

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Осиков М.В.^{1,2}, Курносенко И.В.^{1,3}, Бивалькевич В.А.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск;

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной перинатальный центр», Челябинск

Дисрегуляция эпителиально-мезенхимального перехода, лежащего в основе патогенеза эндометриоза, может быть инициирована гиперэстрогенией, инверсией экспрессии рецепторов к эстрогенам и резистентностью к прогестерону, что в свою очередь приводит к активации транскрипционных факторов – эффекторов эпителиально-мезенхимального перехода: SNAIL, ZEB, TWIST, FOXA, микроРНК, эпигенетических факторов и т.д. Активирующиеся при этом сигнальные пути (Wnt/ β -катенин, Hedgehog, PI3K/AKT и TGF- β) формируют мезенхимальный фенотип, позволяющий клеткам мигрировать и совершать инвазию, что характерно для эктопических эндометриозных клеток. Целью настоящего исследования стало изучение современного представления о роли эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе генитального эндометриоза на основании анализа научной литературы. Для изучения литературных данных проводили поиск публикаций о роли эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе эндометриоза в библиографической базе национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) PubMed, базах данных Scopus, Google Scholar, РИНЦ. Глубина поиска составила 8 лет, проведен анализ 173 источников. В анализ включили 40 публикаций с 2017 по 2025 год. Результаты исследования: в представленном обзоре литературы проведен анализ результатов изучения экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода при эндометриозе. Так, установлено, что для мезенхимальных клеток характерно уменьшение экспрессии E-кадгерина и β -катенина по сравнению с клетками, имеющими эпителиальный фенотип. Синтез белков клаудин-1 и клаудин-4 значительно снижается в клетках очагов наружного генитального эндометриоза относительно клеток эутопического эндометрия у здоровых женщин. Более высокие концентрации ZEB1, Twist, Snail-1 и Snail-2 характерны для эндометриозных клеток эктопических очагов, чем для эутопического эндометрия женщин без эндометриоза. Также наблюдается повышенная экспрессия N-кадгерина в эктопическом эндометрии относительно нормального эндометрия у здоровых женщин. Результаты исследований экспрессии виментина в эктопических очагах в представленной литературе неоднозначны.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, эпителиально-мезенхимальный переход, патогенез.

EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION AND ITS ROLE IN THE PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

Osikov M.V.^{1,2}, Kurnosenko I.V.^{1,3}, Kryukov V.A.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru;

²State Budgetary Healthcare Institution “Chelyabinsk Regional Clinical Hospital”, Chelyabinsk;

³State Budgetary Healthcare Institution “Regional Perinatal Center”, Chelyabinsk

Dysregulation of the epithelial-mesenchymal transition underlying the pathogenesis of endometriosis can be initiated by hyperestrogenism, inversion of estrogen receptor expression and progesterone resistance, which in turn leads to the activation of transcription factors - effectors of the epithelial-mesenchymal transition: SNAIL, ZEB, TWIST, FOXA, microRNA, epigenetic factors, etc. The signaling pathways activated in this case (Wnt/ β -catenin, Hedgehog, PI3K/AKT and TGF- β) form a mesenchymal phenotype that allows cells to migrate and invade, which is typical for ectopic endometrioid cells. The aim of this study was to examine the current understanding of the role of the epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of genital endometriosis based on an analysis of the scientific literature. To study the literature data, a search was conducted for publications on the role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of endometriosis in the bibliographic database of the US National Library of Medicine PubMed, Scopus, Google Scholar, and Russian

Science Citation Index (RSCI). The search depth was 8 years, and 173 sources were analyzed. The analysis included 40 publications from 2017 to 2025. Study results: the presented literature review analyzes the results of studying the expression of epithelial-mesenchymal transition markers in endometriosis. Thus, it was found that mesenchymal cells are characterized by a decrease in the expression of E-cadherin and β -catenin compared to cells with an epithelial phenotype. The synthesis of claudin-1 and claudin-4 proteins is significantly reduced in the cells of external genital endometriosis foci relative to the cells of the eutopic endometrium in healthy women. Higher concentrations of ZEB1, Twist, Snail-1 and Snail-2 are characteristic of endometrioid cells of ectopic foci than of eutopic endometrium of women without endometriosis. Also, increased expression of N-cadherin is observed in ectopic endometrium relative to normal endometrium in healthy women. The results of studies of vimentin expression in ectopic foci in the presented literature are ambiguous.

Keywords: genital endometriosis, epithelial-mesenchymal transition, pathogenesis.

