

¹ Российский университет медицины

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

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

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Новое в патогенезе эндометриоидных кист: клеточные и иммунологические аспекты

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3,4}, Л.Г. Пивазян², Е.В. Платонова⁴, В.Ю. Серегина²

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Новое в патогенезе эндометриоидных кист: клеточные и иммунологические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 60–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-60-68

Эндометриоз – патологический процесс, при котором вне полости матки определяется ткань, по морфологическим и функциональным свойствам подобная эндометрию. Одной из фенотипических форм эндометриоза является эндометриоидная киста, которая способна негативно влиять на репродуктивный потенциал женщины вследствие снижения качества и количества фолликулов. Предотвратить развитие заболевания на ранних этапах помогает понимание его патогенетических механизмов на молекулярном уровне. В процессе образования эндометриоидных кист участвуют иммунологические и генетические факторы. С позиции геномики эндометриоз связан с изменениями в экспрессии генов, регулирующих гормональный метаболизм, воспаление, ангиогенез и клеточную адгезию. Активация таких молекул, как HOXC8, RECK и RBP4, обеспечивает клеточную инвазию и пролиферацию. Нарушение иммунного ответа обусловлено CD4+ и CD8+ Т-клетками, участвующими в длительном поддержании воспаления в тканях, окружающих эндометриоидные очаги. Например, CD4+ Т-клетки стимулируют CD8+ клетки и макрофаги. Как следствие – повышение уровня воспаления и формирование хронической воспалительной микросреды. В частности, гиперактивация макрофагов типа M2, активированных CD4+ Т-клетками памяти, способствует изменению иммунной микросреды, что может приводить к прогрессированию заболевания. Интересно, что строение эндометриоидных кист в возрастных группах варьируется. У молодых женщин эндометриомы нередко характеризуются менее выраженным фиброзом, активным воспалением и более заметной васкуляризацией. Вероятно, это объясняется недостаточным временем для прогрессирования заболевания и более выраженной способностью организма к восстановлению. У женщин старшего возраста, напротив, наблюдаются более выраженный фиброз, деваскуляризация, а также снижение активности репаративных процессов. На основании этих данных можно прогнозировать эффективность предполагаемой терапии.

Ключевые слова: эндометриоз, овариальные кисты, эндометриоидные кисты, геномика, иммунитет

Введение

Эндометриоз – патологический процесс, при котором вне полости матки определяется ткань, по морфологическим и функциональным свойствам подобная эндометрию [1]. По данным литературы, эндометриоз поражает около 10% женщин репродуктивного возраста во всем мире [1, 2]. Клинические проявления эндометриоза обычно включают дисменорею, тазовую

боль, диспареунию, бесплодие и др. Данное заболевание представляет собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, поскольку снижает трудоспособность женщин и требует существенных затрат на лечение. Многие пациентки отмечают значительное снижение качества жизни. В соответствии с классификацией Европейского общества эмбриологии и репродукции человека



(ESHRE), выделяют три основные фенотипические формы эндометриоза: овариальную, перитонеальную и глубокую [3]. Наиболее распространенной формой признана эндометриома яичников/эндометриоидная киста.

Согласно результатам ряда отечественных и зарубежных исследований, эндометриоидная киста обнаруживается у 44% пациенток с подтвержденным диагнозом эндометриоза [4].

Проблема эндометриоза остается одной из самых актуальных на сегодняшний день, причины его возникновения и прогрессирования с формированием эндометриоидных кист до конца не ясны. Одной из основных задач современной гинекологии является изучение патофизиологии эндометриоза и предотвращение его развития на ранних этапах. Именно сформированная эндометриома рассматривается в качестве главной причины снижения репродуктивного потенциала женщины [5].

Исследования показали, что местное воспаление и токсичные вещества, такие как свободное железо, диффундирующее из кисты эндометриомы в близлежащую ткань яичника, снижают овариальный резерв и качество эмбрионов [6]. При секвенировании РНК отдельных клеток ооцитов у пациенток с эндометриозом нарушаются механизмы, участвующие в метаболизме и биосинтезе стероидных гормонов, реакция на окислительный стресс и регуляция клеточного цикла [7]. Вследствие хронического воспаления, фиброзных изменений и гормональных нарушений повреждается фолликулярный аппарат, что впоследствии приводит к снижению функции яичников и бесплодию.

