

РЕФЕРАТИВНЫЕ ОБЗОРЫ

Abstract reviews

Обзор

УДК 616-091.

DOI: 10.14489/lcmp.2024.03.pp.031-039

РОЛЬ МАКРОАУТОФАГИИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

А. С. Бадлаева, А. В. Асатунова, А. В. Трегунова, С. В. Павлович

ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия, a.asaturova@gmail.com

Резюме. Эндометриоз – распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием эндометриoidных гетеротопий за пределами полости матки, что вызывает хронические тазовые боли, дисменореею и бесплодие. Современные исследования указывают на значимую роль макроаутофагии в патогенезе эндометриоза, однако механизмы, лежащие в основе изменений базальных уровней аутофагии в эндометриoidных гетеротопиях, остаются недостаточно изученными. Макроаутофагия – это важный процесс клеточного обновления и утилизации поврежденных органелл и белков, в котором ключевую роль играют аутофагосомы и лизосомы. Исследования показывают, что в эндометрии уровни аутофагии варьируют в зависимости от фазы менструального цикла, при этом наиболее выраженная индукция аутофагии наблюдается во время секреторной фазы. При эндометриозе в эутопическом эндометрии и в эндометриoidных гетеротопиях наблюдается снижение базальных уровней аутофагии, однако существуют противоречивые данные. Важную роль в регуляции аутофагии и клеточной пролиферации при эндометриозе играет сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, связанный с аутофагией. Также аутофагия влияет на апоптоз, адгезию клеток и их взаимодействие с эстрогенами, что делает ее ключевым элементом в понимании патогенеза эндометриоза и потенциальной мишенью для терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: эндометриоз, аутофагия, аутофагосома, лизосома.

Для цитирования: Бадлаева А. С., Асатунова А. В., Трегунова А. В., Павлович С. В. Роль макроаутофагии в патогенезе эндометриоза // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2024. Т. 4, № 3. С. 31 – 39. DOI: 10.14489/lcmp.2024.03.pp.031-039

Review

THE ROLE OF MACROAUTOPHAGY IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS

A. S. Badlaeva, A. V. Asaturova, A. V. Tregubova, S. V. Pavlovich

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract: Endometriosis is a common gynecological condition characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterus, causing chronic pelvic pain, dysmenorrhea, and infertility. Recent studies highlight the significant role of macroautophagy in the pathogenesis of endometriosis, although the mechanisms underlying the changes in basal autophagy levels in endometriotic lesions remain insufficiently understood. Macroautophagy is a vital cellular process for renewing and recycling damaged organelles and proteins, involving key structures like autophagosomes and lysosomes. Research indicates that autophagy levels in the endometrium vary depending on the menstrual cycle phase, with the most pronounced induction occurring during the secretory phase. In endometriosis, both eutopic endometrium and endometriotic lesions show reduced basal autophagy levels, though there are conflicting findings. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, which is associated with autophagy, plays a crucial role in regulating cell proliferation in endometriosis.

Additionally, autophagy influences apoptosis, cell adhesion, and interactions with estrogens, making it a key element in understanding the pathogenesis of endometriosis and a potential target for therapeutic interventions.

Keywords: endometriosis, autophagy, autophagosome, lysosome.

For citation: Badlaeva AS, Asaturova AV, Tregubova AV, Pavlovich SV. The role of macroautophagy in the pathogenesis of endometriosis. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2024;4(3):31-39. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2024.03.pp.031-039

Актуальность. Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием, характеризующимся наличием очагов железистого и/или стромального компонента эндометрия за пределами полости матки и вызывающим хронические тазовые боли, дисменореею и бесплодие [1,2]. В последние годы появляется все больше доказательств значимой роли макроавтофагии в патогенезе вышеуказанного заболевания, но, несмотря на потенциальную роль аутофагии в развитии эндометриоза, специфические изменения базальных уровней аутофагии в очагах эндометриозных гетеротопий, а также лежащие в их основе механизмы все еще изучены недостаточно.

Ключевые механизмы аутофагии. Макроаутофагию можно охарактеризовать как фундаментальный процесс обновления поврежденных органелл и белков, задачей которого является утилизация собственных компонентов клетки с последующим синтезом энергии, внутриклеточных строительных белков и новых ферментов. Ключевыми органеллами данного типа лизосомального протеолиза являются аутофагосомы и лизосомы [3].

Различают три вида лизосомального протеолиза, которые являются важными процессами клеточного гомеостаза – макроаутофагию, микроаутофагию и шаперон-индуцированную аутофагию. Макроаутофагия является преобладающим вариантом аутофагии, который обеспечивает внутриклеточный гомеостаз как в физиологических условиях, так и при воздействии на клетку основных факторов стресса – биоэнергетический дефицит, гипоксия, активные формы кислорода [3,4].