Введение

Эндометриоз – хроническое рецидивирующее гормональнозависимое гинекологическое заболевание, характеризующееся распространением и развитием эктопических очагов эндометрия за пределами полости матки, которое встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, генитальным эндометриозом страдает 10% женщин репродуктивного возраста во всём мире [2]. По разным оценкам, распространённость в мире пациенток с эндометриозом варьирует от 190 млн до 256 млн человек [2]. Учитывая возможность бессимптомного течения заболевания у значительного количества пациенток, истинная распространённость заболевания может быть значительно выше. По официальным статистическим данным, с 1999 года за десятилетие распространённость эндометриоза в России увеличилась почти на 73%. В период с 2013 года по 2017 год показатель прироста заболеваемости генитальным эндометриозом в зависимости от региона Российской Федерации отличался в несколько раз. Так, в Северо-Западном федеральном округе прирост составил 84,42%, в Уральском – 28,6%, в Южном – 19,68%. Велико влияние эндометриоза на снижение фертильности и развитие бесплодия [2]. Так, среди пациенток, страдающих бесплодием, эндометриоз встречается у 40-50% женщин. 2/3 молодых женщин, предъявляющих жалобы на хроническую тазовую боль, имеют диагностические признаки эндометриоза [3]. Учитывая высокую частоту встречаемости эндометриоза со значительным угнетением фертильности у лиц раннего репродуктивного возраста, актуальным является более пристальное изучение причин и механизмов данного заболевания.

Существует большое количество классификаций эндометриоза, однако ни одна из них не является универсальной. По локализации различают генитальный и экстрагенитальный эндометриоз. Генитальный эндометриоз, в свою очередь, делится на внутренний (аденомиоз) и наружный (яичники, брюшина). Аденомиоз характеризуется наличием в миометрии эктопических очагов, которые представлены железистыми и стромальными клетками. Аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным. В зависимости от степени распространенности процесса различают 4 стадии аденомиоза (Адамян Л.В., 1992)

[1]. Начальные стадии наружного генитального эндометриоза и аденомиоза чаще всего протекают бессимптомно. Зачастую выраженность болевого синдрома при эндометриозе не коррелирует со стадией заболевания. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются бесплодие, хроническая тазовая боль, нарушение менструального цикла, диспареуния.

Существует множество теорий возникновения эндометриоза. Наиболее распространённой среди них является предложенная Джоном Сэмпсоном в 1921 г. теория ретроградной менструации, которая предполагает развитие эктопических эндометриоидных очагов в результате заброса отторгнувшегося эндометрия через маточные трубы в брюшную полость с последующей имплантацией. Однако заброс менструальной крови не объясняет развитие эктопических очагов за пределами брюшной полости [3]. Эктопические очаги содержат большое количество лимфатических сосудов, что лежит в основе теории гематогенного и лимфогенного распространения и объясняется миграцией клеток эктопического эндометрия через сосуды кровеносной и лимфатической системы. Данная теория получила подтверждение при обнаружении очагов в лимфатических узлах и забрюшинном пространстве [2].

В ходе изучения заболевания появились новые фундаментальные данные, которые нашли своё отражение в эмбриональной, гормональной и иммунологической теориях. Гормональная теория основана на том, что у женщин с эндометриозом за счёт хаотичной пиковой выработки ФСГ и ЛГ наступает состояние гиперэстрогении, что в свою очередь приводит к избыточной пролиферации клеток эндометрия и прогрессированию эндометриоза [3; 4]. Согласно иммунологической теории, дисрегуляция иммунного ответа способствует адгезии и имплантации потенциальных очагов, а избыточная выработка провоспалительных цитокинов стимулирует ангиогенез за счёт VEGF. Кроме того, VEGF активирует синтез ICAM-1 и VCAM-1, усиливающих адгезию эктопического эндометрия [2; 3; 5]. Теория целомической метаплазии заключается в том, что плюрипотентные клетки париетальной брюшины под воздействием определённых факторов трансформируются в клетки, подобные эндометрию [4]. В последнее время всё больше исследователей заявляют о дисрегуляции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) как о ключевом звене в патогенезе внутреннего и наружного форм эндометриоза [3-5].

Цель исследования: изучить современное представление о роли эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе генитального эндометриоза на основании анализа научной литературы.

Материалы и методы исследования. Для изучения литературных данных проводили поиск публикаций о роли ЭМП в патогенезе эндометриоза в библиографической базе

национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), базах данных Scopus (<https://www.elsevier.com/products/scopus>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru/schhp?hl=ru>), РИНЦ (https://elibrary.ru/project_risc.asp). В качестве поисковых выражений использовали комбинации ключевых слов (epithelial mesenchymal transition, pathway, molecular mechanisms, markers) в сочетании с нозологией (эндометриоз). Глубина поиска составила 8 лет, проведен анализ 173 источников. В анализ включили 40 публикаций с 2017 по 2025 год.

Результаты исследования и их обсуждение. ЭМП – это процесс, при котором эпителиальные клетки претерпевают структурные перестройки цитоскелета и утрачивают межклеточные контакты, приобретая способность к перемещению. Клетки с мезенхимальным фенотипом имеют высокий потенциал к миграции, инвазии и низкую восприимчивость к апоптозу [4; 6]. В зависимости от реализации биологических функций ЭМП подразделяют на три типа. К первому типу относится ЭМП, участвующий в эмбриогенезе при формировании внутренних органов, нервного гребня и сердечных клапанов. Второй тип подразумевает роль ЭМП при регенерации тканей в результате механического повреждения. Третий тип играет роль в канцерогенезе при метастазировании [5]. Активацию ЭМП осуществляют различные факторы: гипоксия, воспалительные факторы, гиперэстрогения и микроокружение патологического процесса. В регуляции прогрессирования ЭМП участвуют различные транскрипционные факторы: SNAIL, ZEB, TWIST, микроРНК, эпигенетические факторы [4; 5]. ZEB1 является транскрипционным фактором с доменами по типу «цинковые пальцы», блокирующим функциональную активность E-кадгерина. SNAIL и SLUG, являясь посредниками для ZEB1, угнетают транскрипцию E-кадгерина. Клетки с эпителиальным фенотипом характеризуются наличием E-кадгерина, муцина-1, десмоплакина, окклюдина и клаудина. Мезенхимальные клетки содержат N-кадгерин, виментин, фибронектин, гладкомышечный нектин [6; 7]. За последние несколько лет было опубликовано множество публикаций, подтверждающих роль ЭМП в патогенезе эндометриоза.

