

РОЛЬ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

© М.С. Флорова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Флорова М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 71–80. <https://doi.org/10.17816/JOWD68371-80>

Поступила: 14.03.2019

Одобрена: 09.04.2019

Принята: 10.06.2019

■ Эндометриоз — хроническое воспалительное гормонально зависимое заболевание, характеризующееся патологической пролиферацией со стороны эндометрия, нервных волокон, кровеносных сосудов, фибробластов и т. д., сопровождающееся иммунологическими нарушениями. Факторы роста составляют основу межклеточной коммуникации, ауто- и паракринной регуляции. В настоящей статье представлен обзор данных литературы об изменении экспрессии ряда ростовых факторов у пациенток с эндометриозом, взаимосвязи ростовых факторов с гормональными изменениями в норме и при патологии и предполагаемой роли в патогенезе заболевания.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; ростовые факторы; трансформирующий фактор роста бета; васкулоэндотелиальный фактор роста; инсулиноподобный фактор роста; эпидермальный фактор роста; фактор роста фибробластов; фактор роста нервов.

THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS

© M.S. Florova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Florova MS. The role of growth factors in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):71-80. <https://doi.org/10.17816/JOWD68371-80>

Received: March 14, 2019

Revised: April 9, 2019

Accepted: June 10, 2019

■ Endometriosis is a chronic inflammatory hormone-dependent disease characterized by abnormal proliferation in the endometrium, nerves, blood vessels, fibroblasts, etc. and accompanied by immunological disorders. Growth factors are an important part of the mechanisms that *underlie* intercellular communication, auto- and paracrine regulation. This literature review presents data on abnormal expression of growth factors in patients with endometriosis, relationship of growth factors and hormonal status in normal and endometrial tissues, and the supposed role of growth factors in the pathogenesis of the disease.

■ **Keywords:** endometriosis; growth factors; transforming growth factor beta; vascular endothelial growth factor; insulin-like growth factor; epidermal growth factor; fibroblast growth factor; nerve growth factor.

Эндометриоз является хроническим воспалительным заболеванием, которое характеризуется имплантацией и разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, за пределами полости матки, неоангиогенезом, прорастанием нервных волокон в гетеротопии и прочими гиперпролиферативными процессами [1]. Такое течение заболевания во многом реализуется

за счет продукции факторов роста — веществ, способных стимулировать рост, пролиферацию и дифференцировку тканей.

Факторы роста включают группу пептидов и полипептидов, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами клеточной мембраны, иницируя внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к клеточному делению [2]. Они могут действовать через

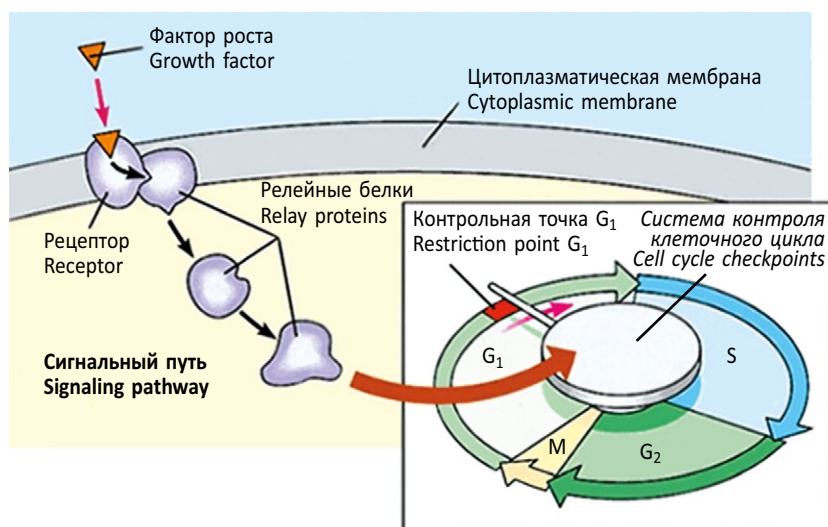


Рис. 1. Регуляция клеточного цикла ростовыми факторами: G_1 — Gap 1; G_2 — Gap 2; M — митоз; S — синтез ДНК

Fig. 1. Regulation of cell cycle by growth factors: G_1 — Gap 1; G_2 — Gap 2; M — mitosis; S — DNA synthesis

аутокринные, паракринные или эндокринные механизмы. Помимо митогенного эффекта некоторые факторы роста способствуют также клеточной дифференцировке.

Большинство веществ, ответственных за модуляцию роста, были названы в соответствии с их биологической активностью или биологическим источником. Чтобы проявлять свои митогенные или дифференцирующие свойства, факторы роста взаимодействуют со специфическими рецепторами клеточной поверхности, которые имеют внеклеточные лигандсвязывающие, трансмембранные и цитоплазматические домены (рис. 1).

