

УДК 618.145-007.415-07:575

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62390>

Значение генов, участвующих в регуляции апоптоза, в патогенезе наружного генитального эндометриоза (обзор литературы)

© Н.Ю. Андреева¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}, Т.Э. Иващенко¹¹ 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

Обоснование. Высокая распространенность, отсутствие достоверных сведений об этиологии, а также сложность диагностики и лечения генитального эндометриоза свидетельствуют об актуальности данной проблемы.

Цель — проанализировать и обобщить научные публикации, посвященные изучению полиморфных вариантов генов, участвующих в процессах апоптоза, и их ассоциации с эндометриозом.

Материалы и методы. На основании поиска ключевых слов gene, SNP, apoptosis и endometriosis в открытых источниках (PubMed и Google Scholar) отобраны работы, опубликованные в период с 2010 по 2020 г.

Результаты и заключение. Проанализированы основные и вспомогательные пути апоптоза, детализированы особенности факторов и их генов в соответствии с реализацией каскада запрограммированной клеточной гибели при наружном генитальном эндометриозе. В ходе обзора определены значения ряда белков (TNF- α , FADD, CASP3, CASP7, CASP10) в патогенезе гиперпролиферативных заболеваний. Вместе с тем обнаружено, что многие аспекты реализации апоптоза (BCL2, BIK, BLM, HRK, BAD, Survivin) при генитальном эндометриозе изучены недостаточно, что обуславливает перспективность дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: эндометриоз; апоптоз; факторы апоптоза; гены; полиморфизм.

Как цитировать:

Андреева Н.Ю., Ярмолинская М.И., Иващенко Т.Э. Значение генов, участвующих в регуляции апоптоза, в патогенезе наружного генитального эндометриоза (обзор литературы) // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 99–113. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62390>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62390>

Role of genes involved in the regulation of apoptosis in the pathogenesis of genital endometriosis. A literature review

© Nelly Yu. Andreyeva¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1,2}, Tatyana E. Ivashchenko¹

¹ 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

BACKGROUND: The high prevalence, the lack of reliable data on the etiology, as well as the complexity of diagnosis and treatment of genital endometriosis indicate the urgency of the problem.

AIM: The aim of this study was to analyze and summarize scientific publications devoted to the study of single-nucleotide polymorphisms involved in apoptosis and their association with endometriosis.

MATERIALS AND METHODS: Based on keyword searches for “gene,” “SNP,” “apoptosis,” and “endometriosis,” a selection of papers published in open sources (PubMed and Google Scholar) in the period from 2010 to 2020 was performed.

RESULTS AND CONCLUSIONS: An analysis of the main and auxiliary apoptotic pathways was performed, with the protein regulators and their genes detailed in accordance with the implementation of the programmed cell death cascade in genital endometriosis. The review identified the significance of a number of proteins (TNF- α , FADD, CASP3, CASP7, CASP10) in the pathogenesis of hyperproliferative diseases. However, many apoptotic regulators (BCL2, BIK, BMF, HRK, BAD, Survivin) in genital endometriosis were found to have been understudied, which makes future research in this direction promising.

Keywords: endometriosis; apoptosis; apoptosis regulator; gene; single-nucleotide polymorphism.

To cite this article:

Andreyeva NYu, Yarmolinskaya MI, Ivashchenko TE. Role of genes involved in the regulation of apoptosis in the pathogenesis of genital endometriosis. A literature review. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):99–113. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD62390>

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — заболевание, влияющее на качество жизни женщин как со стороны реализации репродуктивной функции, так и со стороны наличия хронического болевого синдрома различной степени тяжести [1]. Отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни регистрируют у более чем 30 % пациенток с НГЭ [2]. Известно, что у больных эндометриозом изменяется гормональный статус, возникает дефицит лютеиновой фазы, нарушается фолликулогенез, а также отмечается дисфункция ооцитов, что может повлиять на качество эмбрионов и объясняет высокий риск невынашивания [3]. В то же время болевой синдром проявляется не только дисменореей, но и диспареунией, болями при дефекации, хроническими тазовыми болями, которые снижают работоспособность, могут привести к временной нетрудоспособности и психологическим проблемам в виде тревожного расстройства [4, 5]. Таким образом, генитальный эндометриоз представляет собой и социальную проблему, обуславливающую необходимость разработки эффективных мер воздействия.

Современная терапия НГЭ направлена лишь на симптоматическое лечение и лишь отдаленно влияет на патогенез заболевания, не исключая риски развития рецидива [6]. Несмотря на длительную историю изучения и ежегодное появление большого количества оригинальных исследований, в настоящее время отсутствует четкое понимание этиологии и патогенеза заболевания [7, 8]. Рассматривают метапластическую, гормональную, иммунную, неопластическую, генетическую теории возникновения заболевания. Теория J.A. Sampson о ретроградной менструации — наиболее широко признанная теория патогенеза НГЭ [7]. Однако существует парадокс: хотя ретроградная менструация широко встречается у женщин репродуктивного возраста, частота НГЭ относительно редка по сравнению с частотой проявления ретроградной менструации [8]. Одна из гипотез заключается в том, что при эндометриозе наблюдаются дефекты иммунной системы, которые являются причиной неспособности или недостаточной эффективности в «распознавании» и элиминации клеток эндометрия в полости малого таза. Воспалительные реакции играют ключевую роль на разных стадиях развития гиперпластических процессов, включая инициацию, продвижение, злокачественное превращение, инвазию и метастазирование.

Одним из механизмов, способствующих выживанию эктопических эндометриодных клеток в «новой» среде, является нарушение системы апоптоза. Так, при исследовании апоптоза в эктопическом эндометрии и гетеротопиях у пациентов с эндометриозом Н.М. Gebel и соавт. [9] сообщили, что апоптоз в клетках эндометрия был значительно снижен у женщин с эндометриозом, то есть количество жизнеспособных, активных клеток, попадающих в брюшную полость, больше у пациентов, у которых развивается эндометриоз. W.P. Dmowski

и соавт. [10] показали, что индекс апоптоза в железистом эпителии был значительно ниже у больных эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы. Это различие было вызвано прежде всего значительным снижением апоптоза во время менструальной, ранней пролиферативной и поздней секреторной фаз менструального цикла у женщин с эндометриозом. Циклическая изменчивость апоптоза у этих женщин была утрачена. Можно предположить, что если снижение апоптоза способствует эктопическому выживанию и имплантации клеток эндометрия, то может существовать обратная корреляция между уровнем апоптоза и тяжестью заболевания. Чтобы проверить эту гипотезу, W.P. Dmowski и соавт. [10] проанализировали значения индекса апоптоза в соответствии со стадией эндометриоза и обнаружили, что существует тенденция к снижению апоптоза с увеличением степени распространенности заболевания, но различия не имеют статистической значимости.

В настоящее время продолжают исследования, направленные на выявление причин, а также факторов патогенеза для разработки новых высокоспецифичных маркеров неинвазивной диагностики и таргетной терапии данного заболевания для повышения эффективности лечения. Целью данной работы был обзор ассоциации полиморфных вариантов генов проапоптотических и антиапоптотических факторов и НГЭ для определения современных тенденций, контраверсий и наиболее перспективных направлений.

На момент подготовки обзора в августе – сентябре 2020 г. при поиске ключевых слов в PubMed Gene apoptosis и endometriosis определяются около 520 генов. При добавлении *homo sapiens* остаются 477 кандидатов. Учитывая большое количество факторов, способствующих инициации апоптоза, принято решение рассмотреть наиболее значимые белки и их гены, непосредственно участвующие в данном каскаде реакций, представленные в литературных источниках за последние 10 лет.

Известно, что развитие запрограммированной клеточной гибели возможно пятью путями, три из которых (основные) — каспазоопосредованные и два — гранзи-моопосредованные [11].

Внешний путь реализации апоптоза

Внешний путь реализации апоптоза является наиболее известным механизмом апоптоза (иногда в литературе его описывают как рецептор-опосредованный либо первый путь), который инициируется (рисунок) в результате связывания лиганда смерти (FasL, TNF- α либо TRAIL) с мембранными рецепторами клетки (TRAIL1, TRAIL2, TNFR1, Fas), затем посредством тримеризации происходит взаимодействие с FADD (белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора), приводящее к рекрутированию прокаспаз-8 и -10, «освобождению» каспаз-инициаторов-8 и -10, активирующих эффекторные каспазы-3 и -7 (CASP3 и CASP7), что