Факторы, инициирующие эпителиально-мезенхимальный переход при эндометриозе

В инициации эпителиально-мезенхимального перехода при эндометриозе преимущественно играют роль следующие факторы: воспаление, гипоксия и высокий уровень эстрогенов [8; 9]. Гипоксия и воспаление являются наиболее изученными пусковыми факторами ЭМП [9-11]. В условиях гипоксии клетки эндометрия реагируют усилением экспрессии факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), в частности HIF1. В отличие от постоянно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β , экспрессия и активность субъединицы HIF-

1 α регулируются клеточной концентрацией O₂. Именно HIF-1 α при гипоксии запускает процесс эпителиально-мезенхимального перехода опосредованно через Wnt/ β -катенин сигнальный путь [9]. При воспалении происходит выброс цитокинов, индуцирующих ЭМП, среди которых наибольшую активность в отношении инициации ЭМП имеют трансформирующий фактор роста – 1 β и фактор роста фибробластов – 2 [9; 10].

Гиперэстрогения является одним из важнейших провоцирующих факторов ЭМП при эндометриозе. По сравнению с нормальным эндометрием, эндометриоидные очаги характеризуются повышенным синтезом эстрадиола и низким уровнем его инактивации. Эндометриоидные клетки эктопических очагов, в отличие от эутопических, преимущественно имеют функциональные отличия, которые, вероятно, обусловлены инверсией экспрессии рецепторов к эстрогенам и наличием резистентности к прогестерону [10-12]. Существуют две различные формы рецептора эстрогена (ER), ER α и ER β , независимо кодируемые двумя различными генами, ESR1 и ESR2. Каждый тип ER имеет свой отличительный уровень экспрессии в зависимости от локализации. Например, ER α экспрессируется в основном в матке, тогда как ER β экспрессируется преимущественно в яичниках [12].

Ранее учёные полагали, что, независимо от локализации эндометриоза в яичниках или брюшине, наблюдалась более высокая экспрессия ER β , а не ER α по сравнению с нормальными клетками эндометрия человека, что также было обнаружено во многих моделях эндометриоза на животных [10; 12]. Однако недавние исследования показали, что экспрессия ER α была повышена в эндометриоидных очагах яичников по сравнению с нормальным эндометрием. ER α может напрямую связываться с промотором фактора роста гепатоцитов (HGF), а затем индуцировать ЭМТ в эпителиальных клетках эндометрия человека. ER α увеличивает активность как Snail, так и Slug [11; 12]. В случае ER β ни одно исследование не показало, что он может регулировать ЭМП при эндометриозе [9; 11; 12]. Но при других заболеваниях, особенно при раке, экспрессия ER β обычно обратно пропорционально связана с процессом ЭМП. В литературе отсутствует однозначная информация о том, каким образом происходит активация сигнальных путей эпителиально-мезенхимального перехода вышеперечисленными факторами [9; 11; 12]. Изменения клеток эндометриоидных очагов носят преимущественно функциональный характер, и в связи с этим можно предположить, что причиной развития дисбаланса ЭМП при эндометриозе может быть не столько гиперэстрогения, сколько высокая чувствительность клеток эндометрия к эстрогену, которая обеспечена изменением регуляции транскрипционных факторов.

Сигнальные пути эпителиально-мезенхимального перехода при эндометриозе

Сигнальный путь Wnt/ β -катенина является одним из ключевых сигнальных путей эпителиально-мезенхимального перехода при эндометриозе. β -катенин является центральным

внутриклеточным трансдуктором, который может связывать семейство факторов транскрипции/лимфоидного усиливающего-связывающего фактора (TCF/LEF) (TCF1, TCF3, TCF-4 и LEF) для регуляции экспрессии сотен генов, включая те, которые способствуют пролиферации и выживанию клеток [13; 14]. В нормальном состоянии уровень β -катенина в цитоплазме строго контролируется фосфорилированием GSK-3 β , которое запускает процесс его деградации через путь убиквитина. Wnt-1 и Wnt-3 могут ингибировать фосфорилирование GSK-3 β , таким образом предотвращая попадание β -катенина в путь убиквитинирования, тем самым образуя пулы β -катенина. Свободный цитоплазматический β -катенин может перемещаться в ядро, чтобы активировать факторы транскрипции LEF-1/TCFs, а затем активирует процесс ЭПТ [14; 15]. Установлена связь между сигнальным путем Wnt и эндометриозом – выявлена высокая экспрессия Wnt-7A в эктопической эндометрии, что свидетельствует о большом имплантационном потенциале клеток эндометрия и, следовательно, увеличении риска образования эндометриоидных очагов [15; 16]. Повышенная секреция Wnt-2 в эктопических стромальных клетках может активировать рост эпителиальных клеток через сигнальный путь Wnt2/ β -катенин паракринным путём. Эстроген повышает экспрессию β -катенина, напрямую связываясь с сайтом промотора β -катенина в эндометриоидных очагах [12]. Так же, как и с помощью TGF- β , через Wnt/ β -катенин сигнальный путь при эндометриозе обеспечивает образование процесса фиброза в очагах [17; 18].