Согласно данным последних исследований макроаутофагия состоит из нескольких последовательных процессов. Первый этап включает в себя инициацию сборки фагофора и его дальнейшую элонгацию. Фагофор является мембранной структурой, в формировании которой *de novo* могут принимать участие как аппарат Гольджи, эндосомы, эндоплазматический ретикулум, митохондрии, так и мембрана самой клетки [5,6].

Первый этап макроаутофагии регулируется при помощи двух цитоплазматических инициаторных белковых комплексов: комплекс I фос-

фоинозитид-3-киназы III класса, состоящий из протеинов, каталитических и регуляторных субъединиц (Beclin1, Vps34 и Vps15, Atg14) и комплекс Atg1/ULK1, служащий своеобразным центром сборки мембраны [5,7–9].

В дальнейшем из вновь образованного фагофора формируется аутофагосома, которая представляет собой двухмембранную структуру. Сборка последней регулируется через две убиквитин-подобные системы конъюгации Atg12/Atg5 и LC3 комплекса [5,7–9].

Третьим этапом макроаутофагии является образование аутолизосомы за счет слияния аутофагосомы и лизосомы (одномембранной структуры, отделившейся от аппарата Гольджи и содержащей в просвете кислые гидролитические ферменты). Лиганд-рецепторное взаимодействие и слияние аутофагосомы с лизосомой обеспечивается лизосомальными белками (LAMP-2 и RUBICON), а также белками аутофагосомальной мембраны (Rab7 и SNARE) [5,8,9]. Затем в просвете аутолизосомы происходит гидролитическое расщепление доставленного субстрата с дальнейшим образованием макромолекул, которые вновь поступают в цитоплазму с целью их повторного включения в метаболические процессы клетки [9,10].

Аутофагия в неизменном эндометрии. Согласно данным последних исследований в железистом и стромальном компоненте эндометрия отмечаются различные уровни аутофагоцитарной активности в разные фазы менструального цикла. Так, интенсивность окрашивания маркера LC3A (легкая цепь 3A белка, ассоциированного с микротрубочками 1A/1B), который отражает аутофагоцитарную активность, варьирует в клетках железистого эпителия и стромальных клетках эндометрия на протяжении менструального цикла [11,12]. В работе, опубликованной Choi с соавт. (2012 г.), было показано минимальное цитоплазматическое окрашивание LC3A в железистом и стромальном компоненте эндометрия ранней стадии фазы пролиферации [13]. В свою очередь, в поздней стадии пролиферации отмечалось нарастание экспрессии аутофагоцитарного маркера LC3A по сравнению с ранней пролиферативной фазой [14]. Однако

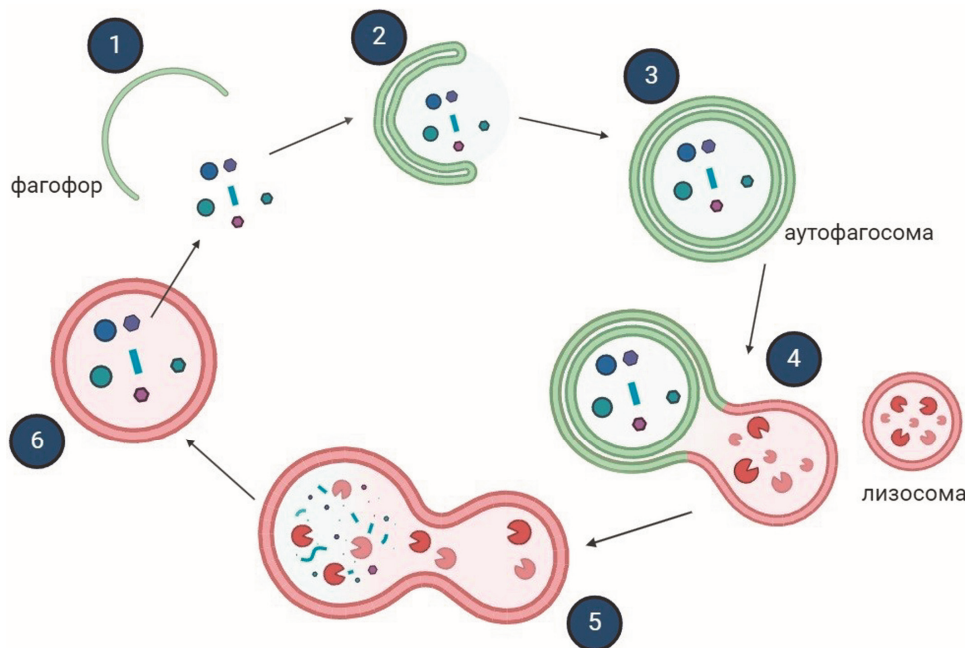


Рис. 1. Схематичное изображение процесса макроаутофагии

1, 2 – инициация и элонгация фагофора; 3 – формирование аутофагосомы; 4 – слияние аутофагосомы и лизосомы; 5 – формирование аутолизосомы и лизосомальная деградация «цитозольного груза»; 6 – экспорт вновь образованных макромолекул обратно в цитоплазму (оригинальный рисунок, выполненный на онлайн платформе для создания профессиональных научных иллюстраций Biorender)

Fig. 1. Schematic representation of the macroautophagy

1, 2 – initiation and elongation of the phagophore; 3 – formation of an autophagosome; 4 – fusion of an autophagosome and a lysosome; 5 – formation of an autolysosome and lysosomal degradation of the 'cytosolic cargo'; 6 – export of newly formed macromolecules back into the cytoplasm (original figure made by online Biorender platform for professional scientific figures creation)

наиболее выраженная индукция аутофагии отмечается во время секреторной фазы менструального цикла [13,15]. Пик катаболических процессов в эндометрии наблюдается в поздней стадии фазы секреции – происходит как увеличение количества аутофагосом, так и уровня экспрессии маркеров макроаутофагии [13,16]. Таким образом, предположительно, индукция аутофагии может происходить под воздействием прогестерона [14]. С другой стороны, исследование Ruiz с соавт. показало противоположные результаты – уровень аутофагии в секреторной фазе снижался по сравнению с пролиферативной фазой [15].

Аутофагия в эутопическом эндометрии и очагах эндометриозных гетеротопий. Как в интактном, так и в эутопическом эндометрии при наличии у больной очагов эндометриоза наблюдается аналогичная индукция аутофагии, которая зависит от фазы менструального цикла [17]. Так в клетках эндометрия в секреторной фазе обнаруживаются более высокие уровни экспрессии маркеров аутофагии по сравнению с пролиферативной фазой [15,16]. Однако необходимо отметить,

что базальные уровни аутофагии в эутопическом эндометрии при эндометриозе несколько снижены в обеих фазах менструального цикла по сравнению с нормальным эндометрием [15,16].

Аналогичные изменения наблюдались и в гетеротопических очагах. Ruiz с соавт. [15] выявили снижение уровня аутофагии в железистом и стромальном компоненте эндометриозных гетеротопий и в фолликулярной, и в лютеиновой фазе цикла. Тем не менее, в работе Allavena G. с соавт. были продемонстрированы противоположные данные, свидетельствующие о значительной индукции аутофагии в эндометриозных кистах яичников по сравнению с эутопическим эндометрием пациенток с эндометриозом или у здоровых женщин [18]. Полученные результаты могут быть обусловлены стимуляцией аутофагии из-за постоянного воздействия окислительного стресса с высоким уровнем редокс-активных металлов и гемоксигеназы-1 [19–21]. Кроме того, в эндометриозных кистах яичников и в культуре клеток наблюдалась утрата главного индуктора апоптоза p53 [22,23], что также может индуцировать аутофагию через

регуляцию комплекса Atg1/ULK1 [24,25]. Повышенные уровни вышеописанного типа лизосомального протеолиза могут быть обусловлены активацией HIF-зависимого пути из-за прогрессирующей гипоксии, что подтверждается повышенными уровнями экспрессии HIF-1 α (индуцируемый гипоксией фактор 1 α) в очагах эндометриоза [26,27].

Аутофагия и клеточная пролиферация при эндометриозе. За последние несколько лет было показано, что клетки гетеротопического эндометрия характеризуются aberrантной пролиферацией в ответ на соответствующие стимулы [28]. Важную роль в регуляции пролиферации клеток и их выживании в очагах эндометриозидных гетеротопий, вероятно, играет сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, связанный с аутофагией [29,30]. Основным его компонент – киназа mTOR – осуществляет свою регуляторную функцию путем фосфорилирования различных белков, участвующих в процессе аутофагии, и выступает основным супрессором аутофагии [31]. Так, у мышей, получающих ингибиторы пути PI3K/Akt/mTOR, скорость пролиферации клеток эндометрия значительно снижалась [32]. В свою очередь, подавление активности аутофагии с помощью гомеостатического хемокина CXCL12 в исследовании *in vitro* приводила к повышенной пролиферации клеток гетеротопического эндометрия [16].

Аутофагия и апоптоз при эндометриозе. Согласно результатам последних исследований, апоптоз играет важную роль в формировании очагов эндометриозидных гетеротопий. Белок-супрессор p53, который подавляет пролиферацию клеток и индуцирует апоптотическую гибель клеток [23,24], а также ингибирующий апоптотическую гибель клеток онкопротеин Bcl-2 [33,34] могут быть рассмотрены как одни из ключевых белков в патогенезе эндометриоза. Существует тесное взаимодействие между аутофагией и апоптозом [17]. Аутофагия направлена на лизосомальную деградацию апоптотических телец [35], а индукция аутофагии, в том числе посредством ингибирования пути mTOR, оказывает проапоптотический эффект на клетки эндометрия, поскольку накопление аутофагосом способствует апоптозу за счет увеличения соотношения Bax/Bcl-2 с последующей активацией каспаз [13,14].

Аутофагия и адгезия при эндометриозе. Было показано, что сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/Akt/mTOR участвуют в адгезии клеток гетеротопического эндометрия. Это происходит за счет молекул клеточной адгезии, а также посредством регуляции процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса через матриксные метал-

лопротеиназы/тканевые ингибиторы матриксной металлопротеиназы, регуляции экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [36,37]. Активация вышеупомянутых путей приводит к снижению активности аутофагии, деградации внеклеточного матрикса и образованию новых кровеносных сосудов, что в конечном итоге способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, адгезии и выживанию гетеротопического эндометрия при эндометриозе [36].

Аутофагия и стероидные половые гормоны. Передача сигналов эстрогена играет решающую роль в патогенезе эндометриоза за счет стимуляции пролиферации, инвазии и миграции клеток эндометрия [38]. Клетки гетеротопического эндометрия характеризуются измененным набором рецепторов стероидных гормонов по сравнению с нормальным эндометрием (уровень рецептора эстрогена α значительно повышается, в то время как уровень рецептора прогестерона снижен) и аномальной реакцией на них. Это способствует нарушению регуляции аутофагии [14]. Например, повышение экспрессии эстрогена α подавляет аутофагию за счет усиления передачи сигналов в комплексе лиганд-рецептор CXCL12/CXCR4 (рис. 2) [16]. В настоящее время доказано, что PI3K/Akt/mTOR является эстроген-зависимым сигнальным путем, играющим ключевую роль в опосредованном воздействии эстрогена на активность аутофагии [39]. Например, эстроген может напрямую связываться с PI3K, что способствует ее фосфорилированию и последующей стимуляции вышеописанного сигнального пути (рис. 2) [38]. С другой стороны, каталитический комплекс mTOR может стимулировать транскрипционную активность эстрогена через рибосомальную протеинкиназу S6K1 и фосфорилирование рецептора эстрогена (рис. 2) [38]. Таким образом, между эстрогеном и аутофагией имеется отрицательная обратная связь, которая реализуется с помощью хемокин-опосредованного механизма, а также киназой mTOR.

В отношении взаимосвязи между прогестероном и аутофагией существуют противоречивые данные. В более ранних исследованиях, опубликованных Cornillie F. J. с соавт. [40,41], было обнаружено увеличение активности аутофагии после лечения эндометриоза антипрогестинами гестриноном. Однако недавно было высказано предположение, что низкий уровень прогестерона приводит к снижению активности аутофагии в экстрагенитальных очагах у пациенток с эндометриозом, поскольку лечение прогестинами, в частности диеногестом, подавляет PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь, и, следовательно, индуцирует аутофагию [42,43].

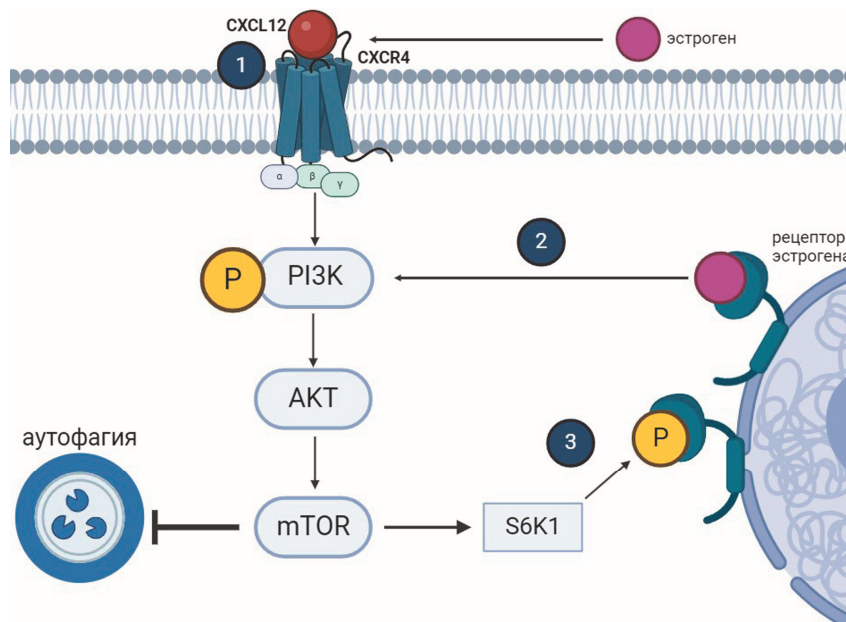


Рис. 2. Перекрестное взаимодействие между эстрогеном, хемокиновым комплексом лиганд-рецептор CXCL12/CXCR4 и PI3K/Akt/mTOR сигналингом:

1 – усиление передачи сигнала в комплексе лиганд-рецептор CXCL12/CXCR4 через эстроген α ; 2 – фосфорилирование PI3K через активацию эстрогенового рецептора; 3 – стимуляция рецептора эстрогена через mTOR и рибосомальную протеинкиназу S6K1 (оригинальный рисунок, выполненный на онлайн платформе для создания профессиональных научных иллюстраций Biorender)

Fig. 2. Crosstalk between estrogen, the CXCL12/CXCR4 ligand-receptor chemokine complex, and PI3K/Akt/mTOR signaling:

1 – increased signal transmission in the CXCL12/CXCR4 ligand-receptor complex through estrogen α ; 2 – phosphorylation of PI3K through activation of the estrogen receptor; 3 – stimulation of the estrogen receptor through mTOR and ribosomal protein kinase S6K1 (original figure made by on-line Biorender platform for professional scientific figures creation)

Заключение. В последние годы все больше исследований посвящено изучению влияния сигнальных путей, участвующих в аутофагии, на развитие эндометриоза. Научные данные о базальных уровнях основных маркеров этого типа аутофагии в клетках эутопического и гетеротопического эндометрия представлены в небольшом количестве и нередко демонстрируют противоречивые результаты. В этой связи дальнейшие исследования, посвященные изучению активности и механизмов аутофагии в патогенезе эндометриоза, представляются крайне актуальными. Более детальное изучение роли макроаутофагии в патогенезе эндометриоза может быть перспективным направлением для разработки таргетной терапии заболевания.

Список литературы

1. Parazzini F., Esposito G., Tozzi L., et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017. N209. P. 3-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021
2. Кришталь З.О., Магнаева А.С., Асатулова А.В., и др. Морфофункциональные и патогенетические аспекты

колоректального эндометриоза // *Акушерство и гинекология.* 2022. №10. С. 28-36. DOI: 10.18565/aig.2022.10.28-36

3. Joshi V., Upadhyay A., Prajapati V.K., et al. How autophagy can restore proteostasis defects in multiple diseases? // *Med Res Rev.* 2020. N4. P. 1385-1439. DOI: 10.1002/med.21662

4. Cao W., Li J., Yang K., et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress // *Bull Cancer.* 2021 N108(3). P. 304-322. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.11.004

5. Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020. N21(8). P. 439-458. DOI: 10.1038/s41580-020-0241-0

6. Walker S.A., Ktistakis N.T. Autophagosome Biogenesis Machinery // *J Mol Biol.* 2020. N432(8). P. 2449-2461. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.10.027

7. Nakamura S., Yoshimori T. Autophagy and Longevity // *Mol Cells.* 2018. N41(1). P. 65-72. DOI: 10.14348/molcells.2018.2333

8. Garza-Lombó C., Pappa A., Panayiotidis M., et al. Redox Homeostasis, Oxidative Stress and Mitophagy // *Mitochondrion.* 2020. N51. P. 105-117. DOI: 10.1016/j.mito.2020.01.002

9. Walker S.A., Ktistakis N.T. Autophagosome Biogenesis Machinery // *J Mol Biol.* 2020. N432(8). P. 2449-2461. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.10.027

10. Mizushima N., Levine B. Autophagy in human diseases // *N Engl J Med*. 2020. N383(16). P. 1564-1576. DOI: 10.1056/NEJMra2022774
11. Kanzawa T., Germano I.M., Komata T., et al. Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells // *Cell Death Differ*. 2004. N11(4). P. 448-457. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401359
12. Nara A., Mizushima N., Yamamoto A., et al. SKD1 AAA ATPase dependent endosomal transport is involved in autolysosome formation // *Cell Struct Funct*. 2002. N27(1). P. 29-37. DOI: 10.1247/csf.27.29
13. Choi J., Jo M., Lee E., et al. The role of autophagy in human endometrium // *Biol Reprod*. 2012. N 86(3). P. 70. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096206
14. Choi J., Jo M., Lee E., et al. Differential induction of autophagy by mTOR is associated with abnormal apoptosis in ovarian endometriotic cysts // *Mol Hum Reprod*. 2014. N20(4). P. 309-317. DOI: 10.1093/molehr/gat091
15. Ruiz A., Rockfield S., Taran N., et al. Effect of hydroxychloroquine and characterization of autophagy in a mouse model of endometriosis // *Cell Death Dis*. 2016. N7(1). DOI: 10.1038/cddis.2015.361
16. Mei J., Zhu X. Y., Jin L. P., et al. Estrogen promotes the survival of human secretory phase endometrial stromal cells via CXCL12/CXCR4 up-regulation-mediated autophagy inhibition // *Hum Reprod*. 2015. N30(7). P.1677-1689. DOI: 10.1093/humrep/dev100
17. Yang H.L., Mei J., Chang K.K., et al. Autophagy in endometriosis // *Am J Transl Res*. 2017. N9(11). P. 4707-4725.
18. Allavena G., Carrarelli P., Del Bello B., et al. Autophagy is upregulated in ovarian endometriosis: a possible interplay with p53 and heme oxygenase-1 // *Fertil Steril*. 2015. N103(5). P. 1244-51.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.007
19. Soares M.P., Bach F.H. Heme oxygenase-1: from biology to therapeutic potential // *Trends Mol Med*. 2009. N15(2). P. 50-58. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.12.004
20. Ryter S.W. Heme oxygenase-1/carbon monoxide as modulators of autophagy and inflammation // *Arch Biochem Biophys*. 2019. N678. P. 108186. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108186
21. Wang H., Cheng Q., Bao L., et al. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 in cancer chemoresistance: focus on antioxidant, antiapoptotic, and pro-autophagy properties // *Antioxidants (Basel)*. 2023. N12(6). P. 1217. DOI: 10.3390/antiox12061217
22. Sang L., Fang Q.J., Zhao X.B. A research on the protein expression of p53, p16, and MDM2 in endometriosis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. N98(14). P. e14776. DOI: 10.1097/MD.00000000000014776
23. 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. N13(5). P. 1024-1029.
24. Tasdemir E., Maiuri M. C., Galluzzi L., et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 // *Nat Cell Biol*. 2008. N10(6). P. 676-687. DOI: 10.1038/ncb1730
25. Morselli E., Shen S., Ruckstuhl C., et al. p53 inhibits autophagy by interacting with the human ortholog of yeast Atg17, RB1CC1/FIP200 // *Cell Cycle*. 2011. N10(16). P. 2763-2769. DOI: 10.4161/cc.10.16.16868
26. Liu H., Zhang Z., Xiong W., et al. HIF-1 α promotes cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis // *Reproduction*. 2017. N153(6). P. 809-820. DOI: 10.1530/REP-16-0643
27. Pang C., Wu Z., Xu X., et al. Paeonol alleviates migration and invasion of endometrial stromal cells by reducing HIF-1 α -regulated autophagy in endometriosis // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021. N26(9). P. 485-495. DOI: 10.52586/4961
28. Nasu K., Nishida M., Kawano Y., et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis // *Reprod Sci*. 2011. N18(3). P. 206-218. DOI: 10.1177/19337191110392059
29. Driva T.S., Schatz C., Haybaeck J. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: how PI3K/AKT/mTOR pathway affects their pathogenesis // *Biomolecules*. 2023. N13(8). P. 1253. DOI: 10.3390/biom13081253
30. Kim T.H., Yu Y., Luo L., et al. Activated AKT pathway promotes establishment of endometriosis // *Endocrinology*. 2014. N155(5). P. 1921-1930. DOI: 10.1210/en.2013-1951
31. Адамян Л.В., Асатурова А.В., Степанян А.А., и др. Роль механизмов апоптоза и аутофагии в патогенезе эндометриоза (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2017. №23(4). С. 81-86. DOI: 10.17116/repro201723481-86
32. Leconte M., Nicco C., Ngô C., et al. The mTOR/AKT inhibitor temsirolimus prevents deep infiltrating endometriosis in mice // *Am J Pathol*. 2011. N179(2). P.880-889. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.04.020
33. Hardwick J. , Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013. N5(2). P. a008722. DOI: 10.1101/cshperspect.a008722
34. Harada T., Taniguchi F., Izawa M., et al. Apoptosis and endometriosis // *Front Biosci*. 2007. N12. P. 3140-3151. DOI: 10.2741/2302
35. Xi H., Wang S., Wang B., et al. The role of interaction between autophagy and apoptosis in tumorigenesis (Review) // *Oncol Rep*. 2022. N48(6). P. 208. DOI: 10.3892/or.2022.8423
36. Makker A., Goel M. M., Das V., et al. PI3K-Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyomas and endometriosis: an update // *Gynecol Endocrinol*. 2012. N28(3). P. 175-181. DOI: 10.3109/09513590.2011.583955
37. Li Q., Li Z., Luo T., et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK pathways for cancer therapy // *Mol Biomed*. 2022. N3(1). P. 47. DOI: 10.1186/s43556-022-00110-2
38. Driva T.S., Schatz C., Sobočan M., et al. The role of mTOR and eIF signaling in benign endometrial diseases // *Int J Mol Sci*. 2022. N23(7). P. 3416. DOI: 10.3390/ijms23073416
39. Park J., Shin H., Song H., et al. Autophagic regulation in steroid hormone-responsive systems // *Steroids*. 2016. N115. P. 177-181. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.011

40. Cornillie F.J., Vasquez G., Brosens I. The response of human endometriotic implants to the anti-progesterone steroid R 2323: a histologic and ultrastructural study // *Pathol Res Pract.* 1985. N180(6). P. 647-655. DOI: 10.1016/S0344-0338(85)80044-3

41. Cornillie F.J., Brosens I.A., Vasquez G., et al. Histologic and ultrastructural changes in human endometriotic implants treated with the antiprogestosterone steroid ethynorgestrienone (gestrinone) during 2 months // *Int J Gynecol Pathol.* 1986. N5. P. 95-109.

42. Choi J., Jo M., Lee E., et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR // *Fertil Steril.* 2015. N104. P. 655-664. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.020

43. Думановская М.Р., Табеева Г.И., Иванникова Ю.А., и др. Возможности современной фармакотерапии эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2023. №2. С. 38-45.

References

1. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:3-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021

2. Krishtal ZO, Magnaeva AS, Asaturova AV, et al. Morphofunctional and pathogenetic aspects of colorectal endometriosis. *Akusherstvo I ginekologiya.* (In Russ). 2022;10:28-36. DOI: 10.18565/aig.2022.10.28-36

3. Joshi V, Upadhyay A, Prajapati VK, et al. How autophagy can restore proteostasis defects in multiple diseases? *Med Res Rev.* 2020;4:1385-439. DOI: 10.1002/med.21662

4. Cao W, Li J, Yang K, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull Cancer.* 2021;108(3):304-22. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.11.004

5. Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(8):439-58. DOI: 10.1038/s41580-020-0241-0

6. Walker SA, Ktistakis NT. Autophagosome Biogenesis Machinery. *J Mol Biol.* 2020;432(8):2449-61. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.10.027

7. Nakamura S, Yoshimori T. Autophagy and Longevity. *Mol Cells.* 2018;41(1):65-72. DOI: 10.14348/molcells.2018.2333

8. Garza-Lombó C, Pappa A, Panayiotidis M, et al. Redox Homeostasis, Oxidative Stress and Mitophagy. *Mitochondrion.* 2020;51:105-17. DOI: 10.1016/j.mito.2020.01.002

9. Walker SA, Ktistakis NT. Autophagosome Biogenesis Machinery. *J Mol Biol.* 2020;432(8):2449-61. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.10.027

10. Mizushima N, Levine B. Autophagy in Human Diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1564-76. DOI: 10.1056/NEJMr2022774

11. Kanzawa T, Germano IM, Komata T, et al. Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells. *Cell Death Differ.* 2004;11(4):448-57. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401359

12. Nara A, Mizushima N, Yamamoto A, et al. SKD1 AAA ATPase dependent endosomal transport is involved in

autolysosome formation. *Cell Struct Funct.* 2002;27(1):29-37. DOI: 10.1247/csf.27.29

13. Choi J, Jo M, Lee E, et al. The role of autophagy in human endometrium. *Biol Reprod.* 2012;86(3):70. DOI: 10.1095/biolreprod.111.096206

14. Choi J, Jo M, Lee E, et al. Differential induction of autophagy by mTOR is associated with abnormal apoptosis in ovarian endometriotic cysts. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(4):309-17. DOI: 10.1093/molehr/gat091

15. Ruiz A, Rockfield S, Taran N, et al. Effect of hydroxychloroquine and characterization of autophagy in a mouse model of endometriosis. *Cell Death Dis.* 2016;7(1). DOI: 10.1038/cddis.2015.361

16. Mei J, Zhu XY, Jin LP, et al. Estrogen promotes the survival of human secretory phase endometrial stromal cells via CXCL12/CXCR4 up-regulation-mediated autophagy inhibition. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1677-89. DOI: 10.1093/humrep/dev100

17. Yang HL, Mei J, Chang KK, et al. Autophagy in endometriosis. *Am J Transl Res.* 2017;9(11):4707-25.

18. Allavena G, Carrarelli P, Del Bello B, et al. Autophagy is upregulated in ovarian endometriosis: a possible interplay with p53 and heme oxygenase-1. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1244-51.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.007

19. Soares MP, Bach FH. Heme oxygenase-1: from biology to therapeutic potential. *Trends Mol Med.* 2009;15(2):50-58. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.12.004

20. Ryter SW. Heme oxygenase-1/carbon monoxide as modulators of autophagy and inflammation. *Arch Biochem Biophys.* 2019;678:108186. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108186

21. Wang H, Cheng Q, Bao L, et al. Cytoprotective Role of Heme Oxygenase-1 in Cancer Chemoresistance: Focus on Antioxidant, Antiapoptotic, and Pro-Autophagy Properties. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(6):1217. DOI: 10.3390/antiox12061217

22. Sang L, Fang QJ, Zhao XB. A research on the protein expression of p53, p16, and MDM2 in endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(14):e14776. DOI: 10.1097/MD.00000000000014776

23. 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.

24. Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol.* 2008;10(6):676-87. DOI: 10.1038/ncb1730

25. Morselli E, Shen S, Ruckstuhl C, et al. p53 inhibits autophagy by interacting with the human ortholog of yeast Atg17, RB1CC1/FIP200. *Cell Cycle.* 2011;10(16):2763-9. DOI: 10.4161/cc.10.16.16868

26. Liu H, Zhang Z, Xiong W, et al. HIF-1 α promotes cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis. *Reproduction.* 2017;153(6):809-20. DOI: 10.1530/REP-16-0643

27. Pang C, Wu Z, Xu X, et al. Paeonol alleviates migration and invasion of endometrial stromal cells by reducing HIF-1 α -regulated autophagy in endometriosis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021;26(9):485-95. DOI: 10.52586/4961

28. Nasu K, Nishida M, Kawano Y, et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis

of endometriosis. *Reprod Sci.* 2011;18(3):206-18. DOI: 10.1177/1933719110392059

29. Driva TS, Schatz C, Haybaeck J. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: how PI3K/AKT/mTOR pathway affects their pathogenesis. *Biomolecules.* 2023;13(8):1253. DOI: 10.3390/biom13081253