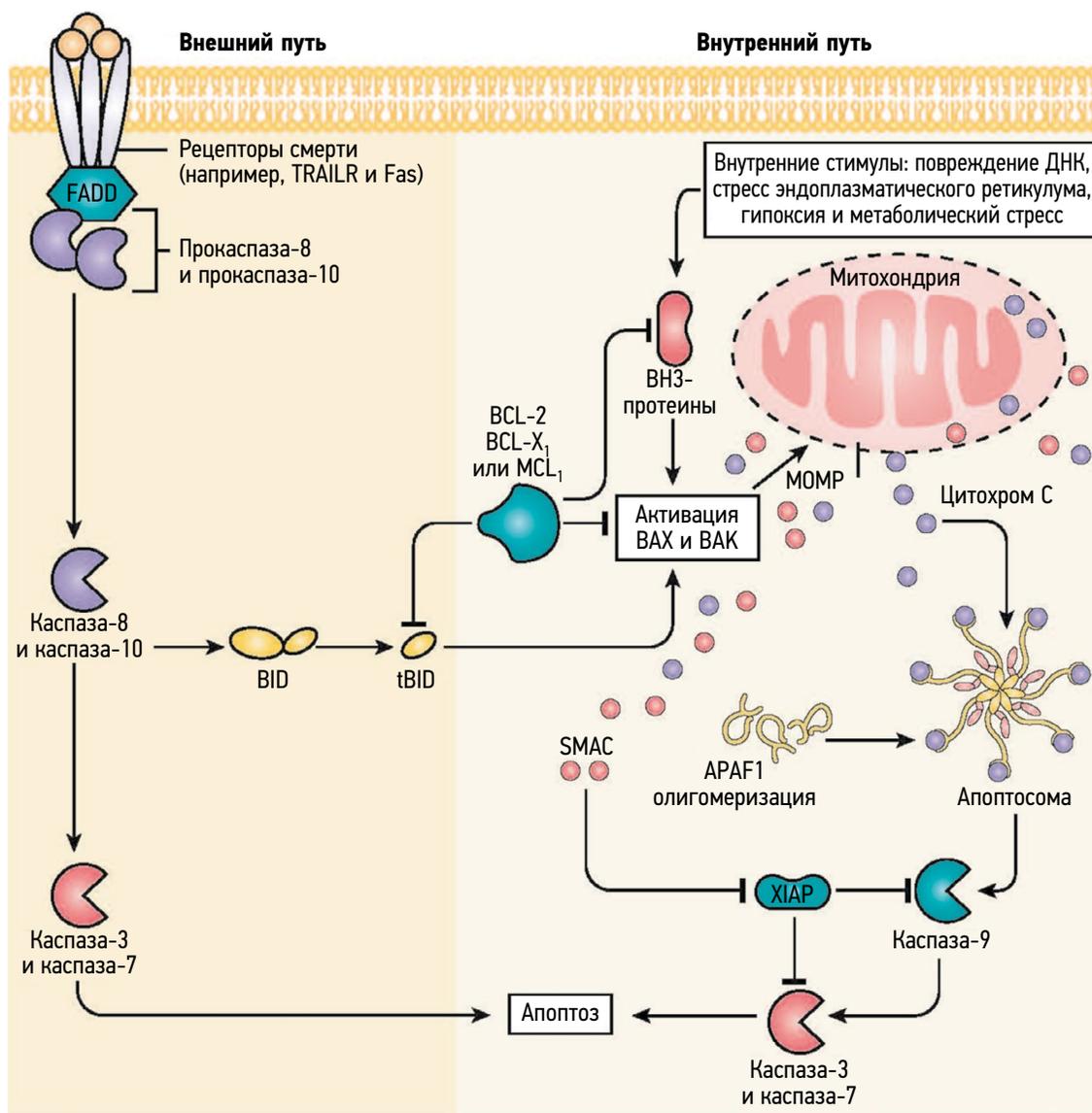


Рисунок. Схема внешнего и внутреннего пути апоптоза. Адаптировано из работы G. Ichim и соавт. A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process, 2016 [80]

провоцирует дальнейший каспазный каскад, который завершается протеолизом субстрата и гибелью клетки. В некоторых ситуациях процессы внешнего пути апоптоза могут пересекаться с внутренним путем через каспаза-8-опосредованный протеолиз BID-белка, содержащего только ВНЗ (ВНЗ-взаимодействующий агонист гибели домена). Усеченный (сокращенный) BID (tBID) может способствовать высвобождению митохондриального цитохрома и сборке апоптосомы [содержащей около 7 молекул фактора, активирующего апоптотическую протеазу-1 (APAF1), и такое же количество гомодимеров каспазы-9 (CASP3)], которая характерна для внутреннего пути активации процессов апоптоза [11, 12]. Рассмотрим каждый из факторов в соответствии с их ролью в патогенезе НГЭ.

«Лиганды смерти», с которых начинается сигнальная фаза внешнего пути апоптоза, представляют собой белки семейства факторов некроза опухоли (TNF), которые участвуют не только в процессе апоптоза, но и в процессах

пролиферации и ангиогенеза, также необходимых при развитии НГЭ [13]. Самый известный из них это фактор некроза опухоли альфа (TNF- α , или кахексин).

TNF- α — провоспалительный цитокин, который играет важную роль в нормальном функционировании репродуктивной системы и в патогенезе некоторых гинекологических заболеваниях, таких как синдром поликистозных яичников и эндометриоз [13]. Установлено его участие в процессах овуляции, регуляции децидуализации на ранних сроках беременности, а также в апоптозе и регенерации ткани эндометрия в течение менструального цикла [14]. Среди пациенток с эндометриозом были выявлены не только высокий уровень содержания TNF- α (как в перитонеальной жидкости, так и в сыворотке крови), но и положительная корреляция со стадиями заболевания [15].

Большое количество однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в промоторе гена TNF- α могут вносить свой

вклад в регуляцию транскрипции. SNPs определяются как геномные вариации или различия между индивидами. Были описаны следующие SNPs в проксимальном промоторе гена *TNF-α*: замена нуклеотида G на A в положении -238, замена G на A в положении -308, замена C на T в положении -857, замена C на A в положении -863 и замена T на C в положении -1031. Известно, что такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, ассоциированы с полиморфизмами -G308A и -C850T [16]. Отмечена высокая распространенность полиморфизма -C850T у беременных с преэклампсией и эклампсией. Высока частота C-аллеля при исследовании полиморфизма -1031T/C у пациенток с миомой матки. Среди пациенток с гиперандрогемией и синдромом поликистозных яичников, напротив, зарегистрирована значимо низкая встречаемость полиморфизма -1031T/C [17–19].

Большинство исследователей не выявили значимую ценность полиморфизмов -238G>A (в трех исследованиях), -308G>A (в пяти исследованиях), -857C>T (в трех исследованиях) и -863C>A (в четырех исследованиях) гена *TNF-α* у больных НГЭ [20].

Результаты работ, посвященных изучению промотора SNP гена *TNF-α* -1031T/C среди пациенток с НГЭ, крайне вариабельны и противоречивы. Авторы анализа популяции Австралии не нашли значимой связи между полиморфизмом данного гена и НГЭ [21]. Часть исследователей подтверждают протективную роль C-аллеля и сообщают о более высокой распространенности T-аллеля среди больных НГЭ, другие же делают абсолютно противоположные выводы [16, 22–24]. Представлены данные о высокой частоте распространенности у пациенток с НГЭ гаплотипа *TNF-α* -U01 (-1031T, -863C, -857C), что возможно в результате неравновесного сцепления генов с HLAB*0702 при близком расположении локусов [24]. Такая противоречивость результатов может быть обусловлена различиями в полиморфизмах между популяциями либо неравновесным сцеплением между различными полиморфизмами в близких локусах генов [22]. Безусловно, каждое исследование подчеркивает необходимость дальнейших поисков значимых полиморфизмов, а также увеличения выборки исследуемых.

TNF-α осуществляет свою функцию с помощью рецепторов двух типов: TNFRp55 (тип 1) и TNFRp75 (тип 2) [25]. Опубликовано исследование об увеличении степени распространенности (площади и количества очагов) НГЭ при формировании хирургической модели эндометриоза у мышей, нокаутированных по гену *tnfrp55* [25]. Однако за последние 10 лет нами не найдено данных об изучаемых SNPs в локусах *TNFRP55* и *TNFRP75*.

Следующим важным медиатором апоптоза клеток и тканей считается система Fas/FasL (апоптозный антиген 1 и его лиганд), роль которой определена в трансформации нормальной ткани репродуктивных органов (яичников, молочной железы и эндометрия) в течение

менструального цикла в ответ на изменение уровня гормонов [26]. Fas — поверхностный рецептор клетки и его лиганд FasL при взаимодействии друг с другом инициируют каскад запрограммированной клеточной гибели. Известно также об участии указанных факторов в процессах клеточной миграции, инвазии, воспаления и пролиферации [27].

Одним из наиболее часто исследуемых полиморфизмов *FAS* является -670A/G, который снижает активность промотора и соответственно экспрессию данного гена [28]. Известна также ассоциация SNP -844C/T *FASL* с увеличением базальной экспрессии и транскрипции фактора по сравнению с гомозиготой при T-аллеле [28]. Исследователи продемонстрировали увеличение риска преэклампсии при наличии полиморфных вариантов *FAS* -670A/G, *FASL* -844C/T, *FASL* -124A/G в гомозиготном состоянии по сравнению с группой контроля [29].

Значимое увеличение уровня сывороточного Fas было показано у пациентов с III–IV стадиями НГЭ по сравнению с больными с I–II стадиями [30]. C.W. Pissetti и соавт. сообщили о повышении частоты встречаемости полиморфизма *FAS* (Rs3740286 and Rs4064) у пациенток с НГЭ в Бразилии [31]. При анализе других полиморфных вариантов системы Fas/FasL *FAS* (-1377G>A and -670A>G) и *FASL* (-843C>T, *FASL* -844C/T и -124G/A) достоверных различий не получено между больными НГЭ и пациентами группы контроля [26, 29]. Несмотря на отсутствие значимых результатов, S.Z. Akhavan и соавт. отметили увеличение частоты встречаемости гаплотипа ACG (*FAS* -670A/G, *FAS* -844C/T и -124G/A соответственно) при НГЭ по сравнению с группой контроля [26]. Авторы пришли к выводу о возможности сочетанного эффекта данных полиморфизмов на гомеостаз иммунной системы, приводящего к повышению устойчивости клеток эндометрия к процессам апоптоза [26].

