КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE

(cc) BY

УДК 618-1;577.25

DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7

А.Е. Андреев[1,2,3], Т.С. Клейменова[1,3], А.О. Дробинцева[1,3], В.О. Полякова[1,4,5], И.М. Кветной[1,4]

Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор)

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Менделеевская линия, д. 3, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», ул. Политехническая, д. 29, г. Санкт-Петербург, 195251, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация
[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7-9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация
[5] Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
Автор для переписки: А.Е. Андреев (alexander_597@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Механизм развития болевого синдрома при эндометриозе имеет гетерогенный характер. Установлено, что в недавно образовавшихся эндометриоидных имплантах идут процессы неонейрогенеза, заключающиеся в формировании малых сенсорных волокон с повышенной ноцептивной чувствительностью. Результатом этого становится повышенная болевая чувствительность пациенток, которая в совокупности с воспалительными процессами может приводить к развитию хронической тазовой боли. **Цель исследования:** Собрать и структурировать информацию, касательно молекулярных маркеров, прямо или косвенно участвующих в сигнальном каскаде фактора роста нервов. **Материалы и методы:** В обзор включены современные данные зарубежных и отечественных статей, найденные в Pubmed по данной теме. **Результаты:** В настоящем обзоре рассмотрены молекулярные механизмы работы в норме и при патологии фактора роста нервов, рецепторов к андрогену, ARID1A и периферина. Данные молекулярные маркеры участвуют в передаче сигнала по молекулярному каскаду, индицирующему образование новых нейронов с последующим развитием болевого синдрома при эндометриоидной болезни. **Заключение:** В обзоре охарактеризованы еще недостаточно исследованные маркеры, полученная информация должна способствовать лучшему понимаю

процессов неонейрогенеза при эндометриозе для улучшения диагностики данного заболевания и лечения хронической тазовой боли.
Ключевые слова: фактор роста нервов; рецептор к андрогену; ARID1A; перефирин; эндометриоз; хроническая тазовая боль; неонейрогенез

Информация для цитирования: Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор) / А.Е. Андреев [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 1. С. 94-107 [Andreev AE, Kleimenova TS, Drobintseva AO, et al. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). Research Results in Biomedicine. 2019;5(1):94-107 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7

Alexander E. Andreev[1,2,3], Tatyana S. Kleimenova[1,3], Anna O. Drobintseva[1,3], Victoriya O. Polyakova[1,4,5], Igor M. Kvetnoy[1,4]

Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review)

[1] Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott,
3 Mendeleevskaya Line, St. Petersburg, 199034, Russia
[2] Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University,
29 Polytechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia
[3] St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia
[4] St. Petersburg State University,
7-9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia
[5] Military Medical Academy named after S.M. Kirov,
6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia
Corresponding author: Alexander E. Andreev (alexander_597@mail.ru)

Abstract
Background: The mechanism of the development of pain syndrome in endometriosis is heterogeneous. The study has been established that in the recently formed endometriotic implants there are neoneurogenesis processes, which consist in the formation of small sensory fibers with increased sensory sensitivity. This results in an increased pain sensitivity of patients, which, together with inflammatory processes, can lead to the development of chronic pelvic pain. **The aim of the study:** To collect and structure information regarding molecular markers directly or indirectly involved in the NGF signaling cascade. **Materials and methods:** The review includes modern data of foreign and domestic articles on this topic found in Pubmed. **Results:** This review examines the molecular mechanisms of work in healthy patients and in the pathology of the nerve growth factor, the androgen receptor, ARID1A, and peripherin. These molecular markers are involved in the signal transmission through the molecular cascade, which indicates the formation of new neurons, followed by the development of pain syndrome in endometriosis. **Conclusion:** In the review, there are still insufficiently studied markers, whose study is of interest for studying this issue. The information obtained should promote a better understanding of neo-neuronal processes in endometriosis to improve the diagnosis of this disease and to treat chronic pelvic pain.

Keywords: nerve growth factor; androgen receptor; ARID1A; peripherin; endometriosis; chronic pelvic pain; neoneurogenesis

Введение. Эндометриоз – это гинекологическое заболевание, при котором клетки внутреннего слоя стенки матки разрастаются за его пределами [1]. В структуре гинекологической заболеваемости неуклонно растет доля эндометриоза, причем, за счет тяжелых сочетанных форм с поражением нескольких органов и систем.

Отсутствие единой классификации определяет трудности диагностики как ранних, так и запущенных форм данной патологии. Высокая частота рецидивов после хирургического лечения, локализация процесса не только в репродуктивных органах, а также возможная опухолевая трансформация очагов эндометриоза определяют приоритет исследований, направленных на изучение молекулярно-клеточных механизмов его развития, и поиск мишеней для разработки таргетной медикаментозной терапии, выработки четкого регламента диагностики, оценки прогноза и клинических рекомендаций [2].

Нередко, развитие эндометриоза сопровождается развитием синдрома хронической тазовой боли. Данная патология приносит огромный вред пациенткам, нарушая их психоэмоциональное состояние. Так, 55,6% пациенток с эндометриозом имеют неустойчивое настроение, раздражительность, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность, фобии. У 12,3% отмечается бессонница, ипохондрия, истерия и, в 9,3% процентах случаев отмечается депрессия [3].

Механизм развитие болевого синдрома при эндометриозе имеет гетерогенный характер. В нем сочетаются нарушение структуры нервов вследствие инвазии эндометриоидных клеток, воспалительные и рубцово-спаечные процессы. По многочисленным экспериментам, поставленных на животных моделях [4, 5, 6], было установлено, что в новообразовавшихся эндометриоидных имплантах идут процессы неонейрогенеза, заключающиеся в формировании малых сенсорных волокон с повышенной ноцептивной чувствительностью. Результатом этого становится повышенная болевая чувствительность пациенток, которая в совокупности с воспалительными процессами может приводить к развитию хронической тазовой боли [5].