На данный момент существует несколько теорий, объясняющих прогрессирование эндометриоза и образование эндометриом [8, 9]. Наиболее распространенной считается трансплантационная теория, предложенная А. Сэмпсоном в 1927 г. Согласно этой теории, эндометриоз возникает в результате имплантации клеток эндометрия или тканей эндометрия посредством ретроградного тока менструальной крови. Однако объяснить все случаи развития эндометриоза данная теория не может [8].

В исследовании P. Vercellini и соавт. описана теория целомической метаплазии, согласно которой мезотелий яичников претерпевает метапластические изменения с финальным развитием в эндометриоз [6]. Предполагается, что в дальнейшем кровотока из имплантатов приводят к прогрессирующей инвагинации коры яичника и образованию псевдокисты [6]. Другая гипотеза заключается в том, что эндометриома яичника может сформироваться из геморрагической кисты. Это позволяет предположить потенциальную связь между овуляцией и развитием эндометриомы.

Важно также отметить особую роль геномики в развитии эндометриоидных кист. Геномика – раздел молекулярной генетики, связанный с изучением генома и генов живых организмов. В исследованиях молекулярной биологии последних лет подчеркивается, что соматические мутации в эпителиальном компоненте

нормального эндометрия наряду с aberrантными эпигенетическими изменениями в стромальных клетках могут служить стимулом для пролиферации эндометриоидной ткани в брюшной полости и тем самым формировать эндометриоидные кисты яичников [7].

Таким образом, исследования в области геномики и молекулярной биологии открывают новые перспективы для понимания патогенеза эндометриоза, а также разработки более эффективных методов диагностики и лечения заболевания.

Вариация фенотипов эндометриом в разных возрастных группах

Как показывают результаты отечественных и зарубежных исследований, нередко диагностика эндометриоза затруднена [10]. Если пропустить развитие эндометриоза на раннем этапе и своевременно не назначить терапию, впоследствии не исключено прогрессирование заболевания. В большинстве случаев диагностику усложняет вариабельность фенотипов эндометриоза в разных возрастных группах [11–14]. Результаты анализа образцов овариальной ткани у женщин с эндометриомой, проведенного в 2022 г., подтвердили существенные различия в ее фенотипах [13]. Так, у молодых пациенток эндометриомы красного цвета и располагаются преимущественно в месте инвагинационного шва, что в значительной степени подтверждает теорию об имплантации и инвагинации с формированием псевдокапсулы [13]. Кроме того, у молодых женщин инвагинированный кортекс полностью или частично покрыт ангиогенной слизистой оболочкой. Такие данные указывают на то, что в большинстве случаев овариальная эндометриома образуется в результате инвагинации кортекса, и в месте инвагинации располагаются активные васкуляризированные имплантаты. В отличие от взрослых у подростков отсутствует фиброзная ткань, что объясняется недостаточным периодом времени для прогрессирования. Из-за отсутствия фиброзной ткани эндометриома способна увеличиваться в размерах. Этим можно объяснить относительно больший размер некоторых эндометриоидных кист.

I. Brosens и соавт. описали фенотип кисты у подростков и женщин старшего репродуктивного возраста [14–16]. Действительно, у молодых пациенток недавно сформированная эндометриоидная киста имеет мраморно-белую или пигментированную инвагинированную кору, выстланную эндометриоидной тканью [14, 15]. У женщин старшего репродуктивного возраста происходит деваскуляризация кисты, и овариальная ткань постепенно замещается пигментированной фиброзной темного оттенка [17]. Подтверждением тому служит анализ не только фенотипических изменений в овариальной ткани, но и уровень экспрессии различных маркеров [18]. По сравнению с подростками у взрослых яичники с эндометриомой характеризуются сниженной передачей сигналов через простагландин E₂, что проявляется в усиленной экспрессии циклооксигеназы

2-го типа, рецепторов EP2 и EP4. Усиливающаяся впоследствии выраженность фиброза может привести к снижению овариального резерва [16].