К факторам инициации запрограммированной клеточной гибели относят также лиганд семейства TNF, вызывающий апоптоз (TRAIL), который имеет два типа проапоптотических рецепторов: TRAIL-рецептор 1 и TRAIL-рецептор 2 [32]. Данный цитокин известен своим участием в некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких как аутоиммунный тиреоидит и системная красная волчанка [32, 33]. Вопреки сообщениям о сниженном уровне сывороточного TRAIL у пациенток с НГЭ, при исследовании больных из популяции Кореи не было обнаружено значимой роли полиморфных вариантов *TRAIL* -49G>A, -615A>G, -662T>C; *TRAIL-receptor 1* -626G>C; *TRAIL-receptor 2* -72T>G в патогенезе НГЭ [32]. Активация факторов инициации ведет к запуску апоптоза через образование комплекса DISC (death-inducing signaling complex — комплекс, индуцирующий смерть). Основным структурным звеном комплекса DISC является адаптивный белок FADD (Fas-associated death domain — Fas-ассоциированный домен смерти), олигомеризация которого необходима для последующей активации

прокаспазы-8 в рецепторном комплексе [10]. В исследовании 2012 г. оценивали экспрессию генов *FADD* в ткани эндометрия во время окна имплантации у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Исследователи сообщили, что снижение характеристик апоптоза, как и экспрессии *FADD*, может объяснить уменьшение рецептивности эндометрия при данном заболевании [34]. В доступных нам источниках литературы сведений об экспрессии генов *FADD* по НГЭ найдено не было.

Образование каспазы-8 (CASP8) из предшественника после тримеризации *FADD* преимущественно иницирует дальнейшую передачу сигнала внешнего пути апоптоза. Однако в некоторых случаях CASP8 способна перевести каскад реакций по внутреннему пути [35]. Высокая экспрессия CASP8 определена в образцах коркового вещества яичников, окружающего эндометриомы (размером менее 4 см). Таким образом подтверждена неполноценность апоптоза в ткани яичника у больных эндометриозом в отсутствие повышения экспрессии факторов следующего уровня — каспазы-3 (CASP3) и BID/tBID [40]. В публикации 2013 г. показана связь между SNPs (rs1250248) CASP8 и эндометриозом, но ее корреляция оказалась слабой ($p = 0,049$) [37]. Исследователи других полиморфизмов CASP8 в рамках НГЭ сообщали об отсутствии значимой ассоциации [30].

Каспаза-10 (CASP10), так же как и CASP8, является фактором — инициатором внешнего пути апоптоза [12]. Последние исследования указывают на способность некоторых полиморфных вариантов приводить к нарушению регуляции апоптоза, вызывающей развитие онкологических заболеваний [38]. Согласно результатам метаанализа 2012 г. вероятность развития рака (особенно молочной железы) повышена у пациенток при наличии rs13006529 T-аллеля (AT+TT) [39]. Данных о роли CASP10 в патогенезе эндометриоза в литературе за последние 10 лет не представлено.

Эффекторными каспазами апоптоза (как внешнего, так и внутреннего путей) считаются CASP3 и CASP7. В то время как функции первого фактора подразумевают высвобождение активных форм кислорода и эффективное осуществление самого процесса, CASP7 необходима для постапоптотического удаления (либо «отслоения») клетки из области внеклеточного матрикса [40]. Сниженная экспрессия фактора CASP3 была выявлена в эндометрии и гетеротопиях пациенток с НГЭ по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$) [41]. При этом уровень CASP3 в сыворотке крови был значимо выше у пациенток с НГЭ III–IV стадий по сравнению с пациентками группы НГЭ I–II стадий и группой контроля [42]. Кроме того, чувствительность определения CASP3 в сыворотке больных НГЭ III–IV стадий составила 90 %, а специфичность — 87 %. Данные результаты подтверждают нарушение процессов апоптоза при эндометриозе. Относительно роли функционально активных полиморфизмов CASP3 и CASP7 в настоящее время известны

лишь результаты о более частой распространенности SNPs CASP3 и CASP7 у больных раком эндометрия [43]. В доступной литературе не представлено работ, в которых исследовали SNPs CASP3 и CASP7 при НГЭ.

В ряде случаев CASP8 (см. рисунок) активирует BID. Данный фактор (белок семейства BCL2) является связующим звеном между внутренним и внешним путями апоптоза и считается инициатором повреждения митохондрий, вызванного CASP8 [12]. Полиморфизмы гена *BID* распространены среди пациенток с раком молочных желез и желудка по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) [44], но данных о влиянии SNPs *BID* на возникновение НГЭ нет.

В дальнейшем активированный BID, а именно его часть — tBID, перемещается к мембране митохондрий и способствует высвобождению цитохрома C, необходимого для образования апоптосомы [11]. Роль данного цитохрома и апоптосомы рассмотрена ниже в рамках внутреннего пути апоптоза.

Внутренний путь реализации апоптоза

Во внутреннем пути (путь 2) разнообразные стимулы, которые вызывают клеточный стресс или повреждение, обычно активируют один или несколько членов семейства белков BH3 [12]. Активация BH3-белков выше критического порога преодолевает ингибирующий эффект антиапоптотических членов семейства B-клеточной лимфомы-2 (BCL-2) и способствует сборке олигомеров BCL-2X (Bax) и антагониста BCL-2 (Bak) внутри внешней мембраны митохондрии (образование пор).

Наружная мембрана митохондрий в физиологических условиях проницаема для молекул массой до 5 кДа. Во время пермеабиллизации (повышения проницаемости) внешней мембраны митохондрии образуются поры (MOMP), которые пропускают белки массой более 100 кДа [45]. Такие поры обеспечивают выход белков межмембранного пространства (см. рисунок), таких как цитохром C и вторичный митохондриальный активатор каспаз Smac/DIABLO. Последний нейтрализует ингибирование каспаз, вызванное семейством белков — ингибиторов апоптоза (IAP), в частности XIAP. При попадании цитохрома C в цитоплазму он взаимодействует с фактором активации апоптотической протеазы 1 (APAF), запуская сборку апоптосомы, которая активирует CASP9. Активная CASP9, в свою очередь, освобождает CASP3 и CASP7, что приводит к гибели клетки [12].

BH-белки

Белки из семейства Bcl-2 имеют по меньшей мере одну гомологичную Bcl-2 (BH-Bcl-2 Homolog) область. Эти белки можно разделить на три группы. Первая группа содержит антиапоптотические белки Bcl-xL и Bcl-2, которые включают все четыре (BH1–BH4) домена. Ко второй группе относятся апоптотические белки Bak и Bax с тремя доменами BH (BH1, BH2, BH3). Члены третьей

группы ВНЗ, являющиеся также индукторами апоптоза, обладают только одним доменом — ВНЗ. К этой группе относятся белки BID, BIK (Bcl-2-interacting killer), BIM (Bcl-2-like protein 11), PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis), BMF (Bcl-2 modifying factor), NOXA (phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1), HRK (Harakiri), BAD (Bcl-2-associated death promoter) [11].

Сверхэкспрессия белков, содержащих только ВНЗ, способствует апоптотической гибели в большинстве типов клеток, но для этого необходимо присутствие факторов либо Вах, либо Вак [46]. Данные события в конце концов приводят к повышению проницаемости внешней мембраны митохондрий и образованию МОМР.

Информации об ассоциации полиморфных вариантов генов факторов *BIK*, *BMF*, *HRK*, *BAD* с развитием НГЭ на момент публикации в источниках найти не удалось, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования. Протеин BID, также участвующий во внешнем каскаде активации апоптоза, был описан выше.

Известно о сниженной экспрессии белка BIM в образцах ткани эндометриоз-ассоциированного рака яичников, а также в очагах эндометриоза, расположенных близко к раковым клеткам, по сравнению с контрольной группой [47]. Однако результатов по изучению полиморфизма гена *BID* у больных НГЭ нам найти не удалось.

Сниженная экспрессия рецепторов к NOXA определена в железистом эпителии пациенток с гипоплазией эндометрия как проявление нарушения регуляции апоптоза и рецептивности эндометрия, в связи с чем, согласно выводам авторов, происходит неполноценная инвазия цитотрофобласта [48]. NOXA, как и PUMA, активируются транскрипционно p53-зависимым образом, следовательно, повреждение ДНК приводит к усилению синтеза этих белков. Таким образом, снижение активности p53 вызывает нарушение активации внутреннего пути апоптоза [12].

Следующие компоненты в цепочке активации процессов апоптоза также относятся к семейству белков BCL-2, но содержат уже три домена ВН (ВН1, ВН2, ВНЗ). В эту группу входят проапоптотические белки Вах, Вак и Вок, необходимые для МОМР.

Известно, что Вах увеличивает восприимчивость клетки к апоптозу путем ингибирования фактора BCL-2. Экспрессия информационной рибонуклеиновой кислоты (иРНК) *BAX* в эндометрии здоровых женщин увеличивается на протяжении всего цикла, достигая максимума к поздней секреторной фазе. Данные об экспрессии *BAX* при НГЭ неоднозначны. В многочисленных исследованиях обнаружена достоверно сниженная экспрессия протеина Вах в эндометрии больных НГЭ по сравнению с уровнем экспрессии в железистом компоненте эндометриоидных кист и в эндометрии здоровых женщин [49]. Наряду со снижением апоптоза в эндометрии пациентов с НГЭ,

содержание иРНК проапоптотического гена *BAX* не изменяется в течение менструального цикла. В то же время в недавней работе А.А. Delbandi и соавт. не найдено значимых отличий между экспрессией Вах в тканях эндометрия и гетеротопий у пациенток с НГЭ и в эндометрии у пациенток контрольной группы. Это открытие может означать, что нарушение регуляции характерно не для всех генов, участвующих в регуляции апоптоза, у пациентов с эндометриозом [50].