Важная роль в процессах неонейрогенза принадлежит нейротрофинам, белкам, отвечающим за жизнеспособность нервных клеток и их рецепторов. К нейротрофинам, активно участвующих в росте нервов *de novo* относят фактор роста нервов (NGF), BDNF (фактор роста нервов головного мозга), нейротрофины (NT)-3/4/5/6. Сейчас они активно изучаются учеными, как маркеры, предполагаемо, отвечающие за выраженность болевого синдрома при эндометриоидной болезни, как возможные терапевтические мишени для снижения боли при эндометриозе [7].

Целью настоящего обзора является собрать и структурировать информацию, касательно молекулярных маркеров, прямо или косвенно участвующих в сигнальном каскаде NGF. В обзоре охарактеризованы еще плохо описанные маркеры, чье исследование представляет интерес для изучения данного вопроса. Полученная информация должна способствовать лучшему понимаю процессов неонейрогенеза при эндометриозе для улучшения диагностики данного заболевания и лечения хронической тазовой боли.

1. Фактор роста нервов и его рецепторы

Фактор роста нервов (NGF) – это гликопротеин с молекулярной массой 13250 D, содержащий в своем составе 118 аминокислот. Нейротрофины представляют собой семейство структурно и функционально связанных гомодимерных белков, включая NGF, нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3), нейротрофин-4/5 (NT-4/5) и нейротрофин -6 (NT-6) [8].

Основными функциями нейртрофинов являются регуляция процессов пролиферации, дифференцировки, миелинизации, роста аксонов, апоптоза, а также

поддержание выживаемости центральных и периферических нейронов [9]. Помимо этого, NGF участвует в образовании синапсов и регуляции синаптической пластичности и других важных иммуно-эндокринологических процессах, например, выживаемости лимфоцитов памяти [8] или перенос липидов [10].

После синтеза происходит сортировка, которая регулируется эффективностью обработки предшественника протеазой (MMP-3, MMP-7) в конститутивном или регулируемом секреторном пути. Про-нейротрофины, также, как и другие пептиды, биологически активны и высвобождаются путем расщепления, что указывает на то, что жесткая регуляция расщепления важна для нейрональных функций. В настоящее время известно, что про-NGF может взаимодействовать с теми же рецепторами, что и сам NGF, активируя тем самым определенные сигнальные каскады или апоптоз [9].

В своей конечной форме NGF представляет собой комплекс (7S-NGF) из трех субъединиц – α, β, γ. α-субъединица, биологически не активна, однако, может принимать участие в ингибировании перехода pro-NGF в NGF; β-это высокоактивная специфичная протеаза, определяющая биологическую активность NGF. Функция γ-субъединицы до конца не ясна. Вместе с тем, известно, что она обладает собственной аргинин-специфической протеолитической активностью, структурно гомологична трипсину и принимает участие в протеолитическом превращении pro-NGF. Этот комплекс содержит по две копии каждого компонента и стабилизирован двумя ионами цинка [11, 12].

NGF, образовавшийся из про-NGF, транспортируется вдоль аксона и накапливается в синаптических пузырьках, расположенных на внутренней поверхности синаптической мембраны. Выделившийся из клетки NGF действует аутокринно или паракринно путем активации специфических для него рецепторов [9].

Свое действие фактор роста нервов оказывает через специфические рецепторы, TrcA и p75. TrcA рецептор является членом VI класса семейства тирозин-киназных рецепторов. Помимо него, к этому классу принадлежит рецептор TrcB для BDNF и NT-4/5, и TrcC для NT-3 [13].

В зависимости от молекул посредников, через которые пойдет передача сигнала, взаимодействие нейротрофинов с рецептором может приводить к: дифференцировке нейрональных клеток, выживаемости и росту нейронов, поддержанию синаптической пластичности. Нейротрофины играет ключевую роль в процессах нейродегенирации и нейрорегенирации в периферической нервной системе [13]. Также, важно отметить, что в нервной системе секреция нейротрофинов увеличивается после травмы, что указывает на их ключевую роль в регенерации аксонов [9].

В результате взаимодействия p75NTR с лигандом активируются сигнальные пути, наиболее важными из которых являются Ask-JNK-опосредованный, сфингомиелин-опосредованный, NADE-каспаза опосредованный сигнальные пути. Все эти сигнальные пути являются проапоптатическими, за исключением сфингомиелин-опосредованного, в процессе которого экспрессируется сфингозин-1-фофат (SIP), который отвечает за гены клеточной выживаемости, тем самым, в некоторых случаях, блокируя апоптоз. [13].

За последние 5 лет было выполнено несколько работ, по изучению экспрессии NGF как в норме, так и при эндометриозе различных форм и локализаций. Как правило, исследовался перитонеальный эндометриоз или глубокий эндометриоз в области маточно-крестовых связок, так как именно эти виды данного заболевания чаще всего сопровождаются болевым синдромом.

В 2013 году, Кайитани и др. [14] исследовали ткань, взятую у пациенток репродуктивного возраста с перитонеальным эндометриозом (8 человек) и эндометриозом яичников (19 человек) и перетонеальную жидкость, взятую у 68 пациенток с эндометриозом. В процессе исследования ученые установили, что у пациенток с эндометриозом уровень NGF выше, чем у здоровых женщин. Экспрессия NGF коррелировала с выраженностью

болевого синдрома у пациенток, но не зависела от стадии заболевания, причем, исследователям встретились несколько женщин в контрольной группе, имеющих высокий уровень экспрессии фактора роста нервов. Предположили, что могла иметь место дополнительная экспрессия NGF тучными клетками и макрофагами в ответ на внешние факторы.