Таким образом, эндометриоидные кисты у подростков с высокой долей вероятности будут кистозными и менее фиброзными, чем у пациенток старшего возраста. Пациентки данной возрастной группы скорее всего будут отвечать на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), поскольку передача сигналов через простагландин E2 ослабится. Такие пациентки могут отвечать на терапию, направленную на рецепторы EP2 или EP4. Напротив, эндометриоидные кисты у взрослых характеризуются низкой чувствительностью к лечению НПВП и терапии, нацеленной на рецепторы EP2 и/или EP4, особенно при выраженной степени фиброза. Между двумя возрастными группами существуют специфические различия в строении стенки эндометриомы [15]. У подростков отмечаются значительно более высокие уровни экспрессии E-кадгерина в эпителиальном компоненте и альфа-гладкомышечного актина (ГМА), десмина и нейрокининового рецептора 1 (NK1R). В то же время уровни адренергического рецептора бета-2 (ADRB2) не отличаются в двух группах [14, 19–21]. Следует отметить, что усиленная экспрессия ADRB2 в очаге эндометриомы может коррелировать с масштабом фиброза в стенке и служит косвенным показателем прогрессирования заболевания. Эти наблюдения позволили сделать вывод, что с возрастом, а следовательно, с увеличением времени для развития поражения эндометриоз прогрессирует в трех классических парадигмах, включая эпителиально-мезенхимальный переход, о чем свидетельствует снижение E-кадгерина с возрастом в эпителиальной ткани, дифференцировку фибробластов в миофибробласты, характеризующуюся более высоким альфа-ГМА-окрашиванием в стромальном компоненте, гладкомышечную метаплазию, при которой визуализируется более высокое содержание десмина, а также окрашивание окситоцинового рецептора в стромальном компоненте [20–22].

Теория о кровоизлиянии в желтом теле

Теория кровоизлияния в желтом теле яичника считается одной из основополагающих теорий, лежащих в основе прогрессирования эндометриоза. Установлено, что причиной образования гемоперитонеума в 87% случаев становится разрыв желтого тела [23]. Возникает вопрос: являются ли геморрагические желтые тела предшественниками эндометриом яичников? Во время овуляции и разрыва желтого тела происходит накопление крови и формирование имплантатов на брюшине. Эндометриоидная киста находится не внутри яичника, а на его поверхности, ее дупликация и инвагинация происходят с формированием псевдокапсулы с шоколадоподобным содержимым. Этот процесс начинается с адгезии латеральной стороны яичника к боковой стенке таза. Адгезия вызвана воспалением, возникающим из поверхностных эндометриоидных имплантатов, расположенных на брюшине яичниковой ямки и заднем листке широкой

связки. С бимолекулярной точки зрения поверхностные перитонеальные имплантаты, прикрепляющиеся к корковому слою яичника, влияют на овуляцию через окружающую вторичную воспалительную микросреду. Факторы воспаления, такие как цитокины, интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО), играют решающую роль не только в воспалении, связанном с эндометриозом, но и в овуляторном процессе. Таким образом, разрыв фолликула связан с местом расположения поверхностных эндометриоидных имплантатов. Более того, как эндометриальные, так и эндометриоидные клетки выделяют мощные фибринолитические молекулы. Это также приводит к дезактивации тромбоцитов и облегчает отторжение эндометрия. Предположительно перивариальные поверхностные эндометриоидные имплантаты также способствуют чрезмерному кровотечению, что приводит к образованию геморрагического желтого тела и развитию эндометриомы [23].

Связь геномики с образованием и развитием эндометриомы яичников

MPS-1 и RECK

Многочисленные исследования были направлены на выявление генов, участвующих в развитии эндометриоза [22, 24]. Кроме того, геномные исследования выявили генетические полиморфизмы, обусловленные риском развития эндометриоза, включая различные гены, связанные с рецепторами андрогенов, цитохрома P450, синтеза стероидных гормонов, факторов воспаления, иммунного ответа, ангиогенеза и репарации ДНК [25–27].

Y. Liu и соавт. определяли уровень экспрессии металлопептидазы 1 (MPS-1) у пациенток с эндометриомой [28]. MPS-1 является альфа-ГМА-окрашивающей рибосомой [29]. MPS-1 сверхэкспрессируется как при доброкачественных, так и при злокачественных поражениях. Данная молекула может быть использована для выявления опухолевых заболеваний на ранних стадиях развития и мониторинга прогрессирования заболевания в ходе дальнейших наблюдений [29]. Как рибосомальный белок, MPS-1 может участвовать в биогенезе рибосом. В частности, он влияет на другие биологические функции, регулируя трансляцию генов, транскрипцию и репарацию ДНК [28]. Показано, что экспрессия MPS-1 в сыворотке крови повышается как при эндометриоме, так и при других формах эндометриоза.

