

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123>

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

КИРА Е.Ф., ПОЛИТОВА А.К., ВЕРШИННИНА Ю.А.* , АЛЕКСАНДРОВА А.Д.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, что отражает медицинскую и социальную значимость проблемы эффективной диагностики и лечения. На сегодняшний день причины возникновения, диагностика и лечение этого заболевания остаются предметом споров. Патогенез заболевания имеет многофакторный характер и исследован недостаточно, неинвазивные методы обследования имеют относительную диагностическую ценность, поэтому современные терапевтические подходы часто не обеспечивают полного излечения. Представленный обзор освещает данные геномных ассоциативных исследований, особенностей экспрессии регуляторных микроРНК в эутопическом эндометрии, роль цитокератина-19 в образцах мочи, регуляция ряда белков – молекулярных шаперонов, белков теплового шока hsp90, аннексин A2, а также белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах (пероксиредоксин 2) в формировании/разрушении ДНК в эутопическом эндометрии, воспалительных факторов указывающих на возможность вовлечения в патогенез эндометриоза. Современные ученые, как клиницисты, так и морфологи, связывают успехи в дальнейшем изучении эндометриоза с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярных аспектов патогенеза заболевания. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Выявление сущности процессов неопластического, стромообразования, апоптоза, пролиферации, инвазии, нарушения их ре-

гуляции и соотношения открывает принципиально новые возможности в разработке патогенетически обоснованной терапии эндометриоза. В настоящее время единственным способом достоверного подтверждения диагноза и установления степени распространенности заболевания считается хирургическое вмешательство. Отсутствие доступных безоперационных методов диагностики в определенной степени затрудняет постановку диагноза и отдалает сроки проведения лечения. Молекулярно-биологические аспекты этой проблемы еще ждут своего освещения. Недостаточно глубокие познания морфологической сущности заболевания нередко приводят к неправильной интерпретации клинических проявлений, к затруднению своевременной диагностики и неадекватным методам терапии. Несмотря на широкую распространенность, постоянно проводимые научные изыскания, появление новых диагностических методик и совершенствование имеющихся, постановка диагноза эндометриоза сопряжена с определенными трудностями, обусловленными многообразием симптомов и отсутствием высокоспецифичных маркеров. Это и определяет актуальность исследований, направленных на поиск высокоинформативных биомаркеров.

Ключевые слова: эндометриоз, диагностика, белки, гены, микроРНК.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кира Е.Ф., Политова А.К., Вершинина Ю.А., Александрова А.Д. Роль молекулярно-генетических биомаркеров в патогенезе эндометриоза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2): 116-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123>

*Корреспонденцию адресовать:

Вершинина Юлия Александровна, 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, e-mail: profk33@gmail.com
© Кира Е.Ф. и др.

REVIEW ARTICLES

MOLECULAR BIOMARKERS OF ENDOMETRIOSIS

EVGENIY F. KIRA, ALLA K. POLITOVA, YULIYA A. VERSHININA **, ANASTASIA D. ALEXANDROVA

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract

Albeit endometriosis is one of the most common gynecological diseases, its diagnosis and treatment remain controversial. The reasons behind this include: 1) multifactorial pathogenesis and insufficiently studied mechanisms of endometriosis; 2) relatively low diagnostic value of minimally invasive examination in relation to this disease; 3) inefficiency of current therapeutic approaches in many patient settings. In our opinion, uncovering the causes of endometriosis and factors promoting its progression is the cornerstone of its successful management. Here we review the lessons from genome-wide and candidate gene association studies, discuss the expression of regulatory miRNAs and describe the role of heat shock protein 90, annexin A2, and peroxiredoxin 2 in controlling DNA integrity in the eutopic endometrium. Further, we highlight the role of cytokeratin-19 in urine as a feasible diagnostic marker of endometriosis. Clinicians and basic researchers concur that the molecular basis of endometriosis is still in its infancy and cur-

rent understanding of its pathophysiology remains poor. Recent progress in -omics approaches and bioinformatics paved the way for complex investigations of regulated cell death, proliferation, cell invasion and angiogenesis, opening the avenue for the novel approaches to treat endometriosis. Yet, the diversity of symptoms and an absence of sensitive and specific biomarkers frequently delay and complicate the diagnosis. In addition, surgery represents the only appropriate option to reliably confirm the diagnosis and to establish the disease extent, reducing patient adherence and postponing the start of the treatment. In this review, we discuss challenges in the diagnosis of endometriosis as well as relevant and potentially informative biomarkers.