R. Depalo и соавт. показали значимо низкую экспрессию проапоптотических белков Вах и Вак в образцах ткани коркового вещества яичников у пациенток с НГЭ по сравнению с пациентками группы контроля. Вместе с фактом избыточной экспрессии антиапоптотического белка сурвивина в группе НГЭ эти результаты демонстрируют снижение чувствительности клеток к спонтанному апоптозу [51].

При исследовании генов *BAX* и *BAK* обнаружена значимая ассоциация между SNP -284G/A промотора *BAX* и раком молочной железы, что позволяет рассматривать данный полиморфизм как фактор риска развития онкологического процесса [52]. Сообщений о функционально значимых SNPs *BAK*, *BOK*, ассоциированных с НГЭ, в литературе не представлено.

Гомеостаз системы апоптоза достигается путем антагонистического влияния последней группы белков BCL-2. Известно, что BCL-2 и его формы (BCL-XL, MCL1, BCL2A1, BCL-W и BCL-B) содержат четыре домена ВН и блокируют апоптоз. Антиапоптотические белки BCL-2 препятствуют развитию апоптоза, предотвращая ВНЗ-индуцированную олигомеризацию проапоптотических членов Вах и/или Вак во внешних митохондриальных мембранах и последующую пермеабиллизацию [12].

Антиапоптотические белки BCL-2 по-разному связываются с белками, содержащими только ВНЗ. Некоторые белки, включающие только ВНЗ (например, BID и BIM), взаимодействуют почти со всеми антиапоптотическими белками BCL-2, тогда как другие (например, NOXA) взаимодействуют лишь с некоторыми членами семейства BCL-2, что обосновывает особенность их действия. В настоящее время факторы BCL2A1, BCL-W и BCL-B считаются вспомогательными в реализации внутреннего пути апоптоза. В используемых источниках отсутствуют работы об их роли в НГЭ.

Установлено, что антиапоптотический BCL-2 необходим для выживания как железистых клеток, так и клеток стромы. Протеин BCL-2 экспрессируется в железистых клетках [49]. Пиковый уровень его экспрессии наблюдается в поздней пролиферативной фазе менструального цикла. Отмечено, что экспрессия BCL-2 в миометрии остается стабильной на протяжении всего цикла. В эндометрии здоровых женщин экспрессия антиапоптотического BCL-2 выше в клетках базального слоя эндометрия, в то время как экспрессия

проапоптотических Fas и CASP3 — в клетках функционального слоя [53].

BCL-2 является одним из самых изучаемых факторов апоптоза. Согласно результатам исследований наиболее высокий уровень экспрессии наблюдается в стромальных клетках эндометриодных гетеротопий, при этом в железистых клетках отсутствует циклическое изменение экспрессии. Препятствуя апоптозу, BCL-2 приводит к аномальной способности клеток к выживанию вне полости матки [51, 54]. Особенность эндометриоза яичников заключается в низкой экспрессии BCL-2 по сравнению с гетеротопиями, но высокой экспрессией BAX, что, однако, не приводит к дальнейшему каскаду реакций клеточной гибели [54].

Следующий антагонист апоптоза — BCL-XL, повышенная экспрессия иПНК которого выявлена в гетеротопиях по сравнению с эндометрием пациенток с НГЭ и группы контроля. При этом отношение уровней экспрессии для Bcl-xL/Bcl-xS (антиапоптотический/проапоптотический фактор) было значительно выше в эндометрии женщин с НГЭ по сравнению с эндометрием женщин контрольной группы [54]. Полученные результаты подтверждают высокую устойчивость к апоптозу и выживаемость клеток эндометрия при эндометриозе.

Цитоплазматические факторы

После пермеабилзации, вызванной белками BH-3, перечисленными выше, происходит миграция цитохрома C и DIABLO в цитоплазму с целью активации APAF и формирования апоптотической апоптосомы и взаимодействия с CASP9 [11, 12]. В настоящее время получены результаты относительно роли некоторых факторов в патогенезе НГЭ.

Известно, что цитохром C — проапоптотический фактор, необходимый для образования апоптосомы. Существуют данные о регистрации повышенной экспрессии цитохрома C при тестировании некоторых лекарственных средств на моделях НГЭ в качестве маркера эффективности процессов апоптоза [55].

В работе O. Leavy продемонстрировано отсутствие экспрессии протеина APAF1 в эндометрии у больных НГЭ на фоне повышенной экспрессии эстрогеновых рецепторов [56]. В связи с чем могут быть обоснованы предположения о подавлении апоптоза при гиперэстрогемии у пациенток с НГЭ [15].

В проведенном Z.Y. Zhang и соавт. метаанализе полиморфных вариантов CASP9 получены следующие данные: в то время как носительство T-аллеля rs4645981 и T-аллеля rs4645981 может увеличивать риск развития рака, A-аллель rs1052576, A-аллель rs1052576, T-аллель rs2308941 и T-аллель rs2308941 ассоциированы со снижением распространенности заболевания [56]. Информации о роли CASP9 в патогенезе эндометриоза в литературе не найдено.

Вторичный митохондриальный активатор каспаз Smac/DIABLO необходим для ингибирования белков — ингибиторов апоптоза (IAPs). Содержание Smac в сыворотке крови оказалось достоверно ниже в группе пациенток с эндометриоз-ассоциированным раком яичников по сравнению с пациентками группы контроля и больными НГЭ [58]. В настоящее время разрабатываются лекарства Smac-миметики, блокирующие IAPs с целью лечения прежде всего раковых заболеваний [59].

К непосредственным регуляторам внутреннего пути апоптоза также относят семейство ингибиторов белков апоптоза (IAPs).

Белки семейства ингибиторов апоптоза участвуют в подавлении функционирования как проапоптотических факторов семейства BCL-2, так и эффекторных CASP3, -7 и -9. Восемь белков семейства IAP [NAIP (BIRC1), cIAP1 (BIRC2), cIAP2 (BIRC3), XIAP (BIRC4), сурвивин (BIRC5), BRUCE (BIRC6), ML-IAP (BIRC7) и ILP2 (BIRC8)] были идентифицированы у людей. Сверхэкспрессия IAPs защищает от ряда проапоптотических стимулов при злокачественных заболеваниях [60]. Предполагают, что, помимо своего участия в процессах апоптоза, они также играют роль в дифференцировке клеток, пролиферации, передаче сигналов при иммунном ответе, нарушении которых отмечается при НГЭ [61].

Известно о связи NAIP (BIRC5) и ML-IAP (BIRC7) с трансформацией эндометриодных клеток в клетки карциномы [62]. Тем не менее в доступных источниках сообщений о непосредственной ассоциации SNPs NAIP (BIRC1), как и BRUCE (BIRC6), ILP2 (BIRC8), с развитием НГЭ нет.

Участие cIAP1 (BIRC2), cIAP2 (BIRC3), XIAP (BIRC4) и сурвивина в патогенезе НГЭ показали T. Uegaki и A. Watanabe. Авторы выявили, что экспрессия данных факторов и их иПНК была значительно выше в очагах эндометриоза по сравнению с эндометрием. Данные результаты подтверждают преобладание антиапоптотических процессов при НГЭ [63].

Способствующее прогрессированию очагов НГЭ локальное нарушение механизмов апоптоза подтверждается высоким уровнем экспрессии XIAP (BIRC4) в образцах коркового вещества яичников, окружающего эндометриомы, по сравнению с образцами здоровых женщин группы контроля [64]. В то же время использование XIAP (BIRC4) в качестве биомаркера ограничено ввиду отсутствия значимой разницы уровня этого показателя в периферической крови [65].

В качестве потенциального биомаркера НГЭ рассматривают сурвивин. Так, чувствительность определения степени экспрессии иПНК BIRC5 в периферической крови для диагностики эндометриоза составила 97,2 %, а специфичность — 65,5 % с учетом всех пациенток с НГЭ [66]. Что касается пациенток с I-II степенями НГЭ по классификации AFS, чувствительность метода составила 100 %, а специфичность — 79,3 %, тогда как

в группе пациенток с эндометриозом III–IV степеней по классификации AFS — 95,8 и 65,5 % соответственно. Кроме того, чувствительность и специфичность для общей группы могут быть увеличены при дополнительном определении уровня сывороточного CA-125 и экспрессии иРНК *VEGF* [67].

Опубликовано лишь одно исследование 2012 г. об одинаковом распределении SNP -241C/T ($p = 0,854$), -235G/A ($p = 0,951$) и -31G/C ($p = 0,904$) у пациенток с эндометриозом и пациенток контрольной группы [68]. Кроме того, не было обнаружено различий в концентрации сывороточных антител к сурвивину между группами, что подразумевает необходимость дальнейшего изучения данного фактора.