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) регулирует миграцию клеток, активирует пролиферацию и дифференцировку клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса. Сигнальный путь TGF- β является одним из сигнальных путей эпителиально-мезенхимального перехода при эндометриозе [18]. Smad являются важной внутриклеточной молекулой для передачи сигнала TGF- β . С помощью Smad происходит передача внеклеточных сигналов от TGF- β к ядру клетки [18; 19]. Именно нарушение передачи сигнала TGF- β способствует развитию эндометриоза. При активации классического пути TGF- β связывается с рецепторами TGF- β на поверхности клеток и активирует R-Smad (Smad 2 и Smad 3) путем фосфорилирования [20]. Активированные Smad 2 и Smad 3 образуют комплекс с молекулой Smad 4, который затем транспортируется в ядро. Основным результатом каскада Smad является накопление фосфорилированного R-Smad (фосфо-R-Smad) в ядре, что оказывает влияние на интенсивность транскрипции. Протеиновая фосфатаза, Mg²⁺/Mn²⁺-зависимая 1A (PPM1A) является членом семейства PP2C протеинфосфатаз Ser/Thr. Она была обнаружена как важнейший ингибитор в сигнальном пути TGF- β . PPM1A участвует в различных физиологических процессах, таких как регуляция клеточного цикла, пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз. Известно, что сверхэкспрессия PPM1A активирует

экспрессию гена-супрессора опухолей TP53, что приводит к остановке клеточного цикла G2/M и апоптозу. Были найдены публикации, где PPM1A взаимодействует с активированным Smad2/3 и способствует их дефосфорилированию, что приводит к прекращению каскада сигналов TGF- β /Smad [18-20].

В нескольких исследованиях сообщалось об активации сигнального пути PI3K/АКТ при эндометриозе. Было показано, что путь PI3K/АКТ регулирует уровни белка FOXO1, члена семейства forkhead-box O и децидуально-специфического гена IGF-связывающего белка-1 (IGFBP-1), которые участвуют в децидуализации эндометриоидных клеток [21-23]. Чрезмерная активация PI3K/АКТ приводила к снижению децидуализации эндометриоидных стромальных клеток эндометриом яичника. Снижение децидуализации и секреции IGFBP-1 также наблюдалось эндометриоидных клетках из других локализаций и в эутопических эндометриальных стромальных клетках у женщин с эндометриозом [22; 23].

Одними из важнейших участников эпителиально-мезенхимального перехода являются белки семейства FOX. В литературе приведены данные, которые свидетельствуют о том, что FOX-белки являются эффекторами сигнальных путей ЭМП: Hedgehog, TGF- β /Smad, Wnt, IGF [24; 25]. Транскрипционные пионер-факторы семейства FOX (Forkhead-box) играют важную роль в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода [26]. Вероятно, их уникальная способность воздействовать на компактизированный хроматин является возможной только благодаря сложному кооперативному мультибелковому взаимодействию, как, например, FOXA1 и ядерного рецептора ER α [12]. Таким образом, FOXA1 и FOXA2 могут влиять на активность эстрогензависимых сигнальных путей, а также осуществлять модуляцию экспрессии самих эстрогеновых рецепторов [27; 28]. FOX (Forkhead-box) являются ДНК-связывающими белками, которые впервые были описаны у дрозофилы в 1989 г. и в настоящее время обнаружены у большинства биологических видов, в том числе у человека [26]. Белки способны связываться с участками ДНК, участвовать в ядерном транспорте, осуществлять взаимодействие с транскрипционными активаторами и супрессорами. Несмотря на вышеописанные функции, в структуре белков имеются домены, значение которых до сих пор остаётся неизвестным [29]. На сегодняшний день известно только два типа белка, которые содержатся в клетках эндометрия – FOXA1 и FOXA2. FOXA2 является специфичным для клеток эпителия слизистой оболочки матки. В изученной авторами литературе отсутствует информация об экспрессии в эктопическом эндометрии FOX-белков, взаимосвязи между FOXA1 и FOXA2, и её качестве: синергизм, антагонизм или комплементарное взаимодействие. Также в открытых источниках не найдены публикации, которые бы содержали информацию о характере влияния FOX-белков на функциональную активность эстрогеновых рецепторов и их экспрессию [12]. Несмотря на наличие научных доказательств

влияния FOX-белков на процессы эпителиально-мезенхимального перехода, исследований, которые были бы посвящены их изучению у пациентов с генитальным эндометриозом, в представленной литературе нет.