Keywords: endometriosis, diagnosis, proteins, genes, microRNAs.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Evgeniy F. Kira, Alla K. Politova, Yuliya A. Vershinina, Anastasia D. Alexandrova. Molecular biomarkers of endometriosis. (In Russ.). *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(2): 116-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-116-123>

****Corresponding author:**

Dr. Yuliya A. Vershinina. 70, Nizhnaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation, e-mail: profkira33@gmail.com
© Dr. Evgeniy F. Kira et al.

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, что отражает медицинскую и социальную значимость проблемы эффективной диагностики и лечения. По данным литературы [1], в мире эндометриозом страдают около 170 млн женщин, а частота этой патологии у женщин репродуктивного возраста варьирует в достаточно широких пределах – от 7 до 50% с тенденцией к увеличению. При этом у 50% женщин с эндометриозом диагностируется бесплодие, а частота самопроизвольного прерывания беременности колеблется от 10 до 50% [2].

Известно, что эндометриоз занимает третье место по распространению после воспалительных заболеваний и миомы матки [3]. Согласно нашим данным, в 2019 году в НМХЦ им. Н.И.

Пирогова из 600 выполненных лапароскопических оперативных вмешательств, эндометриоз был выявлен в 28,6% случаев. Среди оперированных по поводу кистозных образований яичников доля эндометриоза составила 95%. При этом в 34% случаях данный диагноз до операции не подозревался.

Несмотря на широкую распространенность, проводимые научные изыскания, появление новых диагностических методик и совершенствование имеющихся, постановка диагноза эндометриоза сопряжена с определенными трудностями, обусловленными многообразием симптомов и отсутствием высокоспецифичных неинвазивных маркеров [4].

Учитывая некоторый субъективизм при интерпретации эхограмм, ультразвуковое иссле-

дование в диагностике эндометриоза имеет чувствительность 93%, специфичность 96% и признается одним из наиболее информативных методов. Диагностическая эффективность спиральной компьютерной томографии и МРТ также достаточно высока, но недостаточна. С учетом факторов доступности и стоимости широкое применение этих методов маловероятно [5]. Длительное время к методам диагностики эндометриоза относили определение онкомаркера СА-125 в сыворотке крови. Предполагается, что эндометриозидные гетеротопии содержат большое количество СА-125 по сравнению с эндометрием, а сопутствующая этому локальная воспалительная реакция способствует повышенному поступлению его в кровь [6]. Известно, что концентрация СА-125 также повышается у здоровых женщин во время менструации, при воспалительных процессах придатков матки, доброкачественной гиперплазии эндометрия и серозном раке яичников. Чувствительность метода определения СА-125 для эндометриоза составляет не более 70%, что в целом ограничивает его клиническое применение для диагностики эндометриоза [7].

В настоящее время «золотым стандартом» постановки диагноза и определения степени распространенности заболевания остается лапароскопия с гистологическим подтверждением. Однако инвазивная диагностика имеет существенные недостатки, что и определяет актуальность исследований, направленных на поиск высокоинформативных биомаркеров.

На сегодняшний день причины возникновения, диагностика и лечение этого заболевания остаются предметом споров. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению этиологии и патогенеза эндометриоза, до сих пор не существует единой точки зрения на его происхождение. Предложен целый ряд теорий: нарушение эмбриогенеза, рефлюкс эндометрия из полости матки через маточные трубы на брюшину, диссеминация тканей эндометрия из полости матки по кровеносным или лимфатическим сосудам, транслокация эндометрия из полости матки при хирургических операциях, развитие эндометриоза в результате нарушений гормональной регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-органы мишени, снижение иммунитета [8]. Поэтому эндометриоз называют болезнью теорий. Предложено множество теорий, объясняющих причины развития эндометриоза в зависимости от вызывающих

его развитие факторов: ретроградная менструация [9], метастазирование эндометриальных частиц лимфогенным и гематогенным путем с их последующей имплантацией [10], эмбриональная [5], дизонтогенетическая [11], метастатическая [12], аутоиммунная [13], гормональная [14, 15], генетическая [16].