MPS-1 способствует пролиферации, миграции, инвазии и антиапоптозу эктопических эндометриальных стромальных клеток через внутриклеточный сигнальный путь NF-κB, главным компонентом которого является транскрипционный нуклеарный фактор NF-κB, отвечающий за воспаление и пролиферацию клеток. В случае с эндометриозом активация этого пути приводит к формированию и прогрессированию эктопических поражений. Молекулы NF-κB сверхэкспрессируются при эндометриозе, включая эктопические поражения и эндометриоидные стромальные клетки. Активный NF-κB стимулирует

транскрипцию молекул, отвечающих за межклеточную адгезию, способствуя прогрессированию эндометриоза. Например, RECK (reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs) – ген-супрессор метастазирования признан ингибитором металлопротеиназ 2, 9 и 14, а также металлопротеиназ ADAM-10 и ADAM-17. Такая активность может быть вовлечена в регуляцию некоторых сигнальных путей, включая высвобождение ФНО и активацию пути Notch, который является регулятором генов, управляющих различными стадиями клеточной дифференцировки как в эмбриональном, так и во взрослом возрасте, а также участвует в межклеточной коммуникации. Следовательно, RECK считается важным регулятором ремоделирования внеклеточного матрикса в процессе клеточной инвазии и ангиогенеза, а также межклеточной передачи сигналов. Биологическая функция RECK указывает на его особую роль в патогенезе эндометриоза и формировании эндометриом [30]. Экспрессия мРНК RECK значительно увеличивается у пациенток с эндометриомой. Повышение экспрессии RECK мРНК во взятых образцах сопровождается снижением уровня miR200b – микроРНК, отвечающей за дифференцировку и миграцию клеток. Возможно, эндометриомы образуются за счет сниженной регуляции miR200b. Экспрессия обоих генов в клинических образцах показала выраженную обратную корреляцию [27].

RBP4

Еще одним белком, влияющим на развитие эндометриом, является ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4). Это мощный модулятор транскрипции генов, воздействующий непосредственно на рост клеток, их инвазию, пролиферацию и дифференцировку [31, 32]. RBP4 является переносчиком ретинола в плазме крови – из печени на периферию и подобно адипокинам образуется в плазме крови из жировой ткани. RBP4 – новый цитокин, полученный из адипоцитов и играющий важную роль в регуляции чувствительности к инсулину и энергетического обмена. Продемонстрировано, что RBP4 участвует в прогрессировании резистентности к инсулину через иммунные механизмы и механизмы воспаления в сосудистых и жировых тканях.

В исследовании оценивали потенциальную роль RBP4 в патогенезе эндометриоза и сравнили уровни RBP4 в перитонеальной жидкости и тканях женщин с эндометриозом и без него. Результаты подтвердили, что уровни RBP4 явно выше в перитонеальной и эндометриоидной жидкости, собранной из эндометриом яичников. Повышенная экспрессия RBP4 может привести к прогрессированию эндометриоза за счет активации провоспалительных процессов, клеточной пролиферации и инвазии [32, 33].

НОХС8

Эндометриома яичников характеризуется пролиферацией и инвазией эндометриоидных клеток, а также адгезией в полости малого таза, включая матку, фаллопиевы трубы и кишечник. Эти характеристики имитируют особенности течения злокачественных

опухолей [34, 35]. НОХС8 участвует в онкогенезе и метастазировании, активируя пролиферацию клеток при различных видах рака. Y. Mihara и соавт. выдвинули гипотезу о том, что НОХС8 работает как регулятор развития эндометриомы яичников. Показано, что уровни экспрессии мРНК и белка значительно выше в образцах с эндометриомой [34]. Повышенная экспрессия НОХС8 при эндометриоме яичников подтверждена с помощью количественной полимеразной цепной реакции и вестерн-блоттинга. Выявлено, что НОХС8 имеет ряд нисходящих регуляторов, включая гены, связанные с пролиферацией и миграцией клеток, а следовательно, может активировать пролиферацию и миграцию эндометриоидных клеток [34]. Кроме того, НОХС8 значительно увеличивает сократительную способность коллагенового матрикса. Благодаря повышенной сократительной способности внеклеточный матрикс эндометриоидных стромальных клеток участвует в адгезии при эндометриоме яичников. Сказанное свидетельствует о том, что НОХС8 усиливает не только продукцию внеклеточного матрикса, но и его адгезию вместе с клеточным матриксом, а также индуцирует тканевую адгезию, которая считается основным свойством эндометриомы яичников [36, 37].

