

Руководство для врачей

# МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Под редакцией  
профессора М.И. Ярмолинской



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	7
Предисловие . . . . .	9
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	10
Введение . . . . .	13
<b>Глава 1. Роль эстрогенов в патогенезе эндометриоза — особенности синтеза и ферментативных реакций . . . . .</b>	<b>15</b>
1.1. Особенности биосинтеза эстрогенов при эндометриозе . . . . .	16
1.2. Простагландин E <sub>2</sub> и биосинтез эстрогенов при эндометриозе . . . . .	18
Молекулярная связь между воспалением и синтезом эстрогенов . . . . .	19
1.3. Факторы транскрипции, регулирующие биосинтез эстрадиола при эндометриозе . . . . .	20
1.4. Метаболизм эстрогена и резистентность к прогестерону при эндометриозе . . . . .	21
1.5. Эпигенетические изменения генов стероидогенеза в эктопическом эндометрии . . . . .	22
1.6. Апоптоз и эстрогены при эндометриозе . . . . .	24
<b>Глава 2. Современные возможности гормонотерапии генитального эндометриоза . . . . .</b>	<b>31</b>
2.1. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и применение add-back-терапии . . . . .	32
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона . . . . .	32
Add-back-терапия на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона . . . . .	36
Болевой синдром, ассоциированный с эндометриозом, и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона . . . . .	39
Эндометриоз-ассоциированное бесплодие и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона . . . . .	40
2.2. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона . . . . .	48
2.3. Антигонадотропины . . . . .	55
2.4. Андроген с антипрогестагенным и антиэстрогенным действием . . . . .	58
2.5. Ингибиторы ароматазы . . . . .	63
Определение активности ароматазы в очагах эндометриоза . . . . .	65
Определение эффективности ингибиторов ароматазы в лечении экспериментально моделированного эндометриоза у животных . . . . .	66

Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении эндометриоза . . . . .	69
Побочные эффекты лечения . . . . .	72
2.6. Прогестагены . . . . .	77
Диеногест . . . . .	80
Дидрогестерон . . . . .	89
Медроксипрогестерон . . . . .	92
Норэтистерона ацетат . . . . .	93
Линэстренол . . . . .	93
2.7. Гормональные контрацептивы . . . . .	100
2.8. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов . . . . .	115
Основные селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, доступные в настоящее время . . . . .	116
Механизм действия селективных модуляторов прогестероновых рецепторов . . . . .	116
Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов в лечении эндометриоза . . . . .	117
Клинические исследования . . . . .	118
2.9. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов . . . . .	126
<b>Глава 3. Влияние медикаментозной терапии, применяемой для лечения наружного генитального эндометриоза, на костную ткань . . . . .</b>	<b>130</b>
3.1. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов и минеральная плотность кости . . . . .	130
3.2. Роль кальция и витамина D . . . . .	131
3.3. Лечение остеопороза . . . . .	134
3.4. Влияние ингибиторов ароматазы на костную ткань . . . . .	137
3.5. Влияние диеногеста на костную ткань . . . . .	139
<b>Глава 4. Значение простагландинов в патогенезе генитального эндометриоза и возможности применения нестероидных противовоспалительных средств . . . . .</b>	<b>145</b>
4.1. Простагландины и циклооксигеназы . . . . .	145
4.2. Нестероидные противовоспалительные средства в терапии генитального эндометриоза . . . . .	148
<b>Глава 5. Антимюллеров гормон и эндометриоз . . . . .</b>	<b>156</b>
5.1. Значение антимюллерова гормона в репродукции . . . . .	156
5.2. Значение уровня антимюллерова гормона у больных эндометриозом . . . . .	158
<b>Глава 6. Новые направления таргетной терапии заболевания . . . . .</b>	<b>166</b>
6.1. Киспептин и эндометриоз — есть ли связь? . . . . .	166
6.2. Гормон шишковидной железы — мелатонин . . . . .	173
Метаболизм мелатонина . . . . .	173

Рецепторы мелатонина . . . . .	175
Биологические эффекты мелатонина . . . . .	176
Роль мелатонина в патогенезе наружного генитального эндометриоза . . . . .	178
Определение метаболита мелатонина в суточной моче . . . . .	179
Экспериментальная модель эндометриоза . . . . .	180
Применение мелатонина в терапии болевого синдрома у больных наружным генитальным эндометриозом . . . . .	182
6.3. Пролактин и агонисты дофаминовых рецепторов . . . . .	191
6.4. Факторы роста в патогенезе генитального эндометриоза . . . . .	202
Трансформирующий фактор роста бета . . . . .	203
Васкулоэндотелиальный фактор роста . . . . .	205
Инсулиноподобный фактор роста . . . . .	206
Эпидермальный фактор роста . . . . .	208
Фактор роста нервов . . . . .	209
Фактор роста фибробластов . . . . .	210
Тромбоцитарный фактор роста . . . . .	211
6.5. Возможности применения метформина у больных наружным генитальным эндометриозом . . . . .	217
Активация аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы . . . . .	218
Ингибирование сигнального пути mTOR . . . . .	219
Инсулин и инсулиноподобные факторы роста . . . . .	219
6.6. Витамин D . . . . .	228
Современные представления о витамине D . . . . .	228
Этапы синтеза витамина D . . . . .	230
Роль витамина D в регуляции репродуктивной функции . . . . .	231
Данные о роли витамина D в патогенезе наружного генитального эндометриоза . . . . .	232
Экспериментальные модели эндометриоза с применением витамина D (колекальциферола) в качестве монотерапии . . . . .	235
Собственный опыт применения колекальциферола на модели экспериментально индуцированного эндометриоза у крыс . . . . .	237
Эффективность применения колекальциферола в клинической практике . . . . .	237
6.7. Окситоцин и ингибиторы окситоциновых рецепторов . . . . .	244
Историческая справка . . . . .	244
Современные представления о структуре и функции окситоцина . . . . .	245