Поиск новых биомаркеров эндометриоза может не только помочь в диагностике, в выяснении причин развития заболевания, определении различной степени тяжести его течения, но и в перспективе оказаться полезными в разработке новых методов и схем лечения.

Большое число исследований было посвящено выявлению сывороточных биомаркеров эндометриоза, включая лептин, ряд хемоаттрактантов, таких как MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1), RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации) и MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), которые не могут использоваться в качестве диагностических предикторов вследствие низкой чувствительности и/или специфичности, небольшого размера изучаемой выборки или неадекватного подтверждения точности полученных результатов [17].

В настоящее время нет единого мнения относительно воспалительных факторов в качестве биомаркеров эндометриоза. В одних исследованиях демонстрировались сопоставимые величины сывороточного уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) [18], интерлейкина-8 (ИЛ-8) [19], фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [20], и интерлейкина-1 (ИЛ-1) [18,21] у женщин с эндометриозом и без него. В других исследованиях отмечались повышенные показатели периферического уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) [21], интерлейкина-8 [22], фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [20] и интерферона-гамма (IFN γ) [21] у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой контроля.

А. Vodolazkaia и соавт. [13] провели многомерный анализ 28 биомаркеров у женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом и без (контрольная группа). В результате им удалось разработать две модели, каждая из которых включала 4 биомаркера: модель I (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), СА-125 и гликоделин) и модель II (аннексин V, СЭФР, СА-125 и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1), характеризующихся высокой чувствительностью

(81-90%) и специфичностью (63-81%) при эндометриозе, не подтверждаемому с помощью ультразвукового исследования [23].

Также группа китайских ученых во главе с Feng Liu провела кластерный анализ, который выявил группу эстрогенно-чувствительных белков с нарушенной регуляцией при аденомиозе, среди которых ANXA2 [24]. Сверхэкспрессия ANXA2 тесно коррелирует с маркерами эпителиального перехода в мезенхимальный и выраженностью дисменореи у пациентов с аденомиозом [25].

В другом исследовании [26] при сравнении экспрессии белка в эутопическом эндометрии в секреторную и пролиферативную фазы менструального цикла продемонстрировано, что у женщин с эндометриозом (в отличие от здоровых добровольцев) нарушена регуляция ряда белков – молекулярных шаперонов, белков теплового шока hsp90, аннексин A2, а также белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах (пероксиредоксин 2) и в формировании/разрушении ДНК (рибонуклеозид-дифосфатредуктаза, прохибитин и пролил 4-гидроксилаза).

A. Ametazurra и соавт. [27] выявили характерные изменения протеомного состава аспирата эндометриальной жидкости из полости матки у женщин с эндометриозом в постовуляторную секреторную фазу менструального цикла, а именно: повышение пропорционально степени эндометриоза концентрации моэзина, β -актина, β -тубулина, F-актина, WD белка, белка теплового шока β 1 и септина-11, а также изоформ сигнала трансдукции (белок 14–3-3).

В аналогичном исследовании [28] в перитонеальной жидкости бесплодных и фертильных женщин с эндометриозом в качестве биомаркеров эндометриоза были предложены следующие белки: α 1-антитрипсин, две изоформы серотрансферрина, C3 компонент комплемента, P-компонент амилоида и кластерин. Большинство из этих молекул участвует в развитии иммунного ответа, что подтверждает гипотезу иммунного фактора бесплодия при эндометриозе.