Маркеры эпителиально-мезенхимального перехода при эндометриозе

Факторы транскрипции Snail-1 и Snail-2 (Slug) имеют значительно высокий уровень экспрессии в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим эндометрием здоровых пациенток. Кроме этого, концентрации Snail-1 и Snail-2 (Slug) многократно выше при тяжёлых инфильтративных формах эндометриоза [29-31]. Экспрессия белков SNAIL и SLUG оказалась повышена в эктопическом эндометрии, особенно при эндометриозе яичников.

Другой транскрипционный фактор, ZEB1, экспрессируется в эпителиальных клетках эндометриоидных гетеротопий, что является маркером эпителиально-мезенхимального перехода [32]. Поскольку ZEB1 участвует в инвазии опухоли, её распространении, имеет повышенную экспрессию в клетках эутопического эндометрия (в 8 раз), то данный транскрипционный фактор активируется исключительно в эктопическом эндометрии и чаще всего наблюдался в эпителиальных клетках инвазивного эндометриоза, особенно при глубоком инфильтративном эндометриозе [32; 33].

Twist является ключевым транскрипционным фактором, активирующим эпителиально-мезенхимальный переход опосредованно с помощью Е-кадгерина. Во всех найденных исследованиях сообщалось о повышенной экспрессии Twist в эктопических очагах по сравнению с эутопическим эндометрием [34-36].

Транскрипционные факторы регулируют экспрессию клаудинов – трансмембранных белков плотных межклеточных контактов. Эндометрий экспрессирует клаудины-1–5, -7 и -10 типов. В отличие от клаудинов-2, -5, -7 и -11, которые существенно не отличаются по концентрации в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим эндометрием, клаудин-1 и клаудин-4 существенно снижены при эндометриозе брюшины [37; 38]. Представленные литературные данные по экспрессии клаудина-3 являются неоднозначными: ряд исследователей обнаружили сниженное значение белка при эндометриозе яичников, некоторые учёные не обнаружили статистически значимых изменений концентрации клаудина-3 [36; 37].

Также при эндометриозе происходит изменение экспрессии адгезивных молекул. Потеря межклеточной адгезии, связанная с уменьшением содержания белка Е-кадгерина, опосредованно приводит к формированию веретенообразной структуры мезенхимальных клеток и усиливает их миграционные и инвазивные способности [38; 39]. Е-кадгерин является наиболее исследованным маркером эпителиально-мезенхимального перехода при эндометриозе. В опубликованных научных исследованиях при сравнении очагов

эндометриоза брюшины и/или яичников с эутопическим эндометрием было выявлено снижение экспрессии Е-кадгерина [16; 39]. Кроме этого, была выявлена значительная разница в экспрессии этого маркера между эктопическим и эутопическим эндометрием [37; 39]. Ряд исследований показывает, что в эктопических очагах экспрессия β -катенина значительно снижена по сравнению с эутопическим эндометрием [16; 37; 39]. Напротив, в одной из публикаций сообщался противоречивый результат – в эктопическом эндометрии была зафиксирована высокая экспрессия β -катенина [14]. Виментин – это промежуточный филамент III типа, являющийся компонентом цитоскелета, который при сверхэкспрессии запускает эпителиально-мезенхимальный переход. Результаты научных исследований, которые освещают взаимосвязь уровня экспрессии виментина при ЭМП, неоднозначны. В некоторых публикациях было выявлено значительное усиление экспрессии виментина в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом [38; 40]. Ряд публикаций демонстрирует лишь статистически незначимые изменения [35; 37]. В литературе было выявлено значительное увеличение экспрессии виментина при эндометриозе яичников [14].

N-кадгерин - представитель семейства трансмембранных гликопротеинов, которые являются важными элементами межклеточных связей и участниками системы передачи сигналов, осуществляющих контроль миграции, роста и дифференцировки клеток. Снижение экспрессии Е-кадгерина часто связано с повышением экспрессии N-кадгерина. Большинство исследований установили повышенную экспрессию N-кадгерина в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим [29; 36].

Заключение

В основе развития эндометриоза лежит дисбаланс эпителиально-мезенхимального перехода, который может быть связан как с хорошо изученными факторами (гипоксия и воспаление), так и ассоциирован с менее изученными – изменением рецептивности к эстрогену и гиперэстрогенией. Вышеперечисленные факторы приводят к запуску сигнальных путей. Один из ключевых при эндометриозе сигнальный путь Wnt/ β -катенин реализуется за счёт перемещения в ядро β -катенина, активность которого регулируется GSK-3 β , с последующим синтезом факторов транскрипции LEF-1/TCFs. Другой сигнальный путь, инициирующий эпителиально-мезенхимальный переход, обусловлен активацией мембранного рецептора TGF- β , который приводит к каскаду реакций между молекулами Smad и накоплению Smad-фосфорилированных комплексов в ядре с последующим синтезом транскрипционных молекул. Сигнальный путь PI3K/AKT может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход как напрямую с помощью активации транскрипционных факторов, так и опосредованно через другие сигнальные пути. Результат функционирования сигнальных путей - появление маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, среди которых

повышение экспрессии факторов транскрипции Snail-1, Slug, ZEB1 и Twist, подавляющих синтез трансмембранных белков плотных клеточных контактов (клаудин-1 и клаудин-4) и адгезинов (Е-кадгерин, β -катенин). Кроме этого, в некоторых работах было показано повышенное содержание компонентов цитоскелета – виментина. Вышеописанные молекулы могли бы явиться маркерами для диагностики эндометриоза и прогнозирования тяжести течения заболевания, однако их изменения носят противоречивый и неспецифичный характер, поэтому актуальным является поиск наиболее подходящих маркеров.