Патофизиологические аспекты влияния окситоцина на эндометриоз . . . . .	247
Биполярное расстройство . . . . .	249
Связь между эндометриозом и биполярным расстройством . . . . .	250
Экспериментальная модель эндометриоза . . . . .	253
<b>Глава 7. Значение иммунной системы в патогенезе наружного генитального эндометриоза и возможности иммуномодулирующей терапии . . . . .</b>	<b>261</b>
7.1. Роль НК-клеток и интерферонов в патогенезе наружного генитального эндометриоза НК-клетки . . . . .	262
Интерфероны . . . . .	264
7.2. Интерлейкины . . . . .	269
Интерлейкин-8 . . . . .	273
Интерлейкин-17 . . . . .	276
7.3. Хемокины . . . . .	280
7.4. Матриксные металлопротеиназы . . . . .	287
7.5. Возможности иммуномодулирующей терапии наружного генитального эндометриоза . . . . .	290
<b>Глава 8. Эндометриоз у подростков . . . . .</b>	<b>298</b>
8.1. Представление и характеристика заболевания у подростков . . . . .	300
8.2. Анамнез и физикальное исследование . . . . .	303
Визуальное исследование и маркеры неинвазивной диагностики . . . . .	304
Интраоперационная диагностика и значение лапароскопии . . . . .	305
Эмпирическая терапия . . . . .	309
<b>Глава 9. Особенности назначения менопаузальной гормональной терапии у больных эндометриозом . . . . .</b>	<b>327</b>
<b>Глава 10. Перспективные разработки . . . . .</b>	<b>350</b>
10.1. Новые направления терапии генитального эндометриоза . . . . .	350
Антиангиогенная терапия . . . . .	350
Статины . . . . .	353
Перспективы иммуномодулирующей терапии . . . . .	356
Перспективы применения фитопрепаратов . . . . .	359
10.2. Роль сурвивина в патогенезе наружного генитального эндометриоза, современные возможности применения . . . . .	367
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>377</b>

## **РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА — ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ**

---

---

Эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, ассоциированным с хроническим воспалительным процессом [1–4].

Эстрадиол ( $E_2$ ) — эстроген с выраженной биологической активностью, служит мощным митогеном в процессах ускорения клеточной пролиферации и ингибирования апоптоза, способствует как развитию эндометриоза, так и его прогрессированию [5]. В эндометриозной ткани изменены естественные механизмы клеточной гибели (апоптоза и фагоцитоза), связанные с экспрессией матриксных металлопротеиназ (MMPs), CD36 и увеличением синтеза растворимой формы молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), а также выявлено повышение ангиогенной активности, избыточного синтеза эстрогенов и резистентность к прогестерону [6].

Эстрогены стимулируют ангиогенез и индуцируют синтез медиаторов воспаления, таких как интерлейкины (IL), простагландины, различные факторы роста и MMPs [4, 7]. Известно, что простагландины и цитокины сопутствуют воспалению и ассоциированы с развитием хронической тазовой боли и бесплодием. Принято считать, что эстроген-индуцированное воспаление является центральным процессом, формирующим развитие и прогрессирование заболевания. Таким образом, при эндометриозе формируется порочный круг, при котором воспалительная реакция усиливает синтез эстрогенов, а они, в свою очередь, увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов. На клеточном уровне это проявляется повышенной экспрессией ключевых генов стероидогенеза, избыточной экспрессией циклооксигеназы (ЦОГ) и непрерывной локальной продукцией эстрадиола и простагландина  $E_2$  ( $PGE_2$ ) [8].

Соотношение стромального и эпителиального компонентов в очагах эндометриоза может быть различным, но в большинстве случаев преобладает стромальный. Эндометриоидные стромальные клетки обладают способностью синтезировать все необходимые для стероидогенеза белки и ферменты — острый стероидогенный регуляторный белок (StAR), ароматазу и другие ферменты, необходимые для образования прогестерона и эстрадиола [5]. Кроме того, эндометриоидные стромальные клетки обладают способностью продуцировать в высоких концентрациях TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha — фактор некроза опухоли альфа), моноцитарный хемоаттрактантный белок (monocyte chemoattractant protein, MCP) и интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6 [9].

Изучение локального стероидогенеза и синтеза цитокинов в эндометриоидной ткани выполнялось в основном в стромальных клетках, которые количественно преобладают в очагах поражения [3]. Возможно, это связано и с тем, что выделение эпителиальных клеток в первичной культуре эндометриоидной гетеротопии для экспериментальных работ представляет собой технически более сложный процесс [10]. В аутопической ткани эндометрия процессы репликации происходят под влиянием эстрогенов [11], при этом высокая скорость пролиферации может способствовать накоплению соматических мутаций [12–14]. В отличие от эпителиальной ткани, мезенхимальные клетки человека не обладают эпигенетически запрограммированной пролиферативной активностью и не склонны к накоплению мутаций.

В связи с преобладанием стромального компонента в гетеротопиях считается, что для эндометриоидной ткани характерна значительно меньшая пролиферативная активность по сравнению с аутопическим эндометрием [14]. Исключением является эндометриоз брюшины, где эндометриоидные поражения характеризуются выраженными пролиферативными изменениями [15]. Известно, что содержание эстрадиола в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) многократно превышает этот показатель в контрольной группе, что также подтверждает гормональную автономность эндометриоидных гетеротопий [2].