Каспаза-2-зависимый путь апоптоза

Третий путь зависит от присутствия CASP2, которая может быть активирована p53 при стойком повреждении ДНК [69]. В результате двухцепочечных разрывов цепи ДНК активируются киназы, мутировавшие при атаксии и телеангиэктазии (ATM) и связанные с ATM рецепторы (ATR), которые в свою очередь фосфорилируются и активируют несколько белков-мишеней, включая киназу контрольной точки 1 (Chk1) и киназу контрольной точки 2 (Chk2). Chk2 активирует путь p53, что может привести к остановке клеточного цикла и к активации ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-PK) [69]. При выраженном повреждении DNA-PK образует комплекс с индуцированным P53 белком, содержащим домен смерти (PIDD), и прокаспазой-2. Этот комплекс (PIDDosome) фосфорилирует и активирует CASP2. Активированная цитозольная CASP2 расщепляет Bid до tBid, которая индуцирует MOMP, активацию CASP9 и CASP3 и в конечном счете апоптоз [70].

Среди участников данного механизма апоптоза отмечают CASP2 и ее предполагаемую роль в контроле количества ооцитов, а также фактор p53 [69, 71].

Результатом активации P53 являются остановка клеточного цикла и репликации ДНК, при выраженном стрессе — запуск апоптоза. У данного фактора широкие возможности индуцирования процессов апоптоза кроме «собственного» каспаза-2-опосредованного метода — через внешний каскад путем взаимодействия с факторами Fas и TRAIL, а также при помощи белков BCL-2 (Bax, NOXA, PUMA и BID) [71].

Снижение экспрессии иРНК *p53* в образцах гетеротопий по сравнению с экспрессией в эндометрии здоровых женщин показано во многих исследованиях [64, 72]. Однако данные по функциональным полиморфизмам промотора TP53 неоднозначны. Большинство исследователей согласны, что связь между эндометриозом и полиморфизмами TP53 G1g11Lys и TP53 Arg248Trp-Gln [73] отсутствует. В то же время существуют оригинальные исследования и метаанализ 2015 г., демонстрирующие, что TP53 Arg72Pro повышает риск развития НГЭ

в различных популяциях [74]. Тем не менее исследователи на выборках популяции из Индии не подтверждают данного предположения [75]. Получены данные об ассоциации полиморфизма 16 bp duplication в гене TP53 и предрасположенности к НГЭ [76]. Сложившаяся ситуация диктует необходимость дальнейших исследований более крупных выборок.

Гранзимоопосредованные (каспазозависимые) пути апоптоза

Апоптоз также может запускаться посредством прямой активации CASP3 с помощью гранзима В (GZMB). И наконец, фрагментация ДНК, вызванная гранзимом А (GZMA), также может приводить к запрограммированной клеточной гибели [77].

Кодируемые генами GZMA препропротеины секретируются натуральными киллерами и цитотоксическими Т-лимфоцитами и после протеолиза образуют активные протеазы, которые индуцируют апоптоз клеток-мишеней. Эти белки также стимулируют синтез цитокинов и разрушение белков внеклеточного матрикса, способствуя как процессам хронического воспаления, так и репарации [78].

В настоящее время проведено небольшое исследование 2020 г. с определением экспрессии гена GZMB в периферической крови, а также однонуклеотидного полиморфизма (s8192917 G>A) у пациенток с НГЭ и в контрольной группе. Хотя уровень GZMB был выше у пациенток с генотипом GG, но различия были недостоверны [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленном обзоре рассмотрены основные этапы и участники процессов апоптоза с точки зрения их возможной роли в патогенезе эндометриоза.

За прошедшие годы был достигнут большой прогресс в раскрытии молекулярных основ апоптоза. Дальнейшее изучение этих процессов необходимо для понимания нюансов координации клеток и формирования реакции на их собственное уничтожение. Возможно, что именно нарушение формирования такой реакции окажется ключевым в изучении не только апоптоза, но и связанных с ним заболеваний, таких как НГЭ. В обзоре приведены результаты исследований за последние 10 лет, посвященных анализу полиморфных вариантов генов, регулирующих апоптоз при НГЭ. Эндометриоз является распространенным многофакторным заболеванием, возникающим в результате взаимодействия между множеством локусов генов и окружающей средой. Широкий анализ генов, участвующих в сложной регуляторной системе апоптоза, может привести к идентификации факторов предрасположенности к заболеванию, лучшему пониманию этиологии и возможности прогнозирования его течения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Эндометриоз как патология регуляторных механизмов // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 2. С. 9–13. DOI: 10.17816/JOWD6629-13
2. Miller J.E., Ahn S.H., Monsanto S.P. et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. No. 4. P. 7138–7147. DOI: 10.18632/oncotarget.12577
3. De Conto E., Matte U., Cunha-Filho J.S. *BMP-6* and *SMAD4* gene expression is altered in cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2021. Vol. 100. No. 5. P. 868–875. DOI: 10.1111/aogs.13931
4. Ярмолинская М.И., Хобец В.В. Роль окситоцина в патогенезе эндометриоза: различные грани проблемы // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68. № 3. С. 89–98. DOI: 10.17816/JOWD68389-98
5. Kim J.H., Han E. Endometriosis and female pelvic pain // *Semin. Reprod. Med*. 2018. Vol. 36. No. 2. P. 143–151. DOI: 10.1055/s-0038-1676103
6. Schenk M., Kröpfl J.M., Hörmann-Kröpfl M., Weiss G. Endometriosis accelerates synchronization of early embryo cell divisions but does not change morphokinetic dynamics in endometriosis patients // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. No. 8. P. e0220529. DOI: 10.1371/journal.pone.0220529
7. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K. et al. Endometriosis // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018. Vol. 4. No. 1. P. 9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
8. Wang Y., Nicholes K., Shih I.M. The origin and pathogenesis of endometriosis // *Annu. Rev. Pathol*. 2020. Vol. 15. P. 71–95. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654
9. Gebel H.M., Braun D.P., Tambur A. et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis // *Fertil. Steril*. 1998. Vol. 69. No. 6. P. 1042–1047. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00073-9
10. Dmowski W.P., Gebel H., Braun D.P. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis // *Hum. Reprod. Update*. 1998. Vol. 4. No. 5. P. 696–701. DOI: 10.1093/humupd/4.5.696
11. Ichim G., Tait S.W. A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process // *Nat. Rev. Cancer*. 2016. Vol. 16. No. 8. P. 539–548. DOI: 10.1038/nrc.2016.58
12. Taylor R.C., Cullen S.P., Martin S.J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2008. Vol. 9. No. 3. P. 231–241. DOI: 10.1038/nrm2312
13. Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S. et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. No. 7. P. 1215–1228. DOI: 10.1093/rheumatology/keq031
14. Haider S., Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium // *Placenta*. 2009. Vol. 30. No. 2. P. 111–123. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.10.012
15. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2009.
16. Abutorabi R., Baradaran A., Sadat Mostafavi F. et al. Evaluation of tumor necrosis factor alpha polymorphism frequencies in endometriosis // *Int. J. Fertil. Steril*. 2015. Vol. 9. No. 3. P. 329–337. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4548
17. Medikare V., Ali A., Ananthapur V. et al. Susceptibility risk alleles of -238G/A, -308G/A and -1031T/C promoter polymorphisms of TNF- α gene to uterine leiomyomas // *Recent Adv. DNA Gene Seq*. 2015. Vol. 9. No. 1. P. 65–71. DOI: 10.2174/2352092210999151214155858
18. Escobar-Morreale H.F., Calvo R.M., Sancho J., San Millán J.L. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, biochemical, and molecular genetic study // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. Vol. 86. No. 8. P. 3761–3767. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7770
19. Yun J.H., Choi J.W., Lee K.J. et al. The promoter -1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha associated with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2011. Vol. 9. P. 131. DOI: 10.1186/1477-7827-9-131
20. Babaabasi B., Ahani A., Sadeghi F. et al. The association between TNF-alpha gene polymorphisms and endometriosis in an Iranian population // *Int. J. Fertil. Steril*. 2019. Vol. 13. No. 1. P. 6–11. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5542
21. Zhao Z.Z., Nyholt D.R., Le L. et al. Genetic variation in tumour necrosis factor and lymphotoxin is not associated with endometriosis in an Australian sample // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 22. No. 9. P. 2389–2397. DOI: 10.1093/humrep/dem182
22. Saliminejad K., Memariani T., Ardekani A.M. et al. Association study of the TNF- α -1031T/C and VEGF+450G/C polymorphisms with susceptibility to endometriosis // *Gynecol. Endocrinol*. 2013. Vol. 29. No. 11. P. 974–977. DOI: 10.3109/09513590.2013.824956
23. Drakou A., Mavrogianni D., Ntzeros K. et al. Association between tumor necrosis factor- α gene -1031T/C promoter polymorphism and endometriosis in a European population // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2019. Vol. 40. No. 2. P. 90–96. DOI: 10.1515/hmbci-2019-0033
24. Teramoto M., Kitawaki J., Koshiba H. et al. Genetic contribution of tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene promoter (-1031, -863 and -857) and TNF receptor 2 gene polymorphisms in endometriosis susceptibility // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2004. Vol. 51. No. 5. P. 352–357. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2004.00168.x
25. Delsouc M.B., Ghersa F., Ramirez D. et al. Endometriosis progression in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice: Impact on oxidative/nitrosative stress and metallomic profile // *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2019. Vol. 52. P. 157–165. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.12.013
26. Akhavan Sales Z., Tahoori M.T., Sheikha M.H. et al. Identification of a FAS/FASL haplotype associated with endometriosis in Iranian patients // *Gynecol. Endocrinol*. 2020. Vol. 36. No. 3. P. 261–264. DOI: 10.1080/09513590.2019.1655729
27. Xu Y., He B., Li R. et al. Association of the polymorphisms in the Fas/FasL promoter regions with cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis of 52 studies // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 3. P. e90090. DOI: 10.1371/journal.pone.0090090
28. Mohammadzadeh A., Pourfathollah A.A., Tahoori M.T. et al. Evaluation of apoptosis-related gene Fas (CD95) and FasL (CD178) polymorphisms in Iranian rheumatoid arthritis patients // *Rheumatol. Int*. 2012. Vol. 32. No. 9. P. 2833–2836. DOI: 10.1007/s00296-011-2065-x
29. Wang T., Lian Y. The relationship between Fas and Fas ligand gene polymorphism and preeclampsia risk // *Biosci. Rep*. 2019. Vol. 39. No. 2. P. BSR20181901. DOI: 10.1042/BSR20181901

