

УДК 618.145-007.415

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57192>

Роль молекулярных сигнальных путей в патогенезе аденомиоза

© М.А. Шалина¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}, Е.А. Нетреба¹, А.К. Беганова³¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Наблюдается тенденция к увеличению распространенности и генитального эндометриоза, и аденомиоза. Отсутствие достаточного понимания патогенетических механизмов и многофакторных причин развития аденомиоза, низкая эффективность медикаментозной терапии, важность сохранения репродуктивной функции обуславливают необходимость дальнейшего изучения патогенеза заболевания, поиска новых неинвазивных высокоинформативных методов диагностики и разработки новой стратегии патогенетически обоснованной медикаментозной терапии. В обзоре представлены современные данные о роли сигнальных путей в патогенезе развития аденомиоза на основании отечественных и зарубежных литературных источников, размещенных в электронных базах данных PubMed, CyberLeninka, Google Scholar в период с 1999 по 2020 г. Сделан акцент на обсуждении результатов исследований последних лет. На основании анализа представлена роль трансформирующего фактора роста β (TGF β), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (PTEN), трансмембранных рецепторных белков Notch, эукариотических факторов инициации трансляции (eIFs) в сигнальных путях развития аденомиоза. Дальнейшее углубленное изучение сигнальных путей в патогенезе аденомиоза позволит разработать высокоспецифические и высокочувствительные маркеры неинвазивной диагностики и новые направления медикаментозного лечения заболевания.

Ключевые слова: аденомиоз; генитальный эндометриоз; сигнальные пути аденомиоза; Notch1/Numb/Snail signaling; Snail; Slug; VEGF; PTEN; E₂/Slug/VEGF; TGF- β 1/Smad3.

Как цитировать:

Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Нетреба Е.А., Беганова А.К. Роль молекулярных сигнальных путей в патогенезе аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 121–134. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57192>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57192>

Role of molecular signaling pathways in the pathogenesis of adenomyosis

© Maria A. Shalina¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1, 2}, Elena A. Ntreba¹, Alexandra K. Beganova³

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The prevalence of genital endometriosis and adenomyosis, in particular, is tending to increase. The lack of a complete understanding of the pathogenetic mechanisms and multifactorial causes of adenomyosis, the low effectiveness of existing drug therapy, and the importance of preserving reproductive function make it necessary to further study the pathogenesis of the disease, search for new non-invasive highly informative diagnostic methods and develop a new strategy for pathogenetically based drug therapy. The review presents current data on the role of signaling pathways in the pathogenesis of the development of adenomyosis based on domestic and foreign literature sources retrieved from the electronic databases PubMed, CyberLeninka, and Google Scholar in the period from 1999 to 2020. Considerable emphasis is placed on the discussion of the research results in recent years. Based on the analysis, the role of transforming growth factor β (TGF β), vascular endothelial growth factor (VEGF), dual-specificity protein phosphatase (PTEN), Notch receptors, and eukaryotic translation initiation factors (eIFs) in the signaling of adenomyosis is presented. Further advanced study of signaling pathways in the pathogenesis of adenomyosis will allow developing highly specific and highly sensitive markers for non-invasive diagnostics, as well as new directions for drug treatment of the disease.

Keywords: adenomyosis; genital endometriosis; adenomyosis signaling pathways; Notch1/Numb/Snail signaling; Snail; Slug; VEGF; PTEN; E₂/Slug/VEGF; TGF- β 1/Smad3.

To cite this article:

Shalina MA, Yarmolinskaya MI, Ntreba EA, Beganova AK. Role of molecular signaling pathways in the pathogenesis of adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):121–134. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD57192>

Received: 30.12.2020

Accepted: 11.03.2021

Published: 30.06.2021

Аденомиоз занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний. С одной стороны, частое сочетание наружного генитального эндометриоза (НГЭ) и аденомиоза свидетельствует об общности патологических процессов [1], с другой — различные теории возникновения, а также открытие новых патогенетических механизмов позволяет рассматривать аденомиоз в виде отдельной нозологической формы эндометриозной болезни [2–4]. Основной характеристикой аденомиоза является инвазия функциональных или эктопических желез эндометрия и стромы в миометрий в сочетании с локальной гиперплазией или без нее [5]. Кроме того, основываясь на современном понимании заживления ран, для объяснения аденомиоза предложена новая гипотеза, называемая разрывом эндометрия-миометрия, вызванным ятрогенной травмой. Согласно данной гипотезе ключевое значение в развитии аденомиоза имеет не только гипоксия в месте ранения, но и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), улучшенная выживаемость и распространение клеток эндометрия, рассеянных и смещенных вследствие ятрогенных процедур [6]. И хотя аденомиоз — процесс доброкачественный, заболевание обладает рядом свойств, сходных с таковыми при злокачественных опухолях, включая адгезию, инвазию и имплантацию [7].

ЭМП имеет решающее значение в патогенезе многих пролиферативных заболеваний, таких как аденомиоз, НГЭ, миома матки, онкологические процессы, в частности инвазия и метастазирование рака молочной железы [8, 9]. ЭМП представляет собой фундаментальную составляющую эмбрионального развития клеток, физиологических процессов созревания стволовых клеток и заживления ран [10, 11]. В процессе ЭМП исчезают апикально-базальная полярность эпителиальных клеток и межклеточные контакты, экспрессия эпителиальных маркеров существенно снижается, мезенхимных — повышается, в результате клетки превращаются в подвижные мезенхимные [5, 10]. Кроме того, обретая способность к миграции и инвазии, клетки становятся резистентными к апоптозу, увеличивают секрецию ферментов деградации, лизирующих окружающий внеклеточный матрикс [12]. Во время эмбрионального развития эти характерные изменения называют «ЭМП, тип 1», при котором клеточный фенотип приближен к мезенхимному, а изменения кратковременны. Изменения, происходящие во время воспаления и фиброза, называют «ЭМП, тип 2», они долговременны и часто приводят к патологическим последствиям. В контексте онкогенеза выделяют «ЭМП, тип 3» — достаточно агрессивное, неконтролируемое явление, характеризующееся аномальной экспрессией онкогенов, отсутствием генов-супрессоров опухолей, что приводит к повышению инвазивных и миграционных свойств клеток и дальнейшей активации ЭМП [13]. После потери межклеточных контактов, мезенхимная опухолевая клетка способна проникать

через межклеточный матрикс и базальную мембрану в кровеносные капилляры, чтобы получить возможность метастазировать в другие органы и ткани. В процессе ЭМП участвуют многие ферменты, включая матриксные металлопротеиназы (ММР-1, ММР-2, ММР-9), активирующие процесс инвазии гетеротопий при эндометриозе и аденомиозе [12, 14] и проникновение опухолевых клеток в кровеносное русло в случае онкологических заболеваний [13, 15]. Известно более 20 видов ММР, которые осуществляют различные этапы деградации коллагена, эластина [16].

Увеличение продукции ММР-2 и ММР-9 при эндометриозе приводит к повышению способности эндометриозных клеток к инвазии и является важным элементом патогенеза развития заболевания [16].

Следует отметить, что молекулярная программа ЭМП пластична и может подвергнуться регрессу для возвращения к эпителиальному фенотипу. Обратный процесс называется мезенхимально-эпителиальным переходом [16].

Среди молекулярных факторов, участвующих в ЭМП, условно можно выделить индукторы, регуляторы и эффекторы [15, 17, 18]. Индукторы представляют собой факторы роста и рецепторы, первоначально сигнализирующие о мезенхимальных изменениях: фактор роста гепатоцитов (HGF) и фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста β (TGF β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), поддерживающие их постоянную пролиферацию и клеточную дифференцировку. Факторы роста индуцируют ЭМП с последующими инвазией и миграцией. Регуляторы представлены факторами транскрипции, эффекторы отвечают за конечную форму клетки, ее способность к инвазии [17].