## 1.1. ОСОБЕННОСТИ БИОСИНТЕЗА ЭСТРОГЕНОВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

У женщин с эндометриозом синтез эстрогенов, помимо основных источников (яичников, надпочечников и периферических тканей), осуществляется и в эндометриоидных гетеротопиях. Эстрогены (эстрадиол E<sub>2</sub> и эстрон E<sub>1</sub>), секретируемые яичниками, выделяются в большом

количестве при каждой овуляции. Кроме того, ароматаза (P450arom), продуцируемая периферической жировой тканью, тканями кожи и другими органами, преобразует циркулирующий андростендион в эстрон, который достигает эндометриоидной ткани через систему кровообращения и впоследствии локально превращается в эстрадиол. Установлено, что эндометриоидные стромальные клетки экспрессируют полный набор генов стероидогенеза, что обуславливает локальный синтез эстрадиола в эндометриоидной гетеротопии [8, 16, 17].

В настоящее время известно, что значительную роль в патогенезе НГЭ играют изменения в биосинтезе эстрогенов. Принято считать, что синтез эстрогенов начинается с момента диффузии холестерина в митохондрию при помощи StAR. Значительное влияние на эти процессы оказывает семейство ферментов 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (17 $\beta$ HSD). Эти ферменты участвуют в синтезе биологически активных стероидных гормонов, включая тестостерон, эстрон и эстрадиол. Они являются катализаторами обратимого взаимопревращения E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub>. Образование 17 $\beta$ -эстрадиола является результатом тонкого баланса между синтезом и инактивацией эстрадиола ферментами, участвующими в данных стероид-превращающих реакциях. Принято считать, что фермент 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа типа 1 (17 $\beta$ HSD1) катализирует восстановление биологически неактивного E<sub>1</sub> до E<sub>2</sub>, являясь активатором синтеза эстрадиола. Ключевым изоферментом в инактивации эстрадиола является 17 $\beta$ HSD2, который преимущественно катализирует обратную реакцию — окисление E<sub>2</sub> до E<sub>1</sub>. Кроме того, 17 $\beta$ HSD2 способствует преобразованию 20 $\alpha$ -гидроксипрогестерона в активный прогестерон.

Так, в тека-клетках яичников превращение холестерина в андростендион происходит путем экспрессии регуляторного белка StAR, расщепление боковой цепи P450 (P450scs), 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу типа 2 (3 $\beta$ -HSD2) и 17-гидроксиллазу/17–20-лиазу (P450c17). Кроме того, StAR облегчает развитие первого этапа стероидогенеза — поступление холестерина в митохондрию, где холестерин под действием митохондриального фермента P450scs превращается в прегненолон, в затем в прогестерон под влиянием 3 $\beta$ -HSD2. Фермент P450c17 катализирует синтез прогестерона в андростендион, преобразующийся с помощью фермента 17 $\beta$ HSD1 в тестостерон, который, диффундируя в соседнюю гранулезную клетку, далее превращается с помощью фермента P450arom (P450 ароматаза) и 17 $\beta$ HSD1 в эстрон и эстрадиол [17].

Белок StAR способствует облегченному поступлению холестерина в митохондрии и превращению вещества-предшественника в E<sub>1</sub> с помощью фермента ароматазы [17, 18]. Кроме того, в одном из исследований

отмечено, что матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) *STAR* (ген, кодирующий StAR) и *CYP19A1* (ген, кодирующий ароматазу) представлены только в стромальном компоненте, но отсутствуют в эпителиальном компоненте эндометриоидных поражений [19].

В эндометриоидных гетеротопиях экспрессия фермента  $17\beta\text{HSD1}$  и его активность повышены по сравнению с таковыми в нормальном эндометрии пациенток без эндометриоза [20–22]. Увеличение синтеза  $\text{E}_2$  и нарушение его метаболизма в эндометриоидных клетках способствуют локальному накоплению эстрогенов [5]. Таким образом, фермент  $17\beta\text{HSD1}$  является одним из основных факторов локального дисбаланса в обмене эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях в сторону повышенного накопления эстрадиола. Ингибирование этого фермента может стать потенциальной стратегией лечения пациенток с эндометриозом, имеющих повышенную локальную активность фермента  $17\beta\text{HSD1}$  [21].

## 1.2. ПРОСТАГЛАНДИН $\text{E}_2$ И БИОСИНТЕЗ ЭСТРОГЕНОВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Установлено, что эндометриоидная стромальная клетка является одним из основных источников синтеза цитокинов и простагландинов [23]. Простагландин  $\text{E}_2$ , известный как мощный стимулятор стероидогенеза, играет важную роль в процессе биосинтеза эстрогенов в эндометриоидных тканях [17].  $\text{PGE}_2$  может индуцировать экспрессию всех генов, участвующих в стероидогенезе, необходимых для синтеза эстрогена *de novo* из холестерина [8], включая мРНК *STAR*, *CYP19A1* [24]. Было установлено, что стромальные клетки как эндометриоидных гетеротопий, так и эндометрия, экспрессируют четыре подтипа рецепторов  $\text{PGE}_2$  [25]. Простагландин  $\text{E}_2$  с помощью связывания и последующей активации рецепторов простагландина  $\text{EP}_2$  или  $\text{EP}_4$  стимулирует сигнальный путь протеинкиназы А (РКА) посредством повышения внутриклеточного уровня циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ) [26]. Данные вещества могут усиливать связывание стероидогенного фактора 1 (steroidogenic factor-1, SF-1) с промоторами генов стероидогенеза [18]. Связывание SF-1 и транскрипционного фактора CREB (белок, связывающий ответ циклического аденозин-3',5'-монофосфата) с промоторами генов стероидогенеза ассоциировано с индукцией уровней экспрессии и активности этих ферментов, что способствует биосинтезу эстрогенов в эндометриоидных стромальных клетках [17]. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) является ферментом, кото-