Было обнаружено, что многие рецепторы факторов роста обладают тирозинкиназной активностью, которая считается основной эффекторной системой в трансмембранных сигнальных процессах и приводит к фосфорилированию внутриклеточных белков эндометрия, которые регулируют экспрессию генов, клеточный метаболизм и клеточное деление [3]. Для активно делящихся клеток клеточный цикл состоит из четырех фаз (см. рис. 1) [4]. Синтез ДНК происходит в течение ограниченного интерфазного периода. G_1 — интервал между концом митоза и началом интерфазы; G_2 — интервал от конца интерфазы до начала деления клетки, M-фаза — это период митоза и цитокинеза. Остальные клетки находятся в состоянии покоя (фаза G_0). В цикле выделяют две критические контрольные точки, которые различаются во времени и реагируют на разные митогены: примерно за 2 ч до начала

синтеза ДНК, когда клетка стремится вступить в интерфазу, и в начале перехода от G_0 к G_1 для клеток в состоянии покоя [4]. Фактор роста, полученный из тромбоцитов, стимулирует переход клетки от G_0 к G_1 с последующим делением. Например, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) является фактором «прогрессирования», который необходим для присутствия в фазе G_1 и для входа в интерфазу. Эпидермальный фактор роста необходим через 2–6 ч после стимуляции от G_0 с помощью тромбоцитарного фактора роста.

Трансформирующий фактор роста бета

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) — это многофункциональный цитокин, принадлежащий суперсемейству трансформирующих факторов роста, который включает четыре различные изоформы (TGF- β 1–4) и многие другие сигнальные белки, продуцируемые различными типами лейкоцитов. Действие TGF- β реализуется через серин/треонин-киназный сигнальный путь, который приводит к активации нижестоящих субстратов и регуляторных белков, вызывая транскрипцию различных генов-мишеней, функционирующих при дифференцировке, хемотаксисе, пролиферации и активации многих иммунных клеток [5].

TGF- β регулирует множество клеточных функций, включая пролиферацию клеток, клеточную адгезию и миграцию, дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез и функцию иммунных клеток [6]. Отмечено, что экспрес-

сия TGF- β в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом значительно повышена по сравнению с женщинами без данного заболевания [7], экспрессия данного фактора может также повышаться в сыворотке крови [8], брюшине [9] и эндометрии [10].

Исследования показали, что повышенный уровень TGF- β 1 может быть причиной нарушения иммунного ответа в брюшной полости у женщин с эндометриозом вследствие его способности снижать активность натуральных киллерных клеток (NK-клеток) [11]. Это снижение иммунного надзора может способствовать адгезии эктопических клеток эндометрия к брюшине и их инвазии через мезотелий [12]. Кроме того, абберрантная экспрессия TGF- β 1 в эндометрии и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом может повысить устойчивость к апоптозу в клетках эндометрия, что еще больше способствует выживанию эктопических клеток эндометрия [10]. TGF- β 1 может также регулировать неоангиогенез через экспрессию васкулоэндотелиального фактора роста A (VEGF-A) [13].

Благодаря исследованию на мышах с использованием нулевого фенотипа TGF- β 1 были получены конкретные данные о процессах, которые TGF- β 1, вероятно, регулирует во время образования очага эндометриоза [14]. Уменьшенное количество макрофагов и миофибробластов в очагах эндометриоза у мышей с нулевым TGF- β 1 свидетельствует о регуляции TGF- β 1 иммунных и воспалительных реакций. Тем не менее не наблюдалось никаких изменений пролиферации клеток или плотности кровеносных сосудов, что позволяет предположить, что TGF- β 1 может не оказывать существенного влияния на рост клеток или ангиогенез в очагах перитонеального эндометриоза, что противоречит приведенным выше наблюдениям [14]. Вероятно, процессы, которые индуцируют повышенную активность TGF- β при развитии опухоли, могут быть критическими для развития эндометриоза, а также дать объяснение, почему у некоторых женщин развивается эндометриоз, а у других — нет.

Васкулоэндотелиальный фактор роста

Считается, что ангиогенез важен для инвазии эндометриоза и дальнейшего прогрессирования эндометриозных поражений, а окружение брюшины идеально подходит для обеспечения проангиогенной среды [15]. Ангиогенез — процесс, который регулируется

множеством цитокинов, в том числе ростовыми факторами, зависит от характера взаимодействия эндотелиальных клеток друг с другом, с компонентами экстрацеллюлярного матрикса и с клетками микроокружения, такими как макрофаги, гладкомышечные клетки, фибробласты. Среди различных ангиогенных факторов наиболее изучены при эндометриозе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), или васкулоэндотелиальный фактор роста, а также изменение его содержания в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом [16–18]. По своей химической природе VEGF является гепаринсвязывающим гомодимерным гликопротеином с молекулярной массой 45 кДа, ангиогенным фактором с высокоселективной митогенной активностью по отношению к эндотелиальным клеткам [19].

