аутофагии. Однако точный молекулярный механизм, связывающий NLRC5 и аутофагию при эндометриозе, неизвестен [67]. R. He et al. предполагают, что NLRC5 ингибирует воспаление путем влияния на аутофагию [68].

Аутофагия как механизм защиты против апоптоза, вероятно, является общим свойством как клеток эктопического эндометрия, так и злокачественных клеток. В случае метаболического стресса и гипоксии очаг поражения может стать местом экспансии стволовых клеток и быстрой прогрессии вследствие измененного аэробного гликолиза как при эндометриозе, так и при онкологическом заболевании. Более детальное изучение данного процесса может оказаться перспективным не только для разработки диагностической стратегии, но и для определения мишеней таргетной терапии с разработкой соответствующих лекарственных средств [18].

Заключение

В эктопическом эндометрии больных эндометриозом выявляются изменения экспрессии ключевых генов и белковых молекул, ответственных за жизнеспособность эндометриозных клеток.

Эти изменения, позволяющие клеткам эндометриозных гетеротопий не только выживать в чужеродном окружении, но и активно размножаться, следует рассматривать как важные звенья этиопатогенеза эндометриоза. Наряду с этим проведенный анализ литературы позволяет считать целесообразной разработку комплексного диагностического набора молекулярных маркеров заболевания с учетом того, что эндометриозная ткань характеризуется как хроническим воспалением, нейро- и ангиогенезом, так и способностью к прогрессии и инвазивному росту, аутофагии, обладает определенными особенностями метаболизма. Согласно результатам включенных в анализ исследований, наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают такие факторы хронического воспаления, как MRC1 и аргиназа-1, фактор неоваскуляризации VEGF-C, а также факторы, отвечающие за формирование нервных волокон, NFASC и CHL1. Таким образом, возможно проведение дальнейших исследований для создания диагностической панели инвазивной и неинвазивной диагностики эндометриоза, а также поиск потенциальных мишеней таргетной терапии заболевания.

Список литературы/ References

1. Джайнабаев Н.Т., Оракбай Л.Ж., Иманбаева Ж.А., Бакаева А.Ж. Эпидемиологические аспекты эндометриоза на современном этапе. *Вестник КазНМУ*. 2020;(4):3–8.
2. Dzhaynakbayev N.T., Orakbay L.Zh., Imanbayeva Zh.A., Bakayeva A.Zh. Epidemiological aspects of endometriosis at the present stage (literature review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2020;(4):3–8. [In Russian].
3. Wang Y., Nicholes K., Shih I.M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020;15:71–95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654
4. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Манукян Л.М., Харченко Э.И. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий врач*. 2020;(4):37. doi: 10.26295/OS.2020.29.10.007
5. Adamyan L.V., Arslanyan K.N., Loginova O.N., Manukyan L.M., Kharchenko E.I. Immunological aspects of endometriosis: review of the literature. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2020;(4):37. [In Russian]. doi:10.26295/OS.2020.29.10.007
6. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012;98(3):511–519. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029