рый катализирует начальную стадию синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты [27]. ЦОГ-2, активированная в эндометриоидных стромальных клетках, способна дополнительно увеличивать продукцию  $PGE_2$  в стероид-превращающих ферментах эндометриоидных гетеротопий [23, 28]. Таким образом, экспрессия ЦОГ-2 коррелирует с экспрессией ферментов, участвующих в повышении уровня  $PGE_2$  и избыточным синтезом эстрогенов при эндометриозе. Многие исследователи продемонстрировали, что некоторые провоспалительные медиаторы, такие как ядерный фактор  $\kappa B$  (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa B$ ), IL- $1\beta$ , васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и индуцируемый гипоксией фактор  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ), способствуют синтезу ЦОГ-2 как в эндометриоидных, так и эндометриальных стромальных клетках [23, 28–30]. Кроме того, сам  $PGE_2$  и эстрадиол могут дополнительно увеличить экспрессию ЦОГ-2 в эндометриоидных стромальных клетках. Таким образом, существует положительная обратная связь между воспалением и синтезом эстрогенов при эндометриозе. Данный цикл способствует избыточной экспрессии ЦОГ-2, что в дальнейшем приводит к увеличенному синтезу  $PGE_2$  и повышенной экспрессии ключевых генов стероидогенеза, а значит, и непрерывной продукции эстрадиола в эндометриоидных гетеротопиях [31].

### **Молекулярная связь между воспалением и синтезом эстрогенов**

Как уже было отмечено, эндометриоз считается заболеванием, связанным с избыточной экспрессией большого количества воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины, факторы роста и хемокины, играющих важную роль в инициации, прогрессировании и поддержании заболевания [32, 33]. Модель ауторегуляторной петли, рассмотренная S. E. Vulun и соавт. в 2009 г. [24], демонстрирует молекулярную связь между воспалением и синтезом эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях. Согласно данной модели воспалительные вещества при эндометриозе могут индуцировать активность стероидогенных ферментов через  $PGE_2$ -зависимый путь, приводя к повышенной экспрессии как генов стероидогенеза, так и ЦОГ-2, а также к непрерывной локальной продукции эстрадиола и  $PGE_2$  в эндометриоидной ткани. Известно, что NF- $\kappa B$  является важным участником регуляции транскрипции, вовлеченным как в иммунный ответ, так и в формирование воспалительной реакции, процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [34–36]. Активация NF- $\kappa B$  в эндометриоидных клетках может дополнительно индуцировать синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов [37, 38], усилить

синтез ЦОГ-2 и повышать активность ароматазы [39, 40]. У женщин с эстрогензависимыми заболеваниями активация NF-κB играет важную роль в экспрессии генов стероидогенеза. Данное взаимодействие относят к «петле» положительной обратной связи, отражающей механизм увеличения локального биосинтеза эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях [24]. Активация воспалительного процесса способствует экспрессии генов стероидогенеза и, соответственно, повышению синтеза эстрогенов. Эстрадиол в свою очередь способствует прогрессированию воспалительных реакций посредством активации ЦОГ-2 и NF-κB, приводя в итоге к повышению содержания PGE<sub>2</sub> и E<sub>2</sub> при эндометриозе [41].

Кроме того, эндометриоз-ассоциированная воспалительная реакция провоцирует нарушения, связанные с ремоделированием окружающих тканей, фиброзом, образованием спаек и возникновением болевого синдрома. Медиаторы воспаления, стимулирующие ноцицепторы в пораженных тканях, способствуют развитию болевого синдрома при эндометриозе [7, 42].

### **1.3. ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ БИОСИНТЕЗ ЭСТРАДИОЛА ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**

Как уже отмечалось ранее, избыточный синтез эстрогена при эндометриозе связан с повышенной экспрессией SF-1 и активацией транскрипционного фактора CREB (белка, связывающего ответ цАМФ), которые играют роль в индукции избыточной экспрессии ферментов, необходимых для стероидогенеза [43].

Ядерный рецептор SF-1 отвечает за координированную активацию каскада генов стероидогенеза, а PGE<sub>2</sub> в эндометриоидных стромальных клетках человека посредством синтеза SF-1 влияет на стероидогенез [17]. В то же время отсутствие экспрессии фактора SF-1 в неизмененных клетках эутопического эндометрия является одной из основных причин невосприимчивости генов стероидогенеза к PGE<sub>2</sub> в них [24]. В ряде работ было показано, что PGE<sub>2</sub> регулирует стероидогенез в очагах эндометриоза путем изменения уровня цАМФ [25, 44]. PGE<sub>2</sub> повышает внутриклеточные уровни цАМФ, воздействуя на рецепторы EP<sub>2</sub> или EP<sub>4</sub>. Активация протеинкиназы A приводит к фосфорилированию CREB, что облегчает его связывание с CREB-чувствительным элементом в области промотора гена *STAR* [45], гена ароматазы или других генов стероидогенеза [17, 46, 47].

Кроме того, ингибиторы транскрипции STAR и ароматазы [такие как куриный овальный фактор транскрипции (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor, COUP-TF), фактор транскрипции опухоли 1 Вильмса и белок, связывающий ССААТ/энхансер  $\beta$ ], ответственны за «выключение» генов стероидогенеза в тканях [47]. Уровни экспрессии этих репрессоров намного выше в нормальной эндометрии, чем в эндометриоидной ткани, тогда как в отсутствие SF-1 транскрипционный комплекс, состоящий из репрессоров, связывает стероидогенные промоторы и подавляет их в клетках эндометрия [31].

