



Нарушение процесса апоптоза клеток эндометрия на фоне гормонального дисбаланса как ключевой фактор в развитии эндометриоза

© Р.В. Украинец¹, Ю.С. Корнева^{1,2*}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия

Обзор освещает влияние некоторых гормонов и их дисбаланса на апоптоз клеток эндометрия, оказавшихся в брюшной полости при ретроградном забросе; рассмотрены влияния эстрогенов, прогестерона, антимюллерова гормона и гонадотропин-рилизинг-гормона на внутренний и внешний пути апоптоза различных клеточных популяций в эндометриозных очагах. Показано блокирующее воздействие ядерных рецепторов эстрогенов типа β (ER- β) на семейство рецепторов TNF, запускающих апоптоз по внешнему пути, однако эффекты эстрогенов не играют ключевой роли в патогенезе эндометриоза. Описана роль прогестерона и изменения рецепторного статуса в сторону превалирования PR-A со снижением реакции эндометриальной ткани на прогестерон и торможением апоптоза. Рассматривается роль антимюллерова гормона и гонадотропин-рилизинг-гормона II (GnRH II) как активаторов апоптоза в нормальной ткани эндометрия и при эндометриозе. Изучение эндокринных влияний на апоптоз клеток паренхимы и стромы эндометриозных очагов может сформировать теоретическую основу поиска новых терапевтических мишеней при данной гормонзависимой патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, апоптоз, эстрогены, прогестерон, антимюллеров гормон, гонадотропин-рилизинг-гормон II.

Endometrial cell apoptosis impairment associated with hormonal imbalance as a key factor in the development of endometriosis

© Roman V. Ukrainets¹, Yulia S. Korneva^{1,2*}

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

The review describes the effect of certain hormones and their imbalance on apoptosis of retrogradely refluxed endometrial cells in the abdominal cavity and the effects of estrogen, progesterone, anti-Müllerian hormone, and gonadotropin-releasing hormone on the internal and external apoptotic pathways of various cell populations in endometriotic foci. The nuclear estrogen receptor β (ER- β) is shown to inhibit TNF receptors that trigger the external apoptotic pathway, but the effects of estrogens do not play a key role in the pathogenesis of endometriosis. The role of progesterone and changes in the receptor status towards prevalence of PR-A with a decreased response of endometrial tissue to progesterone and inhibition of apoptosis are described. We discuss the role of the anti-Müllerian hormone and gonadotropin-releasing hormone II (GnRH II) as activators of apoptosis in normal endometrial tissue and in endometriosis. Investigation of endocrine effects on apoptosis of parenchymal and stromal cells of endometriotic foci may provide a theoretical basis for searching for new therapeutic targets in this hormone-dependent pathology.

Keywords: endometriosis, apoptosis, estrogens, progesterone, anti-Müllerian hormone, gonadotropin-releasing hormone II.

Апоптоз (запрограммированная гибель клеток) необходим для поддержания тканевого гомеостаза. В настоящее время данный процесс детально изучен и характеризуется различными вариантами достижения его конечной цели — гибели выбракованных по тем или иным причинам клеток. Особое внимание уделяют такому явлению, как аноиксис («беспризорность»). Этот термин означает обязательный апоптоз клеток, отделившихся от основного тканевого субстрата [1]. Исследование аноиксиса может пролить свет на этиологию и патогенез такого заболевания, как эндометриоз, при котором клетки эндометрия остаются функционально активными вне полости матки, что связано с наличием у них ряда особенностей [2]. На сегодняшний день имеется большое

количество гипотез возникновения данного заболевания [3], а также написано немало работ, посвященных его прогрессированию (в том числе злокачественной трансформации) и поиску наиболее результативных методов диагностики и лечения. Однако сформулировать единую модель патогенеза данной патологии до сих пор не представляется возможным в связи с многообразием ее проявлений и множеством клинических форм. В норме клетки эндометрия, отторгнутые в фазу десквамации, не способны выживать за пределами полости матки из-за апоптоза, но при его блокировании могут дать начало эндометриозу [4]. Если исходить из того, что эктопические очаги эндометриальной ткани образуются вследствие заброса эндометриальных клеток в брюшную полость