В нормальной эндометрии экспрессия мРНК VEGF достигает максимума во время секреторной фазы менструального цикла [20]. Экспрессия VEGF наиболее выражена в железистом компоненте эндометрия и более диффузно распределена в строме [20]. Определено, что экспрессию гена VEGF на нормальных клетках эндометрия человека и на клетках аденокарциномы регулирует эстрадиол, что было показано *in vitro*, а на грызунах и *in vivo* [20]. Был выделен эстрогензависимый элемент в промоторе гена VEGF, который отвечает за активацию транскрипции. Известны и другие факторы, стимулирующие экспрессию мРНК VEGF. К ним относятся гипоксия, интерлейкин 1 β (IL-1 β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), TGF- β , эпидермальный фактор роста и простагландин E₂ [21, 22].

Циклическое изменение концентраций VEGF в перитонеальной жидкости было спорным. Установлено, что содержание VEGF в перитонеальной жидкости выше в пролиферативную фазу, в то время как в другие фазы менструального цикла не было отмечено значимых различий [16, 18, 23]. Однако повышение уровня VEGF в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом было подтверждено не во всех исследованиях [24]. Экспрессия VEGF была обнаружена в железистом эпителии, стромальных клетках и активированных макрофагах в строме эктопической ткани брюшины [17]. Как известно, VEGF является мощным ангиогенным фактором и оказывает свои биологические эффекты, связываясь с одним из двух его тирозинкиназных рецепторов, рецеп-

торами сосудистого эндотелиального фактора роста 1 или 2 (VEGFR-1 и VEGFR-2).

В настоящее время представлены данные, свидетельствующие, что эндотелиальный эндометрий женщин с эндометриозом принципиально отличается от эндотелиального эндометрия здоровых женщин, включая аномалии в структуре, пролиферацию, иммунные компоненты, молекулы адгезии, протеолитические ферменты и ингибиторы, выработку стероидов и цитокинов, экспрессию генов и производство белков [25]. Присутствие VEGF в эндотелиальном эндометрии указывает на роль данного фактора в васкуляризации очагов эндометриоза. Некоторые исследования показывают, что измененная экспрессия факторов неоангиогенеза в эндотелиальном эндометрии у женщин с эндометриозом имеет большое значение в патогенезе этого заболевания [26, 27]. Представлены доказательства, что основным рецептором VEGF, а именно VEGFR-2, активируется в эндотелиальном эндометрии женщин с эндометриозом [26, 27]. Экзон-сплайсинг транскрипта мРНК VEGF человека приводит к девяти проангиогенным изоформам, три из которых широко экспрессируются (VEGF121, VEGF165 и VEGF189) [28]. VEGF189 в первую очередь связывается с внеклеточным матриксом (ECM), поэтому секретируется очень мало, тогда как у VEGF121 этих сайтов связывания нет, что делает его свободно диффундирующим. VEGF165 обладает посредническими свойствами, слабо связывается с ECM и секретируется в небольшом количестве [28, 29]. Недавно была идентифицирована новая изоформа, названная VEGF111, в которой отсутствуют протеолитическое расщепление и сайты связывания ECM, что приводит к высокой ангиогенной активности по сравнению с другими изоформами [29, 30].

Инсулиноподобный фактор роста

Инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и IGF-2) представляют собой низкомолекулярные (7 кДа) пептиды, которые способствуют клеточному митозу и дифференцировке в различных типах клеток [31]. Они связываются с соответствующими рецепторами (1-го и 2-го типов) IGF на поверхности клеток-мишеней, которые опосредуют их эффекты. Метаболизм этой группы контролирует семейство специфических связывающих белков (IGFBPs), которые также регулируют действие IGF в тканях-мишенях. Считается, что IGF участвуют

в митозе и дифференцировке в эндометрии во время менструального цикла и на ранних сроках беременности [32]. Экспериментальные исследования на крысах показали, что эстрадиол примерно в 20 раз повышает экспрессию мРНК IGF-1 [33]. У людей ген *IGF-1* экспрессируется преимущественно в эндометрии в пролиферативную и раннюю секреторную фазы менструального цикла [34], что подтверждает гипотезу о выполнении IGF-1 функции посредника эстрадиола в матке. IGF-2 экспрессируется в повышенном количестве в середине и в конце секреторной фазы менструального цикла и на ранних сроках беременности, что подтверждает значение IGF-2 для дифференцирующих функций эндометрия, включая отторжение эндометрия в менструальном цикле и его remodelирование на ранних сроках беременности [32].

IGF-1 через сигнальный путь фосфоинзитид-3-киназа – протеинкиназа В стимулирует экспрессию эстрогеновых рецепторов β и ароматазы, играющих ключевую роль в патогенезе эндометриоза [35].