Список литературы

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/259_2 (дата обращения 03.10.2025).
2. ВОЗ. Эндометриоз. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> (дата обращения 03.10.2025).
3. Пахомова Ж.Е., Караманян А.А. Эндометриоз: аналитический обзор аспектов проблемы ххi века. 2025. № 1. URI: <http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/1698> (дата обращения 03.08.2025).
4. Даржигитова А.Р., Осипенко А.В., Крючков А.А. Патофизиология, диагностика и лечение эндометриоза // Наш выбор – наука!: материалы V Международного научно-исследовательского конкурса, (г. Петрозаводск, 27 января 2025 г.). Петрозаводск: издательство МЦНП «НОВАЯ НАУКА», 2025. С. 46-51. URL: <https://m.sciencen.org/assets/Kontent/Konkursy/Arhiv-konkursov/NIK-477.pdf#page=46> (дата обращения 03.10.2025).
5. Ордянец И.М., Зюкина З.В., Новгинов Д.С., Асатрян Д.Р. Современные представления о рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии (аналитический обзор) // Фундаментальная и клиническая медицина. 2023. Т. 8. № 2. С. 110-119. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-retseptivnosti-endometriya-pri-endometrioz-assotsiirovannom-besplodii-analiticheskiy-obzor> (дата обращения: 03.10.2025). DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-2-110-119.
6. Беженарь В.Ф., Яблонский П.К., Линде В.А. Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т. 20. № 45. С. 30–34. URL: <https://umedp.ru/upload/iblock/a47/Bezhenar.pdf> (дата обращения 03.10.2025). DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-45-30-34.
7. Казаку Е., Зота Е., Варданян М.А., Нигуляну Р., Претула Р., Асатурова А.В., Ежова Л.С., Бадлаева А.С. Особенности эпителиально-мезенхимального перехода в эктопическом эндометрии у пациенток с экстрагенитальным эндометриозом различной локализации //

Гинекология. 2024. Т. 26. № 2. С. 157-162. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epitelialno-mezenhimalnogo-perehoda-v-ektopicheskom-endometrii-u-patsientok-s-ekstragenitalnym-endometrioizom-razlichnoy> (дата обращения: 03.10.2025). DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202799.

8. Варданян М.А., Пилюгина Э.И., Бадлаева А.С., Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе различных заболеваний // Consilium Medicum. 2024. Т. 26. № 7. С. 455-460. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-epitelialno-mezenhimalnogo-perehoda-v-patogeneze-razlichnyh-zabolevaniy> (дата обращения: 03.10.2025). DOI: 10.26442/20751753.2024.7.202966.

9. Kusama K., Fukushima Y., Yoshida K., Sakakibara H., Tsubata N., Yoshie M., Kojima J., Nishi H., Tamura K. Endometrial epithelial–mesenchymal transition (EMT) by menstruation-related inflammatory factors during hypoxia // Molecular human reproduction. 2021. Vol. 27. Is. 6. P. gaab036. URL: <https://academic.oup.com/molehr/article-abstract/27/6/gaab036/6275231> DOI: 10.1093/molehr/gaab036.

10. Vincent-Mistiaen Z.I. Epithelial-mesenchymal transition links inflammation and fibrosis in the pathogenesis of endometriosis: a narrative review // F&S Reviews. 2025. Vol. 6. Is. 1. P. 100089. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666571925000039> DOI: 10.1016/j.xfnr.2025.100089.

11. Yang Y.M., Yang W.X. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. Oncotarget. 2017 Vol. 8. Is. 25. P. 41679-41689. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5522315>. DOI: 10.18632/oncotarget.16472.

12. Liu H.Y., Zhu Z.Y., Chen X.M., Lu J.Q., Song Y., Xia W. A review of the effects of estrogen and epithelial-mesenchymal transformation on intrauterine adhesion and endometriosis //Transplant immunology. 2023. Vol. 79. P. 101679. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966327422001538>. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101679.

13. Kosova F., Umur N. Fox Pathway'inin Kanser Üzerine Etkisi // Bingöl Üniversitesi Sağlık Dergisi. 2024. Vol. 5. Is. 3. P. 698-706. URL: <https://dergipark.org.tr/en/pub/bingolsaglik/issue/88446/1491979>. DOI: 10.58605/bingolsaglik.1491979.

14. Zhang M., Xu T., Tong D., Li S., Yu X., Liu B., Jiang L., Liu K. Research advances in endometriosis-related signaling pathways: a review // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023. Vol. 164. P. 114909. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S07533332223006996> DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114909.