5. Lamceva J., Uljanovs R., Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4254. doi: 10.3390/ijms24054254
6. Levander G., Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1955;34(4):366–398. doi: 10.3109/00016345509158287
7. Gordts S., Koninckx P., Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil. Steril.* 2017;108(6):872–885.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
8. Signorile P.G., Viceconte R., Baldi A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:879015. doi: 10.3389/fmed.2022.879015
9. Brosens I., Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil. Steril.* 2013;100(3):622–623. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.046
10. Chan R.W.S., Schwab K.E., Gargett C.E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol. Reprod.* 2004;70(6):1738–1750. doi: 10.1095/biolreprod.103.024109
11. Becker C.M., Beaudry P., Funakoshi T., Benny O., Zaslavsky A., Zurakowski D., Folkman J., D'Amato R.J., Ryeom S. Circulating endothelial progenitor cells are up-regulated in a mouse model of endometriosis. *Am. J. Pathol.* 2011;178(4):1782–1791. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.037
12. Nezhat C., King L.P., Paka C., Odegaard J., Beygui R. Bilateral thoracic endometriosis affecting the lung and diaphragm. *JSLs.* 2012;16(1):140–142. doi: 10.4293/108680812X13291597716384
13. Figueira P.G.M., Abrão M.S., Krikun G., Taylor H.S. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1221(1):10–17. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05969.x
14. Huniadi C.A., Pop O.L., Antal T.A., Stamatian F. The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;169(2):360–365. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.022
15. Bergman-Larsson J., Gustafsson S., Méar L., Huvila J., Tolf A., Olovsson M., Pontén F., Edqvist P.H.D. Combined expression of HOXA11 and CD10 identifies endometriosis versus normal tissue and tumors. *Ann. Diagn. Pathol.* 2022;56:151870. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151870
16. Luo J., Song Z., Zhang T., Chu K., Li J., Zhou J., Lin J. Upregulation of h-TERT and Ki-67 in ectopic endometrium is associated with recurrence of endometriosis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2022;23(2):158–163. doi: 10.1631/jzus.B2100502
17. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat. Med.* 2005;11(1):63–70. doi: 10.1038/nm1173
18. Mitranovici M.I., Costachescu D., Voidazan S., Munteanu M., Buicu C.F., Oală I.E., Ivan V., Apostol A., Melinte I.M., Crisan A., Pușcașiu L., Micu R. Exploring the shared pathogenesis mechanisms of endometriosis and cancer: stemness and targeted treatments of its molecular pathways-a narrative review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(23):12749. doi: 10.3390/ijms252312749
19. Cui Z., Bhandari R., Lei Q., Lu M., Zhang L., Zhang M., Sun F., Feng L., Zhao S. Identification and exploration of novel macrophage M2-related biomarkers and potential therapeutic agents in endometriosis. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:656145. doi: 10.3389/fmolb.2021.656145
20. Gou Y., Li X., Li P., Zhang H., Xu T., Wang H., Wang B., Ma X., Jiang X., Zhang Z. Estrogen receptor β upregulates CCL2 via NF- κ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2019;34(4):646–658. doi: 10.1093/humrep/dez019
21. Wu J., Xie H., Yao S., Liang Y. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-3
22. Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:7. doi: 10.3389/fendo.2020.00007
23. Zhang T., He Y., Man G.C.W., Ding Y., Wang C.C., Chung J.P.W. Myeloid-derived suppressor cells: A new emerging player in endometriosis. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2023;375:191–220. doi: 10.1016/bs.ircmb.2022.11.004
24. Martí I. Lindez A.A., Reith W. Arginine-dependent immune responses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021;78(13):5303–5324. doi: 10.1007/s00018-021-03828-4
25. Sun Y., Shao J., Jiang F., Wang Y., Yan Q., Yu N., Zhang J., Zhang J., Li M., He Y. CD33+ CD14+ CD11b+ HLA-DR- monocytic myeloid-derived suppressor cells recruited and activated by CCR9/CCL25 are crucial for the pathogenic progression of endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019;81(1):e13067. doi: 10.1111/aji.13067
26. Satake E., Koga K., Takamura M., Izumi G., Elsherbini M., Taguchi A., Makabe T., Takeuchi A., Harada M., Hirata T., ... Osuga Y. The roles of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2021;148:103371. doi: 10.1016/j.jri.2021.103371
27. Lu Z., Wang H., Gong Z., Guo P., Li C., Bi K., Li X., Chen Y., Pan A., Xu Y., ... Cao Y. The enrichment of Arg1+ILC2s and ILCregs facilitates the progression of endometriosis: A preliminary study. *Int. Immunopharmacol.* 2023;121:110421. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110421