30. Karakus S., Sancakdar E., Akkar O. et al. Elevated serum CD95/FAS and HIF-1 α levels, but not Tie-2 levels, may be biomarkers in patients with severe endometriosis: a preliminary report // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2016. Vol. 23. No. 4. P. 573–577. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.01.025
31. Pissetti C.W., Tanaka S.C.S.V., Hortolani A.C.C., Marqui A.B.T. Gene polymorphisms in FAS (Rs3740286 and Rs4064) are involved in endometriosis development in Brazilian women, but not those in CASP8 (rs13416436 and rs2037815) // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2018. Vol. 40. No. 8. P. 450–457. DOI: 10.1055/s-0038-1667183
32. Kim H., Ku S.Y., Suh C.S. et al. Association between endometriosis and polymorphisms in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptor and osteoprotegerin genes and their serum levels // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 286. No. 1. P. 147–153. DOI: 10.1007/s00404-012-2263-0
33. Wang S.H., Cao Z., Wolf J.M. et al. Death ligand tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand inhibits experimental autoimmune thyroiditis // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146. No. 11. P. 4721–4726. DOI: 10.1210/en.2005-0627
34. Othman E.R., Hornung D., Hussein M. et al. Soluble tumor necrosis factor- α receptors in the serum of endometriosis patients // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016. Vol. 200. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.ajejogrb.2016.02.025
35. Tummers B., Green D.R. Caspase-8: regulating life and death // *Immunol. Rev.* 2017. Vol. 277. No. 1. P. 76–89. DOI: 10.1111/imr.12541
36. Di Nisio V., Rossi G., Di Luigi G. et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts // *Reprod. Biol.* 2019. Vol. 19. No. 3. P. 225–229. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.08.002
37. Sundqvist J., Xu H., Vodolazkaia A. et al. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. No. 3. P. 835–839. DOI: 10.1093/humrep/des457
38. Oh J.E., Kim M.S., Ahn C.H. et al. Mutational analysis of CASP10 gene in colon, breast, lung and hepatocellular carcinomas // *Pathology.* 2010. Vol. 42. No. 1. P. 73–76. DOI: 10.3109/00313020903434371
39. Yan S., Li Y.Z., Zhu J.W. et al. Role of CASP-10 gene polymorphisms in cancer susceptibility: a HuGE review and meta-analysis // *Genet. Mol. Res.* 2012. Vol. 11. No. 4. P. 3998–4007. DOI: 10.4238/2012.November.26.1
40. Brentnall M., Rodriguez-Menocal L., De Guevara R.L. et al. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis // *BMC Cell Biol.* 2013. Vol. 14. P. 32. DOI: 10.1186/1471-2121-14-32
41. Wei W.D., Ruan F., Tu F.X. et al. Expression of suppressor of cytokine signaling-3 and caspase-3 in endometriosis and their correlation // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2013. Vol. 42. No. 8. P. 515–518.
42. Kaya C., Alay I., Guraslan H. et al. The role of serum caspase 3 levels in prediction of endometriosis severity // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018. Vol. 83. No. 6. P. 576–585. DOI: 10.1159/000489494
43. Xu H.L., Xu W.H., Cai Q. et al. Polymorphisms and haplotypes in the caspase-3, caspase-7, and caspase-8 genes and risk for endometrial cancer: a population-based, case-control study in a Chinese population // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 18. No. 7. P. 2114–2122. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0152
44. Chon J., Hong J.H., Kim J. et al. Association between BH3 interacting domain death agonist (BID) gene polymorphism and ossification of the posterior longitudinal ligament in Korean population // *Mol. Biol. Rep.* 2014. Vol. 41. No. 2. P. 895–899. DOI: 10.1007/s11033-013-2933-4
45. Csordás G., Weaver D., Hajnóczky G. Endoplasmic reticulum-mitochondrial contactology: structure and signaling functions // *Trends Cell Biol.* 2018. Vol. 28. No. 7. P. 523–540. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.009
46. Zong W.X., Lindsten T., Ross A.J. et al. BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak // *Genes Dev.* 2001. Vol. 15. No. 12. P. 1481–1486. DOI: 10.1101/gad.897601
47. Chene G., Ouellet V., Rahimi K. et al. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015. Vol. 130. No. 1. P. 27–30. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.021
48. Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. и др. Экспрессия индуктора (NOXA) и ингибитора (BCL-2) апоптоза в эндометрии при гипоплазии и бесплодии // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 2. С. 141–141. DOI: 10.17513/spno.29686
49. Korkmaz D., Bastu E., Dural O. et al. Apoptosis through regulation of Bcl-2, Bax and Mcl-1 expressions in endometriotic cyst lesions and the endometrium of women with moderate to severe endometriosis // *J. Obstet. Gynaecol.* 2013. Vol. 33. No. 7. P. 725–728. DOI: 10.3109/01443615.2013.824416
50. Delbandi A.A., Mahmoudi M., Shervin A. et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls // *BMC Womens Health.* 2020. Vol. 20. No. 1. P. 3. DOI: 10.1186/s12905-019-0865-4
51. Depalo R., Cavallini A., Lorusso F. et al. Apoptosis in normal ovaries of women with and without endometriosis // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 19. No. 6. P. 808–815. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.09.024
52. Kholoussi N.M., El-Nabi S.E., Esmail N.N. et al. Evaluation of Bax and Bak gene mutations and expression in breast cancer // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 249372. DOI: 10.1155/2014/249372
53. Panzan M.Q., Mattar R., Maganin C.C. et al. Evaluation of FAS and caspase-3 in the endometrial tissue of patients with idiopathic infertility and recurrent pregnancy loss // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 167. No. 1. P. 47–52. DOI: 10.1016/j.ajejogrb.2012.10.021
54. Delbandi A.A., Mahmoudi M., Shervin A. et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls // *BMC Womens Health.* 2020. Vol. 20. No. 1. P. 3. DOI: 10.1186/s12905-019-0865-4
55. Huniadi C.A., Pop O.L., Antal T.A., Stamatian F. The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. Vol. 169. No. 2. P. 360–365. DOI: 10.1016/j.ajejogrb.2013.03.022
56. Leavy O. Reproductive immunology: Evading immunosurveillance in endometriosis // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15. No. 12. P. 729. DOI: 10.1038/nri3942
57. Zhang Z.Y., Xuan Y., Jin X.Y. et al. CASP-9 gene functional polymorphisms and cancer risk: a large-scale association study plus meta-analysis // *Genet. Mol. Res.* 2013. Vol. 12. No. 3. P. 3070–3078. DOI: 10.4238/2013.February.28.22