Блокирование эритроидного фактора транскрипции GATA6 в эндометриоидных стромальных клетках показало, что данный фактор необходим для катализации процессов превращения прогестерона в андростендион под действием 17-альфа-гидроксилазы/17–20-лиазы (P450c17) (CYP17A1) [48]. Эритроидный фактор транскрипции — белок, кодируемый у человека геном *GATA1*, локализованным на X-хромосоме. *GATA-1* является членом семейства факторов транскрипции GATA и участвует в росте клеток и развитии онкологических заболеваний. Экспрессия GATA отдельно или с SF-1 необходима для превращения прегненолона в эстрогены, а одновременное присутствие в тканях как GATA, так и SF обеспечивает индукцию всех генов и кодируемых ими белков, которые превращают холестерин в эстрадиол [48]. Наличие обоих транскрипционных факторов необходимо для трансформации эндометриальных стромальных клеток в эндометриодоподобные клетки, которые могут продуцировать эстрадиол в больших количествах [49].

#### 1.4. МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОГЕСТЕРОНУ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Одним из наиболее важных ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, считается 17 $\beta$ HSD2. Известно, что эстрадиол может быть инактивирован путем превращения в эстрон как вследствие окислительной активности этого фермента, так и путем образования сульфатных или глюкориновых конъюгатов под действием эстрогенсульфотрансфераз и уридин-5-дифосфо(УДФ)-глюкуронозил-трансферазы, соответственно. В эндометрии здоровых женщин паракринный фактор RA (ретиноевая кислота) активирует экспрессию рецепторов ретиноида A или X, которые связываются с белком специфичности (Sp1 или Sp3), образуя комплекс регуляции транскрипции, модулирующий функцию 17 $\beta$ HSD2 [50, 51].

Прогестерон в секреторной фазе менструального цикла посредством прогестеронового рецептора В (PR-B) увеличивает образование ретиноевой кислоты (RA) в стромальных клетках эндометрия, повышая экспрессию мРНК  $17\beta\text{HSD2}$  в эпителиальных клетках, реализуя таким путем свой антиэстрогенный эффект [50].

Известно, что прогестерон обладает антиэстрогенным действием. Однако в эндометриоидной ткани прогестерон не способен индуцировать экспрессию  $17\beta\text{HSD2}$  из-за дефекта активности рецептора прогестерона (PR); возможно, это связано с гиперметилованием промотора изоформы В (PR-B) [51]. Следовательно, в эндометриоидных стромальных клетках с резистентностью к прогестерону не продуцируется ретиноевая кислота, что приводит к потере паракринной передачи сигналов, индуцирующей экспрессию  $17\beta\text{HSD2}$  в эпителиальных клетках, и, следовательно, к потере способности инактивировать эстрадиол [52]. В сочетании с избыточным синтезом эстрадиола из-за измененной активности ароматазы этот дефект способствует аномально высокой концентрации  $E_2$  [53]. В то же время нарушенная экспрессия PR приводит к так называемой прогестеронорезистентности в эндометриоидных гетеротопиях [53, 54]. Следовательно, экспрессия PR и вариация подтипов PR (соотношение между PR-A и PR-B) могут оказывать существенное влияние на паракринные факторы регуляции транскрипции (RA или Sp1/Sp3), моделирующие функцию фермента  $17\beta\text{HSD2}$ . Кроме снижения экспрессии прогестероновых рецепторов, при эндометриозе отмечено также снижение экспрессии фермента  $17\beta\text{HSD2}$  в эпителиальных клетках, которое приводит к накоплению эстрогена с высокой биоактивностью в очагах. Резистентность к прогестерону в этом случае будет потенцировать пролиферативный эффект эстрогенов в очагах поражения [53].

Таким образом, эндометриоз является уникальным состоянием, при котором избыточный синтез и нарушенная инактивация эстрадиола в сочетании с прогестеронорезистентностью поддерживают автономность и прогрессирование заболевания [55, 56].

### **1.5. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОВ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В ЭКТОПИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИИ**

Большое количество исследований показало, что статус метилирования промотора соответствующих генов определяет процесс синтеза и активности эстрогенов [8]. Эндометриоидные очаги избыточно экс-

прессируют весь набор генов стероидогенеза, включая *STAR*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* и  $17\beta$ HSD1 [5], что приводит к увеличению автономного локального синтеза  $E_2$ , который может поддерживать рост эндометриоидных очагов, независимых от уровня  $E_2$ , продуцируемого яичниками [8]. Как уже указывалось ранее, экспрессия генов, участвующих в стероидогенезе, в эндометриоидных тканях регулируется SF-1 [57]. В эндометрии здоровых женщин SF-1 практически отсутствует, но в эндометриоидной ткани уровень его экспрессии повышен более чем в 12 тыс. раз [58]. Экспрессия SF-1 в эндометрии в норме подавляется метилированием его промотора; однако при эндометриозе происходит деметилирование гена SF-1, что вызывает повышенную его экспрессию в тканях [58]. В свою очередь, активация *de novo* SF-1, способствуя высокому содержанию эстрогенов, регулирует экспрессию стероидогенных ферментов и играет ключевую роль в выживании ткани эндометрия в эктопических участках [3]. Как уже отмечалось, ароматаза является ключевым ферментом в синтезе эстрогенов с гораздо более высокой экспрессией *CYP19A1* мРНК как в эктопическом эндометрии больных эндометриозом, так и в эндометриоидных гетеротопиях [20, 59].

В ряде исследований было отмечено гиперметилирование *CYP19A1* в эндометриоидных тканях, что также может объяснять активность фермента [47, 59]. Эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) и  $\beta$  (ER- $\beta$ ) также являются факторами транскрипции, которые играют важную роль в ремоделировании эндометрия как у здоровых женщин, так и у больных эндометриозом [59]. ER- $\alpha$  кодируется соответствующим геном (ER- $\alpha$ ), и эстрогены реализуют свой эффект через этот тип рецепторов прежде всего в стромальных клетках эндометрия. Однако обнаружено, что в стромальных клетках эндометриоидных гетеротопий (по сравнению с эктопическим эндометрием здоровых женщин) преобладает повышенная экспрессия ER- $\beta$ , которая может быть объяснена aberrантным гипометилированием промотора ER- $\beta$  [60]. Установлено, что в стромальных клетках эндометриоидных гетеротопий экспрессия ER- $\beta$  в 140 раз выше по сравнению с эндометрием здоровых женщин [60]. Считается, что экспрессия ER- $\alpha$  также нарушает экспрессию PR в эндометриоидных стромальных клетках, что, в свою очередь, приводит к увеличению связывания ER- $\beta$  с промотором PR и опосредует подавление экспрессии PR [53]. ER- $\beta$  и GATA6 подавляют экспрессию ER- $\alpha$  и PR, а значит, снижают их активность [53].

Уровни экспрессии SF-1, *CYP19A1*, ER- $\alpha$ , ER- $\beta$  и PR значительно различаются в эндометриоидной ткани и в нормальном эндометрии. В результате измененной экспрессии ядерных рецепторов и генов,

вовлеченных в стероидогенез, передача сигналов гормонов и последующее их действие изменяются при эндометриозе. В совокупности эти aberrации приводят к увеличению эстрогензависимой пролиферации и резистентности к прогестерону [61], что является одним из ключевых звеньев в патогенезе заболевания.

Формирование и рост кровеносных сосудов являются необходимым условием для развития эндометриоза. Цитокины, такие как IL-17A, могут усиливать ангиогенез в брюшной полости, способствуя образованию и росту эндометриоидных поражений. Более того, активация ER- $\beta$  через некоторые сигнальные пути может стимулировать экспрессию аксональных направляющих молекул семейства трансмембранных белков SLIT/ROBO (клеточного сигнального пути, связанного с наведением аксонов и ангиогенезом). Таким образом, эстрогены и рецепторы к ним могут играть ключевую роль в усилении ангиогенеза при эндометриозе [62].

## 1.6. АПОПТОЗ И ЭСТРОГЕНЫ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Известно, что апоптоз значительно снижен в эндометриоидных стромальных и эпителиальных клетках по сравнению с эутопическими тканями эндометрия [63, 64]. Это может быть связано как с патологически высокими уровнями эстрадиола в тканях [3], так и со способностью ER- $\beta$  влиять на антиапоптотические эффекты эстрадиола в самих стромальных клетках эндометриоидных гетеротопий [7].

Таким образом, по сравнению с эндометрием здоровых женщин, эндометриоидные гетеротопии характеризуются повышенным биосинтезом эстрадиола наряду с его сниженной инактивацией, повышенной экспрессией стероидогенных ферментов, особенно высокой экспрессией StAR и ароматазы, но при этом низкой экспрессией 17 $\beta$ HSD2.

Для эндометриоидной стромальной клетки характерны нарушения в метилировании дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) всего генома, регуляции экспрессии генов и сигнальных путей. Большинство из этих нарушений происходят в стромальных клетках, обладающих некоторыми свойствами стволовых клеток и частичными характеристиками клеток гранулезы и иммунных клеток (такими как выработка эстрадиола, простагландинов и цитокинов). Эти клетки имеют происхождение, сходное с эутопическим эндометрием, и демонстрируют аномальную экспрессию ключевых факторов транскрипции, включая высокие уров-

ни GATA6, SF-1 и ER- $\beta$  и низкие уровни GATA2, ER- $\alpha$  и PR в стромальных клетках эутопического эндометрия и в эндометриоидных гетеротопиях.

Определено, что GATA2 и ER- $\alpha$  регулируют ключевые гены, необходимые для управляемой прогестероном дифференцировки стволовых клеток в эндометрии и в эндометриоидных очагах. Промоторы этих генов гиперметилированы и, следовательно, на уровне транскрипции не активны в клетках эндометриоидных гетеротопий, тогда как GATA6 гипометилирован и в эндометриоидных клетках присутствует в большом количестве. Эктопическая экспрессия GATA6 в нормальной стромальной клетке эндометрия эффективно трансформирует ее в эндометриоидную стромальную клетку, воспроизводит ключевые молекулярные дефекты, такие как повышенная экспрессия ароматазы и ER- $\beta$ , и индуцирует биосинтез эстрогена и устойчивость к прогестерону.

Таким образом, именно измененный синтез эстрогенов, высокие локальные уровни E<sub>2</sub> и его взаимодействие с рецепторами в очагах НГЭ, а также нарушение тонкого баланса между ферментами, участвующими в синтезе и инактивации E<sub>2</sub>, прогестерона, играют решающую роль в прогрессировании и развитии эндометриоза.

### Список литературы

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Москва : Российское общество акушеров-гинекологов, 2013. 65 с.
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2017. 615 с.
3. Bulun S.E. Endometriosis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 3, N 60. P. 268–279.
4. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Gomel V., Martin D.C. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory // *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 111, N 2. P. 327–340.
5. Bulun S., Yang S., Fang Z., Gurates B., Tamura M., Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 955, N 1. P. 75–85.
6. Herington J.L., Bruner-Tran K.L., Lucas J.A., Osteen K.G. Immune interactions in endometriosis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7, N 5. P. 611–626.
7. Monsivais D., Dyson M.T., Yin P., Coon J.S., Navarro A., Feng G. et al. ER $\beta$ - and prostaglandin E<sub>2</sub>-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis // *Mol. Endocrinol.* 2014. Vol. 28, N 8. P. 1304–1315.

8. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S. et al. Endometriosis // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40, N 4. P. 1048–1079.
9. Hornung D., Klingel K., Dohrn K., Kandolf R., Wallwiener D., Taylor R.N. Regulated on activation, normal T-cell expressed and -secreted mRNA expression in normal endometrium and endometriotic implants: assessment of autocrine/paracrine regulation by in situ hybridization // *Am. J. Pathol.* 2001. Vol. 158, N 6. P. 1949–1954.
10. Tseng J.F., Ryan I.P., Milam T.D., Murai J.T., Schriock E.D., Landers D.V. et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81, N 3. P. 1118–1122.
11. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer // *Endocr. Rev.* 2013. Vol. 34, N 1. P. 130–162.
12. Li X., Zhang Y., Zhao L., Wang L., Wu Z., Mei Q. et al. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes // *Hum. Mol. Genet.* 2014. Vol. 23, N 22. P. 6008–6021.
13. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A., Nazeran T.M., Noë M., Horlings H.M. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, N 19. P. 1835–1848.
14. Suda K., Nakaoka H., Yoshihara K., Ishiguro T., Tamura R., Mori Y. et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium // *Cell Reports.* 2018. Vol. 24, N 7. P. 1777–1789.
15. Davis A.C., Goldberg J.M. Extrapelvic endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2017. Vol. 35, N. 1. P. 98–101.
16. Huhtinen K., Desai R., Ståhle M., Salminen A., Handelsman D.J., Perheentupa A. et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 11. P. 4228–4235.
17. Attar E., Tokunaga H., Imir G., Yilmaz M.B., Redwine D., Putman M. et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, N 2. P. 623–631.
18. Hsu C.C., Lu C.W., Huang B.M., Wu M.H., Tsai S.J. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response element-binding protein and CCAAT/enhancer-binding protein mediate prostaglandin E2-induced steroidogenic acute regulatory protein expression in endometriotic stromal cells // *Am. J. Pathol.* 2008. Vol. 173, N 2. P. 433–441.
19. Sun H.S., Hsiao K.Y., Hsu C.C., Wu M.H., Tsai S.J. Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is medi-

- ated by the prostaglandin EP2 receptor // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144, N 9. P. 3934–3942.
20. Dassen H., Punyadeera C., Kamps R., Delvoux B., Van Langendonck A., Donnez J. et al. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22, N 12. P. 3148–3158.
  21. Colette S., Defrère S., Van Kerk O., Van Langendonck A., Dolmans M.M., Donnez J. et al. Differential expression of steroidogenic enzymes according to endometriosis type // *Fertil Steril*. 2013. Vol. 100, N 6. P. 1642–1649.
  22. Mori T., Ito F., Matsushima H., Takaoka O., Koshiha A., Tanaka Y. et al. Dienogest reduces HSD17beta1 expression and activity in endometriosis // *J. Endocrinol.* 2015. Vol. 225, N 2. P. 69–76.
  23. Ota H., Igarashi S., Sasaki M., Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16, N 3. P. 561–566.
  24. Bulun S.E., Utsunomiya H., Lin Z., Yin P., Cheng Y.H., Pavone M.E. et al. Steroidogenic factor-1 and endometriosis // *Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 300, N 1–2. P. 104–108.
  25. Sacco K., Portelli M., Pollacco J., Schembri-Wismayer P., Calleja-Agius J. The role of prostaglandin E2 in endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28, N 2. P. 134–138.
  26. Yang S., Fang Z., Suzuki T., Sasano H., Zhou J., Gurates B. et al. Regulation of aromatase P450 expression in endometriotic and endometrial stromal cells by CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs): Decreased C/EBPbeta in endometriosis is associated with overexpression of aromatase // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, N 5. P. 2336–2345.
  27. Gunnarsson C., Jansson A., Holmlund B., Ferraud L., Nordenskjöld B., Rutqvist L.E. et al. Expression of COX-2 and steroid converting enzymes in breast cancer // *Oncol. Rep.* 2006. Vol. 16, N 2. P. 219–224.
  28. Bartley J., Mechsner S., Beutler C., Halis G., Lange J., Ebert A.D. COX-2-expression in extragenital endometriosis lesions as a novel therapeutical approach? // *Zentralbl Gynakol.* 2003. Vol. 125, N 7–8. P. 252–255.
  29. Tamura M., Sebastian S., Yang S., Gurates B., Ferrer K., Sasano H. et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells. A paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappa B // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, N 29. P. 26208–26216.
  30. Wu M.H., Lin S.C., Hsiao K.Y., Tsai S.J. Hypoxia-inhibited dual-specificity phosphatase-2 expression in endometriotic cells regulates cyclooxygenase-2 expression // *J. Pathol.* 2011. Vol. 225, N 3. P. 390–400.
  31. Bulun S.E., Lin Z., Imir G., Amin S., Demura M., Yilmaz B. et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: From bench to treatment // *Pharmacol. Rev.* 2005. Vol. 57, N 3. P. 359–383.