Как известно, адгезионные контакты между клетками являются гомодимерными межклеточными соединениями, связанными посредством классических E- и N-кадгеринов. Основным фактором, запускающим ЭМП, — снижение уровня экспрессии эпителиального маркера E-кадгерина [19, 20]. Процесс, называемый cadherin switch, предполагает прогрессирующую потерю экспрессии E-кадгерина и его замену кадгеринами мезенхимного типа, такими как N-кадгерин и кадгерин-11 [20]. На снижение уровня E-кадгерина прямо или косвенно воздействует целый ряд транскрипционных факторов, состоящих из трех семейств: Snail, ZEB и Twist. N-кадгерин, будучи членом суперсемейства интегральных мембранных гликопротеинов, которые регулируют клеточную адгезию и подвижность клеток, играет важную роль в ЭМП. Переход от экспрессии E-кадгерина к экспрессии N-кадгерина часто наблюдается при многих агрессивных формах рака [21]. N-кадгерин стимулирует активацию мезенхимальных факторов транскрипции Snail и Slug, вызывая модуляцию рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), приводя к увеличению инвазии, пролиферации и метастазированию опухолевых клеток.

Индукция ЭМП зависит от многочисленных сигнальных путей, включая Notch1/Numb/Snail [5], TGF β /Smad [8, 9, 22], eIF3 [9], E₂/Slug/VEGF [23] и др. Эти каскады регулируют воспалительный ответ, фиброз, ангиогенез и пролиферативные процессы при заболеваниях и, таким образом, могут являться перспективными фармакодинамическими мишенями в лечении.

Мезенхимальные транскрипционные факторы Snail, Slug

Транскрипционный фактор Snail, впервые обнаруженный у дрозофилы как фактор транскрипции Zing-finger, представляет ключевой регулятор ЭМП [43]. Snail, Slug связаны с миграцией опухолевых клеток, инвазией и метастазированием. Snail задействован в регуляции ЭМП при развитии различных онкологических процессов, включая рак молочной железы и яичников [14, 25]. В отличие от Snail, Slug участвует и в ЭМП-ассоциированном заживлении ран, принадлежит к семейству транскрипционных факторов Zing-finger, также играет важную роль в ЭМП во время эмбрионального развития и метастазирования различных видов рака путем ингибирования E-кадгерина [26]. Другой механизм развития опухоли — активация воспалительных медиаторов, которые при хроническом воспалении повышают экспрессию Snail и ZEB-протеина, что в свою очередь способствует развитию фиброза, «опухолевому» ЭМП и последующему метастазированию [24].

При аденомиозе повышена экспрессия Snail и Slug в эндометрии ($p < 0,01$) как в пролиферативной, так и в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с показателями в эндометрии здоровых женщин [5, 9].

Slug и Snail участвуют в ЭМП раковых клеток, в частности, их повышенная экспрессия выявлена при развитии опухолей молочной железы [27, 28]. Кроме того, от активности Snail и Slug зависит и восприимчивость к лечению опухоли. Так, A.M. Haslehurst и соавт. установили, что в клетках карциномы яичника повышенная экспрессия Snail и Slug вызывала устойчивость к цисплатину [29]. Важно отметить, что ингибирование их экспрессии приводило к значительному снижению опухолевой активности и метастатическому поведению клеток плоскоклеточной карциномы, что может быть использовано в разработке методов лечения онкологических процессов [30].

Трансформирующий фактор роста β и другие транскрипционные факторы эпителиально-мезенхимального перехода

TGF β — белок, относящийся к цитокинам, контролирующей пролиферацию и клеточную дифференцировку в клетках. TGF β является достаточно хорошо изученным и мощным индуктором ЭМП [9, 15, 22]. Существует три его изоформы: TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3. Семейство

TGF β 1 — это часть суперсемейства белков, известных как суперсемейство трансформирующего фактора роста, которое включает ингибины, активины, антимюллеров гормон, костный морфогенетический белок (BMP), декапентаплегический белковый фактор. В нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях онкогенеза TGF β может быть индуцирован внешними сигналами и действует как антипролиферативный фактор. При аденомиозе и НГЭ тромбоцитарный TGF β 1 активирует сигнальный путь TGF β 1/Smad3, что приводит к запуску ЭМП, метаплазии гладких мышц, трансформации фибробласта в миофибробласт и развитию фиброза [9]. При изучении уровней экспрессии белков TGF β 1 и p-Smad3 в стромальных клетках выявлено, что указанные показатели были значительно повышены в эндометрии при аденомиозе по сравнению с эндометрием здоровых женщин [31]. X. Cai и соавт. [9] обнаружили значительное повышение экспрессии TGF β 1 в эндометрии у женщин с аденомиозом по сравнению с уровнем экспрессии у здоровых женщин.

Что касается других гиперпластических процессов, то повышенное содержание Smad3, Co-Smad, а также рецепторов TGF β -R1 и TGF β -R2 выявлено и в клетках миомы матки, что отчасти обуславливает тенденцию к агрессивному росту [32]. Изоформы TGF β высвобождаются в экстрацеллюлярный матрикс миомы, после чего они активируются под действием тканевых протеаз. Таким образом, TGF β становится активным лигандом, связывается с одним из своих рецепторов (TGF β -R1, TGF β -R2 или TGF β -R3) и запускает каскадный механизм ЭМП. TGF β 1 и TGF β 2 в равной степени встречаются в клетках как миомы, так и интактного миометрия. B.S. Lee, R.A. Nowak обнаружили, что концентрация мРНК TGF β 3 в 5 раз выше в клетках лейомиомы по сравнению с клетками здорового миометрия [33]. В дополнение к этому продемонстрирована рефрактерность миомы к потенциальным антипролиферативным эффектам TGF β 1 и TGF β 3 и был сделан вывод о нарушении сигнальных путей TGF β в клетках лейомиомы. Кроме того, TGF β 3 индуцирует секрецию фибронектина опухолевыми клетками и таким образом способствует усилению фибротических процессов в миоматозных узлах. Профибротическое действие TGF β 3 подтверждено усилением экспрессии коллагена I и III типов в клетках миомы в результате воздействия этого фактора роста [34]. Обоснованность рассмотрения TGF β 3 как потенциального объекта для фармакологического воздействия подтверждается в серии экспериментальных работ. Так, B.S. Lee и R.A. Nowak [32] показали, что применение антител, нейтрализующих TGF β , приводит к снижению количества мРНК коллагена I и III типов в клетках миомы, что уменьшает их потенциал к опухолевому росту и фиброзированию. В другой публикации отмечено, что блокада передачи сигнала TGF β с помощью ингибитора киназы ALK5/TGF β R типа I (SB525334) крысам линии

Eker *in vivo* ассоциирована с уменьшением размеров и количества миоматозных узлов. Однако SB-525334 также оказался митогенным и антиапоптотическим фактором для эпителиальных клеток почек и усиливал рост почечно-клеточной карциномы у крыс [35].

Помимо этого, TGF β -зависимая передача сигналов является прототипным индуктором ЭМП при различных онкологических заболеваниях [36]. В последующем раковые клетки сами могут увеличивать количество секретируемого TGF β , воздействуя на окружающие клетки.

Таким образом, индукция мезенхимальных изменений в клетках лежит в основе запуска «опухолового» ЭМП. По мере роста опухоли происходит выброс ангиогенных медиаторов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), IGF, TGF β , HGF, FGF [37]. Тumor-индуцированное воспаление приводит к появлению иммунных клеток, которые секретируют цитокины (TNF α , IFN γ , IL6 и IL1 β).

Транскрипционный фактор VEGF (vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор, фактор роста эндотелия сосудов)

VEGF рассматривают как сигнальный белок, митоген, являющийся основным промотором ангиогенеза и васкулогенеза при патологических и физиологических состояниях, а также как высокоспецифичный митоген для эндотелиальных клеток [38]. Известно несколько различных представителей данного семейства, наиболее важен из которых VEGFA. Открытые позже плацентарный фактор роста, белки VEGFB, VEGFC, VEGFD, также относятся к семейству VEGF. Известно, что VEGF не только индуцирует ангиогенез, но и защищает опухолевые и эндотелиальные клетки от апоптоза, а также играет важную роль в неоваскуляризации образующихся эндометриоидных имплантатов [39].

Для VEGF существует три типа рецепторов: VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3. У женщин с аденомиозом повышен уровень мРНК VEGF и соответствующего белка в эндометрии, что подтверждает предположение о ключевой роли этого фактора роста в патологическом ангиогенезе при аденомиозе [40]. Кроме того, у больных с аденомиозом обнаружено неадекватное увеличение содержания VEGF по отношению к его ингибитору. Дисбаланс между увеличением активности проангиогенного и антиангиогенного факторов роста способствует усилению пролиферативной активности сосудов и росту эктопического эндометрия.