28. Pliszkiwicz M., Czystowska-Kuzmicz M., Soroczynska K., Siekierski B.P., Safranow K. Determination of Serum Arginase-1 Concentrations and Serum Arginase Activity for the Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis. *J. Clin. Med.* 2024;13(5):1489. doi: 10.3390/jcm13051489
29. Albaugh V.L., Pinzon-Guzman C., Barbul A. Arginine-dual roles as an onconutrient and immunonutrient. *J. Surg. Oncol.* 2017;115(3):273–280. doi: 10.1002/jso.24490
30. Brubel R., Bokor A., Pohl A., Schilli G.K., Szereday L., Bacher-Szamuely R., Rigo J., Polgar B. Serum galectin-9 as a noninvasive biomarker for the detection of endometriosis and pelvic pain or infertility-related gynecologic disorders. *Fertil. Steril.* 2017;108(6):1016–1025.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.008
31. Chen H., Qin S., Lei A., Li X., Gao Q., Dong J., Xiao Q., Zhou J. Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: A pilot study. *Int. Immunopharmacol.* 2017;47:150–158.
32. Li W.N., Hsiao K.Y., Wang C.A., Chang N., Hsu P.L., Sun C.H., Wu S.R., Wu M.H., Tsai S.J. Extracellular vesicle-associated VEGF-C promotes lymphangiogenesis and immune cells infiltration in endometriosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(41):25859–25868. doi: 10.1073/pnas.1920037117
33. Zani A.C.T., Valerio F.P., Meola J., da Silva A.R., Nogueira A.A., Candido-Dos-Reis F.J., Poli-Neto O.B., Rosa-E-Silva J.C. Impact of bevacizumab on experimentally induced endometriotic lesions: angiogenesis, invasion, apoptosis, and cell proliferation. *Reprod. Sci.* 2020;27(10):1943–1950. doi: 10.1007/s43032-020-00213-7
34. Ozer H., Boztosun A., Açmaz G., Atılgan R., Akkar O.B., Kosar M.I. The efficacy of bevacizumab, sorafenib, and retinoic acid on rat endometriosis model. *Reprod. Sci.* 2013;20(1):26–32. doi: 10.1177/1933719112452941
35. Bouquet de Joliniere J., Fruscalzo A., Khomsi F., Stochino Loi E., Cherbanyk F., Ayoubi J.M., Feki A. Antiangiogenic therapy as a new strategy in the treatment of endometriosis? the first case report. *Front. Surg.* 2021;8:791686. doi: 10.3389/fsurg.2021.791686
36. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *PMЖ. Мед. обоз.* 2020;4(4):207–213. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review.* 2020;4(4):207–213. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
37. Zhang F., Liu X.L., Wang W., Dong H.L., Xia Y.F., Ruan L.P., Liu L.P. Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in serum and endometrial tissues of patients with endometriosis. *Curr. Med. Sci.* 2018;38(3):499–504. doi: 10.1007/s11596-018-1906-1
38. Wang L., Liang J., Bi S., Li Y., Zhang W., Xiwen W., Liu Y., Liu H. Role of GLI1 in hypoxia-driven endometrial stromal cell migration and invasion in endometriosis. *Comput. Math. Methods Med.* 2022;2022:6890790. doi: 10.1155/2022/6890790
39. Wu Y., Yang R., Lan J., Wu Y., Huang J., Fan Q., You Y., Lin H., Jiao X., Chen H., Cao C., Zhang Q. Iron overload modulates follicular microenvironment via ROS/HIF-1 α /FSHR signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 2023;196:37–52. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.105
40. Xu R., Wang F., Yang H., Wang Z. Action sites and clinical application of HIF-1 α inhibitors. *Molecules.* 2022;27(11):3426. doi: 10.3390/molecules27113426
41. Neill T., Schaefer L., Iozzo R.V. Decorin: a guardian from the matrix. *Am. J. Pathol.* 2012;181(2):380–387. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.04.029
42. Aydin G.A., Ayvaci H., Koc N., Tarhan N., Demirci O. The relationship between decorin and VEGF in endometriosis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2021;31(11):1285–1290. doi: 10.29271/jcpsp.2021.11.1285
43. Chen P., Yao M., Fang T., Ye C., Du Y., Jin Y., Wu R. Identification of NFASC and CHL1 as two novel hub genes in endometriosis using integrated bioinformatic analysis and experimental verification. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2022;15:377–392. doi: 10.2147/PGPM.S354957
44. Zhang C., Wu W., Ye X., Ma R., Luo J., Zhu H., Chang X. Aberrant expression of CHL1 gene and long non-coding RNA CHL1-AS1, CHL1-AS2 in ovarian endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;236:177–182. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.020
45. Peng B., Alotaibi F.T., Sediqi S., Bedaiwy M.A., Yong P.J. Role of interleukin-1 β in nerve growth factor expression, neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis. *Hum. Reprod.* 2020;35(4):901–912. doi: 10.1093/humrep/deaa017
46. Pan H., Zhang P., Li J.R., Wang H., Jin M.F., Feng C., Huang H.F. c-Fos-regulated matrix metalloproteinase-9 expression is involved in 17 β -estradiol-promoted invasion of human endometrial stromal cell. *Curr. Mol. Med.* 2016;16(3):266–275. doi: 10.2174/1566524016666160225153454
47. He Z., Xu Q., Wang X., Wang J., Mu X., Cai Y., Qian Y., Shao W., Shao Z. RPLP1 promotes tumor metastasis and is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Cell. Int.* 2018;18:170. doi: 10.1186/s12935-018-0658-0
48. Alali Z., Graham A., Swan K., Flyckt R., Falcone T., Cui W., Yang X., Christianson J., Nothnick W.B. 60S acidic ribosomal protein P1 (RPLP1) is elevated in human endometriotic tissue and in a murine model of endometriosis and is essential for endometri-