В исследовании M. Sbracia et al. было показано, что эпителиальные клетки эндотелиального, а также эктопического эндометрия у женщин с эндометриозом различаются по экспрессии IGF-1 и IGF-2 по сравнению с женщинами без эндометриоза [36]. IGF-1 играет важную роль в стимулировании репликации клеток, а IGF-2 — в дифференцировке клеток. В эпителиальных клетках эндометрия, полученных от пациентов с эндометриозом, экспрессия IGF-1 была снижена по сравнению с эндометрием пациенток контрольной группы. Напротив, в перитонеальных эндометриоидных гетеротопиях экспрессия IGF-1 была значительно повышена, что может быть одной из причин спаечной болезни, поскольку IGF-1 может усиливать фиброз, стимулируя рост фибробластов, так как IGF-1 является потенциальным митогеном для фибробластов и гладкомышечных клеток, индуцирует синтез коллагена *in vitro* [37, 38].

Эти данные свидетельствуют, что клетки эндометрия одного и того же пациента биологически гетерогенны в отношении дифференциальной экспрессии IGF-1 в различных популяциях клеток эндометрия, в эндотелиальных и эктопических клетках. С другой стороны, снижение специфического окрашивания для данного фактора роста в эндотелиальном эндометрии женщин с эндометриозом может быть связано с его сниженной продукцией. Снижение син-

теза IGF-1 означает, что эти клетки подвергаются процессам потери регуляции роста с увеличением репликации клеток и уменьшением аутокринного/паракринного контроля дифференцировки клеток. Снижение экспрессии IGF-2 как в эутопических, так и в эктопических эпителиальных клетках эндометрия у женщин с эндометриозом говорит об отсутствии дифференцировки эндометриоидных клеток. Кроме того, отсутствие этого фактора роста в эпителиальных клетках эктопического эндометрия предполагает, что эти клетки подвергаются процессу дедифференцировки, приводящему к возникновению их агрессивных свойств [36].

При исследовании связи между уровнями IGF-1 или IGFBP-3 в сыворотке крови или перитонеальной жидкости и риском эндометриоза были получены противоречивые результаты. Gurgan et al. изучали связь между уровнями IGF-1 и IGFBP-3 в сыворотке и перитонеальной жидкости и обнаружили, что уровень IGF-1 у пациенток с ранними стадиями эндометриоза и женщин контрольной группы был значительно ниже, чем у пациенток с распространенным процессом, при этом не было выявлено никаких существенных различий в уровне IGFBP-3 между группами [39]. Kim et al. исследовали IGF-1 и IGFBP-3 в перитонеальной жидкости и отметили, что уровень IGF-1 был значительно выше у пациенток с эндометриозом по сравнению с пациентками контрольной группы, тогда как уровень IGFBP-3 был снижен [40]. Однако в более поздних исследованиях «случай – контроль» с немного большими размерами выборки связи между уровнем сывороточного IGF-1 или IGFBP-3 с эндометриозом установлено не было [41]. В проспективном исследовании (2015), в котором образцы крови отбирали в среднем за 4 года до постановки диагноза заболевания, не было обнаружено взаимосвязи между уровнем IGF-1 или IGFBP-3 в плазме или молярным соотношением IGF-1 : IGFBP-3 и риском возникновения эндометриоза в целом [42].

Эпидермальный фактор роста

Эстроген-индуцированный рост тканей-мишеней частично опосредуется продукцией полипептидных факторов роста в этих тканях, которые могут действовать аутокринным или паракринным путями, стимулируя пролиферацию клеток [3]. Как эпидермальный фактор роста (EGF), так и IGF-1 могут выполнять функцию эстромединов, которые выступают посредниками при реализации функции эстро-

генов [33]. Эпидермальный фактор роста, пептид массой 6 кДа, является мощным митогеном, стимулирующим пролиферацию многих типов клеток, включая фибробласты, кератиноциты и эпителиальные клетки [43].

Эпидермальный фактор роста и его рецептор были изучены в эндометрии мышей, некоторые исследования также подтверждают присутствие этих белков в эндометрии человека и митогенное воздействие EGF на клеточные компоненты эндометрия человека. Эпидермальный фактор роста усиливает рост эпителиальных клеток матки *in vitro* [44] и может заменить эстрадиол как стимулятор роста и дифференцировки женских половых путей *in vivo* [45]. Считается, что эстроген способствует расщеплению предшественника EGF до зрелого пептида [44]. В человеческом эндометрии иммунореактивность EGF была впервые обнаружена в гомогенатах. Впоследствии мРНК, кодирующая EGF, была идентифицирована с низким числом копий в эндометрии с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой [46]. Murphy et al. [47] не обнаружили различий в экспрессии мРНК EGF в пролиферативной или секреторной фазе менструального цикла.

Несмотря на важную роль эпидермального фактора роста в развитии репродуктивной системы женщины, не выявлены значимые различия в концентрации EGF у пациенток с эндометриозом и контрольной группы ни в перитонеальной жидкости [48], ни в сыворотке крови [49]. Уровень экспрессии рецепторов EGF в эндометрии также не отличался у больных эндометриозом и женщин контрольной группы [50].