M.R. Orazov и соавт. [41] обнаружили, что более высокая экспрессия VEGF характерна для пациентов с тазовой болью, связанной с аденомиозом, по сравнению с женщинами с аденомиозом и аномальным маточным кровотечением. Повышенная экспрессия выявлена как в эпителиальных клетках эктопического эндометрия, в гладких миоцитах миометрия, так и в стромальных

клетках миометрия. Одним из важных механизмов ангиогенеза при аденомиозе и патогенетических механизмов формирования хронической тазовой боли, вызванной данным заболеванием, является повышенная экспрессия VEGF в эндометрии и миометрии и интенсивность неоваскуляризации [41].

Повышенная активность VEGF ассоциирована с возникновением онкологических процессов. Установлена роль VEGF в развитии гиперплазии и рака эндометрия при ожирении [42].

Роль белков TWIST в эпителиально-мезенхимальном переходе

Белки Twist и ZEB могут подавлять апоптоз и онкогенное старение. Повышение экспрессии Twist приводит к снижению уровня экспрессии E-кадгерина, что в свою очередь вызывает активизацию ЭМП. Twist также способствует активности таких мезенхимальных маркеров, как фибронектин, виментин, альфа-гладкомышечный актин (alpha-SMA), N-кадгерин.

J. Li [43] при изучении экспрессии мРНК и уровня белков Twist, N-кадгерина и E-кадгерина у больных НГЭ по сравнению с показателями контрольной группы выявил, что Twist и N-кадгерин экспрессировались и в стромальных клетках, и в железистом эпителии. Как и ожидалось, самая высокая экспрессия этих показателей зарегистрирована в эктопическом эндометрии при эндометриозе яичников, а самая низкая — в эндометрии женщин контрольной группы. Напротив, экспрессия E-кадгерина была самой высокой в эндометрии у женщин без эндометриоза. Таким образом, положительная корреляция между N-кадгерин и Twist и отрицательная корреляция между E-кадгерин и Twist свидетельствуют о ключевой роли белка в индукции ЭМП при эндометриозе, а именно об увеличении миграционной и инвазивной способности стромальных клеток эндометрия [43].

Открытие патогенетической роли Twist в развитии эндометриоза может быть многообещающей терапевтической мишенью для лечения заболевания. Возможно, его ингибирование может замедлять прогрессирование и снижать частоту рецидивов заболевания.

При изучении факторов ZEB (ZEB1/ZEB2) при эндометриозе M. Fuguа и соавт. наблюдали повышение экспрессии ZEB1 в эндометриоидных очагах [44]. Кроме того, экспрессия ZEB1 наиболее часто определялась в эпителиальных клетках инфильтративного эндометриоза, что определяет ZEB1 как потенциальный индикатор инвазивности или тяжести эндометриоза.

Роль N-кадгерина в патогенезе аденомиоза

N-кадгерин является членом суперсемейства интегральных мембранных гликопротеинов, которые регулируют клеточную адгезию и подвижность клеток. Переход

от экспрессии E-кадгерина к экспрессии N-кадгерина часто происходит при многих агрессивных формах рака [45]. N-кадгерин стимулирует активацию Snail и Slug, вызывая модуляцию рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), приводя к увеличению инвазии, пролиферации и метастазированию клеток карциномы [45]. Опосредованная N-кадгерином клеточная адгезия ускоряет миграцию клеток в трехмерном матриксе, в результате трансформированные клетки образуют удлинённые многоклеточные цепи, быстрее мигрируют, чем отдельные клетки. При аденомиозе N-кадгерин активируется в эктопических эпителиальных клетках и играет важную роль в патогенезе заболевания. При заболевании отмечена достоверно более высокая экспрессия N-кадгерина в эндометрии как в пролиферативной, так и в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с показателями здоровых женщин.

Роль PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена *PTEN*) в развитии аденомиоза

Среди большого количества различных факторов рецепторного статуса эктопического эндометрия и генетических аномалий этих клеток, изученных при аденомиозе, интерес вызывает экспрессия гена *PTEN*, продукт которого катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов, участвуя таким образом в передаче сигнала в клетке. Белок PTEN является значимым супрессором сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, что позволяет рассматривать его в качестве белка-супрессора опухолевого роста, а потеря функции PTEN часто наблюдается как при наследственном, так и при спорадическом раке.

PTEN управляет различными биологическими процессами в клетке, включая поддержание стабильности генома, выживание клетки, миграцию, пролиферацию и метаболизм. Даже незначительное снижение уровня и активности PTEN способствует развитию и прогрессированию опухолевого процесса. Изучение регуляции PTEN — предмет интенсивных исследований в биологии опухолей. В результате недавних открытий, включая существование различных изоформ PTEN и его способность образовывать димеры, были обнаружены новые способы функционирования и регуляции. Благодаря этому удалось выявить новые терапевтические возможности для профилактики и лечения онкологического процесса путем регуляции функции PTEN [46].

Известно о снижении экспрессии антионкогена *PTEN* и аналогичного белка в эндометриоидных гетеротопиях и эктопическом эндометрии при аденомиозе [21, 47]. Снижение уровня экспрессии белка PTEN может быть

связано с мутацией и в самом гене, и в его промоторной области. При оценке экспрессии PTEN при различных формах аденомиоза у пациенток с узловой формой аденомиоза экспрессия антионкогена *PTEN* в строме гетеротопий коррелировала с экспрессией этого же гена в эпителии, тогда как при диффузной форме аденомиоза корреляционной связи между этими показателями не наблюдалось. Отсутствие корреляционной связи между иммуногистохимическими показателями эктопического и эндометрия свидетельствует об автономности патологических процессов эндометриоидных гетеротопий [48].

В исследовании 2017 г. Н. Ни и соавт. [47] оценивали экспрессию PTEN и белков, связанных с клеточным циклом и апоптозом, в эндометрии женщин с аденомиозом и в контрольной группе. Оказалось, что экспрессия miR-17 была значительно повышена в тканях эндометрия пациентов с аденомиозом ($p < 0,05$), что может влиять на клеточный апоптоз, регуляцию PTEN и способствовать возникновению и развитию аденомиоза. Экспрессия белка PTEN, напротив, была значительно ниже в эндометрии пациенток с аденомиозом по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). При подавлении экспрессии в клетках miR-17 экспрессия PTEN увеличивалась ($p < 0,05$).

Сигнальный путь Notch1/Numb/Snail

Семейство Notch, в которое входят четыре члена (Notch1-4), представляет собой трансмембранные рецепторные белки [49]. Зрелые рецепторы Notch — это гетерологичные димеры, состоящие из большого внеклеточного лиганд-связывающего домена, однопроходной трансмембранной структуры и небольшой цитоплазматической субъединицы (Notch внутриклеточный домен, NICD) [50]. Трансмембранные лиганды DSL (Delta/Serrate, семейство Lag2) связываются с рецепторами Notch, вызывая расщепление гетеродимера и высвобождение NICD. Затем NICD транспортируется в ядро и модулирует транскрипцию нижестоящих генов-мишеней, в том числе связанных с ЭМП, таких как Snail и Slug, описанных выше. Snail и Slug в дальнейшем связываются с промотором E-кадгерина и подавляют его экспрессию [51]. Несмотря на сходство, четыре рецептора Notch структурно различаются, что, вероятно, обуславливает их различные паттерны экспрессии и уникальные функции. Активация сигнального пути Notch инициируется двумя последовательными протеолитическими расщеплениями Notch, которые индуцируются взаимодействием лиганд-рецептор между двумя соседними клетками.

Сигнальный путь Notch регулирует клеточное развитие, пролиферацию, выживание и дифференцировку клеток в различных органах, тогда как разобщение звеньев каскада приводит к развитию злокачественных опухолей [52, 53]. Прототипом связанного с сигнальным

путем Notch сигнального пути является острый лимфобластный лейкоз/лимфома человека (Т-ALL). Ген *NOTCH1* был обнаружен в специфической транслокации хромосом, наблюдаемой в некоторых случаях Т-ALL человека. После этого открытия было выявлено, что в большинстве случаев Т-ALL у человека существуют мутации в гене *NOTCH1*, что приводит к aberrантной активации сигнального пути Notch. Эти данные показывают, что сигнальный путь Notch играет важную роль в патологии Т-ALL и активация мутаций в гене *NOTCH1* служит основной причиной развития Т-ALL. Кроме этого, избыточная экспрессия Notch1 наблюдается при раке молочной железы, поджелудочной железы [53, 54]. Однако сигнальный путь Notch действует как супрессор опухолей при нейроэндокринных опухолях, таких как карциноидный и медуллярный рак щитовидной железы [55]. Эти результаты позволяют предположить, что сигнальный путь Notch может выступать в качестве либо супрессора опухоли, либо онкогенного фактора у человека в зависимости от типа клетки и контекста. Важным является обнаружение более высокой экспрессии Notch1 при раке эндометрия, чем в эндометрии здоровых женщин [56].

Транскрипционный фактор Notch1 может играть роль индуктора ЭМП, а подавление экспрессии Notch1 способствует частичной реверсии ЭМП, снижению экспрессии генов, ответственных за поддержание плюрипотентности. Передача сигналов Notch может также стимулировать TGFβ1-индуцированный ЭМП через индукцию Snai1 [57]. В различных моделях рака у человека активация передачи сигналов Notch, опосредованная Jagged1, может повышать экспрессию Snail и Slug, что приводит к подавлению E-кадгерина и запуску процессов, описанных выше [58].

В ЭМП передача сигналов Notch происходит с множественными факторами транскрипции и роста, такими как Snail, Slug, TGFβ, FGF и PDGF [59, 60]. Выявлено значительное повышение экспрессии Notch1 в эндометрии при аденомиозе как в пролиферативной, так и в секреторной фазе по сравнению с показателями в группе контроля. Повышенная экспрессия Notch1 при аденомиозе указывает на его значительную роль в патогенезе заболевания, а также в дифференцировке и децидуализации стромальных клеток эндометрия. В эндометрии человека Notch1-3 экспрессируются не только в стромальных клетках, но и в железистых эпителиальных клетках, а экспрессия Jagged и DLL4 в основном отмечается в железистых эпителиальных клетках [61]. В отдельных работах установлено, что экспрессия Notch1 в эндометрии женщин с аденомиозом выше в пролиферативную фазу, чем в секреторную, и является самой низкой в постменопаузальном периоде [5]. Напротив, L. Cobellis и соавт. обнаружили, что экспрессия Notch1 и Jagged1 увеличивалась от пролиферативной до секреторной фазы [56]. При карциноме

эндометрия уровень экспрессии Notch, Jagged1 и DLL4 значительно повышен и связан со стадией и прогнозом заболевания, а блокирование сигнального пути Notch ингибирует рост и инвазию клеток аденокарциномы эндометрия [62]. Блокирование передачи сигналов Notch индуцирует апоптоз в клетках Ishikawa [63], тогда как повышенный уровень эстрогенов способствует росту данных клеток путем активации сигнального пути Notch [64]. Блокирование пути передачи сигналов Notch с помощью с-секретазы приводило к подавлению пролиферации клеток путем регуляции клеточного цикла и апоптоза в клетках Ishikawa. С учетом важной роли сигнального пути Notch в развитии опухолевых процессов эти результаты предполагают, что с-секретаза может быть потенциальной мишенью для новых терапевтических стратегий профилактики рака эндометрия.

В сигнальном пути Notch1/Numb/Snail белок Numb выступает ингибирующим регулятором передачи сигналов Notch1, который действует, стимулируя убиквитинирование и деградацию внутриклеточного домена Notch1. Его функция заключается в регуляции деления, адгезии и миграции клеток. Подавление или потеря экспрессии Numb могут коррелировать с развитием и усилением инвазии множественных опухолей [65]. Исследование S. Qi и соавт. [5] является первым по изучению роли Numb в развитии аденомиоза. Экспрессия Numb не изменялась в течение менструального цикла ни в эндометрии здоровых женщин, ни в эндометрии пациенток с аденомиозом, что указывает на гормональную независимость экспрессии данного белка. Кроме того, при аденомиозе экспрессия Numb в эктопическом эндометрии была снижена по сравнению с эндометрием контрольной группы. Это свидетельствует о том, что aberrантная негативная регуляция Numb может быть связана с генезом и развитием аденомиоза.

Сигнальный путь TGFβ1/Smad3 при аденомиозе

При аденомиозе и НГЭ тромбоцитарный TGFβ1 активирует данный сигнальный путь, что приводит к запуску ЭМП, метаплазии гладких мышц, трансформации фибробласта в миофибробласт и развитию фиброза [22]. Открытие и дальнейшее изучение данного сигнального пути демонстрируют важность тромбоцитарного звена в патогенезе НГЭ [66] и аденомиоза [30]. Q. Zhang и соавт. [22] изучали процесс активации сигнального пути TGFβ1/Smad3 в эндометриодных клетках. Они обнаружили, что экспрессия генов и белков TGFβ1, фосфорилированных Smad3, в образцах эндометрия женщин с эндометриозом после совместного культивирования с активированными тромбоцитами была значительно повышена по сравнению с показателями в образцах эндометрия женщин без гинекологических заболеваний.

Из-за циклической активации эндометриоидных гетеротопий тромбоциты проникают в микроокружение из поврежденной сосудистой сети, активируются в окружающем пространстве, что приводит к активации тромбоциты, тромбосана A2 (ТХА2) и, возможно, коллагена, вырабатываемого гетеротопиями стромальных клеток. Через высвобождение $TGF\beta 1$ и индукцию сигнального пути $TGF\beta/Smad$ активированные тромбоциты способствуют запуску ЭМП, трансформации фибробласта в миофибробласт, что приводит к увеличению сократительной способности клеток, синтеза коллагена, метаплазии гладких мышц и усилению фиброгенеза. Тромбоцитарный $TGF\beta 1$ и сигнальный путь $TGF\beta/Smad$ совместно способствуют ЭМП, развитию миофибробласта и фиброзной трансформации, приводя в конечном счете к фиброзу, что характерно для эндометриоза и аденомиоза. Исследователи не исключают возможности, что миофибробласты могут также происходить из других источников, как при патологическом восстановлении тканей, и предполагают одновременное участие других сигнальных путей или иммунных клеток в ЭМП при эндометриозе.

Известно, что развитие фиброза происходит посредством различных патофизиологических механизмов, являющихся результатом хронических, рецидивирующих, часто возникающих воспалительных изменений, вызванных различными раздражителями, такими как повторное повреждение. Усиление фиброгенеза лежит в основе заживления ран, восстановления тканей, ремоделирования и развития фиброза. Описанные процессы, а именно способность к фиброзу, характерны для эндометриоза и аденомиоза. Так, эндометриоидные гетеротопии представляют собой не просто отдельные пролиферирующие эндометриальные стромальные и эпителиальные клетки, они взаимодействуют и тесно связаны с микроокружением, контактируют с другими клетками (тромбоцитами, макрофагами) и содержат все необходимые молекулярные компоненты для активации фиброгенеза. Кроме того, эндометриоидные клетки не статичны, а могут эволюционировать до фиброза, приобретая новые фенотипы. Это служит еще одним доказательством, что ткани, пораженные эндометриоидными гетеротопиями, подвергаются многократному повреждению и заживлению, что в итоге приводит к фиброзным поражениям, устойчивым к гормональному лечению [67]. Этот динамический процесс может объяснить некоторые противоречивые результаты исследований и отсутствие универсальных, специфических биомаркеров для диагностики и прогноза генитального эндометриоза. Может показаться логичным, что путь $TGF\beta/Smad$ является терапевтической мишенью для эндометриоза и аденомиоза. Таким образом, открытие роли тромбоцитов в патогенезе заболевания позволяет определять соответствующие биомаркеры и рекомендовать антикоагулянтные препараты для использования в негормональной терапии эндометриоза.

Сигнальный путь eIF3 при аденомиозе

Трансляционный контроль играет основную роль в регуляции экспрессии белка и происходит главным образом на этапе инициации, который контролируется множественными эукариотическими факторами инициации трансляции (eIFs) [68]. По данным недавнего транскриптомного анализа эутопического эндометрия у женщин с аденомиозом, выявлено участие сигнальных путей eIF2 (eukaryotic initiation factor 2) и eIF3 (eukaryotic initiation factor 3) в ЭМП. Подавление eIF3e при эндометриозе может привести к увеличению трансляции Snail и Zeb2, что в свою очередь запускает механизм ЭМП. Кроме того, стабильный уровень eIF3e способствует заживлению ран благодаря усиленному ангиогенезу. Как указано выше, эндометриоидные поражения отчасти являются раневыми поверхностями, подвергающимися повторному повреждению и восстановлению тканей, а аденомиоз характеризуется потерей эпителиальных и приобретением мезенхимных свойств клеток, eIF3e может также участвовать в ЭМП при НГЭ и аденомиозе, что и было продемонстрировано в недавних исследованиях [9, 69]. eIF3e вовлекается в ЭМП при эндометриозе посредством активации $TGF\beta 1$ и способствует пролиферации клеток за счет усиления ангиогенеза в эктопическом эндометрии. При аденомиозе значительно снижена иммунореактивность eIF3e по сравнению с эндометрием женщин контрольной группы.

Выявлено повышение иммунореактивности $TGF\beta 1$, Snail и виментина и значительное снижение уровня E-кадгерина в эпителиальных клетках эндометриоидных поражений, что и обуславливает инициацию и осуществление ЭМП [9]. Кроме того, степень окрашивания eIF3e положительно коррелировала с уровнями E-кадгерина и отрицательно — с уровнями мезенхимальных факторов, перечисленных выше.

С учетом важной роли тромбоцитов в развитии эндометриоза и аденомиоза изучали коагуляционные свойства крови пациенток. У женщин с эндометриозом были значительно снижены активированное частичное тромбопластиновое время и тромбиновое время, а также повышен уровень фибриногена по сравнению с женщинами контрольной группы. У женщин также было значительно увеличено количество циркулирующих дегранулированных тромбоцитов, и их доля значительно уменьшилась через месяц после хирургического лечения эндометриоза. Эти данные свидетельствуют о состоянии гиперкоагуляции у женщин с эндометриозом и отражают тесную взаимосвязь между системой свертывания и развитием воспалительного процесса [70]. С точки зрения оценки коагуляции предполагают, что изменения миометрия при аденомиозе аналогичны процессам при НГЭ и подвергаются ЭМП, индуцированному тромбоцитами, что приводит к гиперкоагуляции при аденомиозе. Вероятно, снижение экспрессии eIF3e влияет на ЭМП в развитии аденомиоза за счет активации сигнального

пути TGF β 1 [71]. Выявлена отрицательная корреляция между количеством тромбоцитов и уровнями экспрессии eIF3e, что говорит о возможном влиянии тромбоцитов на снижение уровня eIF3e и развитие аденомиоза.

Сигнальный путь E₂/Slug/VEGF

Сигнальный путь E₂/Slug/VEGF представляет собой воздействие эстрадиола на транскрипционный фактор Slug, что в последующем приводит, с одной стороны, к снижению эпителиального фактора E-кадгерина с помощью механизмов, описанных выше, а с другой — к воздействию на VEGF, являющийся ключевым медиатором ангиогенеза, нейрогенеза. T.S. Huang и соавт. [23] изучали роль эстрадиола (E₂) в патогенезе аденомиоза и выявили, что повышение уровня эстрадиола вызывает запуск сигнального пути E₂/Slug/VEGF. В результате стимуляции сигнального пути увеличивается проангиогенная активность в эндотелиальных клетках сосудов. В эксперименте на животных подтверждено, что подавление E₂ или VEGF позволяет уменьшить выраженность аденомиоза. Эти результаты подчеркивают важность эстроген-индуцированного ангиогенеза в развитии

аденомиоза и обеспечивают потенциальную стратегию для лечения заболевания посредством воздействия на звенья сигнального пути E₂/Slug/VEGF [23].

Таким образом, несмотря на интенсивное изучение молекулярных механизмов аденомиоза, многие вопросы патогенеза заболевания остаются малоизученными или спорными, в связи с чем необходимо их дальнейшее изучение. Благодаря исследованию сигнальных путей и особенностей передачи сигналов удастся понять патогенетические механизмы развития аденомиоза, что принципиально важно для прогнозирования эффективности терапии, обеспечения таргетного терапевтического влияния препаратов на основные компоненты, участвующие в реализации сигнальных путей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Исследование выполнено в рамках НИР поисковых научных исследований НИОКТР: АААА-А20-120060990051-3.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis // *Hum. Reprod. Update*. 2014. Vol. 20. No. 3. P. 386–402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052
- Parazzini F., Mais V., Cipriani S. et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 143. No. 2. P. 103–106. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010
- Reinhold C., Tafazolli F., Mehio A. et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation // *RadioGraphics*. 1999. Vol. 19. Suppl. P. S147–S160. DOI: 10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc13s147
- Sammour A., Pirwany I., Usubutun A. et al. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2002. Vol. 54. No. 4. P. 213–216. DOI: 10.1159/000068385
- Qi S., Zhao X., Li M. et al. Aberrant expression of Notch1/numb/snail signaling, an epithelial mesenchymal transition related pathway, in adenomyosis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. P. 96. DOI: 10.1186/s12958-015-0084-2
- Guo S.W. The Pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. No. 2. P. 485. DOI: 10.3390/jcm9020485
- Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009. Vol. 280. No. 4. P. 529–538. DOI: 10.1007/s00404-009-1191-0
- Zhang Q., Duan J., Liu X., Guo S.W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016. Vol. 428. P. 1–16. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.015
- Baranov V., Malysheva O., Yarmolinskaya M. Pathogenomics of endometriosis development // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. No. 7. P. 1852–1863. DOI: 10.3390/ijms19071852
- Luft F.C. Targeting epithelial-mesenchymal transition // *J. Mol. Med.* 2015. Vol. 93. No. 7. P. 703–705. DOI: 10.1007/s00109-015-1302-2
- Samatov T., Tonevitsky A., Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds // *Mol. Cancer*. 2013. Vol. 12. No. 1. P. 107. DOI: 10.1186/1476-4598-12-107
- Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Хачатурян А.П. и др. Аденомиоз: от научных открытий к практическим аспектам назначения медикаментозной терапии // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 3. С. 182–190. DOI: 10.18565/aig.2020.3.182-190
- Navas T., Kinders R.J., Lawrence S.M. et al. Clinical evolution of epithelial-mesenchymal transition in human carcinomas // *Cancer Res.* 2020. Vol. 80. No. 2. P. 304–318. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-3539
- Pon Y.L., Zhou H.Y., Cheung A.N. et al. p70 S6 kinase promotes epithelial to mesenchymal transition through snail induction in ovarian cancer cells // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. No. 16. P. 6524–6532. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-6302
- Papageorgis P. TGF β signaling in tumor initiation, epithelial-to-mesenchymal transition, and metastasis // *J. Oncol.* 2015. Vol. 2015. P. 587193. DOI: 10.1155/2015/587193
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Т. 61. № 1. С. 113–125.
- Cho E.S., Kang H.E., Kim N.H., Yook J.I. Therapeutic implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT) // *Arch. Pharm. Res.* 2019. Vol. 42. No. 1. P. 14–24. DOI: 10.1007/s12272-018-01108-7

18. Greening D.W., Gopal S.K., Mathias R.A. et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2015. Vol. 40. P. 60–71.
19. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis // *Biol. Reprod.* 2015. Vol. 92. No. 2. P. 35. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124891
20. Zheng H., Kang Y. Multilayer control of the EMT master regulators // *Oncogene*. 2013. Vol. 33. No. 14. P. 1755–1763. DOI: 10.1038/onc.2013.128
21. Makker A., Goel M. Tumor progression, metastasis, and modulators of epithelial-mesenchymal transition in endometrioid endometrial carcinoma: an update // *Endocr. Relat. Cancer*. 2016. Vol. 23. No. 2. P. R85–R111.
22. Zhang Q., Duan J., Olson M. et al. Cellular changes consistent with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the progression of experimental endometriosis in baboons // *Reprod. Sci.* 2016. Vol. 23. No. 10. P. 1409–1421. DOI: 10.1177/1933719116641763
23. Huang T., Chen Y., Chou T. et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells // *J. Cell. Mol. Med.* 2014. Vol. 18. No. 7. P. 1358–1371. DOI: 10.1111/jcmm.12300
24. Nieto M. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002. Vol. 3. No. 3. P. 155–166. DOI: 10.1038/nrm757
25. Dong C., Wu Y., Yao J. et al. G9a interacts with Snail and is critical for Snail-mediated E-cadherin repression in human breast cancer // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. No. 4. P. 1469–1486. DOI: 10.1172/jci57349
26. Kudo-Saito C., Shirako H., Takeuchi T., Kawakami Y. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells // *Cancer Cell*. 2009. Vol. 15. No. 3. P. 195–206. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.023
27. Avtanski D., Garcia A., Caraballo B. et al. *In vitro* effects of resistin on epithelial to mesenchymal transition (EMT) in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells — qRT-PCR and Western blot analyses data // *Data Brief*. 2019. Vol. 25. P. 104118. DOI: 10.1016/j.dib.2019.104118
28. Ganesan R., Mallets E., Gomez-Cambronero J. The transcription factors Slug (SNAIL2) and Snail (SNAIL1) regulate phospholipase D (PLD) promoter in opposite ways towards cancer cell invasion // *Mol. Oncol.* 2016. Vol. 10. No. 5. P. 663–676. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.12.006
29. Haslehurst A.M., Koti M., Dharsee M. et al. EMT transcription factors snail and slug directly contribute to cisplatin resistance in ovarian cancer // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 91. DOI: 10.1186/1471-2407-12-91
30. Olmeda D., Montes A., Moreno-Bueno G. et al. Snail and Snail2 collaborate on tumor growth and metastasis properties of mouse skin carcinoma cell lines // *Oncogene*. 2008. Vol. 27. No. 34. P. 4690–4701. DOI: 10.1038/onc.2008.118
31. Liu X., Shen M., Qi Q. et al. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. No. 4. P. 734–749. DOI: 10.1093/humrep/dew018
32. Бабунашвили Е.Л., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Роль различных генетических альтераций в патогенезе миомы матки и систем вторичных мессенджеров как потенциальных фармакодинамических мишеней // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018. Т. 18. № 3. С. 41–48. DOI: 10.17116/rosakush201818341-48
33. Lee B.S., Nowak R.A. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. No. 2. P. 913–920. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7237
34. Salama S.A., Diaz-Arrastia C.R., Kilic G.S., Kamel M.W. 2-Methoxyestradiol causes functional repression of transforming growth factor β 3 signaling by ameliorating Smad and non-Smad signaling pathways in immortalized uterine fibroid cells // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. No. 1. P. 178–184. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.002
35. Laping N.J., Everitt J.I., Frazier K.S. et al. Tumor-specific efficacy of transforming growth factor-beta RI inhibition in Eker rats // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. No. 10. P. 3087–3099. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1811
36. Reichl P., Haider C., Grubinger M., Mikulits W. TGF- β in epithelial to mesenchymal transition and metastasis of liver carcinoma // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18. No. 27. P. 4135–4147. DOI: 10.2174/138161212802430477
37. Lamouille S., Xu J., Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014. Vol. 15. No. 3. P. 178–196. DOI: 10.1038/nrm3758
38. Barcena de Arellano M.L., Arnold J., Lang H. et al. Evidence of neurotrophic events due to peritoneal endometriotic lesions. Cytokine. 2013. Vol. 62. No. 2. P. 253–261. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.03.003
39. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017.
40. Соломашина М.А. Клинико-морфологическая характеристика аденомиоза: автореф. ... дис. кан. мед. наук. Москва, 2009. [дата обращения 09.12.2020]. Доступ по ссылке: <http://medical-diss.com/docreader/280727/a?#?page=1>
41. Orazov M.R., Nosenko E.N., Radzinsky V.E. et al. Proangiogenic features in chronic pelvic pain caused by adenomyosis // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32. Suppl. 2. P. 7–10. DOI: 10.1080/09513590.2016.1232902
42. Sahoo S.S., Lombard J.M., Ius Y. et al. Adipose-derived VEGF-mTOR signaling promotes endometrial hyperplasia and cancer: implications for obese women // *Mol. Cancer Res.* 2018. Vol. 16. No. 2. P. 309–321. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-17-0466
43. Li J., Ma J., Fei X. et al. Roles of cell migration and invasion mediated by Twist in endometriosis // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019. Vol. 45. No. 8. P. 1488–1496. DOI: 10.1111/jog.14001
44. Furuya M., Masuda H., Hara K. et al. ZEB1 expression is a potential indicator of invasive endometriosis // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2017. Vol. 96. No. 9. P. 1128–1135. DOI: 10.1111/aogs.13179
45. Qian X., Anzovino A., Kim S. et al. N-cadherin/FGFR promotes metastasis through epithelial-to-mesenchymal transition and stem/progenitor cell-like properties // *Oncogene*. 2014. Vol. 33. No. 26. P. 3411–3421. DOI: 10.1038/onc.2013.310
46. Lee Y., Chen M., Pandolfi P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018. Vol. 19. No. 9. P. 547–562. DOI: 10.1038/s41580-018-0015-0
47. Hu H., Li H., He Y. MicroRNA-17 downregulates expression of the *PTEN* gene to promote the occurrence and development of

adenomyosis // *Exp. Ther. Med.* 2017. Vol. 14. No. 4. P. 3805–3811. DOI: 10.3892/etm.2017.5013

48. Шкляр А.А. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация женщин репродуктивного возраста с узловой формой аденомиоза: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. [дата обращения 09.12.2020]. Доступ по ссылке: http://www.science.ncagr.ru/upfiles/pdf/ShklyarAA_diss.pdf

49. Wang Z., Li Y., Kong D., Sarkar F.H. The role of Notch signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition (EMT) during development and tumor aggressiveness // *Curr. Drug. Targets.* 2010. Vol. 11. No. 6. P. 745–751. DOI: 10.2174/138945010791170860

50. Groot A.J., Vooijs M.A. The role of Adams in Notch signaling // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. Vol. 727. P. 15–36. DOI: 10.1007/978-1-4614-0899-4_2

51. Bolos V., Peinado H., Perez-Moreno M.A. et al. The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: a comparison with Snail and E47 repressors // *J. Cell. Sci.* 2003. Vol. 116. Pt. 3. P. 499–511. DOI: 10.1242/jcs.00224

52. Wilson A., Radtke F. Multiple functions of Notch signaling in self-renewing organs and cancer // *FEBS Lett.* 2006. Vol. 580. No. 12. P. 2860–2868. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.03.024

53. Wang Z., Zhang Y., Li Y. et al. Down-regulation of Notch-1 contributes to cell growth inhibition and apoptosis in pancreatic cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* 2006. Vol. 5. No. 3. P. 483–493. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-05-0299

54. Reedijk M., Odorcic S., Chang L. et al. High-level coexpression of JAG1 and NOTCH1 is observed in human breast cancer and is associated with poor overall survival // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. No. 18. P. 8530–8537. DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-1069

55. Kunnimalaiyaan M., Vaccaro A.M., Ndiaye M.A., Chen H. Overexpression of the NOTCH1 intracellular domain inhibits cell proliferation and alters the neuroendocrine phenotype of medullary thyroid cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. No. 52. P. 39819–39830. DOI: 10.1074/jbc.m603578200

56. Cobellis L., Caprio F., Trabucco E. et al. The pattern of expression of Notch protein members in normal and pathological endometrium // *J. Anat.* 2008. Vol. 213. No. 4. P. 464–472. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00963.x

57. Matsuno Y., Coelho A.L., Jarai G. et al. Notch signaling mediates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through the induction of Snai1 // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2012. Vol. 44. No. 5. P. 776–789. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.01.021

58. Leong K.G., Niessen K., Kulic I. et al. Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204. No. 12. P. 2935–2948. DOI: 10.1084/jem.20071082

59. Gonzalez D.M., Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition // *Sci. Signal.* 2014. Vol. 7. No. 344. P. re8. DOI: 10.1126/scisignal.2005189

60. Wu K., Chen K., Wang C. et al. Cell fate factor DACH1 represses YB-1-mediated oncogenic transcription and translation // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. No. 3. P. 829–839. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-2466

61. Mikhailik A., Mazella J., Liang S., Tseng L. Notch ligand-dependent gene expression in human endometrial stromal cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 388. No. 3. P. 479–482. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.07.037

62. Mitsuhashi Y., Horiuchi A., Miyamoto T. et al. Prognostic significance of Notch signalling molecules and their involvement in the invasiveness of endometrial carcinoma cells // *Histopathology.* 2012. Vol. 60. No. 5. P. 826–837. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04158.x

63. Mori M., Miyamoto T., Yakushiji H. et al. Effects of N-[N-(3, 5-difluorophenacetyl-L-alanyl)]-S-phenylglycine t-butyl ester (DAPT) on cell proliferation and apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells // *Hum. Cell.* 2012. Vol. 25. No. 1. P. 9–15. DOI: 10.1007/s13577-011-0038-8

64. Wei Y., Zhang Z., Liao H. et al. Nuclear estrogen receptor-mediated Notch signaling and GPR30-mediated PI3K/AKT signaling in the regulation of endometrial cancer cell proliferation // *Oncol. Rep.* 2012. Vol. 27. No. 2. P. 504–510. DOI: 10.3892/or.2011.1536

65. Jiang X., Xing H., Kim T.M. et al. Numb regulates glioma stem cell fate and growth by altering epidermal growth factor receptor and Skp1-Cullin-F-box ubiquitin ligase activity // *Stem. Cells.* 2012. Vol. 30. No. 7. P. 1313–1326. DOI: 10.1002/stem.1120

66. Ding D., Liu X., Duan J., Guo S.W. Platelets are an undicted culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30. No. 4. P. 812–832. DOI: 10.1093/humrep/dev025

67. Guo S.W., Ding D., Shen M., Liu X. Dating endometriotic ovarian cysts based on the content of cyst fluid and its potential clinical implications // *Reprod. Sci.* 2015. Vol. 22. No. 7. P. 873–883. DOI: 10.1177/1933719115570907

68. Parasuraman P., Mulligan P., Walker J.A. et al. Interaction of p190A RhoGAP with eIF3A and other translation preinitiation factors suggests a role in protein biosynthesis // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol. 292. No. 7. P. 2679–2689. DOI: 10.1074/jbc.m116.769216

69. Cai X., Shen M., Liu X., Guo S.W. Reduced expression of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e and its possible involvement in the epithelial-mesenchymal transition in endometriosis // *Reprod. Sci.* 2018. Vol. 25. No. 1. P. 102–109. DOI: 10.1177/1933719117702248

70. Wu Q., Ding D., Liu X., Guo S.W. Evidence for a hypercoagulable state in women with ovarian endometriomas // *Reprod. Sci.* 2015. Vol. 22. No. 9. P. 1107–1114. DOI: 10.1177/1933719115572478

71. Cai X., Shen M., Liu X., Nie J. The possible role of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e (eIF3e) in the epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis // *Reprod. Sci.* 2019. Vol. 26. No. 3. P. 377–385. DOI: 10.1177/1933719118773490

REFERENCES

1. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):386–402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052

2. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric

study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):103–106. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010

3. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *RadioGraphics.* 1999;19(suppl):S147–S160. DOI: 10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc13s147

4. Sammour A, Pirwany I, Usbutun A, et al. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(4):213–216. DOI: doi.org/10.1159/000068385
5. Qi S, Zhao X, Li M, et al. Aberrant expression of Notch1/numb/snail signaling, an epithelial mesenchymal transition related pathway, in adenomyosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:96. DOI: 10.1186/s12958-015-0084-2
6. Guo SW. The Pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(2):485. DOI: 10.3390/jcm9020485
7. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):529–538. DOI: 10.1007/s00404-009-1191-0
8. Zhang Q, Duan J, Liu X, Guo SW. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;428:1–16. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.015
9. Baranov V, Malysheva O, Yarmolinskaya M. Pathogenomics of endometriosis development. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1852–1863. DOI: 10.3390/ijms19071852
10. Luft FC. Targeting epithelial-mesenchymal transition. *J Mol Med.* 2015;93(7):703–705. DOI: 10.1007/s00109-015-1302-2
11. Samatov T, Tonevitsky A, Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds. *Mol Cancer.* 2013;12(1):107. DOI: 10.1186/1476-4598-12-107
12. Yarmolinskaya MI, Shalina MA, Khachatryan AR. Adenomyosis: from scientific discoveries to the practical aspects of prescribing drug therapy. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(3):182–190. (In Russ). DOI: 10.18565/aig.2020.3.182-190
13. Navas T, Kinders RJ, Lawrence SM, et al. Clinical evolution of epithelial-mesenchymal transition in human carcinomas. *Cancer Res.* 2020;80(2):304–318. DOI: 10.1158/0008-5472.can-18-3539
14. Pon YL, Zhou HY, Cheung AN, et al. p70 S6 kinase promotes epithelial to mesenchymal transition through snail induction in ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2008;68(16):6524–6532. DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-6302
15. Papageorgis P. TGFβ signaling in tumor initiation, epithelial-to-mesenchymal transition, and metastasis. *J Oncol.* 2015;2015:587193. DOI: 10.1155/2015/587193
16. Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Denisova VM. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action (review). *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2012;61(1):113–125. (In Russ)
17. Cho ES, Kang HE, Kim NH, Yook JI. Therapeutic implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Arch Pharm Res.* 2019;42(1):14–24. DOI: 10.1007/s12272-018-01108-7
18. Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;40:60–71. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.02.008
19. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Involvement of hepatocyte growth factor-induced epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis. *Biol Reprod.* 2015;92(2):35. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124891
20. Zheng H, Kang Y. Multilayer control of the EMT master regulators. *Oncogene.* 2013;33(14):1755–1763. DOI: 10.1038/onc.2013.128
21. Makker A, Goel M. Tumor progression, metastasis, and modulators of epithelial-mesenchymal transition in endometrioid endometrial carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(2):R85–R111. DOI: 10.1530/erc-15-0218
22. Zhang Q, Duan J, Olson M, et al. Cellular changes consistent with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the progression of experimental endometriosis in baboons. *Reprod Sci.* 2016;23(10):1409–1421. DOI: 10.1177/19337191166641763
23. Huang T, Chen Y, Chou T, et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. *J Cell Mol Med.* 2014;18(7):1358–1371. DOI: 10.1111/jcmm.12300
24. Nieto M. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(3):155–166. DOI: 10.1038/nrm757
25. Dong C, Wu Y, Yao J, et al. G9a interacts with Snail and is critical for Snail-mediated E-cadherin repression in human breast cancer. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1469–1486. DOI: 10.1172/jci57349
26. Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, Kawakami Y. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell.* 2009;15(3):195–206. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.023
27. Avtanski D, Garcia A, Caraballo B, et al. *In vitro* effects of resistin on epithelial to mesenchymal transition (EMT) in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells — qRT-PCR and Western blot analyses data. *Data Brief.* 2019;25:104118. DOI: 10.1016/j.dib.2019.104118
28. Ganesan R, Mallets E, Gomez-Cambronero J. The transcription factors Slug (SNAI2) and Snail (SNAI1) regulate phospholipase D (PLD) promoter in opposite ways towards cancer cell invasion. *Mol Oncol.* 2016;10(5):663–676. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.12.006
29. Haslehurst AM, Koti M, Dharsee M, et al. EMT transcription factors snail and slug directly contribute to cisplatin resistance in ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:91. DOI: 10.1186/1471-2407-12-91
30. Olmeda D, Montes A, Moreno-Bueno G, et al. Snai1 and Snai2 collaborate on tumor growth and metastasis properties of mouse skin carcinoma cell lines. *Oncogene.* 2008;27(34):4690–4701. DOI: 10.1038/onc.2008.118
31. Liu X, Shen M, Qi Q, et al. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis. *Hum Reprod.* 2016;31(4):734–749. DOI: 10.1093/humrep/dew018
32. Babunashvili EL, Buyanova SN, Shchukina NA. Role of different genetic alterations in the pathogenesis of uterine myoma and secondary messenger systems as potential pharmacodynamics targets. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2018;18(3):41–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201818341-48
33. Lee BS, Nowak RA. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):913–920. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7237
34. Salama SA, Diaz-Arrastia CR, Kilic GS, Kamel MW. 2-Methoxyestradiol causes functional repression of transforming growth factor β3 signaling by ameliorating Smad and non-Smad signaling pathways in immortalized uterine fibroid cells. *Fertil Steril.* 2012;98(1):178–184. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.002
35. Laping NJ, Everitt JI, Frazier KS, et al. Tumor-specific efficacy of transforming growth factor-beta RI inhibition in Eker rats. *Clin Cancer Res.* 2007;13(10):3087–3099. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1811

36. Reichl P, Haider C, Grubinger M, Mikulits W. TGF- β in epithelial to mesenchymal transition and metastasis of liver carcinoma. *Curr Pharm Des.* 2012;18(27):4135–4147. DOI: 10.2174/138161212802430477
37. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178–196. DOI: 10.1038/nrm3758
38. Barcena de Arellano ML, Arnold J, Lang H, et al. Evidence of neurotrophic events due to peritoneal endometriotic lesions. *Cytokine.* 2013;62(2):253–261. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.03.003
39. Yarmolinskaya MI, Ajlamazyan EK. Genital'nyj endometrioz. Razlichnye grani problemy. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2017. (In Russ.)
40. Solomahina MA. Kliniko – morfologicheskaja karakteristika adenomioza [dissertation abstract]. Moscow; 2006. (In Russ.) [cited 2020 Dec 09]. Available from: <http://medical-diss.com/docreader/280727/a?#?page=1>
41. Orazov MR, Nosenko EN, Radzinsky VE, et al. Proangiogenic features in chronic pelvic pain caused by adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(suppl. 2):7–10. DOI: 10.1080/09513590.2016.1232902
42. Sahoo SS, Lombard JM, Ius Y, et al. Adipose-derived VEGF-mTOR signaling promotes endometrial hyperplasia and cancer: implications for obese women. *Mol Cancer Res.* 2018;16(2):309–321. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-17-0466
43. Li J, Ma J, Fei X, et al. Roles of cell migration and invasion mediated by Twist in endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(8):1488–1496. DOI: 10.1111/jog.14001
44. Furuya M, Masuda H, Hara K, et al. ZEB1 expression is a potential indicator of invasive endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1128–1135. DOI: 10.1111/aogs.13179
45. Qian X, Anzovino A, Kim S, et al. N-cadherin/FGFR promotes metastasis through epithelial-to-mesenchymal transition and stem/progenitor cell-like properties. *Oncogene.* 2014;33(26):3411–3421. DOI: 10.1038/ncr.2013.310
46. Lee Y, Chen M, Pandolfi P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2018;19(9):547–562. DOI: 10.1038/s41580-018-0015-0
47. Hu H, Li H, He Y. MicroRNA-17 downregulates expression of the PTEN gene to promote the occurrence and development of adenomyosis. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3805–3811. DOI: 10.3892/etm.2017.5013
48. Shklyar AA. Diagnostika, hirurgicheskoe lechenie i reabilitacija zhenshhin reproduktivnogo vozrasta s uzlovoj formoj adenomioza [dissertation]. Moscow; 2015. (In Russ.) [cited 2020 Dec 09]. Available from: http://www.science.ncagp.ru/upfiles/pdf/ShklyarAA_diss.pdf
49. Wang Z, Li Y, Kong D, Sarkar FH. The role of Notch signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition (EMT) during development and tumor aggressiveness. *Curr Drug Targets.* 2010;11(6):745–751. DOI: 10.2174/138945010791170860
50. Groot AJ, Vooijs MA. The role of Adams in Notch signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2012;727:15–36. DOI: 10.1007/978-1-4614-0899-4_2
51. Bolos V, Peinado H, Perez-Moreno MA, et al. The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: a comparison with Snail and E47 repressors. *J Cell Sci.* 2003;116(pt.3):499–511. DOI: 10.1242/jcs.00224
52. Wilson A, Radtke F. Multiple functions of Notch signaling in self-renewing organs and cancer. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2860–2868. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.03.024
53. Wang Z, Zhang Y, Li Y, et al. Down-regulation of Notch-1 contributes to cell growth inhibition and apoptosis in pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(3):483–493. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-05-0299
54. Reedijk M, Odorcic S, Chang L, et al. High-level coexpression of JAG1 and NOTCH1 is observed in human breast cancer and is associated with poor overall survival. *Cancer Res.* 2005;65(18):8530–8537. DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-1069
55. Kunimalaiyaan M, Vaccaro AM, Ndiaye MA, Chen H. Overexpression of the NOTCH1 intracellular domain inhibits cell proliferation and alters the neuroendocrine phenotype of medullary thyroid cancer cells. *J Biol Chem.* 2006;281(52):39819–39830. DOI: 10.1074/jbc.m603578200
56. Cobellis L, Caprio F, Trabucco E, et al. The pattern of expression of Notch protein members in normal and pathological endometrium. *J Anat.* 2008;213(4):464–472. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00963.x
57. Matsuno Y, Coelho AL, Jarai G, et al. Notch signaling mediates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through the induction of Snai1. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(5):776–789. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.01.021
58. Leong KG, Niessen K, Kulic I, et al. Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin. *J Exp Med.* 2007;204(12):2935–2948. DOI: 10.1084/jem.20071082
59. Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal.* 2014;7(344):re8. DOI: 10.1126/scisignal.2005189
60. Wu K, Chen K, Wang C, et al. Cell fate factor DACH1 represses YB-1-mediated oncogenic transcription and translation. *Cancer Res.* 2014;74(3):829–839. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-2466
61. Mikhailik A, Mazella J, Liang S, Tseng L. Notch ligand-dependent gene expression in human endometrial stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;388(3):479–482. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.07.037
62. Mitsushashi Y, Horiuchi A, Miyamoto T, et al. Prognostic significance of Notch signalling molecules and their involvement in the invasiveness of endometrial carcinoma cells. *Histopathology.* 2012;60(5):826–837. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04158.x
63. Mori M, Miyamoto T, Yakushiji H, et al. Effects of N-[N-(3, 5-difluorophenacetyl-L-alanyl)]-S-phenylglycine t-butyl ester (DAPT) on cell proliferation and apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. *Hum Cell.* 2012;25(1):9–15. DOI: 10.1007/s13577-011-0038-8
64. Wei Y, Zhang Z, Liao H, et al. Nuclear estrogen receptor-mediated Notch signaling and GPR30-mediated PI3K/AKT signaling in the regulation of endometrial cancer cell proliferation. *Oncol Rep.* 2012;27(2):504–510. DOI: 10.3892/or.2011.1536
65. Jiang X, Xing H, Kim TM, et al. Numb regulates glioma stem cell fate and growth by altering epidermal growth factor receptor and Skp1-Cullin-F-box ubiquitin ligase activity. *Stem Cells.* 2012;30(7):1313–1326. DOI: 10.1002/stem.1120
66. Ding D, Liu X, Duan J, Guo SW. Platelets are an undicted culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence. *Hum Reprod.* 2015;30(4):812–832. DOI: 10.1093/humrep/dev025
67. Guo SW, Ding D, Shen M, Liu X. Dating endometriotic ovarian cysts based on the content of cyst fluid and its potential clinical implications. *Reprod Sci.* 2015;22(7):873–883. DOI: 10.1177/1933719115570907

68. Parasuraman P, Mulligan P, Walker JA, et al. Interaction of p190A RhoGAP with eIF3A and other translation preinitiation factors suggests a role in protein biosynthesis. *J Biol Chem.* 2017;292(7):2679–2689. DOI: 10.1074/jbc.m116.769216

69. Cai X, Shen M, Liu X, Guo SW. Reduced expression of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e and its possible involvement in the epithelial-mesenchymal transition in endometriosis. *Reprod Sci.* 2018;25(1):102–109. DOI: 10.1177/1933719117702248

70. Wu Q, Ding D, Liu X, Guo SW. Evidence for a hypercoagulable state in women with ovarian endometriomas. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1107–1114. DOI: 10.1177/1933719115572478

71. Cai X, Shen M, Liu X, Nie J. The possible role of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e (eIF3e) in the epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. *Reprod Sci.* 2019;26(3):377–385. DOI: 10.1177/1933719118773490

ОБ АВТОРАХ

***Мария Александровна Шалина**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5921-3217>;
Researcher ID: A-7180-2019; Scopus Author ID: 57200072308;
eLibrary SPIN: 6673-2660; e-mail: amarus@inbox.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,
профессор, профессор РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Елена Александровна Нетреба;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0485-3612>;
Scopus Author ID: 1093545; eLibrary SPIN: 9193-3154;
e-mail: dr.netlenka@yandex.ru

Александра Камильевна Беганова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-7990>;
e-mail: alexandra.beganova@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Maria A. Shalina**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5921-3217>;
Researcher ID: A-7180-2019; Scopus Author ID: 57200072308;
eLibrary SPIN: 6673-2660; e-mail: amarus@inbox.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;
Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;
eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Elena A. Netreba, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0485-3612>;
Scopus Author ID: 1093545; eLibrary SPIN: 9193-3154;
e-mail: dr.netlenka@yandex.ru

Alexandra K. Beganova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-7990>;
e-mail: alexandra.beganova@yandex.ru