

Современные молекулярно-биологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия

А.С. Сафронова, М.Ю. Высоких, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

✉natalyaburalkina@yandex.ru

Аннотация

В настоящее время не существует консенсуса в вопросе этиопатогенетической природы эндометриоза. Причины агрессивного прогрессирующего инфильтративного роста эндометриоидной ткани также неясны. Важной проблемой остается высокая частота рецидивов эндометриоза, несмотря на наличие современных медикаментозных и хирургических методов лечения. Изучение центральных сигнальных путей и поиск новых ключевых молекул имеют первостепенное значение для лучшего понимания патогенеза заболевания, а также являются важным шагом в разработке новых стратегий диагностики, профилактики и лечения эндометриоза.

Ключевые слова: глубокий инфильтративный эндометриоз, патогенез эндометриоза, биомаркеры, сигнальные пути.

Для цитирования: Сафронова А.С., Высоких М.Ю., Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А. Современные молекулярно-биологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Гинекология. 2019; 21 (5): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190731

Lecture

Modern molecular and biological aspects of endometriosis-associated infertility

Anastasiia S. Safronova, Mikhail Yu. Vysokikh, Vladimir D. Chuprynin, Natalia A. Buralkina✉

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

✉natalyaburalkina@yandex.ru

Abstract

There is currently no consensus on the etiopathogenetic nature of endometriosis. The causes of aggressive, progressive, infiltrative growth of endometrioid tissue also remain unclear. An important problem remains the high recurrence rate of endometriosis, despite the availability of modern drug and surgical methods of treatment. The study of the central signaling pathways and the search for new key molecules is of paramount importance for a better understanding of the pathogenesis of the disease, and is also an important step in the development of new strategies for the diagnosis, prevention and treatment of endometriosis.

Key words: deep infiltrative endometriosis, pathogenesis of endometriosis, biomarkers, signaling pathways.

For citation: Safronova A.S., Vysokikh M.Yu., Chuprynin V.D., Buralkina N.A. Modern molecular and biological aspects of endometriosis-associated infertility. Gynecology. 2019; 21 (5): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190731

Введение

В последние годы эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. В мире 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет страдают эндометриозом. При этом до 50% женщин с эндометриозом бесплодны, а частота самопроизвольного прерывания беременности при этом заболевании колеблется от 10 до 50%, что делает эндометриоз не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным официальной статистики Минздрава России, в последние годы показатель заболеваемости эндометриозом в нашей стране не снижается [1] (рис. 1).

Эндометриоз может существовать в разных формах – от небольших очагов на брюшине малого таза до обширных поражений с инфильтрацией в соседние органы и формированием выраженного спаечного процесса в брюшной полости. У 5,3–12% женщин встречается колоректальный эндометриоз, который представляет собой наиболее тяжелую форму глубокого инфильтративного эндометриоза [2, 3]. Предполагается, что тяжесть эндометриоза коррелирует не только с клиническими проявлениями эндометриоза, но и со снижением репродуктивной функции женщины, хотя данная корреляция прослеживается не всегда.

За более чем 100-летний период изучения данной проблемы предложено множество теорий эндометриоза. Однако истинные механизмы его возникновения и развития на сегодняшний день неизвестны. Ключевыми этапами развития заболевания большинством авторов признаются: ретроградный заброс менструальной крови в брюшную полость, адгезия эндометриальных клеток к мезотелиальным клеткам; инвазия эктопических эндометриальных клеток в мезотелий с последующей пролиферацией; ангиогенез

в эндометриоидных имплантатах; вовлечение воспалительных клеток, которые поддерживают развитие эндометриоидных гетеротопий. Ни одна из существующих в настоящее время теорий этиопатогенеза не раскрывает полностью суть эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Генетические факторы, ретроградная менструация, гормональные и иммунологические нарушения, по мнению большинства исследователей, являются основными этиопатогенетическими звеньями эндометриоза [4]. Остаются неясными причины агрессивного прогрессирующего инфильтративного роста эндометриоидной ткани у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза.

В настоящее время ученые пришли к мнению, что генетические особенности пациенток с наружным генитальным эндометриозом заключаются не столько в появлении мутаций единичных генов, сколько в наличии патологических аллельных сочетаний различных генов (генных сетей). Отмечено, что риск заболевания у женщин 1-й степени родства в 7–10 раз выше, чем в семьях без данной патологии [5]. На сегодняшний день предложено более 100 генов-кандидатов наружного генитального эндометриоза, регулирующих различные сигнальные пути, что, по мнению ряда авторов, позволяет отнести **эндометриоз к эпигенетическим заболеваниям**. Как известно, эпигенетическая регуляция не связана с изменением первичной структуры ДНК, но приводит к нарушению процессов регуляции функциональной активности генов. Основным механизмом эпигенетической регуляции является метилирование промоторных ДНК-последовательностей, отвечающих за регуляцию экспрессии генов и синтеза регуляторных микро-РНК [6].

В исследовании L. Wang и соавт. (2018 г.) проводился сравнительный анализ профилей метилирования ДНК эу-

топического эндометрия и эндометриоидной ткани женщин с эндометриозом яичников. Группу контроля составили женщины без эндометриоза. В результате проведенного исследования выявлено 12 159 дифференциально метилированных сайтов CpG и 375 дифференциально метилированных промоторных областей в клетках из очагов эндометриоза. Проведенный анализ показал, что предполагаемые дифференциально метилированные гены в первую очередь связаны с иммунным, воспалительным, гормональным ответом, а также клеточной адгезией, отрицательной регуляцией апоптоза и активацией MAPK-пути (митогенактивируемый киназный каскад). Результаты данного исследования показывают, что aberrantный статус метилирования ДНК в эндометриоидных очагах может играть существенную роль в патогенезе и прогрессировании эндометриоза [4].

Сигнальные пути, задействованные в развитии эндометриоза, можно условно разделить на те, которые отвечают за процессы пролиферации и апоптоза, адгезии и инвазии, ангиогенеза и реализации иммунной защиты [7]. По данным Z. Liu и соавт. (2019 г.), избыточная экспрессия трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) через сигнальный путь – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular signal regulated kinase – ERK)/митогенактивируемая протеинкиназа (МАРК) – запускает серию процессов, происходящих в стромальных клетках эндометрия, включая усиление клеточной миграции и инвазии эктопических стромальных клеток. Ингибирование пути ERK/MAPK способствует подавлению эффектов, вызванных повышенной экспрессией ТФР- β . Настоящие результаты предоставляют теоретические доказательства для разработки новых методов лечения, нацеленных на сигнальный путь ТФР- β -ERK/MAPK [8].

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ключевым фактором, определяющим течение таких заболеваний, как атеросклероз, подагра, сахарный диабет 2-го типа, панкреатит, является развитие асептического воспалительного ответа, опосредованного через Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs) [9]. Установлено, что ряд DAMPs, включая HMGB1 (High Mobility Group Protein B1), ДНК, аденозинтрифосфат и HSP70 (белок теплового шока-70), участвуют в развитии эндометриоза [10]. Высвобождение DAMPs способствует активации иммунитета и дополнительному повреждению тканей, что может приводить к развитию хронического стерильного воспаления [11] (рис. 2).

При этом повреждение клеток мезотелиального слоя, вероятно, способствует дальнейшей адгезии и росту эндометриоидных клеток, в то время как фиброз, формирующийся вокруг очагов эндометриоза, является следствием повторного повреждения клеток [11]. Развитие спаечного процесса малого таза приводит к формированию периварикальных и перитубарных спаек, способствует изменению функциональной активности маточных труб, что негативно влияет на репродуктивный потенциал женщин с эндометриозом (рис. 3).

В результате развития иммунного ответа эктопические эндометриоидные поражения вызывают секрецию цитокинов и хемокинов. Появляется все больше данных, свидетельствующих о значительном повышении уровней провоспалительных (интерлейкина – ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли α) и ангиогенных (лептина и ИЛ-8) цитокинов, ангиогенных факторов роста (эндотелиального фактора роста и протеинкиназы СК2 – казеинкиназы 2-го типа) при эндометриозе [12]. Установлено, что ИЛ-8 способствует увеличению адгезии белков внеклеточного матрикса к строме эндометрия с усилением пролиферации клеток и экспрессии металлопротеиназ [13]. Матриксные металлопротеиназы представляют собой внеклеточные эндонуклеотидазы, которые играют значительную роль в процессах клеточной миграции и инвазии, вызывая деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. В исследовании A. Dumus и соавт. (2019 г.) у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза были получены более высокие уровни металлопротеиназы-9 по сравнению с пациент-



ками с легкими формами заболевания [14]. Помимо этого, в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом идентифицировано значительное количество иммунно-ассоциированных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры, дендритные и тучные клетки [11]. Однако их неспособность обнаружить и устранить эктопические клетки эндометрия свидетельствует о наличии дефицита иммунной системы у женщин с эндометриозом. Согласно данным A. Invitti и соавт. (2018 г.), хирургическое удаление эндометриоидных очагов приводит к снижению уровня ИЛ-8 [13].

Эстрогены также могут увеличивать выработку цитокинов, потенцируя развитие положительной обратной связи, тем самым увеличивая воспалительную среду. Кроме того, эстрогены обладают различными эффектами, влияющими на механизмы жизнеспособности клетки, в том числе на процессы выживания и пролиферации. Они также способны усиливать или снижать экспрессию генов в зависимости от типа клеток и окружающей среды посредством геномных и негеномных путей [14].

Потенцирующим фактором в развитии эндометриоза является оксидативный стресс, характеризующийся нарушением равновесия между продукцией активных форм кислорода (АФК) и их нейтрализацией антиоксидантной системой. E. Ferreira и соавт. (2019 г.) проведен анализ сыровоточного оксидативно-антиоксидантного баланса, который показал, что системный оксидативный стресс, в основном характеризуемый снижением 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8OHdG), более распространен у женщин с бесплодием и эндометриозом I и II стадии [15]. Данное пилотное исследование разработано в первую очередь для оценки системного оксидативного стресса во время ранней фолликулярной фазы естественного цикла, предшествующего началу контролируемой стимуляции яичников с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ), у бесплодных женщин с эндометриозом I и II стадии и без него путем анализа 8 маркеров оксидативного стресса [малондиальдегид, общая концентрация гидропероксидов – FOX1, дополнительные белковые продукты окисления – АОПП (Advanced oxidation protein products), лугатион, супероксиддисмутаза, общая антиоксидантная способность (ТАС), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, витамин E]. Второй целью данного исследования являлось определение точности этих маркеров как предикторов клинической беременности и живорождений после ИКСИ. Полученные результаты проведенного исследования позволяют предположить, что FOX1 может являться хорошим предиктором клинической беременности после ИКСИ у женщин без эндометриоза, в то время как ТАС может быть хорошим предиктором клинической беременности и живорождений у бесплодных женщин с эндометриозом I и II стадии [16].

I. González-Foerugá и соавт. (2017 г.) провели исследование, в котором оценили влияние оксидативного стресса на активацию сигнального пути ADAM17/Notch и развитие фиброза в очагах эндометриоза [17]. Notch-сигнальный путь имеет ключевое значение в управлении жизненным циклом, дифференцировкой, пролиферацией клеток млекопитающих [11]. Все эти процессы играют важную роль в ремоделировании эндометрия и имеют решающее значение для успешной

имплантации. Экспрессия металлопротеиназы ADAM17 увеличивается при воспалительных процессах и особенно при воздействии АФК. ADAM17 играет заметную роль в сигнальном пути Notch, вызывая протеолитическое высвобождение активной формы трансмембранных белков Notch (NICD) из рецептора Notch-1. В свою очередь, NICD принимает непосредственное участие в регуляции транскрипции ядерных генов-мишеней, которые приводят к значительной активации фибробластов [18]. Авторами получены данные, подтверждающие высокую экспрессию ADAM17 в клетках эндометриоза по сравнению с контрольной группой. Также были получены более высокие уровни внутриклеточного домена Notch (NICD), маркеров фиброза α -гладкомышечного актина и коллагена 1-го типа в стромальных эндометриозных клетках эндометриозных очагов у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Данный факт может свидетельствовать о том, что окислительный стресс при эндометриозе коррелирует с гиперактивацией сигнального пути ADAM17/Notch и последующим увеличением фиброза (рис. 4).

В недавнем исследовании R. Su и соавт. (2016 г.) показано, что передача сигналов Notch может играть важную роль в регуляции метилирования генов рецепторов прогестерона (PR), что имеет решающее значение для децидуализации и рецептивности эндометрия [19]. В ранее опубликованных работах R. Su показано, что прогестерон активизирует передачу сигналов Notch путем повышенного расщепления Notch-1. Предполагается, что резистентность к прогестерону в эндометрии у пациенток с эндометриозом частично способствует снижению передачи сигналов Notch. *FOXO1* – один из самых ранних генов, индуцируемых во время децидуализации. Данные ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что во время нормальной децидуализации PR вместе с Notch-1 регулируют экспрессию *FOXO1*. Однако вследствие резистентности к прогестерону происходит снижение активности пути Notch, что приводит к снижению *FOXO1* и последующему ухудшению реакции децидуализации [20].

Молекулярная основа резистентности к прогестерону при эндометриозе, возможно, связана с общим снижением экспрессии PR и отсутствием PR-B [21]. Исследование, проведенное U. Chae и соавт. в 2016 г., продемонстрировало, что прогестеронорезистентность у женщин с эндометриозом может быть вызвана снижением отношения PR-B/PR-A в результате повышенного уровня провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости [22]. Кроме того, $ER\beta$, непосредственно связываясь с промоторной областью $ER\alpha$ -опосредованного PR в эндометриозных очагах, способствует подавлению экспрессии $ER\alpha$, что может также приводить к состоянию прогестеронорезистентности [23]. Как известно, прогестерон индуцирует экспрессию 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (HSD17B2), которая метаболизирует биологически активный эстрадиол до менее сильного эстрогена. У пациенток с эндометриозом повышенная эстрогенная среда на фоне резистентности к прогестерону и потери активности HSD17B2 вызывает воспалительные реакции в эндометрии, что характеризуется повышенным уровнем многих воспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α [24].

Механизмы, способствующие выживаемости эндометриозных клеток, в том числе связаны с $ER\beta$ -опосредованными сигнальными путями [13, 15]. Помимо цитоплазматического и ядерного рецептора $ER\beta$ обнаружено, что $ER\beta$ транслоцируется в митохондриях различных клеток млекопитающих. В недавнем исследовании T. Liao и соавт. (2019 г.) предложена возможная адаптивная роль митохондриального рецептора эстрогена $ER\beta$ в развитии эндометриоза и обеспечении устойчивости к апоптозу, вызванному окислительным стрессом [25].

Несмотря на многочисленные исследования различных звеньев патогенеза эндометриоза, на сегодняшний день не существует единого мнения о механизмах его агрессивного роста и рецидивах заболевания, что побуждает нас продолжать научный поиск в данном направлении. Пока-

Рис. 2. Роль DAMPs в патогенезе эндометриоза.
Fig. 2. The role of DAMPs in the pathogenesis of endometriosis.

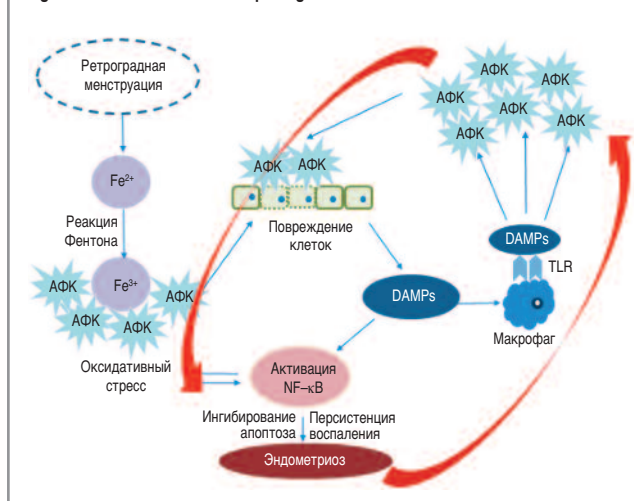
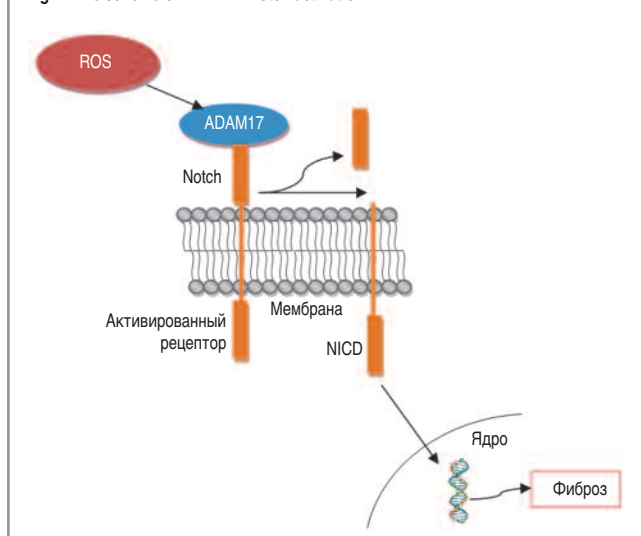


Рис. 3. Спаечный процесс малого таза при эндометриозе.
Fig. 3. Pelvic adhesions in endometriosis.



Рис. 4. Схема активации ADAM17/Notch.
Fig. 4. The scheme of ADAM17/Notch activation.



зано, что АКТ (также известный как протеинкиназа В) может способствовать подавлению экспрессии PR [11]. Однако понимание того, каким образом осуществляется данное влияние, имеет решающее значение для повышения эффективности гормональной терапии при патологии эндометрия.

В последние годы большое количество исследований направлено на поиск и разработку неинвазивных и минимально инвазивных методов ранней диагностики эндометриоза. Несмотря на это, ни один из множества предложенных биомаркеров не доказал свою эффективность на сегодняшний день [16, 26]. Проведение биоинформационного анализа в ближайшее время будет иметь решающую роль в поиске и определении основных патогенетических звеньев развития эндометриоза. Согласно данным Л.В. Адамян и соавт. (2015 г.), проведенный анализ позволил выделить STAT-белки, транскрипционные SMAD-факторы и сигнальный путь MEK (также известная как митоген-активированная протеинкиназа киназа)/ERK в качестве центральных регуляторов патофизиологических процессов, лежащих в основе эндометриоза [7].

Заключение

Наиболее важной проблемой, несмотря на наличие современных медикаментозных и хирургических методов лечения, остается высокая частота развития рецидива эндометриоза. Продолжение изучения центральных сигнальных путей и поиск новых ключевых молекул имеют первостепенное значение для лучшего понимания патогенеза заболевания, а также являются важным шагом в разработке новых стратегий диагностики, профилактики и лечения эндометриоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Минздрав России. Заболеваемость населения России в 2010–2017 гг. Статистические материалы. Часть IV, Москва, 2011–2018 гг. Справочно-информационные материалы службы охраны здоровья матери и ребенка, Москва, с 2005 г. М., 2018. [Ministry of Health. Morbidity of the population of Russia in 2010–2017 Statistical materials. Part IV, Moscow, 2011–2018 reference and information materials of the maternal and child health service, Moscow, since 2005. Moscow, 2018 (in Russian).]
2. Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E et al. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 525–31.
3. Darai E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 86–94.
4. Wang L, Zhao J, Li Y et al. Genome-wide analysis of DNA methylation in endometriosis using Illumina Human Methylation 450 K BeadChips. *Mol Reprod Dev* 2019; 1–11. <https://doi.org/10.1002/mrd.23127>
5. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: Издательство Н-Л, 2002. [Baskakov V.P., Tsvetlev Yu.V., Kira E.F. Endometrioid disease. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L, 2002 (in Russian).]
6. Закиян С.М., Власова В.В., Деметьева Е.В. Эпигенетика. М.: СО РАН, 2012. [Zakiiian S.M., Vlasova V.V., Dement'eva E.V. Epigenetics. Moscow: SO RAN, 2012 (in Russian).]
7. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. Проблемы репродукции. 2015; 2: 66–77. [Adamian L.V., Aznaurova Ya.B. Molekuliarnye aspekty patogeneza endometrioz. Problemy reproduktiv. 2015; 21 (2): 66–77 (in Russian).]
8. Liu Z, Yi L, Du M et al. Overexpression of TGF- β enhances the migration and invasive ability of ectopic endometrial cells via ERK/MAPK signaling pathway. *Exp Therapeutic Med* 2019; 17: 4457–64.
9. Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 353–7.
10. Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S et al. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 73–9.
11. Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х., Кананыхина Е.Ю. и др. Активность генов NOTCH-сигнального пути и NOTCH-зависимых генов в печени крыс после субтотальной резекции. *Гены&Клетки*. 2016; 11 (3): 40–6. [El'chaninov A.V., Fatkhudinov T.Kh., Kananykhina E.Yu. et al. Aktivnost' genov NOTCH-signal'nogo puti i NOTCH-zavisimykh genov v pecheni kryis posle subtotal'noi rezektzii. *Geny&Kletki*. 2016; 11 (3): 40–6 (in Russian).]
12. Kobayashi H, Higashiura Y, Shigetomi H, Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Mol Med Rep* 2014; 9: 9–15. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1755>
13. Invitti AL, Schor E, Parreira RM et al. Inflammatory cytokine profile of co cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis. *Mol Med Rep* 2018; 18: 1287–96.
14. Durmus AB, Cengiz SD, Yilmaz H et al. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis. *J Obstetrics Gynaecol* 2019; 39 (7): 991–5. DOI: 10.1080/01443615.2019.1584889
15. Ferreira EM, Giorgi VSI, Rodrigues JK et al. Systemic oxidative stress in the early follicular phase as a possible mechanism underlying the pathogenesis of mild endometriosis-related infertility and a helpful tool to predict ICSI outcomes: a pilot study. *Reprod BioMed Online* 2019; 39 (5): 785–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.011>
16. Nisenblat V, Bossuyt P, Shaikh R et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD012179.
17. González-Foruria I, Santulli P, Chouzenoux S et al. Dysregulation of the ADAM17/Notch signalling pathways in endometriosis: from oxidative stress to fibrosis. *Mol Human Reprod* 2017; 23 (7): 488–99.
18. Kaviani N, Servettaz A, Mongaret C et al. Targeting ADAM-17/notch signaling abrogates the development of systemic sclerosis in a murine model. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (11): 3477–87.
19. Sua R-W, Struga MR, Jeonga J-W et al. Aberrant activation of canonical Notch1 signaling in the mouse uterus decreases progesterone receptor by hypermethylation and leads to infertility. *Proc Natl Acad Sci* 2016; 113 (8): 2300–5.
20. Su RW, Strug MR, Joshi NR et al. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): E433–E442.
21. Bulun SE, Cheng YH, Yin P et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 94–103.
22. Chae U, Min JY, Kim SH et al. Decreased Progesterone Receptor B/A Ratio in Endometrial Cells by Tumor Necrosis Factor-Alpha and Peritoneal Fluid from Patients with Endometriosis. *Yonsei Med J* 2016; 57 (6): 1468–74.
23. Bulun SE, Monsavaïs D, Pavone ME et al. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 39–45.
24. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Semin Reprod Med* 2013; 31: 109–24.
25. Liao T, Lee Y-C, Tzeng C-R et al. Mitochondrial translocation of estrogen receptor- β affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic Biol Med* 2019; 134: 359–73.
26. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt P et al. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD012281.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сафронова Анастасия Сергеевна – аспирант, врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: nastyakatkova2012@mail.ru

Высоких Михаил Юрьевич – канд. биол. наук, рук. лаб. митохондриальной медицины ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mikhail.vyssokikh@gmail.com

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Anastasiia S. Safronova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: nastyakatkova2012@mail.ru

Mikhail Yu. Vysokikh – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mikhail.vyssokikh@gmail.com

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Natalia A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019