В мире активно исследуется роль цитокератина-19 в патогенезе эндометриоза. Так, N. Tokushige и соавт. [29], обследовавшие 11 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоз и 6 здоровых женщин контрольной группы, обнаружили, что только в образцах мочи больных эндометриозом уровень цитокератина-19 значительно повышен, неза-

висимо от стадии заболевания и фазы менструального цикла. J. Bartek и соавт. [30] не обнаружили различий в уровне цитокератина-19 в эндометрии у женщин с эндометриозом и без. Цитокератин-19 не выявлен также в менструальной и перитонеальной жидкостях [31]. Неясно, почему и как цитокератин-19 выводится с мочой при эндометриозе. Необходимы дальнейшие исследования для изучения его патофизиологии.

Генетическая предрасположенность указывает на существование наследуемых генетических факторов, участвующих в развитии заболевания. Результаты ряда генетических исследований (Genome-wide association study, GWAS), включавших преимущественно популяцию белых американцев и австралийцев, показали, что единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах WNT4, VEZT, ID4, NFE2L3, CDKN2BAS1, GREB1, IL1A, ETAA1, FN1, RND3 ассоциированы с повышенным риском развития эндометриоза [32].

Интересно, что аналогичное исследование, проведенное на китайской популяции, выявило ассоциативную связь между эндометриозом и SNP в тех же генах (WNT4, CDKN2BAS1), но в других областях [33]. Независимый анализ определенных SNP в итальянской популяции подтвердил вовлеченность генов WNT4, CDKN2BAS и FN1 в развитие наследственных форм эндометриоза. В греческой популяции исследовали, связаны ли однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) rs7521902, rs10859871 и rs11031006, сопоставляемые с генетическими локусами WNT4, VEZT и FSHB соответственно, с риском развития эндометриоза в греческой популяции. Достоверная ассоциация была выявлена только с генотипом AC rs7521902 (WNT4) у пациентов с III и IV стадиями заболевания. Доказательства ассоциации с эндометриозом были также найдены для генотипа AC rs10859871 VEZT. Примечательно, что между пациентками с эндометриозом и контрольной группой была обнаружена достоверная разница в распределении генотипа AG и минорного аллеля A SNP FSHB rs11031006. Также обнаружили генетическую связь между rs11031006 (FSHB) SNP и эндометриозом. Гены WNT4 и VEZT представляют собой наиболее последовательно ассоциированные гены с эндометриозом. В этом исследовании ассоциация rs7521902 (WNT4) и rs10859871 (VEZT) была

подтверждена у женщин с эндометриозом на генотипическом, но не аллельном уровне [34]. Эти данные указывают на то, что существует ряд «критических» для формирования предрасположенности к эндометриозу генов.

Греческие исследователи также ставили цель оценить наличие генетических особенностей, ассоциированных с риском развития эндометриоза по данным GWAS, у членов семьи (3 поколения), в которой 7 женщин имели верифицированный эндометриоз. В исследование были включены точечные мутации (SNP) в четырех генах, для которых «ассоциативная связь» с риском эндометриоза была показана ранее: WNT4, VEZT, FSHB и IL-16. Ни в одном случае не удалось проследить связь между генетическим фактором и клинической картиной [35].

Таким образом, исследование роли наследственных факторов в развитии эндометриоза пока находится на уровне описания ассоциативных связей.

Большое значение с целью диагностики эндометриоза имеет изучение особенностей экспрессии регуляторных микроРНК в эутопическом эндометрии. Изменение активности (уровня экспрессии) этих молекул могут играть как первичную (этиологическую), так и вторичную (адаптационную) роль [36].

Группой Moustafa S. с соавт. [37] проведено проспективное исследование, оценивающее у 100 пациенток использование микроРНК-панели в качестве неинвазивного диагностического теста для выявления эндометриоза. Пациентки с эндометриозом имели значительно более высокие уровни экспрессии четырех сывороточных микроРНК: miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p и miR-451a. Значительно более низкие уровни продемонстрировали: miR-3613-5p и let-7b.

Другое исследование было направлено на изучение аберрантных экзосомальных профилей микроРНК с использованием микрочипов микроРНК. Всего 24 микроРНК показали дифференциальные уровни обогащения с $P < 0,05$ и $|\log_2$ -кратным изменением > 1 по микрочипам микроРНК. Результаты продемонстрировали, что только 2 экзосомные микроРНК (miR-22-3p и miR-320a) из шести были значительно увеличены в сыворотке пациентов с эндометриозом [4].

Shariati F и соавт. [38] проанализировали экспрессию мРНК гена стебля REX-1 и пересмотрели три других гена стебля SOX-2, NANOG, OCT-4 у женщин с эндометриозом по сравне-

нию с эндометрием здоровых женщин. Уровни транскрипции мРНК OCT-4, NANOG и SOX-2 были значительно повышены в эктопических поражениях по сравнению с эутопическим эндометрием и контрольной группой ($p=0,041$, $p=0,035$, $p=0,048$), хотя увеличение мРНК REX-1 не было значимо между эндометриозом и контрольной группой. Кроме того, были различия в уровне экспрессии этих генов в нормальном эндометрии во время менструальных циклов ($p=0,031$, $p=0,047$, $p=0,031$).

A. Alar с соавт. [39] провели исследование, оценивающее роль у пациентов гена EXTL3 (exostosin-like 3) при эндометриозе. Они обнаружили, что он экспрессируется в ткани эндометрия и в очагах эндометриоза. Также обнаружили повышенное содержание антител к EXTL3 в сыворотке крови у пациентов с эндометриозом. EXTL3 выполняет ключевую роль в синтезе гепарансульфата (HS). Данные указывают на то, что нарушение метаболизма HS может быть связано с эндометриозом.

Заключение

Многофакторность патогенеза эндометриоза и многочисленность теорий развития свидетельствуют об отсутствии истинного представления об этом заболевании. До настоящего времени окончательно не выяснено, почему часть отторгнутых клеток эндометрия сохраняет не только жизнеспособность, активность, но и способность к проникающему инфильтративному росту в окружающие ткани и дальнейшему развитию. Недостаточно глубокие познания морфологической сущности заболевания нередко приводят к неправильной интерпретации клинических проявлений, к затруднению своевременной диагностики и неадекватным методам терапии.

Современные ученые, как клиницисты, так и морфологи, связывают успехи в дальнейшем изучении эндометриоза с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярных аспектов патогенеза заболевания. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Выявление сущности процессов неоангиогенеза, стромообразования, апоптоза, пролиферации, инвазии, нарушения их регуляции и соотношения открывает принципиально новые возможности в разработке патогенетически обоснованной терапии эндометриоза. Молекулярно-биологические аспекты этой проблемы еще ждут своего освещения.

В связи с изменившейся в последнее десятилетие концепцией лечения эндометриоза, отказом от повторных хирургических вмешательств сделан акцент в пользу долговременной лекарственной терапии с благоприятным профилем переносимости. Сегодня прослеживается системный подход к заболеванию, в отличие от более раннего – быстрой и максимальной деструкции патологического очага. Это диктует необходимость разработки новых медикаментозных методов лечения в качестве дополнительных к классической гормонотерапии диеногестом.

Таким образом, только благодаря тесному сотрудничеству гинекологов, морфологов, генетиков, фармакологов и других специалистов будет возможно сделать какие-то шаги вперед в плане изучения патогенеза и молекулярных механизмов эндометриоза. Понимание этих процессов и выявление высокоинформативных биомаркеров необходимо для разработки неинвазивных методов диагностики, новых методов лечения и профилактики этого заболевания.

Литература:

- Marcellin L, Morin C, Santulli P, Marzouk P, Bourret A, Dousset B, Borghese B, Chapron C. History of Uterine Surgery Is Not Associated With an Increased Severity of Bladder Deep Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(7):1130-1137. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.817>
- Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. *Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы*. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017
- Дамиров М.М., Олейникова О.Н., Майорова О.В. *Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача*. Москва: БИНОМ, 2013.
- Zhang L, Li H, Yuan M, Li D, Sun C, Wang G. Serum Exosomal MicroRNAs as Potential Circulating Biomarkers for Endometriosis. *Dis Markers*. 2020;2020:2456340. <https://doi.org/10.1155/2020/2456340>
- Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамоидик В.И., Берлев И.В., Малек А.В. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):64-73. <https://doi.org/10.17816/JOWD67364-73>
- Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006;5(1):82-87. <https://dlib.eastview.com/browse/doc/9930112>
- Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты. *Медицинские новости*. 2009;(14):15-26.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2006.
- D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update*. 2002;8(1):84-8. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>
- Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wochenschr*. 1924;37:1205-1206.
- Hansen T, Wulgaris S, Siggelkow W, Köhl H, Kirkpatrick CJ. Massive Adenomyose bei einer Patientin mit Uterus septus completus [Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completus]. *Zentralbl Gynakol*. 2006;128(3):153-156. <https://doi.org/10.1055/s-2005-836818>
- Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96(1):21-34. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(00\)00405-X](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(00)00405-X)
- Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med*. 2003;9(5):223-228. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(03\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(03)00051-0)
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*. 2004;25(6):947-970. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0030>
- Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions—old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;122(2):144-150. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.04.017>
- Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, Tornvall P, Kuja-Halkola R. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):947-952. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>
- May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):651-674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq009>
- Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculescu L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;154(2):215-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.10.008>
- Daraï E, Detchev R, Hugol D, Quang NT. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1681-1685. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg321>
- Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, Barros H. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(4):227-231. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0080-4>
- Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(2):240-246. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.001>
- Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril*. 2008;90(4):994-999. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1355>
- Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Waelkens E, Kasran A, De Moor B, D'Hooghe TM. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2698-2711. <https://doi.org/10.1093/humrep/des234>
- Feng L, Lixue L, Zheng J. Expression of annexin A2 in adenomyosis and dysmenorrhea. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;300(3):711-716. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05205-w>
- Schloer S, Pajonczyk D, Rescher U. Annexins in Translational Research: Hidden Treasures to Be Found. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 15;19(6):1781. <https://doi.org/10.3390/ijms19061781>
- Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Gazvani R, Lea RG, Miller I, Simpson WG, Cash P. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics*. 2007;7(1):130-142. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600469>
- Ametazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simón L, Martínez A, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(4):954-965. <https://doi.org/10.1093/humrep/den450>
- Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Ragni N, Grudzinskas JG. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis. *J Reprod Med*. 2009;54(1):32-40.
- Tokushige N, Markham R, Crossett B, Ahn SB, Nelaturi VL, Khan A,

- Fraser IS. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(1):46-49. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.016>
30. Bártek J, Bárteková J, Taylor-Papadimitriou J, Rejthar A, Kovarik J, Lukás Z, Vojtěšek B. Differential expression of keratin 19 in normal human epithelial tissues revealed by monospecific monoclonal antibodies. *Histochem J*. 1986;18(10):565-575. <https://doi.org/10.1007/BF01675198>
 31. Van der Linden PJ, Dunselman GA, de Goeij AF, van der Linden EP, Evers JL, Ramaekers FC. Epithelial cells in peritoneal fluid-of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):566-570. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90283-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90283-x)
 32. Zondervan KT, Rahmiloglu N, Morris AP, Nyholt DR, Montgomery GW, Becker CM, Missmer SA. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med*. 2016;34(4):242-254. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585408>
 33. Li Y, Hao N, Wang YX, Kang S. Association of Endometriosis-Associated Genetic Polymorphisms From Genome-Wide Association Studies With Ovarian Endometriosis in a Chinese Population. *Reprod Sci*. 2017;24(1):109-113. <https://doi.org/10.1177/1933719116650753>
 34. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Rahmiloglu N, Koumantakis G, Kalogiannidis I, Prapas I, Zondervan K, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):5881-5886. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7398>
 35. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Arici A, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. Genetic association study in a three-generation family with seven members with endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):6077-6080. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7337>
 36. Nothnick WB. MicroRNAs and Endometriosis: Distinguishing Drivers from Passengers in Disease Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2017;35(2):173-180. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599089>
 37. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):557.e1-557.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050>
 38. Shariati F, Favaedi R, Ramazanalil F, Ghoraeian P, Afsharian P, Aflatoonian B, Aflatoonian R, Shahhoseini M. Increased expression of stemness genes REX-1, OCT-4, NANOG, and SOX-2 in women with ovarian endometriosis versus normal endometrium: A case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;16(12):ijrm.v16i12.3684. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v16i12.3684>
 39. Aints A, Mölder S, Salumets A. EXTL3-interacting endometriosis-specific serum factors induce colony formation of endometrial stromal cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):12562. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48840-8>

References:

1. Marcellin L, Morin C, Santulli P, Marzouk P, Bourret A, Dousset B, Borghese B, Chapron C. History of Uterine Surgery Is Not Associated With an Increased Severity of Bladder Deep Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(7):1130-1137. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.817>
2. Jarmolinskaja MI, Ajlamazjan JeK. *Genital'nyj jendometrioz. Razlichnye grani problemy*. Saint Petersburg : Jeko-Vektor; 2017. (In Russ.).
3. Damirov MM, Oleynikova ON, Mayorova OV. *Genital'nyj endometrioz: vzglyad praktikuyushchego vracha*. Moscow: BINOM, 2013. (In Russ.).
4. Zhang L, Li H, Yuan M, Li D, Sun C, Wang G. Serum Exosomal MicroRNAs as Potential Circulating Biomarkers for Endometriosis. *Dis Markers*. 2020;2020:2456340. <https://doi.org/10.1155/2020/2456340>
5. Marzhevskay VV, Prisyazhnaya TS, Zhamoydik VI, Berlev IV, Malek AV. Molecular-genetic background of endometriosis: diagnostic potential of heritable and express. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2018;67(3):64-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67364-73>
6. Tikhomirov AL, Lubnin DM. Pathogenetic substantiation of gonadotrophin-releasing hormone agonists application in patients with associated gynecological pathology. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2006;5(1):82-87 (In Russ.). <https://dlib.eastview.com/browse/doc/9930112>
7. Peresada OA. Endometrioz: diagnosticheskie, klinicheskie, onkologicheskie i lechebnye aspekty. *Medicinskie novosti*. 2009;14:15-26. (In Russ.).
8. Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometrioz : rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: Meditsina, 2006. (In Russ.).
9. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update*. 2002;8(1):84-8. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>
10. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien Klin Wochenschr*. 1924;37:1205-1206.
11. Hansen T, Wulgaris S, Siggelkow W, Köhl H, Kirkpatrick CJ. Massive Adenomyose bei einer Patientin mit Uterus septus completus [Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completus]. *Zentralbl Gynakol*. 2006;128(3):153-156. <https://doi.org/10.1055/s-2005-836818>
12. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96(1):21-34. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00405-x](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00405-x)
13. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med*. 2003;9(5):223-228. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(03\)00051-0](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(03)00051-0)
14. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*. 2004;25(6):947-970. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0030>
15. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions--old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;122(2):144-150. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.04.017>
16. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, Tornvall P, Kuja-Halkola R. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):947-952. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.035>
17. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):651-674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq009>
18. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculescu L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;154(2):215-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.10.008>
19. Darai E, Detchev R, Hugol D, Quang NT. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1681-1685. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg321>
20. Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, Barros H. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(4):227-231. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0080-4>
21. Othman Eel-D, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(2):240-246. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.001>
22. Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril*. 2008;90(4):994-999. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1355>
23. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Waelkens E, Kasran A, De Moor B, D'Hooghe TM. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2698-2711. <https://doi.org/10.1093/humrep/des234>
24. Feng L, Lixue L, Zheng J. Expression of annexin A2 in adenomyosis and dysmenorrheal. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;300(3):711-716. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05205-w>
25. Schloer S, Pajonczyk D, Rescher U. Annexins in Translational Research: Hidden Treasures to Be Found. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 15;19(6):1781. <https://doi.org/10.3390/ijms19061781>
26. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Gazvani R, Lea RG, Miller I, Simpson WG, Cash P. An investigation