Фактор роста нервов

Интенсивная иммунореактивность фактора роста нервов (NGF) была отмечена вблизи эндометриальных желез в перитонеальных очагах эндометриоза [51]. Anaf et al. показали, что экспрессия NGF была выше в перитонеальных, яичниковых и ректовагинальных эндометриоидных имплантатах, чем в эутопическом эндометрии, больных эндометриозом [52]. Самая высокая экспрессия фактора роста нервов была зафиксирована в ректовагинальных поражениях. Известно, что NGF способствует прорастанию ноцицепторов, увеличивает количество сенсорных нейронов и обуславливает развитие хронического болевого синдрома [53]. Хотя NGF может вносить вклад в возникновение ноцицептивной эндометриоз-ассоцииро-

ванной боли, он также играет определенную роль в возникновении боли, связанной с воспалением (и невропатической боли) при данном заболевании. NGF может выступать в качестве медиатора боли и непосредственно участвовать в гипералгезии [53]. NGF также индуцирует экспрессию субстанции P и родственного пептиду гена кальцитонина, которые являются нейропептидами, участвующими в модуляции передачи центральной боли. NGF избирательно увеличивает количество нейронов чувствительных и симпатических ганглиев, которые опосредуют болевые ощущения. Повышенная экспрессия NGF при эндометриозе может объяснить возникновение боли и гипералгезии у многих пациентов с эндометриозом. В модели на животных (золотистый хомяк) была показана регуляция экспрессии NGF эстрогеном и прогестероном [54]. Эти наблюдения могут объяснить изменение болевых ощущений в области малого таза при изменении уровня гормонов, особенно при лечении, подавляющем уровни эстрогена, например при применении агонистов GnRH [55].

Фактор роста фибробластов

Факторы роста фибробластов (FGFs) представляют собой гепаринсвязывающие катионные белки с митогенными и ангиогенными свойствами. Было доказано, что взаимодействие с расположенными на поверхности клеток протеогликанами необходимо для передачи сигнала FGFs [56]. У человека было обнаружено 22 члена семейства FGF, все они обладают структурным сходством с сигнальными молекулами. Представители факторов роста с FGF1 до FGF10 связывают рецепторы фактора роста фибробластов (FGFRs). FGF1 также известен как кислый (aFGF), а FGF2 — как основной фактор роста фибробластов (bFGF).

В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом концентрация bFGF значительно варьировала и достоверно не отличалась от показателей контрольной группы [57, 38]. Однако известно, что bFGF — это фактор, действующий на ауто- и паракринном уровне, быстро связывается с внеклеточным матриксом и участвует в стабилизации сосудистой сети.

При иммуногистохимическом исследовании было отмечено наличие bFGF в эндометриоидных гетеротопиях [58], а также было выявлено присутствие мРНК bFGF и его рецепторов в очищенных первичных культурах стромальных клеток, выделенных из эутопиче-

ских и эктопических образцов эндометрия [59]. Нарушение регуляции экспрессии bFGF происходило в различных патологических состояниях, связанных с ангиогенезом, пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток и ростом солидных опухолей. Однако транскрипционный и посттранскрипционный механизмы, регулирующие экспрессию bFGF, сложны и все еще в значительной степени неизвестны.

Влияние эстрогена на экспрессию bFGF остается предметом споров. Некоторые исследователи отмечают, что экспрессия bFGF коррелирует с уровнем эстрогена в течение менструального цикла [60], тогда как другие экспериментальные работы, проведенные как с участием людей, так и на крысах, не показали никакой корреляции [61, 62].

Полученные Michalich et al. результаты демонстрируют, что в поздней пролиферативной фазе менструального цикла стромальные клетки эндометрия, полученные от пациенток с эндометриозом, характеризовались значительно более высокими уровнями мРНК bFGF и более низкими уровнями антисмысловой мРНК bFGF по сравнению с контролем [63].

В исследовании 2015 г. было показано значительное повышение экспрессии рецептора bFGF в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим эндометрием и эндометрием у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, данный показатель положительно коррелировал с тяжестью дисменореи и рецидивами у больных эндометриозом ($p < 0,05$).

В одной из работ ингибирование экспрессии FGFR1 при применении РНК-интерференции предотвращало образование эндометриоза на модели у голых мышей [64].

Тромбоцитарный фактор роста

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) играет важную роль в формировании кровеносных сосудов, митогенезе, то есть пролиферации, мезенхимальных клеток, таких как фибробласты, остеобласты, теноциты, клетки гладких мышц сосудов, и хемотаксисе, направленной миграции мезенхимальных клеток [65].

PDGF представляет собой димерный гликопротеин с молекулярной массой 28–32 кДа, который может состоять из двух субъединиц А (PDGF-AA), двух субъединиц В (PDGF-BB) или из субъединиц А и В (PDGF-AB). PDGF является мощным митогеном для клеток мезенхимного происхождения, включая фибробласты, клетки гладких мышц и глиальные клетки.