32. Jiang L., Yan Y., Liu Z., Wang Y. Inflammation and endometriosis // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016. Vol. 21. P. 941–948.
33. Wu Y., Kajdacsy-Balla A., Strawn E., Basir Z., Halverson G., Jailwala P. et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147, N 1. P. 232–246.
34. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor-kappaB: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, N 15. P. 1066–1071.
35. Defrère S., González-Ramos R., Lousse J.C., Colette S., Donnez O., Donnez J. et al. Insights into iron and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis // *Histol. Histo-pathol.* 2011. Vol. 26, N 8. P. 1083–1092.
36. Guo S.W. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB): An unsuspected major culprit in the pathogenesis of endometriosis that is still at large? // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2007. Vol. 63, N 2. P. 71–97.
37. González-Ramos R., Defrère S., Devoto L. Nuclear factor-kappaB: A main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98, N 3. P. 520–528.
38. Maia Jr. H., Haddad C., Coelho G., Casoy J. Role of inflammation and aromatase expression in the eutopic endometrium and its relationship with the development of endometriosis // *Womens Health (Lond)*. 2012. Vol. 8, N 6. P. 647–658.
39. Konstantinopoulos P.A., Vandroos G.P., Karamouzis M.V., Gkermepesi M., Sotiropoulou-Bonikou G., Papavassiliou A.G. EGF-R is expressed and AP-1 and NF-kappaB are activated in stromal myofibroblasts surrounding colon adenocarcinomas paralleling expression of COX-2 and VEGF // *Cell Oncol.* 2007. Vol. 29, N 6. P. 477–482.
40. Van Uden P., Kenneth N.S., Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha by NF-kappaB // *Biochem. J.* 2008. Vol. 412, N 3. P. 477–484.
41. Bulun S.E., Monsavaïs D., Pavone M.E., Dyson M., Xue Q., Attar E. et al. Role of estrogen receptor- $\beta$  in endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2012. Vol. 30, N 1. P. 39–45.
42. Langoi D., Pavone M.E., Gurates B., Chai D., Fazleabas A., Bulun S.E. Aromatase inhibitor treatment limits progression of peritoneal endometriosis in baboons // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99, N 3. P. 656–662.
43. Sirianni R., Chimento A., De Luca A., Zolea F., Carpino A., Rago V. et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 down-regulates aromatase activity and decreases proliferation of Leydig tumor cells // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. P. 28905–28916.
44. Arosh J.A., Lee J., Starzinski-Powitz A., Banu S.K. Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 modulates DNA methylation and his-

- tone modification machinery proteins in human endometriotic cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 409. P. 51–58.
45. Akoum A., Kong J., Metz C., Beaumont M.C. Spontaneous and stimulated secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage migration inhibitory factor by peritoneal macrophages in women with and without endometriosis // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77, N 5. P. 989–994.
  46. Urata Y., Osuga Y., Akiyama I., Nagai M., Izumi G., Takamura M. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically up-regulate 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometrioma stromal cells // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 1583–1590.
  47. Gurates B., Cheng Y.H., Yin P., Imir G., Utsunomiya H., Attar E. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006. Vol. 248, N 1–2. P. 94–103.
  48. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D., Ercan C.M., Pavone M.E., Brooks D.C. et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis // *PLoS Genet.* 2014. Vol. 10, N 3. P. e1004158.
  49. Bernardi L.A., Dyson M.T., Tokunaga H., Sison C., Oral M., Robins J.C., Bulun S.E. The essential role of GATA6 in the activation of estrogen synthesis in endometriosis // *Reprod Sci.* 2019. Vol. 26, N 1. P. 60–69.
  50. Cheng Y.H., Yin P., Xue Q., Yilmaz B., Dawson M.I., Bulun S.E. Retinoic acid (RA) regulates 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometrium: interaction of RA receptors with specificity protein (SP) 1/SP3 for estradiol metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93, N 5. P. 1915–1923.
  51. Wu Y., Strawn E., Basir Z., Halverson G., Guo S.W. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis // *Epigenetics.* 2006. Vol. 1, N 2. P. 106–111.
  52. Cheng Y.H., Imir A., Fenkci V., Yilmaz M.B., Bulun S.E. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 196, N 4. P. 391.e1–391.e8.
  53. Bulun S.E., Cheng Y.H., Yin P., Imir G., Utsunomiya H., Attar E. et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol // *Mol. Cell Endocrinol.* 2006. Vol. 248, N 1. P. 94–103.
  54. Shen Z., Saloniemi T., Ronnblad A., Järvensivu P., Pakarinen P., Poutanen M. Sex steroid-dependent and -independent action of hydroxysteroid (17 $\beta$ ) Dehydrogenase 2: evidence from transgenic female mice // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150, N 11. P. 4941–4949.
  55. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D., Johns A., Carr B.R., Bulun S.E. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, N 8. P. 2897–2902.

56. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer // *Endocr. Rev.* 2013. Vol. 34, N 1. P. 130–162.
57. Ozisik G., Achermann J.C., Jameson J.L. The role of SF-1 in adrenal and reproductive function: Insight from naturally occurring mutations in humans // *Mol. Genet. Metab.* 2002. Vol. 76, N 2. P. 85–91.
58. Xue Q., Lin Z., Yin P., Milad M.P., Cheng Y.H., Confino E. et al. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, N 8. P. 3261–3267.
59. Izawa M. et al. Demethylation of a nonpromoter cytosine-phosphate-guanine island in the aromatase gene may cause the aberrant up-regulation in endometriotic tissues // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95, N 1. P. 33–39.
60. Xue Q., Lin Z., Cheng Y.-H., Huang C.-C., Marsh E., Yin P. et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis // *Biol. Reprod.* 2007. Vol. 77, N 4. P. 681–687.
61. Vasquez Y.M., Wu S.-P., Anderson M.L., Hawkins S.M., Creighton C.J., Ray M. et al. Endometrial expression of steroidogenic factor 1 promotes cystic glandular morphogenesis // *Mol. Endocrinol.* 2016. Vol. 30, N 5. P. 518–532.
62. Greaves E., Collins F., Esnal-Zufiaurre A., Giakoumelou S., Horne A.W., Saunders P.T.K. et al. Estrogen receptor (ER) agonists differentially regulate neuroangiogenesis in peritoneal endometriosis via the repellent factor SLIT3 // *Endocrinology.* 2014. Vol. 155, N 10. P. 4015–4026.
63. Dmowski W.P., Ding J., Shen J., Rana N., Fernandez B.B., Braun D.P. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16, N 9. P. 1802–1808.
64. Beliard A., Noel A., Foidart J.M. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82, N 1. P. 80–85.