

# ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ТКАНЯХ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЭНДОМЕТРИОДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Л. С. Булатова<sup>1</sup>✉, А. А. Соломатина<sup>1</sup>, Е. Н. Карева<sup>2</sup>, Н. А. Коцюбинская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра акушерства и гинекологии, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,

<sup>2</sup> Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии, медико-биологический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Для разработки индивидуального плана послеоперационного ведения пациенток необходим поиск молекулярно-фармакологического маркера принадлежности пациенток к группе риска рецидивирования эндометриоза яичников. Целью исследования было провести сравнительный анализ экспрессии генов рецепторов эстрадиола (mER, ER<sub>α</sub>, ER<sub>β</sub>) и прогестерона (PGRmC<sub>1</sub>, mPR, PR-A, PR-B) в ткани первичного эндометриодного образования яичников и при рецидиве заболевания. В исследование вошли 94 пациентки репродуктивного возраста с эндометриодными образованиями яичников: 82 пациентки с первичным эндометриозом и 12 с рецидивом заболевания. Для определения экспрессии генов стероидных рецепторов использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). При рецидиве заболевания в эндометриодной ткани яичника выявлен сдвиг спектра эстрогеновых рецепторов, а уровень рецепторов прогестерона оставался неизменным. Уровень экспрессии mER в ткани первичного эндометриоза составил  $15,09 \pm 1,18$ . Обнаружено увеличение экспрессии mER в 3 раза (с  $15,09 \pm 1,18$  в первичной эндометриодной ткани до  $44,45 \pm 9,1$  в ткани с рецидивом эндометриоза), ER<sub>β</sub> в 5 раз (с  $11,71 \pm 0,22$  до  $10,02 \pm 3,81$ ), а также снижение экспрессии рецептора ER<sub>α</sub> в 7 раз (с  $10,47 \pm 1,05$  до  $1,68 \pm 0,55$ ) по сравнению с эндометриодной тканью яичника при первичном заболевании ( $p < 0,05$ ). Транскрипция рецепторов эндометриодной ткани яичника зависит от стадии заболевания: при рецидивировании наблюдается изменение спектра рецепторов эстрадиола на фоне интактного рецепторного аппарата для прогестерона. Клиническое значение имеет сохранность чувствительности ткани к гестагенам как основа успешной противорецидивной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** эндометриоз яичников, ПЦР, рецепторы эстрадиола, рецепторы прогестерона

✉ Для корреспонденции: Булатова Лолита Сайдалиевна  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; lolita.bulatova.87@mail.ru

Статья получена: 30.10.2017 Статья принята к печати: 13.04.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.014

## EXPRESSION OF STEROID HORMONE RECEPTORS IN THE TISSUE OF ENDOMETRIOMAS IN FIRST-TIME AND RELAPSING PATIENTS

Bulatova LS<sup>1</sup>✉, Solomatina AA<sup>1</sup>, Kareva EN<sup>2</sup>, Kotsyubinskaya NA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Biomedical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

A molecular marker for the risk of endometriosis recurrence can help to customize a post-operative treatment plan for an individual patient. The aim of this study was to compare the expression of genes coding for estradiol (mER, ER<sub>α</sub>, ER<sub>β</sub>) and progesterone (PGRmC<sub>1</sub>, mPR, PR-A, PR-B) receptors in first-time and relapsing patients with ovarian endometriosis. Our study included 94 women of reproductive age with ovarian endometriosis: 82 first-time and 12 relapsing patients. The expression of genes coding for steroid receptors was measured using reverse transcription polymerase chain reaction. Recurrent conditions were characterized by a change in the expression of estrogen receptors and unchanged expression of progesterone receptors. Expression of mER in the tissue of patients with first-time endometriosis was  $15.09 \pm 1.18$ . Patients undergoing recurrence demonstrated a 3-fold increase in mER expression (from  $15.09 \pm 1.18$  to  $44.45 \pm 9.1$ ). Also, in such patients ER<sub>β</sub> expression was 5 times higher increasing from  $11.71 \pm 0.22$ , which is an average value for first-time patients, to  $10.02 \pm 3.81$ , while ER<sub>α</sub> expression surged 7-fold from  $10.47 \pm 1.05$  to  $1.68 \pm 0.55$  ( $p < 0.05$ ). Transcription of the studied receptors in the pathological tissue depended on the stage of the disease: in relapsing patients expression of estradiol receptors underwent some changes, while expression profile of progesterone receptors remained unchanged. Sensitivity of endometrial tissue to gestagens is clinically important and serves as a basis for a successful hormone-based relapse prevention.

**Keywords:** ovarian endometriosis, PCR, estradiol receptors, progesterone receptors

✉ Correspondence should be addressed: Lolita Bulatova  
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; lolita.bulatova.87@mail.ru

Received: 30.10.2017 Accepted: 13.04.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.014

Эндометриоз — рецидивирующее доброкачественное гормонозависимое заболевание [1, 2]. Проблема эндометриоза приобретает все большее медико-социальное значение, что нередко связано с рецидивирующим течением заболевания и неблагоприятными последствиями для здоровья в целом, оказывающими негативное влияние на качество жизни и трудоспособность женщины. Частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 6,4% — через 2 года, 10% — через 3 года, 19,9% — через 5 лет и 30,9% спустя 6 лет [3]. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе нет единого мнения о происхождении рецидивов заболевания, что вызывает трудности в выявлении биохимических маркеров эффективности лечения первичного и рецидивирующего эндометриоза яичников [4].

В литературе дискутируется вопрос, является рецидив эндометриоза яичников результатом неполного удаления эндометриоидной ткани при оперативном вмешательстве или это самостоятельно возникшее заболевание. Противорецидивное гормональное лечение может отразиться на рецепторном статусе эндометриоидной ткани, что способно повлиять на чувствительность очагов к дальнейшей гормональной терапии. Следовательно, транскрипция рецепторов стероидных гормонов в эндометриоидной ткани яичника может отличаться при первичном заболевании и его рецидиве. Целью работы было проведение сравнительного анализа экспрессии генов мембранных и ядерных рецепторов эстрадиола ( $mER$ ,  $ER_{\alpha}$ ,  $ER_{\beta}$ ) и прогестерона ( $PGRMC1$ ,  $mPR$ ,  $PR-A$ ,  $PR-B$ ) в ткани рецидивов по сравнению первичными эндометриоидными образованиями яичников. Сопоставление рецепторного профиля эндометриоидной ткани при первичном заболевании и рецидиве эндометриоза яичников позволит нам выявить целесообразность дальнейшего назначения гестагенов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 94 пациентки репродуктивного возраста: 82 с первичным эндометриозом яичников и 12 с рецидивирующими эндометриоидными образованиями. Перед включением в исследование у всех получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения для пациенток с первичным эндометриозом: репродуктивный возраст, эхографические признаки эндометриоидных образований яичников, лапароскопически и морфологически подтвержденный эндометриоз яичников.

Критерии включения для пациенток с рецидивом заболевания: репродуктивный возраст, наличие уже имевшихся хирургических вмешательств по поводу эндометриоза, эхографические признаки эндометриоидных образований яичников; лапароскопически и морфологически подтвержденный эндометриоз яичников.

Критерии исключения из исследования: пациентки с сопутствующей экстрагенитальной и генитальной патологией (миома матки, аденомиоз, опухоли яичников), пациентки после проведения гормональной терапии.

Все исследования выполняли в пролиферативную фазу менструального цикла.

С учетом верифицированного морфологического диагноза все наблюдаемые были разделены на две группы: I группу составили 82 пациентки с эндометриоидными образованиями яичников, II группу — 12 пациенток с рецидиви-

рующим эндометриозом. Возраст обследованных варьировал от 18 до 44 лет и составил в среднем  $31,4 \pm 5,2$  года. Средний возраст наблюдаемых в I группе составил  $34,2 \pm 5,3$  года с индивидуальными колебаниями от 22 до 41 года, во II группе —  $33,4 \pm 6,9$  года, что свидетельствует о сопоставимости обследованных групп по возрасту. Длительность заболевания варьировала у больных I группы от 1,5 до 5 лет, у наблюдаемых II группы — от 2 месяцев до 1,5 лет. Наиболее часто пациентки с эндометриозом яичников предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота — в 35 (53,0%) случаях и в 6 (67,4%) случаях соответственно по группам.

Частота нарушений менструального цикла была достоверно ниже у пациенток в I группе в сравнении со II группой: 25,6% и 14,7% соответственно. В анамнезе у 35 (52,4%) обследованных из I группы и 4 (45,5%) обследованных из II группы отмечены беременности. Бесплодие выявлено у 8 (65,7%) пациенток с рецидивом заболевания и у 32 (25,9%) пациенток с первичным заболеванием. Доля пациенток с соматической патологией у обследованных больных обеих групп была практически одинаковой и составила 35,5 и 34,9% соответственно по группам.

Кроме общеклинического и гинекологического обследования нами выполнено ультразвуковое сканирование в режиме 2D с доплерометрией на аппарате VOLUSON-730 Expert (GEKretz, Zipf, Австрия) по стандартной методике с трансвагинальным датчиком (3,3–10,0 МГц). Всем обследованным проводили хирургическое вмешательство с использованием лапароскопического доступа с применением специального оборудования (Karl Storz, Германия). Выполняли гистологическое исследование эндометриоидной ткани, а также проводили исследование рецепторов стероидных гормонов.

В эндометриоидной ткани проводили исследование экспрессии генов: мембранного ( $mER$ ) и ядерных ( $ER_{\alpha}$  и  $ER_{\beta}$ ) рецепторов эстрадиола, мембранных ( $mPR$  и  $PGRMC-1$ ) и ядерных ( $PR-A$  и  $PR-B$ ) рецепторов прогестерона. Из биоптата ткани выделяли мРНК с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» («AmpliSens», Россия) согласно инструкции производителя. Получение кДНК на матрице мРНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции с использованием комплекта реагентов «РЕВЕРТА-L» («AmpliSens», Россия). Для ПЦР в реальном времени использовали набор готовых реактивов «Реакционная смесь 2,5× для проведения ОТ-ПЦР в присутствии SYBR Green I» на приборе iCycler iQ5 real-time PCR (BioRad, Германия). В качестве контрольного гена использовали гены GAPDH (глицеральдегидфосфатдегидрогеназы) (табл.).

Для определения уровней экспрессии генов использовали формулы  $0,5^{-\Delta Ct}$  (для выявления достоверных различий между группами данных) и  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  (для выяснения кратности различий), где  $\Delta Ct = Ct$  (искомого гена) —  $Ct$  (GAPDH) и  $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$  (при первой патологии) —  $\Delta Ct$  (при второй патологии).

Все первичные экспериментальные данные обрабатывали с использованием программы GraphPadPrism 5.0. Анализ соответствия признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение независимых переменных в двух выборках осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна–Уитни. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки ( $p$ ) не более 5%, т. е.  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эстрадиол и прогестерон являются главными регуляторами пролиферации репродуктивного тракта женщины, в первую очередь эндометрия и родственных ему тканей. Каждый стероидный гормон регулирует экспрессию сотен генов в течение разных фаз менструального цикла [5]. Результаты сравнения относительного количества мРНК рецепторов эстрадиола (mER, ER $_{\alpha}$ , ER $_{\beta}$ ) и прогестерона (PGRmC1, mPR, PR-A, PR-B) в эндометриальной ткани яичника у пациенток с рецидивом и первичным заболеванием представлены на рис. 1.

Сравнительный анализ экспрессии генов рецепторов половых стероидов в ткани первичного эндометриоза яичников и ткани рецидива позволил выявить различие в экспрессии генов эстрадиола: увеличение экспрессии mER в 3 раза ( $p = 0,0016$ ), ER $_{\beta}$  в 5 раз ( $p = 0,0024$ ), а снижение экспрессии рецептора ER $_{\alpha}$  в 7 раз ( $p = 0,0001$ ) в эндометриальной ткани при рецидиве по сравнению с первичным заболеванием.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Действие эстрогена или прогестерона опосредуется в первую очередь их ядерными рецепторами (ER и PR). Эстрадиол и прогестерон взаимодействуют с соответствующими рецепторами и активируют их в качестве факторов транскрипции. В отличие от ER и PR, мембранные рецепторы стероидов изучены недостаточно, однако известно, что они выполняют вспомогательную модулирующую роль по отношению к ядерным рецепторам [6].

Эстрадиол является ключевым гормоном роста и выживания эндометриальной ткани, а также воспаления и боли, связанных с ней. Эстрадиол, достигая ткани эндометриоза с кровью или продуцируясь локально, действует как стероидный гормон, регулирующий рост эндометриальной ткани. Подтипы рецептора ER (ER $_{\alpha}$  и ER $_{\beta}$ ) представляют собой белки с высоким сродством к эстрадиолу и кодируются отдельными генами. Хотя ER $_{\alpha}$  и ER $_{\beta}$  оба присутствуют в эндометрии, ER $_{\alpha}$ , по-видимому, служит основным медиатором эстрогенного действия в этой ткани [7]. Увеличение количества ER $_{\alpha}$  связано с активацией пролиферации ткани-мишени, в то время, как ER $_{\beta}$  ограничивает транскрипционную активность ER $_{\alpha}$ , т. е. оказывает антипролиферативный эффект [8, 9].

Эндометриальная ткань отличается уникальным профилем рецепторов стероидных гормонов по сравнению с эутопическим эндометрием. В литературных источниках имеются немногочисленные сообщения о значительно более высоких уровнях ER $_{\beta}$  и более низких уровнях ER $_{\alpha}$ , тогда как уровни обеих изоформ PR, особенно PR-B, значительно ниже в ткани эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием [10, 11]. Для количественного определения уровней мРНК ядерных рецепторов в первичных эндометриальных и эндометриальных стромальных клетках мы использовали ОТ-ПЦР. Уровни мРНК рецептора ER $_{\alpha}$  были значительно ниже (в 7 раз) в клетках стромы эндометриоза по сравнению со стромальными клетками эндометрия. Уровень мРНК рецептора ER $_{\beta}$  разительно выше (в ~34 раза) в эндометриальных стромальных клетках, в то же время отмечалось значительное снижение уровня мРНК рецептора ER $_{\beta}$  или его отсутствие в эндометриальных стромальных клетках. Содержание общего мРНК рецепторов PR и PR-B в эндометриальных стромальных клетках значительно ниже, чем в стромальных

клетках эндометрия [12]. В настоящее время имеются сообщения о повышении уровня PR-A при эндометриозе независимо от менструальной фазы [13]. Известно, что активация ER $_{\beta}$  приводит к транскрипции нескольких генов в стромальных клетках очагов эндометриоза, например SGK1-киназы, которая поддерживает выживаемость таких стромальных клеток очагов эндометриоза путем ингибирования проапоптотических факторов и способствует выживанию клеток путем фосфорилирования и инактивации белка FOXO3a [14].

В результате исследования, проведенного нами ранее, обнаружена повышенная экспрессия ядерного рецептора ER $_{\beta}$  в патологической ткани по сравнению с неизменной тканью яичника, что согласуется с литературными данными [14]. В эндометриальной ткани повышение уровня ER $_{\beta}$  подавляет экспрессию ER $_{\alpha}$ , а увеличение отношения ER $_{\beta}$  к ER $_{\alpha}$  в эндометриальных стромальных клетках пропорционально связано с подавлением экспрессии рецепторов прогестерона и повышением уровня мРНК циклооксигеназы-2.

В нашем исследовании при определении стероидных рецепторов мы не делили эндометриальную ткань у пациенток с рецидивом на гистологические варианты. Подобные процессы могут приводить к развитию резистентности ткани к гестагенам и локальному воспалению [15]. В нашем исследовании на фоне сдвига эстроген-рецепторного профиля не выявлено изменения экспрессии генов рецепторов прогестерона (ни ядерных, ни мембранных).

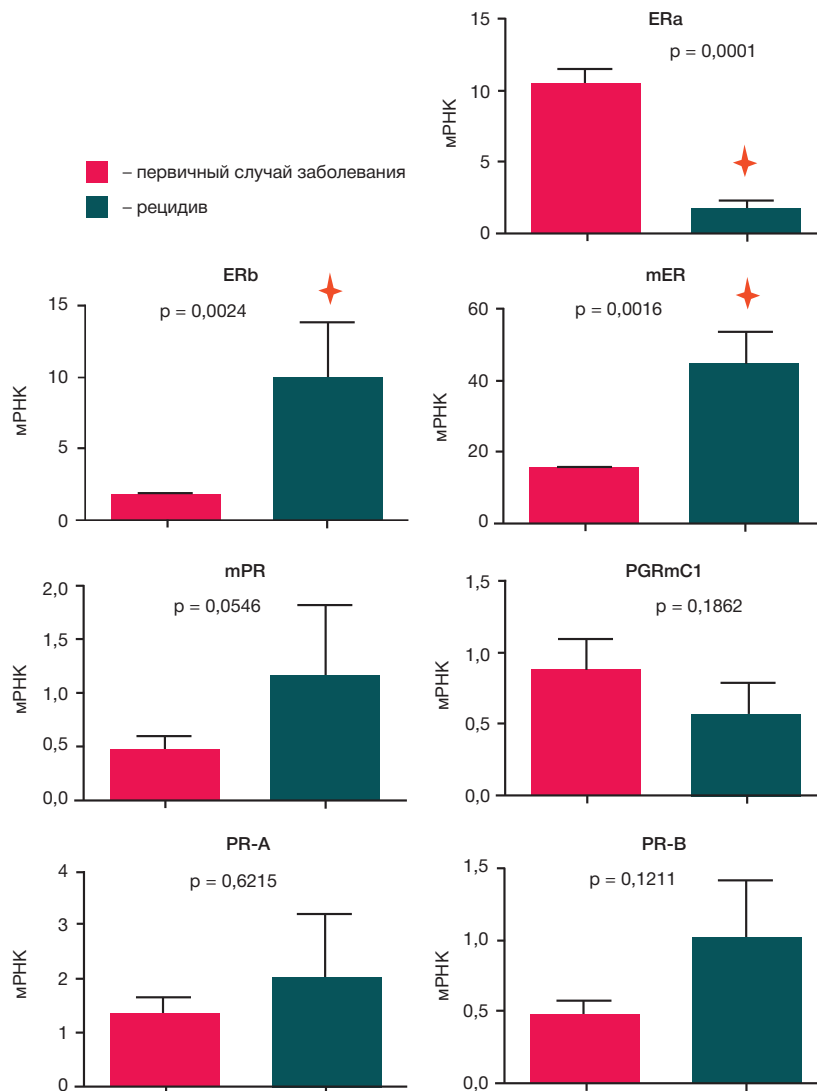
Согласно результатам, полученным в нашем исследовании, уровень мРНК рецептора ER $_{\beta}$  (вероятно в связи с патологическим гипометилированием его промотора) значительно выше в эндометриальной ткани при рецидиве по сравнению с тканью при первичном эндометриозе. В то же время концентрация мРНК рецептора ER $_{\alpha}$  в ткани эндометриального образования у пациенток с рецидивом ниже. В исследовании не было получено сведений о достоверном снижении экспрессии генов рецепторов прогестерона на фоне сдвигов уровня рецепторов эстрадиола, следовательно, чувствительность рецидивирующей эндометриальной ткани яичника к экзогенным гестагенам не утрачена.

Таким образом, изменение экспрессии генов рецепторов эстрадиола в эндометриальной ткани у пациенток с рецидивом заболевания может быть отражением усугубления эстрогензависимых процессов в ткани при более активном процессе. Известно, что эндометриальная стромальная клетка содержит полный комплект генов стероидного каскада, достаточного для преобразования холестерина в эстрадиол [16]. Кроме того, эндометриальная

**Таблица.** Последовательность синтетических олигонуклеотидов для исследования экспрессии генов стероидных рецепторов и GAPDH методом ОТ-ПЦР [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>]

	Up	Low
GAPDH	gaa-ggt-gaa-ggt-cgg-agt	gaa-gat-ggt-gat-ggg-att-tcc
mER	agg-gac-aag-ctg-agg-ctg-ta	gtc-tac-acg-gca-ctg-ctg-aa
ER $_{\alpha}$	tgc-caa-gga-gac-tcg-cta-ct	ctg-gcg-ctt-gtg-ttt-caa-c
ER $_{\beta}$	tca-gct-tgt-gac-ctc-tgt-gg	tgt-atg-acc-tgc-tgc-tgg-ac
PR-A	aaa-tca-ttg-cca-ggt-ttt-cg	tac-agc-atc-tgc-cca-ctg-ac
PR-B	gac-tga-gct-gaa-ggc-aaa-gg	cga-aac-tcc-agg-caa-ggt-gt
mPR	tgc-cct-gct-gtg-tga-tct-ta	gat-agc-tga-ggc-tcc-tgg-at
PGRmC1	tgc-cct-gct-gtg-tga-tct-ta	gat-agc-tga-ggc-tcc-tgg-at

**Примечание:** GAPDH — глицеральдегидфосфатдегидрогеназа, mER — мембранный рецептор эстрадиола, ER $_{\alpha}$ , ER $_{\beta}$  — ядерные рецепторы эстрадиола, PR-A, PR-B — ядерные рецепторы прогестерона, mPR, PGRmC1 — мембранные рецепторы прогестерона



**Рис 1.** Уровни экспрессии генов рецепторов половых стероидов в эндометриоидной ткани яичника у пациенток с рецидивом эндометриоза и первичным заболеванием

**Примечание:** p — уровень достоверности (по Манну–Уитни); [мРНК] — экспрессия тестируемого гена по отношению к GAPDH ( $0,5^{\Delta\Delta Ct} \cdot 100$ )

ткань отличается aberrантной экспрессией ароматазы, в результате чего повышен локальный синтез эстрогенов, а также некоторых цитокинов и металлопротеиназ. Более того, дефицит в ткани  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, переводящей  $17\beta$ -эстрадиол в малоактивный эстрон, способствует накоплению активного эстрогена в ткани [17].

В более раннем нашем исследовании были получены данные по уровням экспрессии стероидных рецепторов в эндометриоидной ткани по сравнению с неизменной тканью яичника: экспрессия  $ER_{\beta}$  при эндометриозе яичников ( $2,3 \pm 0,6$ ) достоверно выше ( $p = 0,022$ ) в 2,4 раза, по сравнению с неизменной тканью яичника ( $0,8 \pm 0,3$ ); экспрессия PR-A при эндометриозе яичников ( $5,5 \pm 2,0$ ) достоверно выше ( $p = 0,008$ ) в 9,7 раз, чем у неизменной ткани яичника ( $1,3 \pm 1,3$ ); экспрессия PR-B при эндометриозе яичников ( $0,7 \pm 0,2$ ) достоверно выше ( $p = 0,005$ ) в 3,5 раза, чем у контрольной группы ( $0,08 \pm 0,03$ ) [18].

Анализ рецепторного состояния ткани эндометриоза яичников при рецидиве свидетельствует о том, что на фоне изменения уровня мРНК всех рецепторов эстрадиола экспрессия генов рецептора прогестерона не изменилась, что является теоретическим обоснованием для дальней-

шего приема гестагенов с целью предотвращения возможного рецидива.

## Выводы

Сравнительный анализ экспрессии генов рецепторов половых стероидов в ткани первичного эндометриоза яичников и ткани рецидива заболевания позволил выявить различия в экспрессии генов эстрадиола: увеличение уровней мРНК mER в 3 раза ( $p = 0,0016$ ),  $ER_{\beta}$  — в 5 раз ( $p = 0,0024$ ) и снижение экспрессии рецептора  $ER_{\alpha}$  — в 7 раз ( $p = 0,0001$ ) в ткани с рецидивом по сравнению с первичным заболеванием. Таким образом, рецепторное состояние эндометриоидной ткани при первичном заболевании и рецепторное состояние при рецидиве отличаются друг от друга по уровню мРНК рецепторов эстрадиола. Полученный результат исследования подтверждает участие рецепторов эстрадиола в качестве промоторов пролиферации гормонозависимых тканей репродуктивного тракта женщины. Отсутствие различий в экспрессии рецепторов прогестерона свидетельствует о неизменной чувствительности к гестагенотерапии эндометриоидной ткани при рецидиве заболевания.

## Литература

- Leyland N, Casper R, Laberge Ph et al. Endometriosis: diagnosis and management. SOGC Clinical and practical guideline. *J Obstet Gynaecol (Canada)* 2010; 32 (7): 1–28.
- Баскаков В. П. Клиника и лечение эндометриоза. М.: Медицина; 1990. 238 с.
- Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Apr; 30 (2): 228–33.
- Стрыгина В. А., Соломатина А. А., Булатова Л. С., Садовникова Е. А., Хамзин И. З. Recurrence of ovarian endometriosis. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14 (6): 29–33.
- Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology*. 2002 Jun; 143 (6): 2119–38.
- Карева Е. Н., Шимановский Н. Л. Молекулярные механизмы действия гестагенов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 74 (4): 36–42.
- Hewitt SC, Harrell JC, Korach KS. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. *Annu Rev Physiol*. 2005; 67: 285–308.
- Gustafsson JA. ER-beta scientific visions translate to clinical uses. *Climacteric*. 2006 Jun. 9 (3): 156–60.
- Сергеев П. В., Ткачева Н. Ю., Карева Е. Н., Высоцкий М. М. Прогестерон: рецепторный механизм действия в норме и при опухолевом росте. *Акушерство и гинекология*. 1994; 5: 6–8.
- Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Mar 27; 248 (1–2): 94–103.
- Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug; 85 (8): 2897–902.
- Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod*. 2007 Oct; 77 (4): 681–7.
- Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, Yi L, Liu JH, Falcone T et al. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants. *Reproductive Sciences*. 2015; 22: 1153–61.
- Monsivais D, Dyson MT, Yin P, Navarro A, Coon JS, Pavone ME et al. Estrogen receptor  $\beta$  regulates endometriotic cell survival through SGK1 activation. *Fertil Steril*. 2016 May; 105 (5): 1266–73.
- Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Qing Xue, Erkut Attar et al. Role of Estrogen Receptor- $\beta$  in Endometriosis. *Nat Med*. 2012 Jul; 18 (7): 1016–18.
- Bulun SE, Lin Z, Imir G, Amin S, Demura M, Yilmaz B et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev*. 2005 Sep; 57 (3): 359–83.
- Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2000; 25: 35–42.
- Савельева Г. М., Соломатина А. А., Карева Е. Н., Булатова Л. С., Коцюбинская Н. А. Эндометриодные образования яичников: особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14 (5): 5–9.

## References

- Leyland N, Casper R, Laberge Ph et al. Endometriosis: diagnosis and management. SOGC Clinical and practical guideline. *J Obstet Gynaecol (Canada)* 2010; 32 (7): 1–28.
- Baskakov VP. *Klinika i lechenie endometrioza*. Moscow Publ Meditsina. 1990; 238 s.
- Lee SY, Kim ML, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Apr; 30 (2): 228–33.
- Strygina VA, Solomatina A A, Bulatova LS, Sadovnikova EA, Khamzin IZ. Recurrence of ovarian endometriosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015; 14 (6): 29–33.
- Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology*. 2002 Jun; 143 (6): 2119–38.
- Kareva EN, Shimanovskii NL. Molekulyarnye mekhanizmy deistviya gestagenov. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011; 74 (4): 36–42.
- Hewitt SC, Harrell JC, Korach KS. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. *Annu Rev Physiol*. 2005; 67: 285–308.
- Gustafsson JA. ER-beta scientific visions translate to clinical uses. *Climacteric*. 2006 Jun. 9 (3): 156–60.
- Sergeev PV, Tkacheva NYu, Kareva EN, Vysotskii MM. Progesteron: retseptorny mekhanizm deistviya v norme i pri opukholevom roste. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1994; 5: 6–8.
- Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Mar 27; 248 (1–2): 94–103.
- Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug; 85 (8): 2897–902.
- Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod*. 2007 Oct; 77 (4): 681–7.
- Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, Yi L, Liu JH, Falcone T et al. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants. *Reproductive Sciences*. 2015; 22: 1153–61.
- Monsivais D, Dyson MT, Yin P, Navarro A, Coon JS, Pavone ME et al. Estrogen receptor  $\beta$  regulates endometriotic cell survival through SGK1 activation. *Fertil Steril*. 2016 May; 105 (5): 1266–73.
- Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Qing Xue, Erkut Attar et al. Role of Estrogen Receptor- $\beta$  in Endometriosis. *Nat Med*. 2012 Jul; 18 (7): 1016–18.
- Bulun SE, Lin Z, Imir G, Amin S, Demura M, Yilmaz B et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev*. 2005 Sep; 57 (3): 359–83.
- Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2000; 25: 35–42.
- Saveleva GM, Solomatina AA, Kareva EN, Bulatova LS, Kotsyubinskaya NA. Endometriodnye obrazovaniya yaichnikov: osobennosti ekspressii retseptorov steroidnykh gormonov v tkani. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015; 14 (5): 5–9.