Хотя PDGF синтезируется в альфа-гранулах тромбоцитов и высвобождается при активации, он также продуцируется другими клетками, включая клетки гладких мышц, активированные макрофаги и эндотелиальные клетки. Все изоформы тромбоцитарного фактора роста были идентифицированы как мощные митогены для эпителиальных клеточных линий эндометрия. Это позволяет предположить, что эпителиальные клетки эндометрия имеют функциональные рецепторы тромбоцитарного фактора роста, которые сигнализируют о репликации клеток. Большая активность тромбоцитарного фактора роста в субконфлюентных культурах указывает, что количество рецепторов или аффинность повышается при нарушении контакта клетки с клеткой. Эти данные подтверждают роль фактора роста тромбоцитов в нормальной пролиферации эндометрия и в патологической пролиферации, такой как эндометриоз и рак эндометрия.

S.R. Lee et al. показали, что уровень экспрессии мРНК PDGF-A в эутопическом эндометрии был значительно ниже в группе эндометриоза в секреторную фазу менструального цикла. Исследования на животных демонстрируют присутствие PDGF в высокой концентрации в предимплантационном периоде, что указывает на возможную роль PDGF в контроле пролиферативной активности клеток эндометрия. Вероятно, экспрессия PDGF-A снижается в эутопическом эндометрии у женщин с распространенным эндометриозом, что приводит к нарушениям в процессе имплантации, который необходим для наступления и прогрессирования беременности. Однако неясно, характерен ли относительный дефицит экспрессии PDGF-A в секреторной фазе менструального цикла для эутопического эндометрия или является следствием других факторов, связанных с эндометриозом [66].

В исследовании, проведенном в 2007 г., не было выявлено существенных различий в концентрации PDGF в перитонеальной жидкости или сыворотке крови у больных эндометриозом по сравнению с пациентками контрольной группы [24].

Заключение

Факторы роста играют фундаментальную роль в стимулировании эктопического роста и дифференцировки эндометрия. Повышенная экспрессия ростовых факторов при эндометриозе может вносить вклад в его патофизиологию

аналогично канцерогенным эффектам, вызывая изменения клеточного метаболизма, увеличивая инвазию клеток и иницируя неоангиогенез. Аналогичные процессы, которые индуцируют активность онкологических процессов, могут играть важную роль в патогенезе эндометриоза. Эндометриоз связан с повышенным риском развития нескольких видов рака, включая рак яичников, рак молочной железы и неходжкинскую лимфому. В данном обзоре подчеркнута роль ростовых факторов в патофизиологии перитонеального эндометриоза, исходя из которой терапевтические агенты, нацеленные на изменение их экспрессии или нижестоящие сигнальные мишени, могут рассматриваться в качестве перспективных направлений в профилактике или лечении генитального эндометриоза.

Литература

1. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. — М.: Эко-Вектор, 2017. — 615 с. [Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. Genital'nyy endometrioz. Razlichnye grani problemy. Moscow: Eko-Vektor; 2017. 615 p. (In Russ.)]
2. Sherr CJ, Stanelly ER. Colony stimulating factor-1 (macrophage colony stimulating factor). In: Peptide growth factors and their receptors. Vol. 11. Ed. by M.B. Sporn, A.B. Roberts. New York: Springer-Verlag; 1990. P. 667-698.
3. Carpenter G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu Rev Biochem.* 1987;56(1):881-914. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.004313>.
4. Baserga R. The biology of cell reproduction. Cambridge: Harvard University Press; 1985.
5. Massagué J. TGFβ signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(10):616-630. <https://doi.org/10.1038/nrm3434>.
6. Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC, Horne AW. The role of TGF-beta in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(5):548-559. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx016>.
7. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, et al. Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1994;83(2):287-292.
8. Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, et al. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(2):82-87. <https://doi.org/10.1159/000067717>.
9. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, et al. The peritoneum is both a source and target of TGF-beta in women with endometriosis. *PLoS One.* 2014;9(9):e106773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106773>.
10. Seoane J. Escaping from the TGFbeta anti-proliferative control. *Carcinogenesis.* 2006;27(11):2148-2156. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl068>.