через фаллопиевы трубы [5], то возникает закономерный вопрос: в какой момент эти клетки приобретают изменения, необходимые для автономного существования? Причины нарушения апоптоза в клетках эндометрия могут формироваться еще в полости матки с последующим усугублением в эутопическом или эктопическом эндометриоидном очаге [6]. Так, показано, что клетки эндометрия, полученные при пайпель-биопсии у женщин с эндометриозом, обладают более высоким потенциалом выживания и способностью к имплантации, чем клетки женщин без эндометриоза [7]. С другой стороны, клетки эндометрия могут приобретать характеристики, необходимые для формирования эндометриоидного очага, под действием ряда факторов уже после отделения от основного тканевого субстрата и заноса в брюшную полость [6]. При достаточной проходимости маточных труб ретроградный заброс фрагментов эндометрия в фазу десквамации возможен у большого числа женщин, однако только некоторые из них страдают эндометриозом. В возникновении и прогрессировании эктопических эндометриоидных очагов могут играть роль различные клеточные популяции и растворимые факторы, присутствующие в перитонеальной жидкости. В патогенезе эндометриоза могут принимать участие такие факторы, как генетические мутации, стероидные гормоны, иммунологические и воспалительные реакции, а также изменения состояния рецепторов, способствующие нарушению процессов апоптоза, пролиферации, межклеточной адгезии, инвазии и ангиогенеза [6]. В норме функционирование эндометрия является тканью, которая полностью зависит от спектра эндокринных воздействий. Данный обзор освещает роль различных гормонов в нарушении апоптоза клеток эндометриоидных очагов.

Роль эстрогенов в регуляции апоптоза клеток эндометриоидных очагов

Эндометриоз рассматривается как эстрогензависимая патология. Ядерные эстрогенные рецепторы типа β (ER- β) в клетках эктопического эндометрия более активны, чем в нормальной эндометриальной ткани. Повышенная активность ER- β приводит к подавлению апоптоза, индуцируемого семейством рецепторов TNF (TNF-R), которое включает TNF-R1, Fas, Trail-R1, Trail-R2, DR3 и DR6 [8, 9]. Активация ER- β тормозит внешний путь апоптоза, что повышает выживаемость клеток эндометриоидного очага. Установлена связь между увеличением количества ER- β и появлением таких клеточных свойств, которые необходимы для формирования эктопического очага, — повышение адгезивности и способности к инвазивному росту [8]. С древних времен в традиционной китайской медицине для лечения гинекологических заболеваний применялись капсулы Guizhi fuling. Недавно показано, что Guizhi fuling ингибируют мРНК гена, кодирующего белок Survivin,

что способствует индуцированию апоптоза [10]. Это средство ингибирует также Bcl-2 и активирует синтез Вах, запуская внутренний (митохондриальный) путь апоптоза [11]. В литературе [12], посвященной каспазозависимому пути запуска апоптоза, практически отсутствуют упоминания об изменениях внутриклеточных структур, препятствующих реализации программы гибели клеток отторгнутого эндометрия. Однако G-протеин, действующий на мембранные эстрогеновые рецепторы, запускает гибель в клетках эктопического эндометриоидного очага, индуцируя каспаза-3-зависимый апоптоз [13]. Таким образом, гормональные воздействия способны блокировать не только внешний, но и внутренний путь апоптоза. Одним из ключевых моментов активации последнего пути является повышение проницаемости митохондриальной мембраны с последующим выходом цитохрома C [14], что регулируется белками семейства Bcl-2 — Вах и Bak [15]. Эстрадиол способствует повышению выживаемости клеток эндометрия, опосредованно влияя на сигнальные пути каспаз и белков семейства Bcl-2 и оказывая провоспалительное и антиапоптотическое действие. У женщин с эндометриозом все эти эффекты более выражены, даже при воздействии физиологических концентраций эстрадиола [16]. Показано, что при тазовой локализации эндометриоза усиливается экспрессия белков семейства Bcl-2, которые препятствуют повышению проницаемости митохондриальных мембран, ингибируя апоптоз, и снижается экспрессия белков Вах и Bak, являющихся антагонистами Bcl-2 и повышающих проницаемость мембран митохондрий [4, 17]. Такое изменение экспрессии указанных белков выявлено не только в эпителиальных, но и в стромальных клетках эндометриоидных очагов [18], что нашло применение в гормональной терапии данной патологии [19]. Недавно был открыт новый механизм эстрогензависимого апоптоза стромальных клеток эндометрия, связанный с секрецией тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), что может играть роль в развитии эндометриоза [20]. Хотя эстрогены, несомненно, способствуют имплантации эндометрия в эктопических очагах, но эти гормоны даже в высоких концентрациях не активируют рост таких очагов [21], что говорит о роли других механизмов в патогенезе эндометриоза. Например, моделирование эндометриоза совместным введением прогениторных эндотелиальных клеток и эстрогенов способствовало инкорпорации предшественников эндотелиоцитов в очаги эндометриоза, улучшая их васкуляризацию [22].

Влияние прогестерона на апоптоз клеток в очагах эндометриоза

Прогестерон осуществляет свои биологические эффекты через 2 изоформы рецепторов — PR-A и PR-B. Преобладание PR-B способствует передаче сигналов прогестерона, тогда как превалирование PR-A

снижает ответную реакцию тканей на прогестерон, и именно эти рецепторы преобладают в клетках очагов эндометриоза любой локализации [23]. На фоне лечения эндометриоза прогестинами отмечено подавление клеточной пролиферации, экспрессии ароматазы и ангиогенеза, а также усиление апоптоза клеток эндометриоидных очагов [24, 25]. Исследователи отмечают эффективность прогестерона в отношении индукции апоптоза в эндометрии и очагах эндометриоза; гормон действует через ингибирование Bcl-2 и ядерного фактора κ B [16]. Помимо индукции апоптоза, под действием прогестерона снижается экспрессия матриксных металлопротеиназ-2 и -3, подавляется транскрипция bFGF, VEGFA и CYR61; параллельно отмечено снижение плотности микрососудов [26]. Эстрадиол-17 β и прогестерон снижают активность микроРНК miR-183, функция которой заключается в регуляции инвазивного потенциала стромальных клеток эндометриоидных очагов [27]. При повышении экспрессии другой микроРНК — miR-503 — возрастает интенсивность клеточной пролиферации, повышается устойчивость к апоптозу и запускается ангиогенез, что является основными этапами становления эндометриоза [28]. Повышенная экспрессия микроРНК miR-191, способной ингибировать апоптоз, индуцированный TNF- α , отмечается как при эндометриозе, так и при эндометриоидном раке яичников [29]. Риск озлокачествления эндометриоидных очагов давно отмечен исследователями [38, 39]. Причиной малигнизации в данном случае может стать влияние цитокинов совместно с другими биологически активными веществами, выделяющимися при воспалении (преимущественно продуцируемыми макрофагами в брюшной полости). Повышение экспрессии микроРНК miR-191 [29] совместно с воздействием эстрогенов также играет определенную роль в данном процессе [30–32].

Проапоптотическое влияние антимюллерова гормона и гонадотропин-рилизинг-гормона II на клетки эндометриоидных очагов

Клетки нормального эндометрия и эндометриоидных очагов экспрессируют рецепторы к антимюллерову гормону. Его паракринное влияние на ткань нормального эндометрия регулирует жизнеспособность преимущественно эпителиальных клеток за счет воздействия на апоптоз [33]. Основным механизмом апоптоза при воздействии антимюллерова гормона — активация каспазы-9 [34], которая является связующим звеном между внешним и внутренним путями запрограммированной клеточной гибели [12].

Гонадотропин-рилизинг-гормон II (GnRH II) и его агонисты индуцируют апоптоз за счет подавления антиапоптотического фактора GRP78 [35] и снижения экспрессии Bcl-2, повышая экспрессию Bax и Fas-лиганда [36]. Также GnRH II подавляет пролиферативную активность клеток в эндометриоидных очагах [37]. GnRH II обладает дозозависимым эффектом в отношении индукции апоптоза клеток стромы в нормальном эндометрии и очагах эндометриоза, особенно эктопических [38]. Аналогичным образом GnRH II ингибирует пролиферацию клеток стромы в очагах эндометриоза, снижая концентрацию VEGF [39, 40]. Эти эффекты более выражены при эктопической, чем при эутопической форме эндометриоза [40]. Следует помнить, что небольшая часть гонадотропинов попадает в общий кровоток и может влиять на процессы пролиферации и апоптоза в ткани нормального эндометрия. Во время фазы десквамации и потери связи между отторгнутыми фрагментами эндометрия и микроциркуляторным руслом влияние GnRH II может выпадать, что активизирует пролиферацию и ингибирует апоптоз клеток.

Заключение

Большое количество исследований в настоящее время посвящено роли апоптоза эндометриальных клеток в возникновении и прогрессировании эндометриоза. Нарушение регуляции запрограммированной клеточной гибели при данной патологии происходит на разных уровнях, вовлекая различные механизмы, что не позволяет однозначно определить триггер процесса. Однако влияние гормонов и их дисбаланса на развитие эндометриоза не вызывает сомнений. Современные подходы к терапии эндометриоза в определенной степени схожи с таковыми при онкопатологии и направлены на индукцию апоптоза, повышение чувствительности клеток к апоптотическим стимулам.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Участие авторов: обработка материала, написание текста — Украинец Р.В.; сбор материала, написание текста — Корнева Ю.С. Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

АНТЕПАТЯ | REFERENCES

- Taddei ML, Giannoni E, Fiaschi T, Chiarugi P. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases. *J Pathol*. 2012;226(2):380-393. doi: <https://doi.org/10.1002/path.3000>
- Taniguchi F, Kaponis A, Izawa M, et al. Apoptosis and endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:648-662. doi: <https://doi.org/10.2741/e277>
- Lagana AS, Vitale SG, Salmeri FM, et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: a novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses*. 2017;103:10-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.032>
- 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):206-218. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719110392059>
- Zubrzycka A, Zubrzycki M, Janecka A, Zubrzycka M. New horizons in the etiopathogenesis and non-invasive diagnosis of endometriosis. *Curr Mol Med*. 2015;15(8):697-713. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524015666150921105218>
- Baranov VS, Ivaschenko TE, Liehr T, Yarmolinskaya MI. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;185:59-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.036>
- Roshangar L, Abdollahifard S, Majdi A, et al. Study of ultrastructure and apoptosis in the endometrium of women with or without endometriosis. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(5):399-404.
- Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen receptor beta modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell*. 2015;163(4):960-974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
- Bodmer JL, Schneider P, Tschoep J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends Biochem Sci*. 2002;27(1):19-26. doi: [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(01\)01995-8](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(01)01995-8)
- Uegaki T, Taniguchi F, Nakamura K, et al. Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis. *Hum Reprod*. 2015;30(1):149-158. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu288>
- Hu C, Wang Z, Pang Z, et al. Guizhi fuling capsule, an ancient Chinese formula, attenuates endometriosis in rats VIA induction of apoptosis. *Climacteric*. 2014;17(4):410-416. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.876618>
- Fischer U, Janicke RU, Schulze-Osthoff K. Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death Differ*. 2003;10(1):76-100. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401160>
- Mori T, Ito F, Matsushima H, et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 agonist G-1 induces cell cycle arrest in the mitotic phase, leading to apoptosis in endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1228-1235 E1221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.026>
- Green Dr. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell*. 2000;102(1):1-4. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)00003-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)00003-9)
- Liu X, Dai S, Zhu Y, et al. The structure of a Bcl-XL/Bim fragment complex: implications for Bim function. *Immunity*. 2003;19(3):341-352. doi: [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(03\)00234-6](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(03)00234-6)
- Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):406-418. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt010>
- Abdalla Ribeiro HS, Galvao MA, Aoki T, et al. Anti-apoptotic activity in deep pelvic endometriosis. *Histol Histopathol*. 2014;29(9):1129-1133. doi: <https://doi.org/10.14670/hh-29.1129>
- Korkmaz D, Bastu E, Dural O, et al. Apoptosis through regulation of Bcl-2, Bax and Mcl-1 expressions in endometriotic cyst lesions and the endometrium of women with moderate to severe endometriosis. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(7):725-728. doi: <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.824416>
- Taguchi A, Koga K, Kawana K, et al. Resveratrol enhances apoptosis in endometriotic stromal cells. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(4):486-492. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12489>
- Yang HL, Chang KK, Mei J, et al. Estrogen restricts the apoptosis of endometrial stromal cells by promoting TSLP secretion. *Mol Med Rep*. 2018;18(5):4410-4416. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9428>
- Galvankar M, Singh N, Modi D. Estrogen is essential but not sufficient to induce endometriosis. *J Biosci*. 2017;42(2):251-263. doi: <https://doi.org/10.1007/s12038-017-9687-4>
- Rudзитis-Auth J, Nenicu A, Nickels RM, et al. Estrogen stimulates homing of endothelial progenitor cells to endometriotic lesions. *Am J Pathol*. 2016;186(8):2129-2142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.04.004>
- Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, et al. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants. *Reprod Sci*. 2015;22(9):1153-1161. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719115585145>
- Miyashita M, Koga K, Takamura M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):644-648. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.911279>
- Yamanaka A, Kimura F, Kishi Y, et al. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:170-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.031>
- Monckedieck V, Sannecke C, Husen B, et al. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):633-643. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gap063>
- Shi Xy, Gu L, Chen J, et al. Downregulation of Mir-183 inhibits apoptosis and enhances the invasive potential of endometrial stromal cells in endometriosis. *Int J Mol Med*. 2014;33(1):59-67. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1536>
- Hirakawa T, Nasu K, Abe W, et al. Mir-503, a microRNA epigenetically repressed in endometriosis, induces apoptosis and cell-cycle arrest and inhibits cell proliferation, angiogenesis, and contractility of human ovarian endometriotic stromal cells. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2587-2597. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew217>
- Tian X, Xu L, Wang P. Mir-191 Inhibits TNF-alpha induced apoptosis of ovarian endometriosis and endometrioid carcinoma cells by targeting Dapk1. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):4933-4942.
- Pollacco J, Sacco K, Portelli M, et al. Molecular links between endometriosis and cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):577-581. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650761>
- Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Rep*. 2016;21(3):119-126. doi: <https://doi.org/10.1179/1351000215y.0000000038>
- Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):20-31. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.12255>

33. Signorile PG, Petraglia F, Baldi A. Anti-Mullerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33:46. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-46>
34. Borahay MA, Lu F, Ozpolat B, et al. Mullerian inhibiting substance suppresses proliferation and induces apoptosis and autophagy in endometriosis cells in vitro. *Isrn Obstet Gynecol*. 2013;2013:361489. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/361489>
35. Weng H, Liu F, Hu S, et al. GNRH agonists induce endometrial epithelial cell apoptosis via Grp78 down-regulation. *J Transl Med*. 2014;12:306. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0306-y>
36. Bilotas M, Baranao Ri, Buquet R, et al. Effect of GNRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *Hum Reprod*. 2007;22(3):644-653. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/del423>
37. Mizutani T, Sugihara A, Nakamuro K, et al. The gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate induces apoptosis and suppresses cell proliferative activity in rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):750-751. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70523-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70523-5)
38. Huang F, Zou Y, Wang H, et al. In vitro apoptosis effects of GNRHII on endometrial stromal cells from patients with endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(8):1603-1609.
39. Xiao-Xia W, Jia-Li K, Xue-Fei S, et al. Effect of GNRHA on apoptosis and release of vegf in endometrial cell cultures from patients with adenomyosis. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2012;28(1):72-73.
40. Huang F, Wang H, Zou Y, et al. Effect of GNRG-II on the ESC proliferation, apoptosis and VEGF secretion in patients with endometriosis in vitro. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(11):2487-2496.

Рукопись получена: 01.11.18

Одобрена к публикации: 24.11.18

Опубликована online: 05.12.18

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Корнева Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Korneva, MD, PhD]; адрес: Россия, Смоленск 214019, ул. Крупской, 28 [address: 28 Krupskoy street, Smolensk 214019, Russia]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>; eLibrary SPIN: 5169-7740; e-mail: ksu1546@yandex.ru
Украинец Роман Вадимович [Roman V. Ukrainets]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>; eLibrary SPIN: 1272-2446; e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Нарушение процесса апоптоза клеток эндометрия на фоне гормонального дисбаланса как ключевой фактор в развитии эндометриоза. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №2. — С. 140-144. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9983>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ukrainets RV, Korneva YuS. Endometrial cell apoptosis impairment associated with hormonal imbalance as a key factor in the development of endometriosis. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):140-144. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9983>

Читайте в следующем номере:

- Особенности физического развития детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий
- Применение конфокальной микроскопии в фундаментальных исследованиях и клинической практике эндокринолога: современные возможности
- О трех способах подготовки клинических рекомендаций. Инструменты ADAPTE и AGREEGRS