15. Wei N., Guan H., Zhang Y., Shi J., Ma J., Shi R., Zhao R. Molecular mechanisms underlying the inhibition of cell migration and invasion in endometriosis: Advances in pharmacological research // *Biomedical Reports*. 2025. Vol. 23. Is. 3. P. 152. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2025.2030> DOI: 10.3892/br.2025.2030.
16. Virivskaya E.V., Ignatko I.V., Snimshchikova I.A., Bakhtiyarov K.R., Zueva A.S., Kapyrina T.D. Wnt/ β -catenin signaling pathway role in the endometriosis pathogenesis // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025. URL: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/2509> DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.640.
17. Luo Y., Wang D., Chen S., Yang Q. The role of miR-34c-5p/Notch in epithelial-mesenchymal transition (EMT) in endometriosis // *Cellular Signalling*. 2020. Vol. 72. P. 109666. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656820301431> DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109666.
18. Bao M., Feng Q., Zou L., Huang J., Zhu C., Xia W. Endoplasmic reticulum stress promotes endometrial fibrosis through the TGF- β /SMAD pathway // *Reproduction*. 2023. Vol. 165. Is. 2. P. 171-182. URL: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/165/2/REP-22-0294.xml> DOI: 10.1530/REP-22-0294.
19. Wang F., Wang H., Sun L., Niu C., Xu J. TRIM59 inhibits PPM1A through ubiquitination and activates TGF- β /Smad signaling to promote the invasion of ectopic endometrial stromal cells in endometriosis // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2020. Vol. 319. Is. 2. P. 392-401. URL: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpcell.00127.2019>. DOI: 10.1152/ajpcell.00127.2019.
20. Chen H.Y., Chiang Y.F., Huang J.S., Huang T.C., Shih Y.H., Wang K.L., Ali M., Hong Y.H., Shieh T.M., Hsia S.M. Isoliquiritigenin reverses epithelial-mesenchymal transition through modulation of the tgf- β /smad signaling pathway in endometrial cancer // *Cancers*. 2021. Vol. 13. Is. 6. P. 1236. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/6/1236> DOI: 10.3390/cancers13061236.
21. Du X., Yang H., Kang X., Fu C., Yang T. Blocking GATA6 alleviates pyroptosis and inhibits abdominal wall endometriosis lesion growth through inactivating the PI3K/AKT pathway // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2025. Vol. 83. Is. 2. P. 1757-1770. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12013-024-01583-4>. DOI: 10.1007/s12013-024-01583-4.
22. Jia J.J., Lai H.J., Sun B.W., Lu J., Zeng, Y.Y. miR-21 regulates autophagy and apoptosis of ectopic endometrial stromal cells of adenomyosis via PI3K/AKT/mTOR pathway // *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. Is. 1. P. 7639. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-92526-3> DOI: 10.1038/s41598-025-92526-3.
23. Gao K., Si M., Qin X., Zhang B., Wang Z., Lin P., Chen H., Wang A., Jin Y. Transcription factor XBP1s promotes endometritis-induced epithelial-mesenchymal transition by targeting

- MAP3K2, a key gene in the MAPK/ERK pathway // *Cell Communication and Signaling*. 2025. Vol. 23. Is. 1. P. 72. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12964-025-02050-0> DOI: 10.1186/s12964-025-02050-0.
24. Rani M., Kumari R., Almatroodi S., Rahmani A., Singh S., Siddiqi A., Devi A., Alsahli M., Bansal P., Alam Rizvi M. MicroRNAs as master regulators of FOXO transcription factors in cancer management // *Life Sciences*. 2023. Vol. 321. P. 121535. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320523001698> DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121535.
25. Adamczyk-Gruszka O., Gruszka J., Głowacka M., Zwierzyńska-Furmanek A. Analysis of prognostic factors for endometrial cancer, taking into account the insulin-like growth factor IGF-1, 2, its activation pathway and related genes in the context of the involvement of Forkhead box and FGFR2 proteins in the treatment of endometrial cancer // *Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej/Long-Term Care Nursing*. 2024. Vol. 9. Is. 3. P. 3-12. URL: [https://ltn.eu/Analysis-of-prognostic-factors-for-endometrial-cancer-taking-into-account-the-insulin-like-growth-factor-IGF-1-2-its-activation-pathway-and-related-genes-in-the-context-of-the-involvement-of-Forkhead-](https://ltn.eu/Analysis-of-prognostic-factors-for-endometrial-cancer-taking-into-account-the-insulin-like-growth-factor-IGF-1-2-its-activation-pathway-and-related-genes-in-the-context-of-the-involvement-of-Forkhead-1505534411.html)150,55344,1,1.html. DOI: 10.19251/pwod/2024.3(1).
26. Liu N., Wang A., Xue M., Zhu X., Liu Y., Chen M. FOXA1 and FOXA2: the regulatory mechanisms and therapeutic implications in cancer // *Cell Death Discovery*. 2024. Vol. 10. Is. 1. P. 172. URL: <https://www.nature.com/articles/s41420-024-01936-1> DOI: 10.1038/s41420-024-01936-1.
27. Xie Q., Wang J., Peng X. Dysregulated forkhead box (FOX) genes association with survival prognosis, anti-tumor immunity, and key targeting drugs in colon adenocarcinoma // *Archives of Iranian Medicine*. 2023. Vol. 26. Is. 9. P. 510. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10862056/> DOI: 10.34172/aim.2023.77.
28. Taghehchian N., Lotfi M., Zangouei A.S., Akhlaghipour I., Moghbeli M. MicroRNAs as the critical regulators of Forkhead box protein family during gynecological and breast tumor progression and metastasis // *European journal of medical research*. 2023. Vol. 28. Is. 1. P. 330. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40001-023-01329-7> DOI: 10.1186/s40001-023-01329-7.
29. Brulport A., Bourdon M., Vaiman D., Drouet C., Pocate-Cheriet K., Bouzid K., Marcellin L., Santulli P., Abo C., Jeljeli M., Chouzenoux S., Chapron C., Batteux F., Berthelot C., Doridot L. An integrated multi-tissue approach for endometriosis candidate biomarkers: a systematic review // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2024. Vol. 22. Is. 1. P. 21. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12958-023-01181-8> DOI: 10.1186/s12958-023-01181-8.
30. Jin P., Cai J., Chen N., Liu Y., Zhao H., Wang Y., Chen J., Li M., Xiao T., Shan C., Yu M., Zhang, J.V. TGF- β /Snail-mediated epithelial-to-mesenchymal transition disrupts estradiol

metabolism through suppressing the HSD17B2 expression in endometriotic epithelial cells // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2025. P. 151964. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X25006783>. DOI: 10.1016/j.bbrc.2025.151964.

31. Liu L., Liu L., Yue C., Du S., Liu J., Yu Z. PYK2 promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in endometriosis by phosphorylating Snail-1 // Molecular Medicine. 2025. Vol. 31. Is. 1. P. 1-17. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10020-025-01218-1> DOI: 10.1186/s10020-025-01218-1.

32. Xu Z., Yang H.H., Chen H.Z., Huang B.Z., Yang M., Liao Z.H., Xiao B.Q., Chen H.Q., Ran J. ZEB1 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition of Endometrial Epithelial Cells and Plays a Critical Role in Embryo Implantation in Mice // Reproductive Sciences. 2025. Vol. 32. Is. 4. P. 1331-1337. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43032-024-01646-0> DOI: 10.1007/s43032-024-01646-0.

33. Ding S., Mao X., Zhu L., Xu X., Chen S., Zou G., Xu P., Wang J., Zhang X. CCL2/CCR4 participates in mast cell-mediated epithelial mesenchymal transition in endometriosis // Reproductive BioMedicine Online. 2025. Vol. 51. Is. 2. P. 104796. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648325000033>. DOI: 10.1016/j.rbmo.2025.104796.

34. Kshersagar J., Damle M.N., Sharma R., Joshi M.G. Cell Communication in Endometrium: Understanding and Improving Endometrial Biomarkers. 2025. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/5584_2025_867 DOI: 10.1007/5584_2025_867.

35. Xu Y., Zhu Y., Wu X., Peng W., Zhong Y., Cai Y., Chen W., Liu L., Tan B., Chen T. Gut Microbiota-Derived Acetate Ameliorates Endometriosis via JAK1/STAT3-Mediated M1 Macrophage Polarisation // Microbial biotechnology. 2025. Vol. 18. Is. 8. P. e70202. URL: <https://enviromicro-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1751-7915.70202>. DOI: 10.1111/1751-7915.70202.

36. Kazmi I., Alharbi K.S., Al-Abbasi F.A., Almalki W.H., G S.K., Yasmeen A., Khan A., Gupta G. Role of epithelial-to-mesenchymal transition markers in different stages of endometriosis: expression of the snail, slug, zeb1, and twist genes // Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression. 2021. Vol. 31. Is. 2. P. 89-95. URL: https://www.dl.begellhouse.com/journals/6dbf508d3b17c437,3b40abcc31226ddb,3bebf37458d789dd.html?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Crit_Rev_Eukaryot_Gen_e_Expr_TrendMD_1 DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021037996.

37. Konrad L., Dietze R., Riaz M.A., Scheiner-Bobis G., Behnke J., Horné F., Hoerscher A., Reising C., Meinhold-Heerlein I. Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometriosis-When Does

It Happen? // Journal of Clinical Medicine. 2020. Vol. 9. Is. 6. P. 1915. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570986> DOI: 10.3390/jcm9061915.

38. Du Y., Zhang Z., Xiong W., Li N., Liu H., He H., Li Q., Liu Y., Zhang, L. Estradiol promotes EMT in endometriosis via MALAT1/miR200s sponge function // Reproduction. 2019. Vol. 157. Is. 2. P. 179-188. URL: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/157/2/REP-18-0424.xml> DOI: 10.1530/REP-18-0424.

39. Ntzeros K., Voros C., Mavrogianni D., Kathopoulos N., Kypriotis K., Varthaliti A., Darlas M., Douligieris A., Protopapas A. Expression of E-CADHERIN and miR-200b in different forms of endometriosis // Biomedicines. 2025. Vol. 13. Is. 2. P. 524. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/2/524> DOI: 10.3390/biomedicines13020524.

40. Hu Q., Chen X. miR-27a-3p enhances endometrial cancer growth and EMT by targeting LIFR and activating the p38/MAPK pathways // Iranian Journal of Biotechnology. 2025. Vol. 23. Is. 3. P. 72-87. URL: https://www.ijbiotech.com/article_221091_178fdbae15b3faa85d871f583958fe9b.pdf. DOI: 10.30498/ijb.2025.483853.4008.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.