11. Mizumoto Y. Changes in NK activities and TGF-beta concentration in the peritoneal cavity in endometriosis and their interaction related with infertility. *J Reprod Immunol.* 1997;32(3):286-287. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(97\)82484-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(97)82484-9).
12. Dunselman GA, Groothuis PG, de Goeij AF, Evers JL. The Mesothelium, Teflon or Velcro? Mesothelium in endometriosis pathogenesis. *Hum Reprod.* 2001;16(4):605-607. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.4.605>.
13. Young VJ, Ahmad SF, Brown JK, et al. Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF-beta1 through an ID1 pathway in women with endometriosis. *Sci Rep.* 2015;5:16859. <https://doi.org/10.1038/srep16859>.
14. Hull ML, Johan MZ, Hodge WL, et al. Host-derived TGFB1 deficiency suppresses lesion development in a mouse model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2012;180(3):880-887. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.013>.
15. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955(1):89-100. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02769.x>.
16. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, et al. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;94(1):52-57. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.019>.
17. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):45-55. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.1.45>.
18. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (vegf) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(8):488-490. <https://doi.org/10.1097/00006254-199608000-00020>.
19. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, et al. The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem.* 1991;47(3):211-218. <https://doi.org/10.1002/jcb.240470305>.
20. Shifren JL. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3112-3118. <https://doi.org/10.1210/jc.81.8.3112>.
21. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulates VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Retina.* 1995;15(2):175. <https://doi.org/10.1097/00006982-199515020-00024>.
22. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett.* 1995;372(1):83-87. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00956-a](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00956-a).
23. Mahnke JL, Yusoff Dawood M, Huang J-C. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;73(1):166-170. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00466-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00466-5).
24. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(4):490-495. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x>.
25. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;943(1):131-147. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03797.x>.
26. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006;132(3):501-509. <https://doi.org/10.1530/rep.1.01110>.
27. Yerlikaya G, Balendran S, Prostling K, et al. Comprehensive study of angiogenic factors in women with endometriosis compared to women without endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;204:88-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.500>.
28. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 5):853-865.
29. Mineur P, Colige AC, Deroanne CF, et al. Newly identified biologically active and proteolysis-resistant VEGF-A isoform VEGF111 is induced by genotoxic agents. *J Exp Med.* 2008;205(1):i2-i2. <https://doi.org/10.1084/jem.20510ia2>.
30. Labied S, Delforge Y, Munaut C, et al. Isoform 111 of vascular endothelial growth factor (VEGF111) improves angiogenesis of ovarian tissue xenotransplantation. *Transplantation.* 2013;95(3):426-433. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318279965c>.
31. Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol.* 2000;183(1):1-9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4652\(200004\)183:1<1::aid-jcp1>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4652(200004)183:1<1::aid-jcp1>3.0.co;2-j).
32. Gibson JM, Aplin JD, White A, Westwood M. Regulation of IGF bioavailability in pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(1):79-87. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.1.79>.
33. Murphy LJ, Murphy LC, Friesen HG. A role for the insulin-like growth factors as estromedins in the rat uterus. *Trans Assoc Am Physicians.* 1987;100:204-214.
34. Boehm KD, Daimon M, Gorodeski IG, et al. Expression of the insulin-like and platelet-derived growth factor genes in human uterine tissues. *Mol Reprod Dev.* 1990;27(2):93-101. <https://doi.org/10.1002/mrd.1080270203>.
35. Zhou Y, Zeng C, Li X, et al. IGF-I stimulates ERbeta and aromatase expression via IGF1R/PI3K/AKT-mediated transcriptional activation in endometriosis. *J Mol Med (Berl).* 2016;94(8):887-897. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1396-1>.
36. Sbracia M, Scarpellini F, Zupi E, et al. Differential expression of IGF-I and IGF-II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without en-

- dometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37(4):326-329. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1997.tb00238.x>.
37. Сельков С.А., Солодовникова Н.Г., Павлов О.В., Ниаури Д.А. Особенности локальной продукции интерлейкинов и ростовых факторов при наружном генитальном эндометриозе // Бюллетень экспериментальной биологии. — 2005. — Т. 139. — № 4. — С. 439–442. [Sel'kov SA, Solodovnikova NG, Pavlov OV, Niauri DA. Local production of interleukins and growth factors in external genital endometriosis. *Biull Eksp Biol Med.* 2005;139(4):439-442. (In Russ.)]
38. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Автореф дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. [Yarmolinskaya MI. Genital'nyy endometrioz: vliyaniye gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techeniya i vybor terapii. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. (In Russ.)]
39. Gurgan T, Bukulmez O, Yarali H, et al. Serum and peritoneal fluid levels of IGF I and II and insulinlike growth binding protein-3 in endometriosis. *J Reprod Med.* 1999;44(5):450-454.
40. Kim JG, Suh CS, Kim SH, et al. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;73(5):996-1000. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00493-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00493-3).
41. Steff A-M, Gagne D, Page M, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, soluble tumor necrosis factor receptor-1 and angiogenin in endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51(2):166-173. <https://doi.org/10.1046/j.8755-8920.2003.00138.x>.
42. Mu F, Hankinson SE, Schernhammer E, et al. A prospective study of insulin-like growth factor 1, its binding protein 3, and risk of endometriosis. *Am J Epidemiol.* 2015;182(2):148-156. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv037>.
43. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 Suppl):21-26. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.041>.
44. DiAugustine RP, Petrusz P, Bell GI, et al. Influence of estrogens on mouse uterine epidermal growth factor precursor protein and messenger ribonucleic acid. *Endocrinology.* 1988;122(6):2355-2363. <https://doi.org/10.1210/endo-122-6-2355>.
45. Nelson KG, Takahashi T, Bossert NL, et al. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital-tract growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(1):21-25. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.1.21>.
46. Haining REB, Schofield JP, Jones DSC, et al. Identification of mRNA for epidermal growth factor and transforming growth factor- present in low copy number in human endometrium and decidua using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Mol Endocrinol.* 1991;6(3):207-214. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0060207>.
47. Murphy LJ, Gong Y, Murphy LC, Bhavnani B. Growth factors in normal and malignant uterine tissue. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;622(1 The Primate E):383-391. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb37882.x>.
48. Peritoneal fluid volume, estrogen, progesterone, prostaglandin, and epidermal growth factor concentrations in patients with and without endometriosis. *Obstet Gynecol Int J.* 1987;25(2):176-176. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(87\)90045-2](https://doi.org/10.1016/0020-7292(87)90045-2).
49. Matalliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, et al. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(1):81-89. [https://doi.org/10.1016/s1567-5769\(02\)00216-3](https://doi.org/10.1016/s1567-5769(02)00216-3).
50. Prentice A, Thomas EJ, Weddell A, et al. Epidermal growth factor receptor expression in normal endometrium and endometriosis: An immunohistochemical study. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993;40(2):183-184. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90410-x](https://doi.org/10.1016/0020-7292(93)90410-x).
51. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 2006;21(11):3001-3007. <https://doi.org/10.1093/humrep/del260>.
52. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1895-1900. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.7.1895>.
53. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507-538. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929>.
54. Shi Z, Jin W, Watanabe G, et al. Expression of nerve growth factor (NGF), and its receptors trkA and p75 in ovaries of the cyclic golden hamster (*Mesocricetus auratus*) and the regulation of their production by luteinizing hormone. *J Reprod Dev.* 2004;50(6):605-611. <https://doi.org/10.1262/jrd.50.605>.
55. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(5):540-550. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.06.017>.
56. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev.* 1987;8(2):95-114. <https://doi.org/10.1210/edrv-8-2-95>.
57. Huang J-C, Papasakelariou C, Dawood MY. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. Presented at the American Society for Reproductive Medicine Meeting, Seattle, Washington, October 9 to 12, 1995. Supported in part by the Women's Fund, Houston, Texas. *Fertil Steril.* 1996;65(5):931-934. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58263-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58263-6).
58. Ferriani RA, Charnock-Jones DS, Prentice A, et al. Immunohistochemical localization of acidic and basic fibroblast growth factors in normal human endometrium and endo-

- metriosis and the detection of their mRNA by polymerase chain reaction. *Hum Reprod.* 1993;8(1):11-16. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137856>.
59. Di Blasio AM, Centinaio G, Carniti C, et al. Basic fibroblast growth factor messenger ribonucleic acid levels in eutopic and ectopic human endometrial stromal cells as assessed by competitive polymerase chain reaction amplification. *Mol Cell Endocrinol.* 1995;115(2):169-175. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(95\)03687-3](https://doi.org/10.1016/0303-7207(95)03687-3).
60. Sangha RK, Li XF, Shams M, Ahmed A. Fibroblast growth factor receptor-1 is a critical component for endometrial remodeling: localization and expression of basic fibroblast growth factor and FGF-R1 in human endometrium during the menstrual cycle and decreased FGF-R1 expression in menorrhagia. *Lab Invest.* 1997;77(4):389-402.
61. Rusnati M, Casarotti G, Pecorelli S, et al. Basic fibroblast growth factor in ovulatory cycle and postmenopausal human endometrium. *Growth Factors.* 2009;3(4):299-307. <https://doi.org/10.3109/08977199009003672>.
62. Wordinger RJ, Moss AE, Lockard T, et al. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor within the mouse uterus. *Reproduction.* 1992;96(1):141-152. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0960141>.
63. Mihalich A, Reina M, Mangioni S, et al. Different basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-antisense expression in eutopic endometrial stromal cells derived from women with and without endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2853-2859. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021434>.
64. Zhao L, Yang H, Xuan Y, et al. Increased expression of fibroblast growth factor receptor 1 in endometriosis and its correlation with endometriosis-related dysmenorrhea and recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;184:117-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.013>.
65. Hannink M, Donoghue DJ. Structure and function of platelet-derived growth factor (PDGF) and related proteins. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 1989;989(1):1-10. [https://doi.org/10.1016/0304-419x\(89\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0304-419x(89)90031-0).
66. Lee SR, Kim SH, Lee YJ, et al. Expression of epidermal growth factor, fibroblast growth factor-2, and platelet-derived growth factor-A in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(3):242-247. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00518.x>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Мargarita Сергеевна Флорова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.

Margarita S. Florova — MD, Post-Graduate Student. The Department of Endocrinology of Reproduction. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia.