

Роль сурвивина в патогенезе наружного генитального эндометриоза, современные возможности применения

Е.В. Мишарина^{✉1}, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Т.Э. Иващенко¹, Н.Ю. Андреева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ mishellena@gmail.com

Аннотация

В структуре гинекологических заболеваний генитальный эндометриоз занимает третье место, а его частота имеет тенденцию к увеличению. Эндометриоз встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста, у 35–50% пациенток с бесплодием и у 70–80% женщин с хроническими тазовыми болями. Частота самопроизвольного прерывания беременности при эндометриозе колеблется от 10 до 50%. Заслуживает внимания тот факт, что задержка с постановкой диагноза и началом лечения составляет от 5 до 10 лет. Недостатки хирургического лечения заключаются в высокой частоте рецидивов (до 50% через 5 лет от начала лечения). Гормональные методы лечения являются эффективными, но и они имеют серьезные побочные эффекты, которые ограничивают их долгосрочное применение. Естественно, что большая практическая и социальная значимость генитального эндометриоза индуцировала многочисленные исследования, посвященные изучению этиологии и патогенеза, которые, однако, до настоящего времени окончательно не выяснены. Широкая распространенность генитального эндометриоза диктует необходимость поиска и разработки новых эффективных методов диагностики и лечения. В статье представлены данные о сурвивине, который является одним из членов семейства ингибиторов апоптоза, кодируемых геном BIRC5. Сурвивин принимает участие в патогенезе эндометриоза и может быть одним из ранних маркеров заболевания. Апоптоз представляет собой важный последний этап, который определяет судьбу клетки. Принимая во внимание последние разработки в поисках таргетной терапии эндометриоза, антагонисты белков ингибитора апоптоза, в том числе сурвивин, рассматривают в качестве потенциальной мишени. Влияние на процессы программируемой гибели клеток может быть достаточно перспективным направлением в терапии эндометриоза. Цель данного обзора литературы – оценить значение экспрессии сурвивина в патогенезе и диагностике эндометриоза. Проанализировано 43 источника литературы (отечественных и зарубежных) с использованием различных баз данных (PubMed, PubMed central, Google Scholar, UpToDate).

Ключевые слова: эндометриоз, сурвивин, апоптоз.

Для цитирования: Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И., Иващенко Т.Э., Андреева Н.Ю. Роль сурвивина в патогенезе наружного генитального эндометриоза, современные возможности применения. Гинекология. 2020; 22 (6): 11–15. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200486

Review

The role of survivin in the pathogenesis of genital endometriosis, current application possibilities (literature review)

Elena V. Misharina^{✉1}, Maria I. Yarmolinskaya^{1,2}, Tatiana E. Ivashchenko¹, Nelly Yu. Andreyeva¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ mishellena@gmail.com

Abstract

In the structure of gynecological diseases, genital endometriosis takes the third place, and its frequency tends to increase. Endometriosis occurs in 5–10% of women of reproductive age, in 35–50% of patients with infertility and in 70–80% of women with chronic pelvic pain. The frequency of spontaneous abortion in endometriosis ranges from 10 to 50%. Noteworthy is the fact that the delay in diagnosing and starting treatment is 5 to 10 years. The disadvantages of surgical treatment are the high relapse rate (up to 50% after 5 years from the start of treatment). Hormonal treatments are effective, but they also have serious side effects that limit them in the long run. Naturally, the great practical and social importance of genital endometriosis induced numerous studies on the etiology and pathogenesis, which, however, have not yet been fully elucidated. The widespread prevalence of genital endometriosis necessitates the search and development of new effective methods of diagnosis and treatment. The article presents data on survivin, which is one of the members of the family of apoptosis inhibitors encoded by the BIRC5 gene. Survivin is involved in the pathogenesis of endometriosis and may be one of the early markers of the disease. Apoptosis is an important last step that determines the fate of the cell. Given recent developments in the search for targeted therapy for endometriosis, antagonists of apoptosis inhibitor proteins, including survivin, are considered as a potential target. Influence on the processes of programmed cell death can be a rather promising direction in the treatment of endometriosis. The purpose of this review is to evaluate the significance of surviving expression in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis. 43 literature sources (domestic and foreign) were analyzed using various database (PubMed, PubMed central, Google Scholar, UpToDate).

Key words: endometriosis, survivin, apoptosis.

For citation: Misharina E.V., Yarmolinskaya M.I., Ivashchenko T.E., Andreyeva N.Yu. The role of survivin in the pathogenesis of genital endometriosis, current application possibilities (literature review). Gynecology. 2020; 22 (6): 11–15. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200486

Генитальный эндометриоз – это мультифакторное заболевание, развитие которого определяется как наличием наследственной предрасположенности, так и разнообразными неблагоприятными эндогенными и экзогенными повреждающими факторами. Результаты многочисленных исследований в области иммунологии, генетики, эндокринологии и гистологии наружного генитального эндометриоза (НГЭ) существенно расширили представления в отношении происхождения и генеза патологического процесса, однако до недавнего времени их результаты не позволяли обосновать принципиально новые подходы к ранней диагностике, профилактике, лечению и мо-

ниторингу данного заболевания. Генитальный эндометриоз имеет хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее течение, служит одной из самых частых причин болевого синдрома, проявляется тазовой болью, дисменореей, диспареунией, нередко приводит к бесплодию. Частота бесплодия у женщин с НГЭ, независимо от локализации, примерно в 3–4 раза превышает популяционный уровень, а частота самопроизвольного прерывания беременности колеблется от 10 до 50% [1].

Естественно, что большая практическая и социальная значимость генитального эндометриоза индуцировала многочисленные исследования, посвященные изучению

этиологии и патогенеза, которые, однако, до настоящего времени окончательно не выяснены.

Принято считать, что развитие и прогрессирование эндометриоза связано с нарушениями равновесия между пролиферацией клеток, ангиогенезом и апоптозом [1]. Важную роль в патогенезе эндометриоза играет апоптоз. Апоптоз – это форма запрограммированной клеточной гибели, которая приводит к элиминации клеток без воспалительного ответа. Процесс апоптоза можно условно разделить на три фазы: сигнальную (индукторную), эффекторную и деградиционную (фаза деструкции). Выделяются два основных пути сигнальной фазы апоптоза: рецепторзависимый (внешний) сигнальный путь с участием рецепторов гибели клетки и митохондриальный (собственный) путь. Для поддержания гомеостаза регуляция апоптоза осуществляется PI3K/AKT/mTOR (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа, киназы AKT и mTOR, англ. *alpha serine/threonine-protein kinase*) и NF- κ B (нуклеарный фактор κ B – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоз и клеточный цикл) – сигнальными путями либо путем протеин-протеинового взаимодействия или транскрипционного контроля за ингибиторами апоптоза [2]. Ключевым событием митохондриального пути апоптоза является повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий (*mitochondrial outer membrane permeabilization* – MOMP). Существенную роль в повышении MOMP играют апоптотические Bcl-2-белки – Bax и Bak. Они встраиваются в наружную мембрану митохондрий и олигомеризуются [2].

Предполагается, что у здоровых женщин клетки эндометрия при их эктопической локализации не выживают именно вследствие процесса их запрограммированной гибели и влияния микроокружения. Клетки не фиксируются к внеклеточному матриксу, подвергаясь апоптозу, поскольку получают необходимые сигналы от своих рецепторов адгезии, способствующие элиминации участков ткани [3]. При сниженном апоптозе клетки эндометрия могут выживать и имплантироваться, что ведет к развитию эндометриоза. Существует множество различий в эутопическом эндометрии у здоровых женщин и пациенток с эндометриозом, включая интенсивность апоптотических изменений, рецептивность к половым гормонам, активность циклооксигеназ и др. [4, 5]. Эти различия могут быть объяснены как прямым влиянием различных паракринных факторов [6], так и первоначальными изменениями эутопического эндометрия [7]. Одним из таких изменений, возможно, влияющих на возникновение и развитие заболевания, является регуляция апоптоза [8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что апоптоз поддерживает клеточный гомеостаз во время менструального цикла, участвуя в элиминации клеток функционального слоя эндометрия [9, 10]. Сниженная восприимчивость ткани эндометрия к апоптозу может способствовать развитию эндометриоза [11]. В исследовании H. Gebel и соавт. [8] получены данные, в которых показатели апоптоза ниже в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой фертильных женщин. Это различие вызвано прежде всего значительным снижением апоптоза в поздней секреторной и ранней пролиферативной фазах менструального цикла у женщин с эндометриозом. Результаты исследования пациенток с эндометриозом показали, что спонтанный апоптоз в клетках гетеротопий всегда менее выражен, чем апоптоз в эутопической ткани у одной и той же пациентки, независимо от фазы менструального цикла. Принято считать, что в эндометрии пациенток с эндометриозом III/IV стадии по классификации Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) наблюдалась тенденция к меньшему самопроизвольному апоптозу, чем в эндометрии у больных с I/II стадией заболевания, что указывает на возможную связь между распространенностью заболевания и подверженностью запрограммированной клеточной гибели. Однако различия между двумя группами па-

циентов статистически не значимы [8]. Можно предположить, что если снижение апоптоза способствует выживанию вне полости матки клеток эндометрия и их имплантации, то может иметь место обратная корреляция между уровнем апоптоза и тяжестью заболевания. W. Dmowski и соавт. [11] проанализировали индекс апоптоза в соответствии со стадией эндометриоза и обнаружили, что существует тенденция к снижению апоптоза с увеличением стадии заболевания. В этом исследовании статистически значимых различий также не выявлено. Остается неясным, является ли аномальный апоптоз в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом первичным по происхождению или вторичным после возникновения заболевания. Однако в других исследованиях, несмотря на сниженные показатели апоптоза в гетеротопиях, не продемонстрировано различий между выраженностью апоптоза в эндометрии женщин с эндометриозом и без него [12, 13].

Выраженность апоптоза имеет отрицательную корреляцию с концентрацией эстрадиола в сыворотке крови в пролиферативную фазу менструального цикла [14]. Учитывая циклический характер апоптоза в нормальном эндометрии, вероятно, эстрогены и прогестерон могут регулировать сигналы, которые приводят к апоптозу в клетках ткани. Следовательно, гиперэстрогения и нарушение рецептивности эндометрия к прогестерону, характерные для эндометриоза, способствуют снижению апоптоза и создают необходимые условия для формирования и прогрессирования гетеротопий [15].

Принято считать, что основной причиной нарушений процессов апоптоза при эндометриозе являются:

- Повышение экспрессии антиапоптотических белков Bcl-2 и снижение экспрессии проапоптотических белков Bax.
- Инактивация посредством мутаций гена p-53 – опухолевый супрессорный ген, кодирующий проапоптотический белок TP53.
- Повышение содержания растворимой формы Fas-лиганда (sFasL) и интерлейкина-8 в перитонеальной жидкости больных эндометриозом.
- Повышение уровня металлопротеиназ, циклооксигеназы и проангиогенных факторов в перитонеальной жидкости
- Индукция апоптоза Т-лимфоцитов и натуральных киллерных (NK)-клеток при НГЭ.

Экспрессия sFasL на клетках эндометрия приводит к индукции апоптоза Т-лимфоцитами, препятствуя иммунозависимой клеточной гибели эндометриоидных клеток. Кроме того, интерлейкин-8 обладает свойством хемотаксанта, способствуя миграции клеток эндометрия и стимулируя процессы ангиогенеза во вновь образующихся очагах эктопического эндометрия.

Неспособность клеток эндометрия передавать сигнал (сигнальная фаза) или их непосредственная способность избегать запрограммированной гибели связаны с повышенной экспрессией антиапоптотических факторов, к которым относится семейство ингибиторов белков апоптоза (IAPs) [15]. IAPs впервые обнаружены у бакуловирусов. Известно, что Bcl-2 ингибирует процесс апоптоза. Белки семейства Bcl-2 являются основными регуляторами митохондриального пути апоптоза. Они оказывают решающее воздействие на изменение проницаемости наружной мембраны митохондрий. В семействе Bcl-2 различают проапоптотические и антиапоптотические белки. На основании структурных и функциональных различий выделяются три подсемейства белков Bcl-2. Основная роль IAPs заключается в подавлении каспазы-3, 7, 9. IAPs способствуют реализации антиапоптотических сигнальных путей и предотвращают активацию эффекторной фазы апоптоза путем вмешательства в активацию каспаз. Члены семейства IAP человека включают белок, ингибирующий апоптоз нейронов, клеточный IAP1 (с-IAP1, BIRC2), с-IAP2 (BIRC3), IAP, связанный с X-хромосомой (XIAP, BIRC4), сурвивин (BIRC5), аполлон (BIRC6), IAP меланомы (ML-IAP, BIRC7) и IAP-подобный белок 2 (BIRC8). Сверхэкспрессия IAPs защищает от ряда проапоптотических стимулов при злокачественных заболеваниях и способствует прогрессированию опухолей [16].

Сурвивин является одним из членов семейства ингибиторов апоптоза, кодируемый геном BIRC5 [17]. Ген сурвивина кодируется 17q25 хромосомой человека и состоит из 3 интронов и 4 экзонов [18]. Альтернативный сплайсинг сурвивина продуцирует 5 форм мРНК: сурвивин, сурвивин 2В, сурвивин 2А, сурвивин 3В и сурвивин deltaEx3. До настоящего времени роль каждого из них в регуляции апоптоза клетки до конца не изучена. Транскрипционная активность сплайсированных форм 2В и deltaEx3 исследована на примере 25 образцов опухолей головного мозга, включая первичные глиомы. Существенная экспрессия фракции 2В выявлена в доброкачественных образцах, фракция deltaEx3 в большинстве случаев обнаружена в злокачественных образцах [19]. На молекулярном уровне экспрессия сурвивина осуществляется промотором. Однако в последних исследованиях показано, что экспрессия сурвивина также контролируется эпигенетически. В регуляции принимают участие p53 [20–22], NF-κB [23, 24], АКТ [25] TOR/PAС [26, 27] сигнальные пути. Сурвивин находится на перекрестке ряда сетей сигнальных клеток. Многие выходящие сигнальные молекулы контролируют и регулируют сурвивин и его функции и составляют входящие сети сурвивина. Наиболее значимые молекулы включают связывающие белки (INCENP, NET1, XIAP), регулятор белка, различные ферменты (протеазы, киназы – Aurora-B, CDK1, фосфатазы – CDC25B), фактор транскрипции, микроРНК, транспортер (ABCG2). Сурвивин контролирует и регулирует большое количество молекул, формируя свою исходящую сеть. Сурвивин связывается с белками-транспортерами, киназами, фосфатазами, связывающими белками. Принимает участие в активации молекул посредством рецепторной киназы – c-kit и киназы – IKK-β. Сурвивин через энзим Dicer ингибирует каспазу-3, 7, 9 и фактор транскрипции STAT3. Сурвивин связывает молекулы с неспецифическими эффектами: протеины – AIP, Birc6, p53BP1, Smac (Diablo), киназы – Aurora-A, CDK2, транскрипционные факторы – E2F4, E2F5, транспортер HBZ [28, 29]. Исследования J. Ghosh и соавт. [30] продемонстрировали, что молекулярные шапероны – белки теплового шока 60 и 90 – также могут регулировать стабильность сурвивин-комплекса и, как результат, апоптоз клетки.

Показано, что сурвивин непосредственно связывается с каспазой-3 или каспазой-7 и ингибирует тем самым митохондриальный и каспазезависимый апоптоз [31]. Обнаружение сурвивина в слабо дифференцированных эмбриональных клетках, а также ассоциация его с микротрубочками предполагают его участие в регуляции митоза и пролиферации [32]. Кроме того, в отличие от остальных представителей семейства IAP, которые имеют несколько доменов, сурвивин имеет один домен [33]. Фосфорилирование этого домена по треонину-48 ведет к подавлению активности экспрессируемого геном белка и, как следствие, усилению апоптоза. В физиологических условиях сурвивин не ингибирует апоптоз, однако в присутствии стресс-сигналов он либо связывается с другими XIAP (IAPs), либо сам регулирует антиапоптотическую реакцию клетки посредством связывания с фактором Smac (Diablo; митохондриальный белок) [30, 34, 35]. Недавние исследования подтверждают данные, полученные ранее о том, что экспрессия сурвивина усиливает продукцию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF) [36]. Повышенная экспрессия этих факторов у пациенток с глиомами не только приводила к пролиферации клеток, но и активировала их инвазию [37]. Предварительный скрининг клинических образцов для оценки экспрессии сурвивина имеет большое значение в ранней диагностике онкологических заболеваний [29].

Повышенный уровень сурвивина может быть маркером и гинекологических заболеваний. G. Yin и соавт. [38] исследовали экспрессию сурвивина в ткани эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Обнаружили, что у пациенток со сложной гиперплазией эндометрия экспрессия сурвивина выше, чем у пациенток с простой гиперплазией эндометрия и в контрольной группе. На фоне

гормональной терапии отмечено снижение экспрессии сурвивина, однако оно не было статистически значимым.

Сурвивин вовлечен в сигнальные пути, регулирующие инвазивность, ангиогенез и пролиферацию клеток. Учитывая, что для такого заболевания, как эндометриоз, также характерны инвазия, пролиферация и ангиогенез, M. Acimovic и соавт. [39] исследовали в периферической крови в качестве маркеров эндометриоза сурвивин и VEGF. В работу включены 40 пациенток, которым выполнена лапароскопия после трансвагинального ультразвукового исследования и определения в крови уровней CA125, CA19-9, мРНК сурвивина и VEGF. У пациенток с подтвержденным эндометриозом при лапароскопии наблюдались статистически значимые различия в концентрации CA125 в сыворотке крови ($p < 0,001$) по сравнению с группой женщин без эндометриоза. Значимых различий в уровнях CA19-9 не выявлено. Экспрессия сурвивина отмечена у 22 (55%) пациенток, и у 20 (90,9%) из них подтвержден эндометриоз. Выявлено существенное статистически значимое различие в уровне экспрессии сурвивина у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,025$). Также у пациенток с эндометриозом экспрессия мРНК VEGF значительно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,009$). Авторы исследования предполагают, что определение уровней экспрессии мРНК сурвивина и VEGF, наряду с трансвагинальным ультразвуковым исследованием и определением уровня CA125 в сыворотке крови, может способствовать точности неинвазивной диагностики эндометриоза, а также сокращать время, которое обычно требуется для постановки диагноза данного заболевания.

K. Fujino и соавт. [40] сравнивали уровни экспрессии генов сурвивина, сурвивина-2В и сурвивина-EX3 в 56 имплантатах (в 16 перитонеальных очагах красного цвета, в 16 перитонеальных очагах эндометриоза черного цвета и в 24 эндометриомах яичников) и в 13 аутопических эндометриальных тканях, полученных хирургическим путем у 42 женщин с эндометриозом (группа А) с соответствующими показателями в тканях эндометрия у 16 здоровых женщин (группа В). Уровни экспрессии мРНК сурвивина в эндометриоидных тканях выше, чем в аутопическом эндометрии в группах А и В в течение всего цикла. В перитонеальных очагах красного цвета экспрессия генов сурвивина выше, чем в черных очагах. Во всех исследованных образцах экспрессия генов сурвивина-2В и сурвивина-EX3 ниже. В экспрессии сурвивина и двух вариантах сплайсинга не обнаружено циклических изменений ни в эктопическом, ни в аутопическом эндометрии. Однако отношение сурвивина-EX3/сурвивин в перитонеальных эндометриоидных поражениях значительно выше, чем в аутопическом эндометрии в обеих группах. Этот факт позволяет предположить участие сурвивина и сурвивина-EX3 в подавлении апоптоза и развитии эндометриоза.

При лечении онкологических заболеваний сурвивин используется в качестве мишени. В настоящее время существует 5 видов препаратов, которые можно разделить на 5 категорий: ингибиторы, которые нарушают взаимодействие сурвивина с белками-партнерами (прежде всего с белками теплового шока); ингибиторы, нарушающие гомодимеризацию сурвивина; ингибиторы, уменьшающие транскрипцию гена сурвивина; ингибиторы, вызывающие деградацию мРНК сурвивина; пептиды сурвивина для иммунотерапии [28].

Принимая во внимание последние разработки в поисках таргетной терапии эндометриоза, антагонисты белков ингибитора апоптоза, в том числе сурвивин, рассматривают в качестве потенциальной мишени. Имеются данные, что IAPs приводят к снижению общего числа, суммарной поверхности и экспрессии Ki67-позитивных клеток в ткани, подобной эндометриоидной, при изучении моделей эндометриоза у мышей [40].

A. Watanabe и соавт. [41] изучали *in vitro* способность эктопических стромальных клеток эндометрия, полученных из эндометриоидных кист яичников при лапароскопии, и аутопических стромальных клеток эндометрия, которые

выделены из ткани эндометрия менструирующих женщин в пременопаузе, перенесших гистерэктомию по поводу миомы, противостоять апоптозу. Количество выживших клеток и активацию каспаз оценивали с помощью анализа WST-8 (Colorimetric Cell proliferation Assay Kit) и иммуно-блоттинга. Экспрессия членов семейства IAPs, включая сурвивин, оценена с помощью методов cDNA и ОТ-PCR RT. После лечения стауроспорином (SS), который является индуктором апоптоза и активирует каспазу-3, выжило 55% эутопических стромальных клеток эндометрия против 70% эктопических. Прокаспазы-3 и прокаспазы-7 более значимо активированы при лечении стауроспорином в эктопических, чем в эутопических клетках (2,8±0,27 и 0,69±0,07 соответственно). Подавление гена сурвивина в эктопических клетках, обработанных SS, приводило к увеличению количества апоптотических клеток. Сурвивин играет критическую роль в восприимчивости стромальных клеток эндометрия к апоптозу, а ингибиторы сурвивина могут быть эффективными в качестве одного из новых методов лечения эндометриоза. Другие авторы считают, что следует продолжить исследование, направленные на выяснение функций IAPs и их фармакологического потенциала в диагностике и лечении эндометриоза [42, 43].

Принято считать, что в нормальных клетках белок p53 находится в неактивной, латентной форме. Активация p53 происходит в ответ на повреждение ДНК. Активированный p53 координирует процесс репарации ДНК, а также регулирует транскрипцию генов – активаторов апоптоза в случае необратимых повреждений ДНК или нарушений регуляции клеточного цикла. Повышение уровня p53 в ответ на повреждение ДНК вызывает апоптоз. Таким образом, активация p53 в ответ на различные воздействия приводит к остановке пролиферации и апоптозу.

В настоящее время не существует консенсуса о клеточной и молекулярной природе генитального эндометриоза, и, несмотря на значительные достижения в понимании этиологии и патогенеза, клиницисты не имеют единой тактики лечения заболевания. Перечисленные аспекты и широкая распространенность эндометриоза диктуют необходимость поиска и разработки новых методов лечения, которые могут значительно повысить эффективность терапии. Влияние на процессы программируемой гибели клеток может быть достаточно перспективным направлением. Особенности, присущие клеткам эндометриозидных гетеротипий и эутопического эндометрия, необходимы для изучения и возможного использования в диагностике и лечении заболевания. Тем не менее важно помнить, что ни один биохимический путь не является строго автономным. Апоптоз представляет собой важный последний этап, который определяет судьбу клетки. Достижения в области молекулярной биологии и генетики помогут понять эти механизмы в ближайшем будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Yarmolinskaya M.I., Ailamazyan E.K. Genital endometriosis. Various facets of the problem. Saint Petersburg: Eco-Vector, 2017 (in Russian).]
2. Dohi T, Okada K, Xia F et al. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279 (33): 34087–90. DOI: 10.1074/jbc.C400236200
3. Aplin AE, Howe A, Aalahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev* 1998; 50 (2): 197–263. PMID: 9647866
4. Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66 (Suppl. 1): 3–9. DOI: 10.1159/000148025
5. Kim SH, Ihm HJ, Oh YS et al. Increased nuclear expression of nuclear factor kappa-B p65 subunit in the eutopic endometrium and ovarian en-

6. dometrioma of women with advanced stage endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70 (6): 497–508. DOI: 10.1111/aji.12161
7. Leyendecker G, Kunz G, Noe M et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998; 4 (5): 752–62. DOI: 10.1093/humupd/4.5.752
8. Laudanski P, Charkiewicz R, Kuzmicki M et al. Profiling of selected angiogenesis-related genes in proliferative eutopic endometrium of women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172: 85–92. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.007
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): 1042–7. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00073-9
10. Shikone T, Yamoto M, Kokawa K et al. Apoptosis of human corpora lutea during cyclic luteal regression and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (6): 2376–80. DOI: 10.1210/jcem.81.6.8964880
11. Kokawa K, Shikone T, Nakano R. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (11): 4144–7. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923873
12. Dmowski WP, Ding J, Shen J et al. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16 (9): 1802–8. DOI: 10.1093/humrep/16.9.1802
13. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 1998; 13 (12): 3496–502. DOI: 10.1093/humrep/13.12.3496
14. Béliard A, Noël A, Foidart JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82 (1): 80–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.048
15. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumaa P et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 165 (1–2): 75–83. DOI: 10.1016/s0303-7207(00)00261-6
16. Patel BG, Rudnicki M, Yu J et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (6): 623–32. DOI: 10.1111/aogs.13156
17. 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): 149–58. DOI: 10.1093/humrep/deu288
18. Londero AP, Calcagno A, Grassi T et al. Survivin, MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2: their impact on survival, implantation, and proliferation of endometrial tissues. *Virchows Arch* 2012; 461 (5): 589–99. DOI: 10.1007/s00428-012-1301-4
19. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3 (8): 917–21. DOI: 10.1038/nm0897-917
20. Yamada Y, Kuroiwa T, Nakagawa T et al. Transcriptional expression of survivin and its splice variants in brain tumors in humans. *J Neurosurg* 2003; 99 (4): 738–45. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0375
21. Jung JE, Kim TK, Lee JS et al. Survivin inhibits anti-growth effect of p53 activated by aurora B. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336 (4): 1164–71. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.08.235
22. Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST et al. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (16): 5000–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0746
23. Mityaev MV, Kopantzev EP, Buzdin AA et al. Functional significance of a putative sp 1 transcription factor binding site in the survivin gene promoter. *Biochemistry* 2008; 73 (11): 1183–91. DOI: 10.1134/s0006297908110035
24. Van Antwerp DJ, Martin SJ, Verma IM, Green DR. Inhibition of TNF-induced apoptosis by NF-kappa B. *Trends Cell Biol* 1998; 8 (3): 107–11. DOI: 10.1016/s0962-8924(97)01215-4
25. Zhao X, Laver T, Hong SW et al. An NF-kappaBp65-cIAP2 link is necessary for mediating resistance to TNF-alpha induced cell death in gliomas. *J Neurooncol* 2011; 102 (3): 367–81. DOI: 10.1007/s11060-010-0346-y
26. Zhang J, Lu Y, Pienta KJ. Multiple roles of chemokine (C-C motif) ligand 2 in promoting prostate cancer growth. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (8): 522–8. DOI: 10.1093/jnci/djq044
27. Sommer KW, Schamberger CJ, Schmidt GE et al. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin is upregulated by oncogenic c-H-Ras. *Oncogene* 2003; 22 (27): 4266–80. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0375
28. Vaira V, Lee CW, Goel HL et al. Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling. *Oncogene* 2007; 26 (19): 2678–84. DOI: 10.1038/sj.onc.1210094
29. Wheatley SP, Alteri DC. Survivin at a glance. *J Cell Sci* 2019; 132 (7): 217–52. DOI: 10.1242/jcs.223826

29. Li F, Aljabhali L, Ling X. Cancer therapeutics using survivin BIR5 as a target: what can we do after over two decades of study. *J Clin Cancer Res* 2019; 38 (368): 1–76. DOI: 10.1186/s13046-019-1362-1
30. Ghosh JC, Dohi T, Kang BH et al. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis. *J Biol Chem* 2008; 283 (8): 5188–94. DOI: 10.1074/jbc.M705904200
31. Tamm I, Wang Y, Sausville E et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD 95). *Bax, caspases, and antinuclear drugs. Cancer Res* 1998; 58 (3): 5315–20. ID: 32783524
32. Sosaki T, Lopes MB, Hankins GR et al. Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* 2002; 194 (1): 105–9. DOI: 10.1007/s00401-002-0532-x
33. Kelly RJ, Lopez-Chavez A, Citrin D et al. Impacting tumor cell-fate by targeting the inhibitor of apoptosis protein survivin. *Mol Cancer* 2011; 10: 35. DOI: 10.1186/1476-4598-10-35
34. Pfister C, Ritz R, Endemann E et al. Evidence of ubiquitous in vivo and in vitro expression of pro-apoptotic Smac/DIABLO protein in meningioma cell lines. *Oncol Rep* 2009; 21 (5): 1181–8. DOI: 10/3892/or_00000339
35. Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M et al. Identification of DIABLO? A mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins. *Cell* 2000; 102 (1): 575–85. DOI: 10/1016/s0092-8674(00)00009-x
36. Wang P, Zhen H, Zhang J et al. Survivin promotes glioma angiogenesis through vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in vitro and in vivo. *Mol Carcinog* 2012; 51 (7): 586–95. DOI: 10/1002/mc.20829
37. Shi DG, Fan Y, Zhu F et al. Effect of RNA interference targeting-survivin on the invasiveness of human glioma cells in vitro. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29 (6): 1156–58. PMID: 19726348.
38. Yin G, Zhu T, Zhao X et al. Decreased expression of surviving, estrogen and progesterone receptors in endometrial tissues after radiofrequency treatment of dysfunctional uterine bleeding. *World J Surg Oncol* 2012; 10 (100): 2–16. DOI: 10.1186/1477-7819-10-100
39. Acimovic M, Vidacovic S, Milic N et al. Survivin and VEGF as novel biomarkers in diagnosis of endometriosis. *J Med Biochem* 2016; 35 (1): 63–8. DOI: 10.1515/jomb-2015-0005
40. Fujino K, Ueda M, Takechara M et al. Transcriptional expression of survivin and its splice variants in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2006; 12 (6): 383–8. DOI: 10.1093/molhr/gal042
41. Watanabe A, Taniguchi F, Isawa M et al. The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis. *Hum Reprod* 2009; 24 (12): 3172–9. DOI: 10.1093/humrep/dep305
42. Mabrouk M, Elmakky A, Carameli E et al. Performance of peripheral (serum and molecular) blood markers for diagnosis of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (5): 1307–12. DOI: 10.1007/s00404-011-2122-4
43. Fulda S, Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 109. DOI: 10.1038/nrd3698

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мишарина Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, ст. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: mishellena@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0276-7112

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. Центра диагностики и лечения эндометриоза ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147; SPIN-код: 3686-3605; Scopus Author ID: 7801562649; Researcher ID: P-2183-2014

Ивашченко Татьяна Эдуардовна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. генеральной медицины ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». ORCID: 0000-0002-8549-6505

Андреева Нелли Юрьевна – аспирант, мл. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: nelly8352@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-1928-1266

Elena V. Misharina – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: mishellena@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0276-7112

Maria I. Yarmolinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147; SPIN code: 3686-3605; Scopus Author ID: 7801562649; Researcher ID: P-2183-2014

Tatiana E. Ivashchenko – D. Sci. (Biol.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. ORCID: 0000-0002-8549-6505

Nelly Yu. Andreyeva – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: nelly8352@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-1928-1266

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020