Пенг и др. [15] попытались изучить связь между экспрессией фактора роста нервов и его рецептора с развитием глубокой деспареунии у женщин больных эндометриозом. В процессе эксперимента был использован материал, взятый у женщин репродуктивного возраста (n=17), имеющих эндметриоидные импланты в области маточно-крестовых связок и контрольная группа. Была установлена повышенная экспрессия NGF в строме, эпителии и перитонеальной жидкости. Экспрессия в строме и эпителии коррелировала с плотностью нервных волокон и выраженностью болевого синдрома. Также была обнаружена повышенная концентрация рецептора TrcA в эпителии и строме, напрямую связанная с выраженностью болевого синдрома. Авторами данной статьи была выдвинута гипотеза о том, что NGF влияет на экспрессию COX-2 через транскрипционный фактор AP-1. А COX-2, в свою очередь, индуцирует экспрессию PGE-2, который связан с болевым синдромом. Данная гипотеза была подтверждена путем поочередного воздействия на эндометриоидные клетки фактором роста нервов и ингибитором TrcA. В первом случае, экспрессия COX-2 возрастала, во втором, наоборот, снижалась. Вместе с ним менялась и экспрессия PGE-2. Деванто и др. [16] исследовали экспрессию NGF, TrcA и NGFRCp58 у пациенток репродуктивного возраста с перитонеальным (20 человек) и глубоким (22 человека) эндометриозом различной локализации. Ученые обнаружили высокую экспрессию всех трех маркеров, причем, экспрессия NGF была достоверно больше при перитонеальном эндометриозе, как в железестом, так и в стромальном компоненте по сравнению с глубоким эндометриозом. Не было обнаружено корреляции между экспрессией маркеров и плотностью нервных волокон при обоих видах эндометриоза, что противоречит данным предыдущего эксперимента.

Таким образом, фактор роста нервов вовлечен в патогенез эндометриоидной болезни, вызывая образование нервных окончаний и повышая их ноцицептивную чувствительность, что приводит к формированию стойкого болевого синдрома. Однако, этим его влияние не ограничивается.

В 2016 году, в журнале “Molecular Human Reproduction” была опубликована статья [17], в которой говорилось, о том, что нейротрофины влияют на созревания фолликулов в яичниках. В частности, NGF и TrkA-рецептор способствуют пролиферации фолликулярных клеток, также авторами было высказано предположение, что NGF может быть связан с овуляцией.

Существует множество работ, в которых авторы, пытаясь купировать болевой синдром при эндометриозе, воздействуют на экспрессию фактора роста нервов и его молекулярные каскады. Например, часть исследований была направлены на изучения использования низкомолекулярных, не пептидных агонистов TrkA [18]. Суть метода заключалась в том, что низкомолекулярные TrkA-агонисты конкурировали с NGF за связь с TrkA-рецепторами, ингибируя работу молекулярного каскада фактора роста нервов.

Чен и др. [19] предложили использование siRNA- β-NGF для воздействия на процессы неонейрогенеза при эндометриозе. Свое исследование они проводили на крысах. Опыт показал, что при использовании siRNA- β-NGF происходит снижение экспрессии β-NGF и TrkA, а также маркеров сенсорных и симпатических нервов, RP, SP и NPY, соответственно.

Несмотря на большое количество работ, посвященных фактору росту нервов, данный вопрос требует дополнительного изучения. Большинство исследований было

направленно на изучение экспрессии исключительно NGF и TrkA, между тем оставляя, в большинстве своем, без внимания маркёры смежных молекулярных путей, например, PGE-2 или рецепторы стероидных гормонов. Для лучшего понимания проблемы необходимо проанализировать совокупность молекулярных маркеров, связанных с NGF-путем, их расположение и концентрацию друг относительно друга, а также их зависимость от различных параметров – фазы менструального цикла, возраста больных, уровня боли, степени бесплодия и т.д.

2. Рецептор к андрогену

Главными представителями андрогенов у женщин являются дегидроэпиандростерон-сульфат, дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон и 5α-дигидротестостероном (5α-ДГТ). Циркулирующий в крови тестостерон у женщин функционирует как прогормон, способный к конверсии в 5α-ДГТ или 17β-эстрадиол в тканях-мишенях. Тестостерон так же может синтезироваться в тканях-мишенях. Он способен оказывать как прямое действие на органы-мишени, в которых экспрессируются рецепторы к тестостерону, к примеру, для синтеза мозговых нейростероидов, обеспечивающих либидо и болевую перцепцию, так и опосредованное влияние через трансформацию в 5α-ДГТ, регулирующий метаболизм волосяных фолликулов, рост волос и синтез кожного сала [20].

Воздействие андрогенов на клетки мишени происходит следующим образом: андроген диффундирует клетку по градиенту концентрации в виде тестостерона. Затем, под действием 5a-редуктазы (5a-P), происходит превращение тестостерона в 5a-дигидротестостерон. 5α-ДГТ взаимодействует с определенным участком молекулы андрогенного рецептора (AR), которая в цитоплазме находится в составе мультибелкового комплекса. Происходит ряд физико-химических преобразований этого мультибелкового комплекса и самой молекулы AR. Затем, в результате этих преобразований происходит диссоциация андрогенного рецептора из мультибелкового комплекса и его гомодимеризация. Комплекс AR-лиганд перемещается в ядро и связывается с определенным, андроген-чувствительным, элементом ДНК, приводя к специфическому ответу в виде экспрессии определенных генов и синтеза специфических белков [21].

Андрогеновые рецепторы у женщин находятся в клетках подавляющего большинства тканей, включая молочные железы, сердце, кровеносные сосуды, ЖКТ, легкие, головной и спинной мозг, периферические нервы, мочевой пузырь, уретру, матку, яичники, влагалище, кожу, костную ткань, костный мозг, синовиальные оболочки, мышечную и жировую ткани [22].

Известно несколько вариантов воздействия AR на пролиферацию и миграцию клеток [23]. Первым является действие AR в комплексе с Src тирозин-киназой. Последняя способствует клеточной пролиферацию через активацию различных сигнальных путей, таких как PI3K, Raf, MAPK и т.д., также Src может влиять на адгезию и миграцию клеток. В норме этот белок является неактивным, однако, взаимодействие с AR его активирует, причем, такая активация становится более сильной в присутствии рецептора к эстрогену альфа. Данное воздействие было изучено на клетках MCF7 рака молочной железы.

Также AR может взаимодействовать с филамином A (FlnA). Этот белок регулирует адгезию и миграцию клеток, а также способен контролировать моторику нейронов. При связи с андрогенным рецептором он облегчает его транспорт в ядро, влияет на его транскрипционную активность и реакцию чувствительности к андрогену. Подобного рода взаимодействия были выявлены при изучении рака предстательной железы.

По данным литературы, экспрессия AR верифицирована в эндометрии у пациенток с эндометриозом, причем, в работе Fujimoto говорилось о том, что эстрогены могут индуцировать его экспрессию [24]. Как данный рецептор влияет на эндометриоз до сих пор остается неизвестным. Принято считать, что андрогены должны противодействовать

пролиферативному действию эстрогенов через соответствующие рецепторы, однако, этого не происходит, вследствие чего была выдвинута теория о гетерогенном воздействии различных факторов на работу андрогенового рецептора при эндометриозе [1, 25, 26, 27].

Была выявлена высокая частота нарушений, связанных с последовательностью CAG [28] в функциональном домене AF-1 рецептора к андрогенам на второй стадии эндометриоза. Вследствии чего идет нарушение взаимодействия AR с FlnA, которое играет важную роль в развитии и дифференцировки нейронов [23]. Патология такого рода, согласно проведенному Катияром и др. [29] генному анализу, может приводить к повышению вероятности развития рассеянного склероза у пациенток с эндометриозом.

Таким образом, дальнейшее изучение рецептора к андрогену может дать информацию касательно не только механизмов развитие эндометриоидной болезни и возможностях на нее воздействия, но и объяснить возникновение разного рода патологий нейрального характера при эндометриозе.

3. ARID1A

ARID1A – это AT-богатый белок, кодирующийся геном ARID1A расположенным на хромосомном плече 1p. Данный белок относится к семейству SWI/SNF из 15 протеинов, которые содержат характерный ДНК-связывающий ARID-домен, содержащий 100 аминокислот. Подсемейство ARID1 содержит 2 члена, ARID1A и ARID1B, которые имеют 80% гомологии в отношении аминокислотного состава [30].

ARID1A присутствует преимущественно в ядре. Его экспрессия меняется во время клеточного цикла будучи самой высокой во время -G0 -G1 и значительно уменьшается в S-, M- и G2 фазах. *ARID1A* кодирует две изоформы – 2285 и 2086 аминокислот, хотя функциональное значение этих изоформ неясны. ARID1A посттрансляционно модифицируется путем ацетилирования по лизину и фосфорилирования серина/треонина, что потенциально регулирует экспрессию белка или белок-белковые взаимодействия [31].

ARID1A взаимодействует со многими белками, участвующими в убиквтин-лигазовой машинерии (CUL2, ITC и т.д.), транскрипции (ER, AR, SOX2 и т.д.), модификации гистонов (HDAC1, HDAC2), ремоделировании хроматина (SWI/SNF комплексы), подавлении роста опухолей (p53), а также активации и репрессии различных внутриклеточных процессов (CARM1, SMAD2, SMAD3 и т.д.) [30].

Среди всех этих взаимодействий наиболее широко известным и изученным является связь ARID1A с комплексами ремоделирования хроматина SWI/SNF. Комплексы SWI / SNF представляют собой многокомпонентные белковые комплексы, которые используют энергию гидролиза АТФ для ремоделирования структуры хроматина [30, 31, 32].

Существует несколько путей ингибирования развития опухолей по средствам ARID1A. Данный белок может как подавлять деления паталогических клеток, блокируя их клеточный цикл или вызывая апоптоз, так и осуществлять защиту их ДНК, путем деактивации вновь синтезированных сестринских хроматид во время митоза и участии в репарации ДНК [33].

При эндометриозе была выявлена как полная, так и частичная потеря экспрессии ARID1A [34]. Было проведено множество исследований, направленных на изучения этого вопроса [34, 35]. Следует отметить, что значительное уменьшения уровня ARID1A наблюдалось вблизи эндометриоидных имплантатов, тогда как в отдалении от очага уровень экспрессии был выше. Установлено, что при эндометриозе наблюдаются различные мутации в гене экспрессии *ARID1A*, которые также наблюдались при развитии онкологических заболеваний женской репродуктивной системы [36]. Еще одной причиной нарушения экспрессии ARID1A могут являться реакции окислительного стресса, развивающиеся при эндометриозе за счет избыточного выделения железа при

кровотечениях и снижения экспрессии MnSOD [35].

Несмотря на наличие мутаций, связанных с озлакачествлением в гене ARID1A, данные о развитии рака при эндометриозе крайне мало. Общий процент рака при эндометриозе является низким даже в случае эндометриоза кишечника [35]. Предполагается, что для перехода эндометриоза в злокачественную опухоль должен сложится ряд факторов. Так было показано, что существует корреляция мутаций в генах экспрессии *ARID1A* (46%-57% случаев), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) (33%-44% случаев) и PTEN и развитием карциномы эндометрия [37, 38].

Также учеными было выдвинуто предположение о связи снижения экспрессии *ARID1A* при эндометриозе с возникновением бесплодия. Авторами был проведен эксперимент на мышах, который показал, что мыши имеющие стойкие нарушения экспрессии *ARID1A*, были бесплодны [39]. Это объяснялось тем, что при данном дефекте нарушается работа комплекса SWI/SNF, в результате чего происходят нарушения передачи сигналов от стероидных гормонов.

Таким образом, нарушение работы ARID1A является важным патогенитическим звеном развития эндометриоза и бесплодия при нем. Хотя по данной тематике имеется большое число научных статей, многие важные вопросы до сих пор остаются без четкого ответа. В частности, большинство авторов указывает на слишком маленькую выборку для генетического анализа и получившиеся вследствие этого противоречивые результаты [35, 37, 38, 39].

4. Периферин

Периферин (PRPH) представляет собой белок молекулярным весом 58 кДа, относящийся к белкам промежуточных нитей (IF) III типа. У взрослых PRPH широко экспрессируется в нейронах периферической нервной (PNS) системы, а также нейронах центральной нервной системы, имеющих периферические аксоны [40, 41]. Более широко этот белок экспрессируется у эмбрионов, где он был обнаружен в моторных, сенсорных и вегетативных нейронах, а его экспрессия была связана с началом терминальной дифференцировки.

Для данного белка существует несколько изоформ различного молекулярного веса. Изоформа с весом 58 кДа является доминирующей изоформой (Per 58), а дифференциальное сращивание приводит к Per 45, Per 56, Per 28 и Per 61. Per 61 не встречается у человека, но может экспрессироваться у мыши [40, 41].

Высокий уровень экспрессии периферина во время развития нейронов и увеличение его уровня в отростках аксонов может свидетельствовать о том, что роль периферина заключается в определении направления роста аксонов [42]. Факт наличия повышенной экспрессии PRPH в нейронах периферической нервной системы и ЦНС после травмы может указывать на участия данного белка в процессах регенерации. Мыши с дефицитом PRPH не имеют явного фенотипического проявления, но их уровни интернексина IV типа увеличиваются и наблюдается значительное уменьшение немиелинизированных сенсорных аксонов. Эти данные указывают на роль периферина в развитии подмножества сенсорных нейронов. Недавно были идентифицированы Per 61-взаимодействия и взаимодействие с белком SNAP 25, взаимодействующим с белком (SIP30), что указывает на роль периферина в везикулярном трэкинге. Однако, точная функция периферина и его изоформ все еще неизвестна [40, 41].

Исследования *in vitro* показали, что экспрессия периферина индуцируется NGF, ингибирующим фактором лейкемии (LIF), интерлейкином-6 (IL-6) и фактором роста фибробластов (FGF). Было выяснено, что периферин может образовывать гетеромеры с белками нейрофиламентов (NF), фактически является четвертой субъединицей NF во взрослой PNS.

При эндометриозе происходит повышение экспрессии как самого PRPH [43], так и его гена [44]. В настоящий момент нет объяснений тому, почему это происходит, и каким образом это влияет на саму болезнь. Однако, данный маркер

широко применяется для выявления малых сенсорных волокон в эндометриоидных гетеротопиях.

Геоффреем и др. проведен эксперимент, в процессе которого в седалищный нерв крысы была вживлена эндометриоидная ткань. Хоть ученым и не удалось оценить уровень боли, развивающийся при этом у крыс, они обнаружили бурное иннервирование новообразовавшегося эндометриоидного импланта аксонами малого диаметра. Аналогичный опыт был проведен в Эдинбурге [44], где ученые вживляли децидуальные эндометриоидные клетки в брюшину. Касательно наличия аксонов малого диаметра результаты были схожими.

Согласно литературным данным периферин отвечает за определение направления роста аксонов и участвует в их восстановлении после механических повреждений [40, 41]. При эндометриозе имеют место оба этих процесса, из-за чего PRPH может играть крайне важную роль в развитии болевого синдрома при этом заболевании, о чем свидетельствуют описанные выше исследования.

Также не стоит забывать о множественности изоформ данного белка. Например, при боковом амиотрофическом склерозе происходит накопление изоформы Per56, что ведет к уменьшению длины аксонов и дальнейшей нервной деградации [45]. Возможно, при эндометриозе тоже могут иметь место аналогичные генетические дефекты.

Так или иначе, PRPH является популярным маркером, используемым для выявления малых нервных волокон при эндометриозе. И его дальнейшее исследование может помочь в изучении многих вопросов, относящихся к неонейрогенезу при эндометриодиной болезни.

Заключение. В настоящей работе были рассмотрены маркеры, участвующие в передаче сигнала по молекулярному каскаду, индуцирующему образование новых нейронов. Наиболее изученным является механизм действия фактора роста нервов, чья повышенная экспрессия, по-видимому, обусловлена сочетанием гиперэстрогенемии, началом воспалительного процесса и повреждением нервных волокон при инвазии эндометриодных клеток. Фактор роста нервов оказывает свое действие через рецептор TrkA, который вместе с рецептором к андрогену, активирует процессы нейронеогенеза и экспрессию периферина, который задает направление роста аксонов. Следует отметить то, что рецептор к андрогену может воздействовать на рост и дифференцировку нейронов даже при малых концентрациях своего лиганда.

Контроль чрезмерной экспрессии может осуществлять белок ARID1A через ингибирование PI3K-пути, который является одним из возможных путей передачи сигнала рецептором TrkA. Данный путь отвечает за клеточную выживаемость. По литературным источникам, при эндометриозе часто наблюдаются генетические аномалии, вследствие которых работа ARID1A нарушается.

Таким образом, описанные маркеры представляют интерес для изучения, и способны прояснить аспекты развития хронической тазовой боли у пациенток с эндометриозом.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Пальцев М.А., Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринология эндометрия. В кн: Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 3-е изд. М: ЗАО “Шико”, 2014 . С. 438-533.

2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Спб.: Эко-Вектор, 2017. 615 с.

3. Кузнецова И.В. Эндометриоз и тазовая боль // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014 . N 3(35). С. 18-27.

4. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression / M. Cuevas [et al.] // Reprod Sci. 2018. Vol. 25(3). P. 347-357. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719117737846

5. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain / H. Kobayashi [et al.] // Archives of Gynecology

and Obstetrics. 2014. Vol. 289(1). P. 13-21. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-013-3049-8

6. Important role of collective cell migration and nerve fiber density in the development of deep nodular endometriosis / R. Orellana [et al.] // Fertil Steril. 2017. Vol. 107(4). P. 987-995. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.005

7. Инновационный подход в оценке роли нейрогенеза, ангиогенеза и лимфангиогенеза в патогенезе наружного генитального эндометриоза / Т.С. Шевелева [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017. N 1. С. 40-45.

8. Wiesmann C., de Vos A.M. Nerve growth factor: structure and function // Cell Mol Life Sci. 2001. Vol. 58(5-6). P. 748-59.

9. Bucci C., Alifano P., Cogli L. The Role of Rab Proteins in Neuronal Cells and in the Trafficking of Neurotrophin Receptors // Membranes. 2014. N 4. P. 642-677.

10. Sun H.L., Jiang T. The structure of nerve growth factor in complex with lysophosphatidylinositol // Acta Crystallogr F Struct Biol Commun. 2015. Vol. 71(7). P. 906-12. DOI: https://doi.org/10.1107/S2053230X15008870

11. Structure of mouse 7S NGF: a complex of nerve growth factor with four binding proteins / B. Bax [et al.] // Structure. 1997. Vol. 5(10). P. 1275-85. DOI: https://doi.org/10.1016/S0969-2126(97)00280-3

12. Nerve growth factor: structure/function relationships / R.A. Bradshaw [et al.] // Protein Sci. 1994. Vol. 3(11). P. 1901-13.

13. Kryzhanovskii S.A., Vititnova M.B. Cardiovascular effects of the nerve growth factor: An analytical review. Part I: NGF-mediated intracellular signaling pathways // Human Physiology. 2011. Vol. 37(2). P. 217-228. DOI: https://doi.org/10.1134/S0362119711020113

14. Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis / T. Kajitani [et al.] // Endocr J. 2013. Vol. 60(10). P. 1155-64. DOI: https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0027

15. Nerve Growth Factor Is Associated With Sexual Pain in Women With Endometriosis / B. Peng [et al.] // Reprod Sci. 2018. Vol. 25(4). P. 540-549. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719117716778

16. Localization of TrkB and p75 receptors in peritoneal and deep infiltrating endometriosis: an immunohistochemical study / A. Dewanto [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. 2016. Vol. 14(1). P. 1-13. DOI: https://doi.org/10.1186/s12958-016-0178-5

17. The importance of neuronal growth factors in the ovary / S. Streiter [et al.] // MHR: Basic science of reproductive medicine. 2016. Vol. 22(1). P. 3-17. DOI: https://doi.org/10.1093/molehr/gav057

18. Low molecular weight, non-peptidic agonists of TrkA receptor with NGF-mimetic activity / D. Scarpi [et al.] // Cell Death Dis. 2012. N 3. P. 1-13. DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2012.80

19. Effect of siRNA against β-NGF on nerve fibers of a rat model with endometriosis / Y. Chen [et al.] // Reprod Sci. 2014. Vol. 21(3). P. 329-39. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719113497279

20. Роль тестостерона в женском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология и физиология тестостерона у женщин / С.Ю. Калинченко [и др.] // ДОКТОР.РУ. 2015. N 14(115). С. 59-64.

21. Дегтярь В.Т., Кушлинский Н.Е. Специфические свойства рецепторов андрогенов человека // Сибирский онкологический журнал. 2005. N 3(15). С. 58-67.

22. Айламазян Э.К. Акушерство. 9-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 704 с.

23. Castoria G., Auricchio F., Migliaccio A. Extranuclear partners of androgen receptor: at the crossroads of proliferation, migration, and neuritogenesis // FASEB J. 2017. Vol. 31(4). P. 1289-1300. DOI: https://doi.org/10.1096/fj.201601047R

24. Expression of size-polymorphic androgen receptor (AR) gene in ovarian endometriosis according to the number of cytosine, adenine, and guanine (CAG) repeats in AR alleles / J. Fujimoto [et al.] // Steroids. 1999. Vol. 64(8). P. 526-9. DOI: https://doi.org/10.1016/S0039-128X(99)00025-2

25. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis / G. Grandi [et al.] // Gynecology Endocrinology. 2017. Vol. 33(9). P. 712-715. DOI: https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1314458

26. Simitsidellis I., Saunders P.T.K., Gibson D.A. Androgens and endometrium: New insights and new targets // Molecular Cell Endocrinology. 2018. Vol. 465(15). P. 48-60. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.022

27. Steroid receptor levels and histology of endometriosis and adenomyosis / T. Tamaya [et al.] // Fertil Steril. 1979 Apr. Vol. 31(4). P. 396-400. DOI: https://doi.org/10.1016/S0015-0282 (16) 43935-X

28. Androgen receptor cytosine, adenine, and guanine trinucleotide repeat polymorphism in Korean patients with endometriosis: A case-control study / J.J. Shin [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017. N 218. P. 1-4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.005

29. Identification of Shared Molecular Signatures Indicate the Susceptibility of Endometriosis to Multiple Sclerosis / A. Katiyar [et al.] // Front Genet. 2018. N 9. P. 42. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00042

30. Wang X., Haswell J.R., Roberts C.M.W. Molecular Pathways: SWI/SNF (BAF) complexes are frequently mutated in cancer—mechanisms and potential therapeutic insights // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014. Vol. 20(1). P. 21-27.

31. Wu J.N., Roberts C.W.M. ARID1A Mutations in Cancer: Another Epigenetic Tumor Suppressor? // Cancer discovery. 2013. Vol. 3(1). P. 35-43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0361

32. Helming K.C., Wang X., Roberts C.W.M. Vulnerabilities of mutant SWI/SNF complexes in cancer // Cancer cell. 2014. Vol. 26(3). P. 309-317. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.07.018

33. Wu R.C., Wang T.L., Shih I.M. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression // Cancer Biology & Therapy. 2014. Vol. 15(6). P. 655-664. DOI: https://doi.org/10.4161/cbt.28411

34. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer / M.S. Anglesio [et al.] // The New England journal of medicine. 2017. Vol. 376(19). P. 1835-1848. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814

35. ARID1A Expression is Down-Regulated by Oxidative Stress in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer / H. Winarto [et al.] // Translational Oncogenomics. 2017. N 9. P. 1-7. DOI: 10.1177 / 1177272716689818

36. Loss of BAF250a (ARID1A) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes / G.M. Borrelli [et al.] // MHR: Basic science of reproductive medicine. 2016. Vol. 22(5). P. 329-337. DOI: https://doi.org/10.1093/molehr/gaw009

37. Mao T.-L., Shih I.-M. The roles of ARID1A in gynecologic cancer // Journal of Gynecologic Oncology. 2013. Vol. 24(4). P. 376-381. DOI: https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.4.376

38. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers / T. Takeda [et al.] // Oncology Reports. 2016. Vol. 35(2). P. 607-613. DOI: https://doi.org/10.3892/or.2015.4421

39. ARID1A Mutations and PI3K/AKT Pathway Alterations in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas / E.P. Samartzis [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2013. Vol. 14(9). P.18824-18849. DOI: 10.3390/ijms140918824

40. Hol E.M., Capetanaki Y. Type III Intermediate Filaments Desmin, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Vimentin, and Peripherin // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017. Vol. 9(12). P. 1-18.

41. Zhao J., Liem R.K.H. α-Internexin and Peripherin: Expression, Assembly, Functions, and Roles in Disease // Methods Enzymol. 2016. N 568. P. 477-507. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.mie.2015.09.012

42. Peripherin and neurofilaments: expression and role during neural development / M.M. Portier [et al.] // C R Acad Sci III. 1993 Sep. Vol. 316(9). P. 1124-40.

43. EP2 receptor antagonism reduces peripheral and central hyperalgesia in a preclinical mouse model of endometriosis / E. Greaves [et al.] // Scientific Reports. 2017. N 7. P. 1-10. DOI: https://doi.org/10.1038/srep44169

44. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium / K.M. Eyster [et al.] // Fertil Steril. 2007 Dec. Vol. 88(6). P. 1505-33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.056

45. ALS mouse model SOD1G93A displays early pathology of sensory small fibers associated to accumulation of a neurotoxic splice variant of peripherin / J. Sassone [et al.] // Human Molecular Genetics. 2016. Vol. 25(8). P. 1588-1599. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddw035

References

1. Paltsev MA, Kvetnoy IM. [Neuroimmune-endocrinology of the endometrium]. In: [The guide to neuroimmune-endocrinology], 3rd ed. Moscow: ZAO “Shiko”; 2014:438-533. Russian.

2. Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. [Genital endometriosis. Different facets of the problem]. St. Petersburg: Eco-Vector; 2017. Russian.

3. Kuznetsova IV. [Endometriosis and pelvic pain]. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology. 2014;3(35):18-27. Russian.

4. Cuevas M, Cruz ML, Ramirez AE, et al. Stress During Development of Experimental

Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression. Reprod Sci. 2018;25(3):347-357. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719117737846

5. Kobayashi H, Yamada Y, Morioka S, et al. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014;289(1):13-21. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-013-3049-8

6. Orellana R, García-Solares J, Donnez J, et al. Important role of collective cell migration and nerve fiber density in the development of deep nodular endometriosis. Fertil Steril. 2017;107(4):987-995. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.005

7. Sheveleva TS, Bezhenar VF, Komlichenko EV, et al. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis. Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga. 2017;1:40-45. Russian.

8. Wiesmann C, de Vos AM. Nerve growth factor: structure and function. Cell Mol Life Sci. 2001;58(5-6):748-59.

9. Bucci C, Alifano P, Cogli L. The Role of Rab Proteins in Neuronal Cells and in the Trafficking of Neurotrophin Receptors. Membranes. 2014;4:642-677.

10. Sun HL, Jiang T. The structure of nerve growth factor in complex with lysophosphatidylinositol. Acta Crystallogr F Struct Biol Commun. 2015;71(7):906-12. DOI: https://doi.org/10.1107/S2053230X15008870

11. Bax B, Blundell TL, Murray-Rust J, et al. Structure of mouse 7S NGF: a complex of nerve growth factor with four binding proteins. Structure. 1997;5(10):1275-85. DOI: https://doi.org/10.1016/S0969-2126(97)00280-3

12. Bradshaw RA, Murray-Rust J, Ibáñez CF, N et al. Nerve growth factor: structure/function relationships. Protein Sci. 1994;3(11):1901-13.

13. Kryzhanovskii SA, Vititnova MB. Cardiovascular effects of the nerve growth factor: An analytical review. Part I: NGF-mediated intracellular signaling pathways. Human Physiology. 2011;37(2):217-228. DOI: https://doi.org/10.1134/S0362119711020113

14. Kajitani T, Maruyama T, Asada H, et al. Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. Endocr J. 2013;60(10):1155-64. DOI: https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0027

15. Peng B, Zhan H, Alotaibi F, et al. Nerve Growth Factor Is Associated With Sexual Pain in Women With Endometriosis. Reprod Sci. 2018;25(4):540-549. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719117716778

16. Dewanto A, Dudas J, Glueckert R, et al. Localization of TrkB and p75 receptors in peritoneal and deep infiltrating endometriosis: an immunohistochemical study. Reprod Biol Endocrinol. 2016;14(1):1-13. DOI: https://doi.org/10.1186/s12958-016-0178-5

17. Streiter S, Fisch B, Sabbah B, et al. The importance of neuronal growth factors in the ovary. MHR: Basic science of reproductive medicine. 2016;22(1):3-17. DOI: https://doi.org/10.1093/molehr/gav057

18. Scarpi D, Cirelli D, Matrone C, et al. Low molecular weight, non-peptidic agonists of TrkA receptor with NGF-mimetic activity. Cell Death Dis. 2012;3:1-13. DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2012.80

19. Chen Y, Li D, Zhang Z, et al. Effect of siRNA against β-NGF on nerve fibers of a rat model with endometriosis. Reprod Sci. 2014;21(3):329-39. DOI: https://doi.org/10.1177/1933719113497279

20. Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA, Tishova YuA, et al. [The role of testosterone in the female body. Part 1. General and age-related endocrinology and physiology of testosterone in women]. DOKTOR.RU. 2015;14(115):59-64. Russian.

21. Degtyar VT, Kushlinsky NE. [The specific properties of human androgen receptors]. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2005;3(15):58-67. Russian.