- of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics*. 2007;7(1):130-142. <https://doi.org/10.1002/pmic.200600469>
27. Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simón L, Martínez A, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(4):954-965. <https://doi.org/10.1093/humrep/den450>
 28. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Ragni N, Grudzinskas JG. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis. *J Reprod Med*. 2009;54(1):32-40.
 29. Tokushige N, Markham R, Crossett B, Ahn SB, Nelaturi VL, Khan A, Fraser IS. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(1):46-49. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.016>
 30. Bártek J, Bárteková J, Taylor-Papadimitriou J, Rejthar A, Kovarik J, Lukás Z, Vojtěšek B. Differential expression of keratin 19 in normal human epithelial tissues revealed by monospecific monoclonal antibodies. *Histochem J*. 1986;18(10):565-575. <https://doi.org/10.1007/BF01675198>
 31. Van der Linden PJ, Dunselman GA, de Goeij AF, van der Linden EP, Evers JL, Ramaekers FC. Epithelial cells in peritoneal fluid--of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):566-570. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90283-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90283-x)
 32. Zondervan KT, Rahmiloglu N, Morris AP, Nyholt DR, Montgomery GW, Becker CM, Missmer SA. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med*. 2016;34(4):242-254. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585408>
 33. Li Y, Hao N, Wang YX, Kang S. Association of Endometriosis-Associated Genetic Polymorphisms From Genome-Wide Association Studies With Ovarian Endometriosis in a Chinese Population. *Reprod Sci*. 2017;24(1):109-113. <https://doi.org/10.1177/1933719116650753>
 34. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Rahmiloglu N, Koumantakis G, Kalogiannidis I, Prapas I, Zondervan K, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):5881-5886. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7398>
 35. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Arici A, Spandidos DA, Matalliotakis I, Goulielmos GN. Genetic association study in a three-generation family with seven members with endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):6077-6080. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7337>
 36. Nothnick WB. MicroRNAs and Endometriosis: Distinguishing Drivers from Passengers in Disease Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2017;35(2):173-180. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599089>
 37. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):557.e1-557.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050>
 38. Shariati F, Favaedi R, Ramazanalil F, Ghoraiean P, Afsharian P, Aflatoonian B, Aflatoonian R, Shahhoseini M. Increased expression of stemness genes REX-1, OCT-4, NANOG, and SOX-2 in women with ovarian endometriosis versus normal endometrium: A case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;16(12):ijrm.v16i12.3684. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v16i12.3684>
 39. Aints A, Mölder S, Salumets A. EXT3-interacting endometriosis-specific serum factors induce colony formation of endometrial stromal cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):12562. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48840-8>

Сведения об авторах

Кира Евгений Федорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).
Вклад в статью: идеология и дизайн исследования, редактирование публикации.
ORCID: 0000-0002-1376-7361

Политова Алла Константиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья, врач акушер-гинеколог высшей категории, врач-онколог ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).
Вклад в статью: написание публикации.
ORCID: 0000-0002-5924-2616

Вершинина Юлия Александровна, врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).
Вклад в статью: поиск и анализ литературных источников.
ORCID: 0000-0003-1941-8450

Александрова Анастасия Дмитриевна, врач акушер-гинеколог ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).
Вклад в статью: поиск и анализ литературных источников.
ORCID: 0000-0002-2493-863X

Статья поступила: 30.04.2021г.
Принята в печать: 29.05.2021г.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Evgeniy F. Kira, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the review; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-1376-7361

Prof. Alla K. Politova, MD, DSc, Professor, Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Obstetrician-Gynecologist and Oncologist, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).
Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5924-2616

Dr. Yulia A. Vershinina, MD, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).
Contribution: performed literature search and analysis.
ORCID: 0000-0003-1941-8450

Dr. Anastasia D. Alexandrova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Pirogov National Medical and Surgical Center (70, Nizhnaya Pervomayskaya Street, Moscow, 105203, Russian Federation).
Contribution: performed literature search and analysis.
ORCID: 0000-0002-2493-863X

Received: 30.04.2021
Accepted: 29.05.2021
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.