30. Kim TH, Yu Y, Luo L, et al. Activated AKT pathway promotes establishment of endometriosis. *Endocrinology.* 2014;155(5):1921-30. DOI: 10.1210/en.2013-1951

31. Adamyan LV, Asaturova AV, Stepanian AA, и др. The role of the mechanisms of anoikis and autophagy in the pathogenesis of endometriosis (a review). *Problemy reproduktsii.* 2017;23(4):81-6. (In Russ). DOI: 10.17116/repro201723481-86

32. Leconte M, Nicco C, Ngô C, et al. The mTOR/AKT inhibitor temsirolimus prevents deep infiltrating endometriosis in mice. *Am J Pathol.* 2011;179(2):880-9. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.04.020

33. Hardwick JM, Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(2):a008722. DOI: 10.1101/cshperspect.a008722

34. Harada T, Taniguchi F, Izawa M, et al. Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci.* 2007;12:3140-51. DOI: 10.2741/2302

35. Xi H, Wang S, Wang B, et al. The role of interaction between autophagy and apoptosis in tumorigenesis (Review). *Oncol Rep.* 2022;48(6):208. DOI: 10.3892/or.2022.8423

36. Makker A, Goel MM, Das V, et al. PI3K-Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyomas and endometriosis:

an update. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):175-81. DOI: 10.3109/09513590.2011.583955

37. Li Q, Li Z, Luo T, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK pathways for cancer therapy. *Mol Biomed.* 2022;3(1):47. DOI: 10.1186/s43556-022-00110-2

38. Driva TS, Schatz C, Sobočan M, et al. The Role of mTOR and eIF Signaling in Benign Endometrial Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3416. DOI: 10.3390/ijms23073416

39. Park J, Shin H, Song H, et al. Autophagic regulation in steroid hormone-responsive systems. *Steroids.* 2016;115:177-81. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.011

40. Cornillie FJ, Vasquez G, Brosens I. The response of human endometriotic implants to the anti-progesterone steroid R 2323: a histologic and ultrastructural study. *Pathol Res Pract.* 1985;180(6):647-55. DOI: 10.1016/S0344-0338(85)80044-3

41. Cornillie FJ, Brosens IA, Vasquez G, et al. Histologic and ultrastructural changes in human endometriotic implants treated with the antiprogestosterone steroid ethynorgestrienone (gestrinone) during 2 months. *Int J Gynecol Pathol.* 1986;5:95-109.

42. Choi J, Jo M, Lee E, et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil Steril.* 2015;104:655-64. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.020

43. Dumanovskaya MR, Tabeeva GI, Ivannikova UA, et al. Opportunities of contemporary endometriosis pharmacotherapy. *Akusherstvo i gynecologia* (In Russ). 2023;2:38-45. DOI: 10.18565/aig.2022.293

Поступила в редакцию / Received 28.05.2024

Принята к публикации / Accepted 01.08.2024

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Обзор литературы поддержан Правительством РФ. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» (№ 122020900125-8).

Financing. The study was conducted with support of Government assignment (№ 122020900125-8).

Вклад авторов.

Разработка концепции и дизайна статьи – А. В. Асатунова, А. С. Бадлаева, А. В. Трегубова, С. В. Павлович; написание резюме на русском и на английском – А. В. Асатунова, А. С. Бадлаева; сбор и компиляция материалов – А. В. Асатунова, А. С. Бадлаева, А. В. Трегубова; оформление статьи по правилам для авторов – А. С. Бадлаева.

Authors' contributions.

Concept and design development – A. V. Asaturova, A. S. Badlaeva, A. V. Tregubova, S. V. Pavlovich; writing an abstract in Russian and English languages – A. V. Asaturova, A. S. Badlaeva; collection and compilation of materials – A. V. Asaturova, A. S. Badlaeva, A. V. Tregubova; formatting the manuscript according to the journal guidelines – A. S. Badlaeva.

Сведения об авторах / Information about authors



Алина Станиславовна Бадлаева – к.м.н., н.с., врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Alina S Badlaeva – PhD, scientific researcher, pathologist, FSBI 'National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V. I. Kulakov' Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: a_badlaeva@oparina4.ru. **ORCID:** 0000-0001-5223-9767



Александра Вячеславовна Асатунова – д.м.н., заведующий 1-м патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Aleksandra V. Asaturova – head of the 1st pathology department, PhD, FSBI 'National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V. I. Kulakov' Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: a.asaturova@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 595751

ORCID: 0000-0001-8739-5209



Анна Васильевна Трегубова – м.н.с., врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Anna V Tregubova – junior researcher, pathologist, FSBI 'National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V. I. Kulakov' Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: a_tregubova@oparina4.ru

ORCID: 0000-0003-4601-1330



Станислав Владиславович Павлович – к.м.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Stanislav V. Pavlovich – scientific secretary, PhD, FSBI 'National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V. I. Kulakov' Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru

ORCID: 0000-0002-1313-7079