22. Aylamazyan EK. [Obstetrics]. 9th ed., corrected and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. Russian.

23. Castoria G, Auricchio F, Migliaccio A. Extranuclear partners of androgen receptor: at the crossroads of proliferation, migration, and neuritogenesis. FASEB J. 2017;31(4):1289-1300. DOI: https://doi.org/10.1096/fj.201601047R

24. Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, et al. Expression of size-polymorphic androgen receptor (AR) gene in ovarian endometriosis according to the number of cytosine, adenine, and guanine (CAG) repeats in AR alleles. Steroids. 1999;64(8):526-9. DOI: https://doi.org/10.1016/S0039-128X(99)00025-2

25. Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, et al. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. Gynecology Endocrinology. 2017;33(9):712-715. DOI: https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1314458

26. Simitsidellis I, Saunders PTK, Gibson DA. Androgens and endometrium: New insights and new targets. Molecular Cell Endocrinology. 2018;465(15):48-60. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.022

27. Tamaya T, Motoyama T, Ohono Y, et al. Steroid receptor levels and histology of endometriosis and adenomyosis. Fertil Steril. 1979 Apr;31(4):396-400. DOI: https://doi.org/10.1016/S0015-0282 (16) 43935-X

28. Shin JJ, Choi YM, Choi HY, et al. Androgen receptor cytosine, adenine, and guanine trinucleotide repeat polymorphism in Korean patients with endometriosis: A case-control study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017;218:1-4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.005

29. Katiyar A, Sharma S, Singh TP, et al. Identification of Shared Molecular Signatures Indicate the Susceptibility of Endometriosis to Multiple Sclerosis. Front Genet. 2018;9:42. DOI: https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00042

30. Wang X, Haswell JR, Roberts CMW. Molecular Pathways: SWI/SNF (BAF) complexes are frequently mutated in cancer—mechanisms and potential therapeutic insights. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(1): 21-27.

31. Wu JN, Roberts CWM. ARID1A Mutations in Cancer: Another Epigenetic Tumor Suppressor? Cancer discovery. 2013;3(1):35-43. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0361

32. Helming KC, Wang X, Roberts CWM. Vulnerabilities of mutant SWI/SNF complexes in cancer. Cancer cell. 2014;26(3):309-317. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.07.018

33. Wu RC, Wang TL, Shih IM. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. Cancer Biology & Therapy. 2014;15(6):655-664. DOI: https://doi.org/10.4161/cbt.28411

34. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(19):1835-1848. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814

35. Winarto H, Tan MI, Sadikin M, et al. ARID1A Expression is Down-Regulated by Oxidative Stress in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. Translational Oncogenomics. 2017;9:1-7. DOI: 10.1177 / 1177272716689818

36. Borrelli GM, Abrão MS, Taube ET, et al. Loss of BAF250a (ARID1A) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes. MHR: Basic science of reproductive medicine. 2016;22(5):329-337. DOI: https://doi.org/10.1093/molehr/gaw009

37. Mao T-L, Shih I-M. The roles of ARID1A in gynecologic cancer. Journal of Gynecologic Oncology. 2013;24(4):376-381. DOI: https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.4.376

38. Takeda T, Banno K, Okawa R, et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers. Oncology Reports. 2016;35(2):607-613. DOI: https://doi.org/10.3892/or.2015.4421

39. Samartzis EP, Noske A, Dedes KJ et al. ARID1A Mutations and PI3K/AKT Pathway Alterations in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. International Journal of Molecular Sciences. 2013;14(9):18824-18849. DOI: 10.3390/ijms140918824

40. Hol EM, Capetanaki Y. Type III Intermediate Filaments Desmin, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Vimentin, and Peripherin. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(12):1-18.

41. Zhao J, Liem RKH. α-Internexin and Peripherin: Expression, Assembly, Functions, and Roles in Disease. Methods Enzymol. 2016;568:477-507. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.mie.2015.09.012

42. Portier MM, Escurat M, Landon F, et al. Peripherin and neurofilaments: expression and role during neural development. C R Acad Sci III. 1993 Sep;316(9):1124-40.

43. Greaves E, Horne AW, Jerina H, et al. EP2 receptor antagonism reduces peripheral and central hyperalgesia in a preclinical mouse model of endometriosis. Scientific Reports. 2017;7:1-10. DOI: https://doi.org/10.1038/srep44169

44. Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V, et al. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. Fertil Steril. 2007 Dec;88(6):1505-33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.056

45. Sassone J, Taiana M, Lombardi R, et al. ALS mouse model SOD1G93A displays early pathology of sensory small fibers associated to accumulation of a neurotoxic splice variant of peripherin. Human Molecular Genetics. 2016;25(8):1588-1599. DOI: https://doi.org/10.1093/hmg/ddw035

Информация об авторах

Александр Евгеньевич Андреев, бакалавр технических наук, магистр 2 курса, направление «Медицинская физика», ИБСИТ, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский

политехнический университет Петра Великого», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», E-mail: alexander_597@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3343-2937.

Татьяна Сергеевна Клейменова, младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», E-mail: kleimenovats@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0767-5564, ResearcherID: P-7344-2016.

Анна Олеговна Дробинцева, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», E-mail: anna.drobintseva@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6833-6243, ResearcherID: K-1210-2013.

Виктория Олеговна Полякова, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН, заведующая лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», E-mail: vopol@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8682-9909, ResearcherID: O-1461-2016.

Игорь Моисеевич Кветной, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела патоморфологии, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7302-5581, ResearcherID: H-4882-2016.

Information about the authors

Alexander E. Andreev, Bachelor of Technical Sciences, 2nd-year Master's Degree Student, field of study «Medical Physics», IBSIT, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg State Pediatric Medical University, E-mail: alexander_597@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3343-2937.

Tatyana S. Kleimenova, Junior Researcher, Laboratory of Cell Biology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott, St. Petersburg State Pediatric Medical University, E-mail: kleimenovats@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0767-5564, ResearcherID: P-7344-2016.

Anna O. Drobintseva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Cell Biology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott, St. Petersburg State Pediatric Medical University, E-mail: anna.drobintseva@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6833-6243, ResearcherID: K-1210-2013.

Victoriya O. Polyakova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Cell Biology of the Department of Pathomorphology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott, St. Petersburg State University, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, E-mail: vopol@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8682-9909, ResearcherID: O-1461-2016.

Igor M. Kvetnoy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist, Head of the Department of Pathomorphology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott, St. Petersburg State University, E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7302-5581, Researcher ID: H-4882-2016.

Статья поступила в редакцию 3 сентября 2018 г.
Receipt date 2018 September 3.

Статья принята к публикации 15 декабря 2018 г.
Accepted for publication 2018 December15.