otic epithelial cell survival in vitro. *Mol. Hum. Reprod.* 2020;26(1):53–64. doi: 10.1093/molehr/gaz065

49. Xu P., Ding S., Zhu L., Le F., Huang X., Tian Y., Zhang X. Elevated RON protein expression in endometriosis and disease-associated ovarian cancers. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;295(3):631–639. doi: 10.1007/s00404-016-4248-x

50. Yu Q., Wang J., Li T., Guo X., Ding S., Che X., Zhu L., Peng Y., Xu X., Zou G., Zhang X. Recepteur d'origine nantais contributes to the development of endometriosis via promoting epithelial-mesenchymal transition of a endometrial epithelial cells. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(3):1601–1612. doi: 10.1111/jcmm.16261

51. Ekiz H.A., Lai S.-C.A., Gundlapalli H., Haroun F., Williams M.A., Welm A.L. Inhibition of RON kinase potentiates anti-CTLA-4 immunotherapy to shrink breast tumors and prevent metastatic outgrowth. *Oncoimmunology.* 2018;7(9):e1480286. doi: 10.1080/2162402X.2018.1480286

52. Colón-Caraballo M., Monteiro J.B., Flores I. H3k27me3 is an epigenetic mark of relevance in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2015;22(9):1134–1142. doi: 10.1177/1933719115578924

53. Liu X., Zhang Q., Guo S.W. Histological and immunohistochemical characterization of the similarity and difference between ovarian endometriomas and deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Sci.* 2018;25(3):329–340. 2018;25(3):329–40. doi: 10.1177/1933719117718275

54. Colón-Caraballo M., Torres-Reverón A., Soto-Vargas J.L., Young S.L., Lessey B., Mendoza A., Urrutia R., Flores I. Effects of histone methyltransferase inhibition in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2018;99(2):293–307. doi: 10.1093/biolre/iy030

55. Xiaolei T., Jiang M., Yang N., Jing Z. Effects of EZH2 on invasion and migration of endometrial stromal cells in endometriosis patients by regulating PCDH10 gene H3K27 methylation. *Altern. Ther. Health. Med.* 2023;29(2):42–49.

56. Proestling K., Birner P., Balendran S., Nirtl N., Marton E., Yerlikaya G., Kuessel L., Reischer T., Wenzl R., Streubel B., Husslein H. Enhanced expression of the stemness-related factors OCT4, SOX15 and TWIST1 in ectopic endometrium of endometriosis patients. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016;14(1):81. doi: 10.1186/s12958-016-0215-4

57. Li J., Ma J., Fei X., Zhang T., Zhou J., Lin J. Roles of cell migration and invasion mediated by Twist in endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019;45(8):1488–1496. doi: 10.1111/jog.14001

58. Li J., Yan S., Li Q., Huang Y., Ji M., Jiao X., Yuan M., Wang G. Macrophage-associated immune checkpoint CD47 blocking ameliorates endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2022;28(5):gaac010. doi: 10.1093/molehr/gaac010