58. Xu X.R., Wang X., Zhang H. et al. The clinical significance of the combined detection of serum Smac, HE4 and CA125 in endometriosis-associated ovarian cancer // *Cancer Biomark.* 2018. Vol. 21. No. 2. P. 471–477. DOI: 10.3233/CBM-170720
59. Lalaoui N., Vaux D.L. Recent advances in understanding inhibitor of apoptosis proteins // *F1000Res.* 2018. Vol. 7. P. F1000 Faculty Rev-1889. DOI: 10.12688/f1000research.16439.1
60. Fulda S., Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. Vol. 11. No. 2. P. 109–124. Corrected and republished from: *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. Vol. 11. No. 4. P. 331. DOI: 10.1038/nrd3627
61. Chang C.M., Wang M.L., Lu K.H. et al. Integrating the dysregulated inflammasome-based molecular functionome in the malignant transformation of endometriosis-associated ovarian carcinoma // *Oncotarget.* 2017. Vol. 9. No. 3. P. 3704–3726. DOI: 10.18632/oncotarget.23364
62. Liu X.Y., Wang H.J., Xu P. et al. Expressions of livin and PTEN in cancerous tissues of ovary endometriosis // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016. Vol. 47. No. 4. P. 512–515.
63. Uegaki T., Taniguchi F., Nakamura K. et al. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis // *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30. No. 1. P. 149–158. DOI: 10.1093/humrep/deu288
64. Di Nisio V., Rossi G., Di Luigi G. et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts // *Reprod. Biol.* 2019. Vol. 19. No. 3. P. 225–229. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.08.002
65. Dorien O., Waelkens E., Vanhie A. et al. The use of antibody arrays in the discovery of new plasma biomarkers for endometriosis // *Reprod. Sci.* 2020. Vol. 27. No. 2. P. 751–762. DOI: 10.1007/s43032-019-00081-w
66. Filipchuk C., Laganà A.S., Beteli R. et al. BIRC5/Survivin expression as a non-invasive biomarker of endometriosis // *Diagnostics (Basel).* 2020. Vol. 10. No. 8. P. 533. DOI: 10.3390/diagnostics10080533
67. Acimovic M., Vidakovic S., Milic N. et al. Survivin and VEGF as novel biomarkers in diagnosis of endometriosis // *J. Med. Biochem.* 2016. Vol. 35. No. 1. P. 63–68. DOI: 10.1515/jomb-2015-0005
68. Lamp M., Saare M., Kadastik Ü. et al. Survivin promoter polymorphisms and autoantibodies in endometriosis // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 96. No. 1–2. P. 95–100. DOI: 10.1016/j.jri.2012.10.001
69. Vigneswara V., Ahmed Z. The role of Caspase-2 in regulating cell fate // *Cells.* 2020. Vol. 9. No. 5. P. 1259. DOI: 10.3390/cells9051259
70. Sladky V.C., Villunger A. Uncovering the PIDDosome and caspase-2 as regulators of organogenesis and cellular differentiation // *Cell Death Differ.* 2020. Vol. 27. No. 7. P. 2037–2047. DOI: 10.1038/s41418-020-0556-6
71. Haupt S., Berger M., Goldberg Z., Haupt Y. Apoptosis – the p53 network // *J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116. (Pt. 20). P. 4077–4085. DOI: 10.1242/jcs.00739
72. Duan R., Wang Y., Lin A. et al. Expression of nm23-H1, p53, and integrin β 1 in endometriosis and their clinical significance // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020. Vol. 13. No. 5. P. 1024–1029.
73. Camargo-Kosugi C.M., D'Amora P., Kleine J.P. et al. TP53 gene polymorphisms at codons 11, 72, and 248 and association with endometriosis in a Brazilian population // *Genet. Mol. Res.* 2014. Vol. 13. No. 3. P. 6503–6511. DOI: 10.4238/2014.August.26.1
74. Yan Y., Wu R., Li S., He J. Meta-analysis of association between the TP53 Arg72Pro polymorphism and risk of endometriosis based on case-control studies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. Vol. 189. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.015
75. Govatati S., Chakravarty B., Deenadayal M. et al. p53 and risk of endometriosis in Indian women // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2012. Vol. 16. No. 8. P. 865–873. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0295
76. Gallegos-Arreola M.P., Valencia-Rodríguez L.E., Puebla-Pérez A.M. et al. The TP53 16-bp duplication polymorphism is enriched in endometriosis patients // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012. Vol. 73. No. 2. P. 118–123. DOI: 10.1159/000330702
77. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 4. No. 7. P. 552–565. DOI: 10.1038/nrm1150
78. Lieberman J. Granzyme A activates another way to die // *Immunol. Rev.* 2010. Vol. 235. No. 1. P. 93–104. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2010.00902.x
79. Islimye Taskin M., Guney G., Adali E. et al. Granzyme B levels and granzyme B polymorphisms in peripheral blood of patients with endometriosis: a preliminary study // *J. Obstet. Gynaecol.* 2021. Vol. 41. No. 1. P. 94–99. DOI: 10.1080/01443615.2019.1697220
80. Ichim G., Tait S.W. A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process // *Nat. Rev. Cancer.* 2016. Vol. 16. No. 8. P. 539–548. DOI: 10.1038/nrc.2016.58

REFERENCES

1. Selkov SA, Yarmolinskaya MI. Endometriosis as a pathology of regulatory mechanisms. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2017;66(2). (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6629-13
2. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget.* 2017;8(4):7138–7147. DOI: 10.18632/oncotarget.12577
3. De Conto E, Matte U, Cunha-Filho JS. *BMP-6* and *SMAD4* gene expression is altered in cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(5):868–875. DOI: 10.1111/aogs.13931
4. Yarmolinskaya MI, Khobets VV. The role of oxytocin in the pathogenesis of endometriosis: various aspects of the problem. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2019;68(3):89–98. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68389-98
5. Kim JH, Han E. Endometriosis and female pelvic pain. *Semin Reprod Med.* 2018;36(2):143–151. DOI: 10.1055/s-0038-1676103
6. Schenk M, Kröpfl JM, Hörmann-Kröpfl M, Weiss G. Endometriosis accelerates synchronization of early embryo cell divisions but does not change morphokinetic dynamics in endometriosis patients. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220529. DOI: 10.1371/journal.pone.0220529
7. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
8. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:71–95. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654
9. Gebel HM, Braun DP, Tambur A, et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1042–1047. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00073-9

10. Dmowski WP, Gebel H, Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):696–701. DOI: 10.1093/humupd/4.5.696
11. Ichim G, Tait SW. A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(8):539–548. DOI: 10.1038/nrc.2016.58
12. Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(3):231–241. DOI: 10.1038/nrm2312
13. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, et al. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1215–1228. DOI: 10.1093/rheumatology/keq031
14. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*. 2009;30(2):111–123. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.10.012
15. Jarmolinskaja MI. Genital'nyj jendometrioz: vliyanie gormonal'nyh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitie, osobennosti techenija i izbor terapii [dissertation]. St. Petersburg; 2009. (In Russ.). [cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.disserscat.com/content/genitalnyi-endometrioz-vliyanie-gormonalnykh-immunologicheskikh-i-geneticheskikh-faktorov-na>
16. Abutorabi R, Baradaran A, Sadat Mostafavi F, et al. Evaluation of tumor necrosis factor alpha polymorphism frequencies in endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(3):329–337. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4548
17. Medikare V, Ali A, Ananthapur V, et al. Susceptibility risk alleles of -238G/A, -308G/A and -1031T/C promoter polymorphisms of TNF- α gene to uterine leiomyomas. *Recent Adv DNA Gene Seq*. 2015;9(1):65–71. DOI: 10.2174/2352092210999151214155858
18. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millán JL. TNF- α and hyperandrogenism: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3761–3767. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7770
19. Yun JH, Choi JW, Lee KJ, et al. The promoter -1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor- α associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:131. DOI: 10.1186/1477-7827-9-131
20. Babaabasi B, Ahani A, Sadeghi F, et al. The association between TNF- α gene polymorphisms and endometriosis in an Iranian population. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):6–11. DOI: 10.22074/ijfs.2019.5542
21. Zhao ZZ, Nyholt DR, Le L, et al. Genetic variation in tumour necrosis factor and lymphotoxin is not associated with endometriosis in an Australian sample. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2389–2397. DOI: 10.1093/humrep/dem182
22. Saliminejad K, Memariani T, Ardekani AM, et al. Association study of the TNF- α -1031T/C and VEGF +450G/C polymorphisms with susceptibility to endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(11):974–977. DOI: 10.3109/09513590.2013.824956
23. Drakou A, Mavrogianni D, Ntzeros K, et al. Association between tumor necrosis factor- α gene-1031T/C promoter polymorphism and endometriosis in a European population. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019;40(2):90–96. DOI: 10.1515/hmbci-2019-0033
24. Teramoto M, Kitawaki J, Koshiba H, et al. Genetic contribution of tumor necrosis factor (TNF)- α gene promoter (-1031, -863 and -857) and TNF receptor 2 gene polymorphisms in endometriosis susceptibility. *Am J Reprod Immunol*. 2004;51(5):352–357. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2004.00168.x
25. Delsouc MB, Ghersa F, Ramirez D, et al. Endometriosis progression in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice: Impact on oxidative/nitrosative stress and metalloproteinase profile. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;52:157–165. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.12.013
26. Akhavan Sales Z, Tahoori MT, Sheikhha MH, et al. Identification of a FAS/FASL haplotype associated with endometriosis in Iranian patients. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(3):261–264. DOI: 10.1080/09513590.2019.1655729
27. Xu Y, He B, Li R, et al. Association of the polymorphisms in the Fas/FasL promoter regions with cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis of 52 studies. *PLoS One*. 2014;9(3):e90090. DOI: 10.1371/journal.pone.0090090
28. Mohammadzadeh A, Pourfathollah AA, Tahoori MT, et al. Evaluation of apoptosis-related gene Fas (CD95) and FasL (CD178) polymorphisms in Iranian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2012;32(9):2833–2836. DOI: 10.1007/s00296-011-2065-x
29. Wang T, Lian Y. The relationship between Fas and Fas ligand gene polymorphism and preeclampsia risk. *Biosci Rep*. 2019;39(2):BSR20181901. DOI: 10.1042/BSR20181901
30. Karakus S, Sancakdar E, Akkar O, et al. Elevated serum CD95/FAS and HIF-1 α levels, but not Tie-2 levels, may be biomarkers in patients with severe endometriosis: a preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(4):573–577. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.01.025
31. Pissetti CW, Tanaka SCSV, Hortolani ACC, Marqui ABT. Gene polymorphisms in FAS (Rs3740286 and Rs4064) are involved in endometriosis development in Brazilian women, but not those in CASP8 (rs13416436 and rs2037815). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(8):450–457. DOI: 10.1055/s-0038-1667183
32. Kim H, Ku SY, Suh CS, Kim SH, et al. Association between endometriosis and polymorphisms in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptor and osteoprotegerin genes and their serum levels. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):147–153. DOI: 10.1007/s00404-012-2263-0
33. Wang SH, Cao Z, Wolf JM, et al. Death ligand tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand inhibits experimental autoimmune thyroiditis. *Endocrinology*. 2005;146(11):4721–4726. DOI: 10.1210/en.2005-0627
34. Othman ER, Hornung D, Hussein M, et al. Soluble tumor necrosis factor- α receptors in the serum of endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;200:1–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.025
35. Tummers B, Green DR. Caspase-8: regulating life and death. *Immunity*. 2017;46(1):76–89. DOI: 10.1016/j.imm.2017.01.001
36. Di Nisio V, Rossi G, Di Luigi G, et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts. *Reprod Biol*. 2019;19(3):225–229. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.08.002
37. Sundqvist J, Xu H, Vodolazkaia A, et al. Replication of endometriosis-associated single-nucleotide polymorphisms from genome-wide association studies in a Caucasian population. *Hum Reprod*. 2013;28(3):835–839. DOI: 10.1093/humrep/des457
38. Oh JE, Kim MS, Ahn CH, et al. Mutational analysis of CASP10 gene in colon, breast, lung and hepatocellular carcinomas. *Pathology*. 2010;42(1):73–76. DOI: 10.3109/00313020903434371

- 39.** Yan S, Li YZ, Zhu JW, et al. Role of CASP-10 gene polymorphisms in cancer susceptibility: a HuGE review and meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2012;11(4):3998–4007. DOI: 10.4238/2012.November.26.1
- 40.** Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, De Guevara RL, et al. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC Cell Biol.* 2013;14:32. DOI: 10.1186/1471-2121-14-32
- 41.** Wei WD, Ruan F, Tu FX, et al. Expression of suppressor of cytokine signaling-3 and caspase-3 in endometriosis and their correlation. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2013;42(8):515–518.
- 42.** Kaya C, Alay I, Guraslan H, et al. The role of serum caspase 3 levels in prediction of endometriosis severity. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(6):576–585. DOI: 10.1159/000489494
- 43.** Xu HL, Xu WH, Cai Q, et al. Polymorphisms and haplotypes in the caspase-3, caspase-7, and caspase-8 genes and risk for endometrial cancer: a population-based, case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2114–2122. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0152
- 44.** Chon J, Hong JH, Kim J, et al. Association between BH3 interacting domain death agonist (BID) gene polymorphism and ossification of the posterior longitudinal ligament in Korean population. *Mol Biol Rep.* 2014;41(2):895–899. DOI: 10.1007/s11033-013-2933-4
- 45.** Csordás G, Weaver D, Hajnóczky G. Endoplasmic reticulum-mitochondrial contactology: structure and signaling functions. *Trends Cell Biol.* 2018;28(7):523–540. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.02.009
- 46.** Zong WX, Lindsten T, Ross AJ, et al. BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak. *Genes Dev.* 2001;15(12):1481–1486. DOI: 10.1101/gad.897601
- 47.** Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(1):27–30. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.02.021
- 48.** Grishkina AA, Chistyakova GN, Remizova II, et al. Expression of inducer (NOXA) and inhibitor (BCL-2) of apoptosis in the thin endometrium of infertile women. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2020;(2):141–141. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.29686
- 49.** Korkmaz D, Bastu E, Dural O, et al. Apoptosis through regulation of Bcl-2, Bax and Mcl-1 expressions in endometriotic cyst lesions and the endometrium of women with moderate to severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(7):725–728. DOI: 10.3109/01443615.2013.824416
- 50.** Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):3. DOI: 10.1186/s12905-019-0865-4
- 51.** Depalo R, Cavallini A, Lorusso F, et al. Apoptosis in normal ovaries of women with and without endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(6):808–815. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.09.024
- 52.** Kholoussi NM, El-Nabi SE, Esmail NN, et al. Evaluation of Bax and Bak gene mutations and expression in breast cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:249372. DOI: 10.1155/2014/249372
- 53.** Panzan MQ, Mattar R, Maganhin CC, et al. Evaluation of FAS and caspase-3 in the endometrial tissue of patients with idiopathic infertility and recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(1):47–52. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.021
- 54.** Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):3. DOI: 10.1186/s12905-019-0865-4
- 55.** Huniadi CA, Pop OL, Antal TA, Stamatian F. The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):360–365. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.022
- 56.** Leavy O. Reproductive immunology: Evading immunosurveillance in endometriosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(12):729. DOI: 10.1038/nri3942
- 57.** Zhang ZY, Xuan Y, Jin XY, et al. CASP-9 gene functional polymorphisms and cancer risk: a large-scale association study plus meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):3070–3078. DOI: 10.4238/2013.February.28.22
- 58.** Xu XR, Wang X, Zhang H, et al. The clinical significance of the combined detection of serum Smac, HE4 and CA125 in endometriosis-associated ovarian cancer. *Cancer Biomark.* 2018;21(2):471–477. DOI: 10.3233/CBM-170720
- 59.** Lalaoui N, Vaux DL. Recent advances in understanding inhibitor of apoptosis proteins. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1889. DOI: 10.12688/f1000research.16439.1
- 60.** Fulda S, Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(2):109–124. Corrected and republished from: *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(4):331. DOI: 10.1038/nrd3627
- 61.** Chang CM, Wang ML, Lu KH, et al. Integrating the dysregulated inflammasome-based molecular functionome in the malignant transformation of endometriosis-associated ovarian carcinoma. *Oncotarget.* 2017;9(3):3704–3726. DOI: 10.18632/oncotarget.23364
- 62.** Liu XY, Wang HJ, Xu P, et al. Expressions of livin and PTEN in cancerous tissues of ovary endometriosis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;47(4):512–515.
- 63.** Uegaki T, Taniguchi F, Nakamura K, et al. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis. *Hum Reprod.* 2015;30(1):149–158. DOI: 10.1093/humrep/deu288
- 64.** Di Nisio V, Rossi G, Di Luigi G, et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts. *Reprod Biol.* 2019;19(3):225–229. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.08.002
- 65.** Dorien O, Waelkens E, Vanhie A, et al. The use of antibody arrays in the discovery of new plasma biomarkers for endometriosis. *Reprod Sci.* 2020;27(2):751–762. DOI: 10.1007/s43032-019-00081-w
- 66.** Filipchuk C, Laganà AS, Beteli R, et al. BIRC5/Survivin expression as a non-invasive biomarker of endometriosis. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):533. DOI: 10.3390/diagnostics10080533
- 67.** Acimovic M, Vidakovic S, Milic N, et al. Survivin and VEGF as novel biomarkers in diagnosis of endometriosis. *J Med Biochem.* 2016;35(1):63–68. DOI: 10.1515/jomb-2015-0005
- 68.** Lamp M, Saare M, Kadastik Ü, et al. Survivin promoter polymorphisms and autoantibodies in endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2012;96(1–2):95–100. DOI: 10.1016/j.jri.2012.10.001
- 69.** Vigneswara V, Ahmed Z. The role of Caspase-2 in regulating cell fate. *Cells.* 2020;9(5):1259. DOI: 10.3390/cells9051259
- 70.** Sladky VC, Villunger A. Uncovering the PIDDosome and caspase-2 as regulators of organogenesis and cellular differentiation. *Cell Death Differ.* 2020;27(7):2037–2047. DOI: 10.1038/s41418-020-0556-6

- 71.** Haupt S, Berger M, Goldberg Z, Haupt Y. Apoptosis – the p53 network. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 20):4077–4085. DOI: 10.1242/jcs.00739
- 72.** Duan R, Wang Y, Lin A, et al. Expression of nm23-H1, p53, and integrin β 1 in endometriosis and their clinical significance. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(5):1024–1029.
- 73.** Camargo-Kosugi CM, D'Amora P, Kleine JP, et al. TP53 gene polymorphisms at codons 11, 72, and 248 and association with endometriosis in a Brazilian population. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):6503–6511. DOI: 10.4238/2014.August.26.1
- 74.** Yan Y, Wu R, Li S, He J. Meta-analysis of association between the TP53 Arg72Pro polymorphism and risk of endometriosis based on case-control studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:1–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.015
- 75.** Govatati S, Chakravarty B, Deenadayal M, et al. p53 and risk of endometriosis in Indian women. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(8):865–873. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0295
- 76.** Gallegos-Arreola MP, Valencia-Rodríguez LE, Puebla-Pérez AM, et al. The TP53 16-bp duplication polymorphism is enriched in endometriosis patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;73(2):118–123. DOI: 10.1159/000330702
- 77.** Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):552–565. DOI: 10.1038/nrm1150
- 78.** Lieberman J. Granzyme A activates another way to die. *Immunol Rev.* 2010;235(1):93–104. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2010.00902.x
- 79.** Islimye Taskin M, Guney G, Adali E, et al. Granzyme B levels and granzyme B polymorphisms in peripheral blood of patients with endometriosis: a preliminary study. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(1):94–99. DOI: 10.1080/01443615.2019.1697220
- 80.** Ichim G, Tait SW. A fate worse than death: apoptosis as an oncogenic process. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(8):539–548. DOI: 10.1038/nrc.2016.58

ОБ АВТОРАХ

*Нелли Юрьевна Андреева;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1928-1266>;
eLibrary SPIN: 3355-2646; e-mail: nelly8352@yahoo.com

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

Татьяна Эдуардовна Иващенко, д-р биол. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>;
Scopus Author ID: 7004724202; RSCI Author ID: 85567;
e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

AUTHORS INFO

*Nelly Yu. Andreyeva;

address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1928-1266>;
eLibrary SPIN: 3355-2646; e-mail: nelly8352@yahoo.com

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

Tatyana E. Ivaschenko, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>;
Scopus Author ID: 7004724202; RSCI Author ID: 85567;
e-mail: tivashchenko2011@mail.ru