

<sup>1</sup> Российский  
университет  
медицины

<sup>2</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии им.  
академика  
В.И. Кулакова

<sup>3</sup> Российская детская  
клиническая  
больница – филиал  
Российского  
национального  
исследовательского  
медицинского  
университета  
им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

<sup>5</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>6</sup> Ярославский  
государственный  
медицинский  
университет

# Биологические маркеры эндометриоза в эутопическом эндометрии

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1, 2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 3, 4</sup>, Л.Г. Пивазян<sup>2</sup>, Е.Д. Нахапетян<sup>4</sup>, А.Т. Шамсутдинова<sup>5</sup>, Т.С. Хачатурян<sup>6</sup>

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Биологические маркеры эндометриоза в эутопическом эндометрии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 60–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-60-66

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, характеризующееся распространением ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. На текущий момент единой общепринятой теории патогенеза эндометриоза нет. Именно поэтому говорить о том, что данное заболевание является многофакторным, дисгормональным, иммунозависимым, а также генетически детерминированным, неправомерно. В статье рассмотрены биомаркеры эутопического эндометрия, в частности прогестероновые (BCL-6) и эпигенетические маркеры (метилирование HOXA10, RASSF1A, модификации тбА), микроРНК (miR-223, miR-210-3p), а также маркеры ангиогенеза (VEGF, SDF-1), воспаления (PI3K/AKT/NLRP3, интерлейкин 37) и ферроптоза (FBLN1, гены FRGs). Особое внимание уделено их роли в неинвазивной диагностике, поскольку традиционные методы, такие как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, на ранних стадиях заболевания не всегда высокочувствительны и специфичны в постановке диагноза. В ряде исследований биомаркеры анализировали в разных фазах менструального цикла. Кроме того, существует несколько типов эндометриоза. Принимая во внимание эти обстоятельства, следует подчеркнуть, что большая часть описанных биомаркеров требует дальнейших клинических исследований для подтверждения диагностической ценности. Комплексное изучение молекулярных особенностей эутопического эндометрия открывает новые возможности для разработки ранних методов диагностики и персонализированной терапии эндометриоза.

**Ключевые слова:** биологические маркеры, эндометриоз, эутопический эндометрий, неинвазивная диагностика

## Введение

Эндометриоз – патологический процесс, при котором за пределами полости матки обнаруживается ткань, морфологически и функционально сходная с эндометрием [1]. Эктопическая эндометриальная ткань, как правило, локализуется в яичниках, маточных трубах, а также на брюшине, аппендиксе, диафрагме и других органах [2, 3].

Эндометриоз встречается примерно у 2–10% женщин в общей популяции и 50% пациенток с бесплодием [2]. В силу широкой распространенности заболевания является объектом длительного изучения, однако его этиология до конца не выяснена. Существует несколько теорий патогенеза эндометриоза: целомическая метастазия, гематогенное распространение, иммунные

нарушения, а также воздействие генетических, гормональных и экологических факторов [4–6].

У части пациенток эндометриоз протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику [7, 8]. При клинически выраженных формах заболевания симптоматика различна: дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния, аномальные маточные кровотечения и др. [1]. Традиционными, широко используемыми неинвазивными методиками диагностики эндометриоза являются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Золотым стандартом диагностики остается лапароскопия с последующим гистологическим исследованием. Тем не менее данный метод не гарантирует эффективного выявления заболевания на ранних стадиях [7, 9].

Специфических биомаркеров, позволяющих с высокой точностью прогнозировать наличие эндометриоза, не существует. Недостаточная эффективность методов выявления заболевания на ранних этапах, особенно в отсутствие клинических проявлений, нередко становится причиной отсроченной постановки диагноза. Выделяют несколько групп биомаркеров, которые можно потенциально использовать в диагностике эндометриоза: факторы ангиогенеза, гормональные, воспалительные и опухолевые маркеры, маркеры окислительного стресса, микроРНК и др. На сегодняшний день диагностическая ценность большинства из них не подтверждена и требует проведения большего количества клинических исследований.

Согласно систематическому обзору и метаанализу (2016), из 97 изученных биомаркеров 82 не показали достоверных различий между пациентками с эндометриозом и контрольной группой из-за ограниченного количества опубликованных клинических исследований, а для 22 были получены противоречивые результаты [10]. Только четыре маркера – антиэндометриальные аутоантитела, интерлейкин (ИЛ) 6, СА-19-9 и СА-125 – были изучены достаточно подробно для оценки их диагностической точности.

Эти данные подтверждаются другими метаанализами и систематическими обзорами, согласно которым лишь ограниченное число маркеров обладает клинически значимым потенциалом [11, 12]. Разработка биомаркеров, пригодных для неинвазивной диагностики эндометриоза, может повысить качество жизни пациенток за счет более раннего выявления заболевания и своевременного назначения эффективной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования патологии.

Рассмотрим биомаркеры, полученные из эутопического эндометрия, а именно: гормональные (прогестерон и его рецепторы, BCL-6) и эпигенетические маркеры (метилование ДНК, модификации РНК), микроРНК, маркеры ангиогенеза, воспаления и фероптоза, которые могут свидетельствовать о наличии эндометриоза у пациенток и в дальнейшем играть ключевую роль в своевременной неинвазивной диагностике заболевания.

## Материал и методы

Проанализированы и обобщены данные о потенциальных биомаркерах эутопического эндометрия для неинвазивной диагностики эндометриоза. Поиск данных необходимых работ осуществлялся в базах данных PubMed, UpToDate, Google Scholar и Cochrane Library по ключевым словам и их комбинациям: biomarker, endometriosis, eutopic endometrium, non-invasive diagnosis.

## Гормональные маркеры

Прогестерон – гормон, вырабатываемый яичниками, корой надпочечников и плацентой. Его эффекты связаны со снижением действия эстрогенов, что уменьшает пролиферацию эндометрия. Именно на этом механизме основано применение гормональной терапии прогестинами у пациенток с эндометриозом [13, 14].

У трети пациенток с эндометриозом может наблюдаться резистентность к прогестерону.

Прогестерон и его аналоги (прогестины) реализуют эффекты через прогестероновые рецепторы (PGR), представленные двумя изоформами – PGR-A и PGR-B. Исследования показывают, что у пациенток с эндометриозом изменяется экспрессия PGR в эутопическом эндометрии [15]. Так, Т.М. Igarashi и соавт. наблюдали снижение соотношения PGR-B/PGR-A в эутопическом эндометрии у женщин с бесплодием на фоне эндометриоза [16]. Кроме того, М.М. Wölfler и соавт. обнаружили снижение экспрессии PGR-B в эутопическом эндометрии в средней и поздней секреторной фазах менструального цикла у пациенток с эндометриозом [17]. Таким образом, изменение экспрессии изоформ прогестероновых рецепторов может служить одним из механизмов развития гормональной резистентности.

Помимо указанного механизма прогестероновой резистентности существует и другой, связанный с гиперэкспрессией белка BCL-6. Ген BCL-6 кодирует белок, являющийся специфическим транскрипционным репрессором. При взаимодействии с белком SIRT-1 он образует комплекс, подавляющий ключевые регуляторы действия прогестерона [18]. Е. Evans-Hoeker и соавт. подтвердили гиперэкспрессию BCL-6 в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом [19]. F. Louwen и соавт. показали, что повышенная экспрессия BCL-6 может служить не только биомаркером эндометриоза, но и отрицательным прогностическим фактором при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения [20].

## Эпигенетические маркеры

Одним из наиболее актуальных направлений в изучении патогенеза эндометриоза является эпигенетика. Под эпигенетическими механизмами понимают обратимые изменения активности генов, не связанные с трансформацией последовательности ДНК. Среди них – метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляция с помощью некодирующих РНК. Поскольку эндометриоз сопровождается чрезмерной выработкой факторов окислительного стресса, предполагается, что именно эпигенетические изменения запускают или поддерживают патологический процесс. В частности, особое внимание исследователи уделяют аномальному метилированию ДНК, которое может нарушать нормальную экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного роста, апоптоза и дифференцировки тканей [21, 22].

Одним из таких эпигенетических маркеров является гиперметилованный промотор гена Ras-ассоциированного домена (RASSF1A), который играет важную роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Исследование Y. Wu и соавт. показало, что уровень экспрессии белка RASSF1A в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом значительно ниже, чем в эндометрии здоровых женщин. Это снижение, по мнению исследователей, связано с гиперметилированием промоторной области гена, приводящим к его инактивации [23].

Кроме метилирования ДНК важным направлением эпигенетических исследований в аспекте эндометриоза является изучение модификаций РНК, в частности мРНК. Модификация N6-метиладенозина (m6A) считается наиболее распространенным типом метилирования мРНК у эукариот. Данная модификация регулируется ферментами метилтрансферазами, деметилазами и белками-считывателями. Одним из ключевых ферментов, осуществляющих метилирование m6A, является METTL3. Его активность влияет на стабильность мРНК, ее трансляцию и деградацию, а значит, на функции клетки в целом.

Показано, что уровень m6A в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом значительно ниже, чем в эндометрии женщин контрольной группы, что обусловлено уменьшением экспрессии фермента METTL3. Недостаточная активность METTL3, как показано в экспериментальных моделях, приводит к повышению способности стромальных клеток эндометрия к миграции и инвазии – ключевым процессам в развитии эндометриоза [24].

#### МикроРНК как потенциальный маркер эндометриоза

Помимо упомянутых эпигенетических изменений исследователи уделяют особое внимание некодирующим РНК, в частности микроРНК (miRNA), как потенциальным молекулярным маркерам эндометриоза. МикроРНК представляют собой короткие цепочки РНК, не кодирующие белок, но активно участвующие в регуляции экспрессии генов путем подавления трансляции или деградации мРНК. Одной из таких молекул является miR-223. Эта микроРНК участвует в регуляции воспалительных реакций и может обладать онкогенными свойствами [25, 26]. В исследовании Q. Рап и соавт. в стромальных клетках эутопического эндометрия уровень экспрессии miR-223 превышал таковой в эпителиальных клетках той же ткани, что указывает на ее возможную активную роль в патогенезе заболевания [27]. Однако другие данные, например Y. Хуе и соавт., говорят об обратном: экспрессия miR-223 в стромальных клетках эндометрия значительно снижена у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы [25].

Это противоречие подчеркивает сложность регуляции микроРНК и необходимость дальнейших исследований. Следует также отметить, что miRNA может демонстрировать фазоспецифичную активность в рамках менструального цикла.

Что касается других микроРНК, в исследованиях зафиксировано повышение уровня экспрессии miR-210-3p в эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с таковым у женщин контрольной группы [28, 29]. Вместе с тем выявлено снижение экспрессии еще одного типа микроРНК – miR-22-5p – в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом, особенно в секреторной фазе цикла [28, 30].

Таким образом, микроРНК демонстрируют разную направленность экспрессии при эндометриозе. Это делает их перспективными, но пока недостаточно изученными кандидатами на роль диагностических маркеров. Для окончательного подтверждения их значимости необходимы более масштабные исследования.

#### НОХА10 и метилирование ДНК

НОХА10 – транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в дифференцировке эндометрия, пролиферации и апоптозе клеток [31–33]. Повышенная экспрессия НОХА10 характерна для нормально функционирующего эндометрия, особенно в секреторной фазе менструального цикла. Одним из механизмов регуляции экспрессии данного гена является метилирование ДНК. В случае его патологического повышения возможны нарушение нормальной функции эндометрия и развитие эндометриоза [34].

Проанализировав результаты исследований Y. Samadieh и соавт. [34], F. Ji и соавт. [35], K.L. Andersson и соавт. [36], M.N. Elias и соавт. пришли к выводу, что уровень метилирования гена НОХА10 в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом значительно выше, чем в эндометрии пациенток контрольной группы [31]. При этом указанный показатель не продемонстрировал существенных различий при сравнении эктопического эндометрия с нормальным. В свою очередь S.H. Mirabutalebi и соавт. показали, что экспрессия НОХА10 в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом снижена [37]. Эти результаты подтверждают связь между гиперметилированием гена и подавлением его активности.

Исходя из сказанного, уровень метилирования гена НОХА10 может рассматриваться как потенциальный маркер эндометриоза. Однако опубликованных на сегодняшний день данных недостаточно. Для повышения достоверности результатов и подтверждения диагностической ценности маркера требуются дополнительные клинические исследования с расширенной выборкой пациентов.

#### Маркеры ангиогенеза

Ангиогенез – физиологический процесс образования новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. Он играет важную роль в росте и регенерации тканей, а также в нормальных репродуктивных изменениях, включая созревание фолликулов и развитие эндометрия [38]. Однако при эндометриозе ангиогенез может выходить за рамки физиологической нормы, способствуя росту и инвазии эктопических очагов эндометриозной ткани.

Одним из предполагаемых механизмов активации ангиогенеза при эндометриозе является миграция эндотелиальных прогениторных клеток (EPCs) в зоны гипоксии. Это приводит к формированию новых микрососудов в патологических участках, обеспечивая тем самым питание и развитие эндометриозных имплантатов [38–40]. Кроме того, EPCs могут привлекаться к очагам эндометриоза за счет эстрогензависимой секреции стромального клеточного фактора 1 (SDF-1), который продуцируется стромальными клетками эндометрия [41].

R. Zhao и соавт. продемонстрировали прямую взаимосвязь активности протеин-киназы CK2 и уровня экспрессии SDF-1. Установлено, что повышение экспрессии CK2 сопровождается увеличением продукции SDF-1, что может стимулировать ангиогенез

в пораженных участках [21, 41]. Эти данные подчеркивают возможное участие СК2 и SDF-1 в патогенезе эндометриоза и позволяют рассматривать их как потенциальные молекулярные маркеры заболевания. Особый интерес представляет участие микроРНК в регуляции ангиогенных процессов при эндометриозе. Благодаря их вовлеченности во множество физиологических процессов микроРНК могут одновременно выполнять функции эпигенетических и ангиогенных маркеров. Так, A. Braza-Boils и соавт. обнаружили снижение экспрессии ряда микроРНК (miR-202-3p, miR-424-5p, miR-449b-3p и miR-556-3p) в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом. Это изменение сопровождалось повышением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), одного из ключевых медиаторов ангиогенеза [28, 42].

### Маркеры воспаления

Эндометриоз – заболевание с выраженным воспалительным и иммунным компонентом [43]. Современные исследования показывают, что иммунные клетки не только участвуют в воспалении, но и способствуют ангиогенезу, инвазии эндометриоидных клеток и хронизации заболевания [44].

Клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги и нейтрофилы, продуцируют провоспалительные цитокины, дефензины и активируют молекулярные каскады, усиливающие воспалительную реакцию [45]. В исследовании M. An и соавт. отмечалось повышение экспрессии нескольких ключевых воспалительных белков в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом. В частности, были увеличены уровни PI3K, AKT, NLRP3, каспазы 1, а также белка GSDMD и его активной формы GSDMD-N [45]. Указанные белки вовлечены в процесс пироптоза – формы воспалительной клеточной смерти, при которой разрушается клеточная мембрана, высвобождаются ИЛ-1-бета и ИЛ-18, а также усиливается воспалительный ответ. Центральным элементом в этом процессе является инфламасома NLRP3, активация которой запускается через сигнальный путь PI3K/AKT и приводит к активации каспазы 1 [46, 47]. Таким образом, элементы пути PI3K/AKT/NLRP3 можно рассматривать как потенциальные воспалительные маркеры, отражающие патогенетические механизмы развития эндометриоза. Другим маркером, который может указывать на наличие эндометриоза, является ИЛ-37, относящийся к семейству цитокинов ИЛ-1. Он выполняет функцию эндогенного ингибитора воспаления, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [7, 48]. Присутствие ИЛ-37 как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом свидетельствует о его возможной компенсаторной роли в регуляции воспалительных процессов при данном заболевании [7, 49].

Исследователи обращают внимание на изменения в составе иммунных клеток эндометрия. Так, у пациенток с эндометриозом количество NK-клеток повышается в пролиферативной фазе и снижается в секреторной фазе [50]. Наряду с этим в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом наблюдается

увеличение количества цитотоксических Т-клеток (CD8+) по сравнению с контрольной группой [50, 51]. В исследовании X. Huang и соавт. иммунные маркеры PAEP и CXCL14, отражающие имплантационную способность эндометрия, присутствовали в образцах эндометрия здоровых женщин, но отсутствовали в эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом в секреторной фазе [50]. Отсутствие экспрессии этих генов в определенных фазах менструального цикла может рассматриваться как дополнительный диагностический маркер эндометриоза.

### Маркеры ферроптоза

Ферроптоз представляет собой форму программируемой клеточной смерти, ключевую роль в которой играет ионное железо. Этот процесс характеризуется утратой структурной целостности клетки в результате интенсивного перекисного окисления липидов мембран [52]. Исследования указывают на то, что эндометриоз характеризуется нарушением баланса обмена железа, приводящим к развитию окислительного стресса, воспалительных реакций, ферроптозу. Подобные изменения могут играть важную роль в патогенезе заболевания, однако степень участия ферроптоза в развитии эндометриоза остается недостаточно изученной [53, 54].

H. Kobayashi и соавт. установили, что в строме эутопического эндометрия пациенток с эндометриозом происходит значительное накопление макрофагов, нагруженных железом [55, 56]. Это может говорить о локальном нарушении метаболизма железа и активации процессов, способствующих ферроптозу.

Y. Wan и соавт. обнаружили повышенную экспрессию фибулина 1 (FBLN1) как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом. Данный белок способствует увеличению жизнеспособности клеток, что может обеспечивать их устойчивость к программируемой гибели. При этом его ингибирование приводит к активации ферроптоза и, как следствие, к гибели клеток. Эти данные указывают на участие пути FBLN1/ферроптоз в патогенезе эндометриоза [55, 57].

Кроме того, L. Liu и соавт. на основе биоинформатического анализа обнаружили значительные изменения в ряде генов, регулирующих ферроптоз (FRGs), в эутопическом эндометрии [58]. В исследовании экспрессия CFL1, CHMP6 и Cisd3 у пациенток с эндометриозом превышала таковую у женщин контрольной группы. Согласно данным исследования, эти гены могут способствовать развитию ферроптоза: CFL1 усиливает ферроптоз через активацию NF-κB или ER-стресса, CHMP6 ингибирует репарацию мембран при ферроптозе, а Cisd3 регулирует накопление железа и активных форм кислорода (ROS) в митохондриях. В свою очередь гены BECN1, EIF2AK4, GSK3B, IREB2, OSBP1, RICTOR и TGFBR1 продемонстрировали снижение экспрессии, что связано с их ролью в регуляции ключевых процессов – аутофагии, окислительного стресса и метаболизма железа. Это позволяет предполагать их потенциальное участие в подавлении ферроптоза. Таким образом, участие ферроптоза в патогенезе эндометриоза подчеркивает необходимость дальнейшего



углубленного изучения данного механизма. Идентификация специфических генов и белков, вовлеченных в регуляцию ферроптоза, может послужить основой для разработки перспективных неинвазивных методов диагностики.

### CA-125, CA-19-9

В современной практике гликопротеин CA-125 продолжает широко применяться в качестве основного серологического маркера в диагностике эндометриоза. Несмотря на это, данный опухолевый антиген сложно назвать высоконадежным и высокоспецифичным, так как он подвержен физиологическим изменениям в различных фазах менструального цикла. Более того, его ценность ограничена при выявлении ранних стадий заболевания [11, 59]. Исследователи отмечают значительное количество ложноположительных результатов и низкую специфичность маркера [60, 61]. Тем не менее роль CA-125 в оценке степени тяжести эндометриоза подтверждается, в связи с чем предлагается комбинировать данный гликопротеин с другими маркерами для повышения диагностической точности [59]. Другой опухолевый антиген – CA-19-9 – также часто используется в диагностике эндометриоза, однако обладает схожими с CA-125 ограничениями при клиническом применении.

### Заключение

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что эутопический эндометрий у пациенток

с эндометриозом имеет ряд молекулярных и клеточных особенностей, которые могут быть использованы в качестве потенциальных диагностических маркеров заболевания. Нарушение экспрессии прогестероновых рецепторов, эпигенетические изменения, такие как гиперметилирование генов HOXA10 и RASSF1A, а также дисрегуляция микроРНК, играют значимую роль в патогенезе эндометриоза. Кроме того, повышение уровней ангиогенных и воспалительных факторов, включая VEGF, ИЛ-37 и элементы пути PI3K/AKT/NLRP3, подчеркивает вклад иммунных и сосудистых компонентов в развитие заболевания. Особый интерес в последние годы представляют механизмы ферроптоза, активно изучаемые в качестве ценных диагностических маркеров.

Приходится констатировать, что имеющихся данных недостаточно для формирования однозначных рекомендаций по применению рассмотренных биомаркеров в качестве диагностических тестов. Кроме того, исследования зависимости диагностической эффективности биомаркеров от фазы менструального цикла могут иметь значение для их внедрения в клиническую практику.

Таким образом, комплексное исследование эутопического эндометрия представляет собой перспективное направление поиска неинвазивных методов диагностики эндометриоза, способствующих более раннему выявлению заболевания и улучшению клинических исходов. 📌

### Литература

1. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2024, 2025, 2026 (25.09.2024). Утверждены Минздравом России.
2. Adamyan L.V., Pivazyan L.G., Zarova E.V., et al. Metabolomic biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*. 2024; 7 (8): 100077.
3. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open*. 2022; 2022 (2): hoac009.
4. Lamceva J., Uljanovs R., Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (5): 4254.
5. Zhang W., Li K., Jian A., et al. Prospects for potential therapy targeting immune-associated factors in endometriosis (review). *Mol. Med. Rep*. 2025; 31 (3): 57.
6. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. Gynecol*. 1984; 64: 151–154.
7. Moein Mahini S., Younesi M., Mortazavi G., et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis: immunologic and genetic markers. *Clin. Chim. Acta*. 2023; 538: 70–86.
8. Gruber T.M., Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. *Cells*. 2021; 10 (6): 1381.
9. Jansen F.W., Kapiteyn K., Trimpos-Kemper T., et al. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1997; 104 (5): 595–600.
10. Nisenblat V., Bossuyt P.M., Shaikh R., et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 5: CD012179.
11. Dolińska W., Draper H., Othman L., et al. Accuracy and utility of blood and urine biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: a systematic literature review and meta-analysis. *F&S Reviews*. 2023; 4 (25): 116–130.
12. Burghaus S., Drazic P., Wölfler M., et al. Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: a prospective non-interventional study. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2024; 164 (1): 305–314.
13. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. и др. Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 118–123.
14. Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 129–135.
15. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum. Reprod. Update*. 2020; 26 (4): 565–585.

16. Igarashi T.M., Bruner-Tran K.L., Yeaman G.R., et al. Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fertil. Steril.* 2005; 84 (1): 67–74.
17. Wölfler M.M., Küppers M., Rath W., et al. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann. Anat.* 2016; 206: 1–6.
18. Koutalia N., Gkrozou F., Vatopoulou A., et al. Role of molecular biomarkers in endometriosis-related infertility: a narrative review of the literature. *Cureus.* 2024; 16 (4): e59288.
19. Evans-Hoeker E., Lessey B.A., Jeong J.W., et al. Endometrial BCL6 overexpression in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (9): 1234–1241.
20. Louwen F., Kreis N.N., Ritter A., et al. BCL6, a key oncogene, in the placenta, preeclampsia and endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (6): 890–909.
21. Le K.N., Nezhat C., Ben or A., et al. An update on endometriosis biomarkers. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2024; 76 (5): 458–469.
22. Lv J., Zhu Q., Jia X., et al. In vitro and in vivo effects of tumor suppressor gene PTEN on endometriosis: an experimental study. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 3727–3736.
23. Wu Y., Zhang M., Zhang X., et al. Methylation status and protein expression of RASSF1A in endometriosis. *Oncol. Lett.* 2016; 11 (6): 4107–4112.
24. Li X., Xiong W., Long X., et al. Inhibition of METTL3/m6A/miR126 promotes the migration and invasion of endometrial stromal cells in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2021; 105 (5): 1221–1233.
25. Xue Y., Lin X., Shi T., et al. miRNA-223 expression in patient-derived eutopic and ectopic endometrial stromal cells and its effect on epithelial-to-mesenchymal transition in endometriosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2022; 77: 100112.
26. Zamore P.D., Haley B. Ribo-gnome: the big world of small RNAs. *Science.* 2005; 309 (5740): 1519–1524.
27. Pan Q., Luo X., Toloubeydokhti T., et al. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13 (11): 797–806.
28. Begum M.I.A., Chuan L., Hong S.T., et al. The pathological role of miRNAs in endometriosis. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 3087.
29. Dai Y., Lin X., Xu W., et al. MiR-210-3p protects endometriotic cells from oxidative stress-induced cell cycle arrest by targeting BARD1. *Cell Death Dis.* 2019; 10: 144.
30. Xiao L., Pei T., W., et al. MicroRNA22-5p targets ten-eleven translocation and regulates estrogen receptor 2 expression in infertile women with minimal/mild endometriosis during implantation window. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0234086.
31. Elias M.H., Lazim N., Sutaji Z., et al. HOXA10 DNA methylation level in the endometrium women with endometriosis: a systematic review. *Biology (Basel).* 2023; 12 (3): 474.
32. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Пивазян Л.Г. и др. Генетические аспекты эндометриоза и аденомиоза: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (4–2): 14–22.
33. Jiang L., Yang Q. HOXA10 enhances cell proliferation and suppresses apoptosis in esophageal cancer via activating p38/ERK signaling pathway. *Open Med. (Wars.).* 2022; 17 (1): 1750–1759.
34. Samadieh Y., Favaedi R., Ramezani F., et al. Epigenetic dynamics of HOXA10 gene in infertile women with endometriosis. *Reprod. Sci.* 2019; 26 (1): 88–96.
35. Ji F., Yang X., He Y., et al. Aberrant endometrial DNA methylome of homeobox A10 and catechol-O-methyltransferase in endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34 (3): 409–415.
36. Andersson K.L., Bussani C., Fambrini M., et al. DNA methylation of HOXA10 in eutopic and ectopic endometrium. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (9): 1906–1911.
37. Mirabutalebi S.H., Karami N., Montazeri F., et al. The relationship between the expression levels of miR-135a and HOXA10 gene in the eutopic and ectopic endometrium. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2018; 16 (8): 501–506.
38. Chung M.S., Han S.J. Endometriosis-associated angiogenesis and anti-angiogenic therapy for endometriosis. *Front. Glob. Womens Health.* 2022; 3: 856316.
39. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (6 Suppl. 16): 15–18.
40. Taylor H.S. Bone marrow in the pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2020; 113 (5): 942.
41. Zhao R., Feng D., Z.G., et al. Protein kinase CK2 participates in estrogen-mediated endothelial progenitor cell homing to endometriotic lesions through stromal cells in a stromal cell-derived factor-1- CXCR4-dependent manner. *Fertil. Steril.* 2020; 113 (5): 1067–1079.
42. Braza-Boils A., Mari-Alexandre J., Gilabert J., et al. MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (5): 978–988.
43. Peng L., Luo X., Cao B., et al. Exploring the link: systemic immune-inflammation index as a marker in endometriosis – insights from the NHANES 2001–2006 cross-sectional study. *PLoS One.* 2024; 19 (6): e0304591.
44. Crispim P.C.A., Jammal M.P., Murta E.F.C., et al. Endometriosis: what is the influence of immune cells? *Immunol. Invest.* 2021; 50 (4): 372–388.
45. An M., Fu X., Meng X., et al. PI3K/AKT signaling pathway associates with pyroptosis and inflammation in patients with endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2024; 162: 104213.
46. Wei Y., Yang L., Pandeya A., et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. *J. Mol. Biol.* 2022; 434 (4): 167301.

47. Aizawa E., Karasawa T., Watanabe S., et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 $\alpha$  release under caspase-1 inhibition. *iScience*. 2020; 23 (5): 101070.
48. Wang L., Quan Y., Yue Y., et al. Interleukin-37: a crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (4): 4711–4719.
49. González-Ramos R., Donnez J., Defrère S., et al. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13 (7): 503–509.
50. Huang X., Wu L., Pei T., et al. Single-cell transcriptome analysis reveals endometrial immune microenvironment in minimal/mild endometriosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2023; 212 (3): 285–295.
51. Wu X.G., Chen J.J., Zhou H.L., et al. Identification and validation of the signatures of infiltrating immune cells in the eutopic endometrium endometria of women with endometriosis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 671201.
52. Ni C., Li D. Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: a systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103 (11): e37421.
53. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Маилова К.С. Роль ферроптоза в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. История вопроса и новые данные. *Проблемы репродукции*. 2023; 29 (5): 92–101.
54. Lin P.H., Li C.J., Lin L.T., et al. Unraveling the clinical relevance of ferroptosis-related genes in human ovarian aging. *Reprod. Sci.* 2023; 30 (12): 3529–3536.
55. Wyatt J., Fernando S.M., Powell S.G., et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review. *Hum. Reprod. Open*. 2023; 2023 (3): hoad033.
56. Kobayashi H., Yamashita Y., Iwase A., et al. The ferroimmunomodulatory role of ectopic endometriotic stromal cells in ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (2): 415–422.e1–12.
57. Wan Y., Song Y., Chen J., et al. Upregulated fibulin-1 increased endometrial stromal cell viability and migration by repressing EFEMP1-dependent ferroptosis in endometriosis. *Biomed Res. Int.* 2022; 2022: 4809415.
58. Liu L., Han F., Du N., et al. New insights into the ferroptosis and immune infiltration in endometriosis: a bioinformatics-based analysis. *Front. Immunol.* 2025; 15: 1507083.
59. Chen Y., Pan M., Zuo Y., et al. Research progress of CA125 in endometriosis: teaching an old dog new tricks. *Gynecol. Obstet. Clin. Med.* 2022; 2 (4): 191–198.
60. Guo C., Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and CA125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity. *Front. Oncol.* 2022; 12: 896152.
61. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023; 29 (1): 94–103.

### Biological Markers of Endometriosis in the Eutopic Endometrium

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, L.G. Pivazyanyan<sup>2</sup>, Ye.D. Nakhapetyan<sup>4</sup>, A.T. Shamsutdinova<sup>5</sup>, T.S. Khachatryan<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>6</sup> Yaroslavl State Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyanyan, laurapivazyanyan98@gmail.com

*Endometriosis is a gynecological disease characterized by the presence of endometrium-like tissue outside the uterine cavity. Its pathogenesis is supported by different theories. Accumulating facts relate it to a multifactorial, dyshormonal, immunologically dependent, and genetically determined disorder. In this review we examine biomarkers of eutopic endometrium, specifically: progesterone receptors (BCL-6), epigenetic factors (HOXA10 and RASSF1A methylation, m6A modifications), microRNAs (miR-223, miR-210-3p), as well as markers of angiogenesis (VEGF, SDF-1), inflammation (PI3K/AKT/NLRP3 pathway, IL-37), and ferroptosis (FBLN1, ferroptosis-related genes). Special emphasis is placed on their role in non-invasive diagnostics, as conventional methods such as ultrasound and magnetic resonance imaging do not always exhibit high sensitivity and specificity in diagnosing the early stages of the disease.*

*The analysis of the studies included in this review indicates that the majority of the described biomarkers require further clinical investigation to confirm their diagnostic value, taking into account their analysis during different phases of the menstrual cycle and considering the various phenotypes of endometriosis. A comprehensive investigation of molecular alterations in eutopic endometrium opens new opportunities for the development of early diagnostic methods and personalized treatment strategies for endometriosis.*

**Keywords:** biological markers, endometriosis, eutopic endometrium, non-invasive diagnosis