59. Hu L., Zhang J., Lu Y., Fu B., Hu W. Estrogen receptor beta promotes endometriosis progression by

upregulating CD47 expression in ectopic endometrial stromal cells. *J. Reprod. Immunol.* 2022;151:103513. doi: 10.1016/j.jri.2022.103513

60. Liu Y., Li M., Wei C., Tang L., Sheng Y., Liu Y., Li D., Ding D., Qiu J., Zhu X. TSP1-CD47-SIRPα signaling facilitates the development of endometriosis by mediating the survival of ectopic endometrium. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020;83(6):e13236. doi: 10.1111/aji.13236

61. Sasamoto N., Ngo L., Vitonis A.F., Dillon S.T., Prasad P., Laufer M.R., As-Sanie S., Schrepf A., Missmer S.A., Libermann T.A., Terry K.L. Plasma proteins and persistent postsurgical pelvic pain among adolescents and young adults with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2024;231(2):240.e1–240.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2024.03.005

62. Bahrami A., Ayen E., Razi M., Behfar M. Effects of atorvastatin and resveratrol against the experimental endometriosis; evidence for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis. *Life Sci.* 2021;272:119230. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119230

63. McKinnon B., Bertschi D., Wotzkow C., Bersinger N.A., Evers J., Mueller M.D. Glucose transporter expression in eutopic endometrial tissue and ectopic endometriotic lesions. *J. Mol. Endocrinol.* 2014;52(2):169–179. doi: 10.1530/JME-13-0194

64. Николаева Е.А., Тарачкова Е.В., Шейх Ж.В., Тюрин И.Е. Роль ПЭТ/КТ в онкогинекологии (обзор литературы). *Мед. визуализ.* 2023;27(1):145–157. doi: 10.24835/1607-0763-1198

Nikolaeva E.A., Tarachkova E.V., Sheikh Zh.V., Tyurin I.E. The role of PET/CT in oncogynecology (literature review). *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2023;27(1):145–157. [In Russian]. doi: 10.24835/1607-0763-1198

65. Li M., Lu M.S., Liu M.L., Deng S., Tang X.H., Han C., Wang H.L., Li P.L. An observation of the role of autophagy in patients with endometriosis of different stages during secretory phase and proliferative phase. *Curr. Gene Ther.* 2018;18(5):286–295. doi: 10.2174/1566523218666181008155039

66. Kong Z., Yao T. Role for autophagy-related markers Beclin-1 and LC3 in endometriosis. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):264. doi: 10.1186/s12905-022-01850-7

67. Zhan L., Yao S., Sun S., Su Q., Li J., Wei B. NLRC5 and autophagy combined as possible predictors in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018;110(5):949–956. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.028

68. He R., Liu X., Zhang J., Wang Z., Wang W., Fu L., Fan Y., Sun S., Cao Y., Zhan L., Shui L. NLRC5 Inhibits Inflammation of Secretory Phase Ectopic Endometrial Stromal Cells by Up-Regulating Autophagy in Ovarian Endometriosis. *Front. Pharmacol.* 2020;11:1281. doi: 10.3389/fphar.2020.01281

Сведения об авторах:

Юмашева Валентина Алексеевна, ORCID: 0000-0002-4388-5609, e-mail: valentina-jumasheva@rambler.ru

Лобанова Ольга Андреевна, ORCID: 0000-0002-6813-3374, e-mail: lobanova.98@mail.ru

Парамонова Нина Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5380-7113, e-mail: paramonova_nina@mail.ru

Абашева Дарья Денисовна, ORCID: 0009-0002-9859-7601, e-mail: daryaabash5@gmail.com

Information about the authors:

Valentina A. Yumasheva, ORCID: 0000-0002-4388-5609, e-mail: valentina-jumasheva@rambler.ru

Olga A. Lobanova, ORCID: 0000-0002-6813-3374, e-mail: lobanova.98@mail.ru

Nina B. Paramonova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5380-7113, e-mail: paramonova_nina@mail.ru

Daria D. Abasheva, ORCID: 0009-0002-9859-7601, e-mail: daryaabash5@gmail.com

Поступила в редакцию 09.11.2024

После доработки 26.05.2025

Принята к публикации 18.07.2025

Received 09.11.2024

Revision received 26.05.2025

Accepted 18.07.2025