Трансформирующий фактор роста бета и гепарансульфат

Трансформирующий фактор роста (ТФР) бета – многофункциональный цитокин, регулирующий многие биологические процессы и клеточные функции. Одной из важных функций ТФР-бета является контроль баланса между клеточной пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом с помощью SMAD-зависимых либо SMAD-независимых путей. Передача сигналов ТФР-бета играет важную роль в регуляции развития опухолей: низкие уровни экспрессии обычно связаны с подавлением роста опухоли, в то время как активация по пути эпителиально-мезенхимального перехода положительно влияет на развитие опухоли при различных видах рака [38]. В эндометрии ТФР-бета экспрессируется в ответ на прогестерон или эстрогены и участвует в инициации менструации.

SDC – семейство протеогликанов гепарансульфата клеточной поверхности, которые связываются с широким спектром биологических молекул через гепарансульфатные фрагменты. SDC влияют на ключевые клеточные функции при связывании с факторами роста, такими как ТФР-бета-2, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов 2, инсулиновый фактор роста 1 и тромбоцитарный фактор роста, участвуя в адгезии, инвазии и метастазировании. SDC1 и SDC4 высоко экспрессируются в эндометрии, а также в эндометриоидных кистах и играют ключевую роль в модулировании клеточной инвазии. Показано, что индуцированная активация передачи сигналов ТФР-бета снижает инвазивный потенциал эндометриоидных клеток *in vitro*. В то же время повышенная инвазия наблюдается исключительно в образцах, демонстрирующих aberrantные профили экспрессии генов, в том числе высокие уровни SDC1, SDC4 и генов, участвующих в передаче сигналов

ТФР-бета. Считается, что указанные механизмы имеют ключевое значение для понимания патофизиологии эндометриоза и связанных с ним осложнений, таких как бесплодие и рак яичников [38–40].

ARID1A

SWI/SNF – АТФ-зависимый комплекс, ремоделирующий хроматин. За счет регуляции активности специфичных энхансеров способствует активации различных ДНК-связывающих факторов и регуляторов хроматина. Кроме того, известно, что он модулирует функцию эпигенома посредством регуляции посттрансляционных модификаций гистонов и нуклеосом. Однако сам способ регулирования остается малоизученным.

J.J. Reske и соавт. исследовали функцию ARID1A – субъединицы комплекса SWI/SNF в ремоделировании хроматина млекопитающих, ассоциированной со злокачественными и доброкачественными новообразованиями, происходящими из эндометрия матки [41]. Мутации ARID1A и его сниженная экспрессия характерны для инвазивных форм эндометриоза, которые отличаются эктопическим распространением эндометрия. Кроме того, мутации ARID1A часто встречаются при раке яичников, ассоциированном с эндометриозом [42–44]. Три набора генов, связанных с ARID1A-H3.3, исследованы на определение их взаимосвязи с изменениями экспрессии генов эндометриомы человека: гены, связанные с ARID1A, снижающие работу промотора shARID1A проксимальных генов H3.3, корепрессированные гены ARID1A-H3.3 и корепрессированные гены ARID1A-H3.3-CHD4-ZMYND8. Зафиксирована усиленная экспрессия всех трех наборов генов в эндометриоме человека. Более того, обнаружены гены, которые предположительно аномально активируются в эндометриомах и могут быть связаны с нарушением механизмов репрессии хроматина ARID1A-H3.3. К таким генам относятся C1S, SCARB1, GYPC, WWC3, COL6A2 и MAP4K4 [45]. Эти данные указывают на то, что ARID1A/SWI/SNF поддерживают гистоновую активность H3.3 в регуляторных элементах. Следовательно, потеря любого из этих факторов приводит к ослаблению подавления транскрипции и последующей aberrантной активации генов при различных заболеваниях эндометрия, включая эндометриомы.

Микроокружение «шоколадных кист»

Макрофаги IGFBP5+

Многообразие факторов существенно влияет на образование эндометриоидных кист [46, 47]. Клеточная микросреда и ткань, окружающая кисту, включают компоненты внеклеточного матрикса, иммунные клетки, медиаторы воспаления, факторы роста. Аномальная клеточная микросреда создает благоприятные условия для адгезии и инвазии эндометриоидноподобных клеток за пределы матки, а также для ангиогенеза.

В ряде исследований определяли связь между возникновением «шоколадных кист» и местной воспалительной микросредой [46, 48]. Однако клеточные и молекулярные характеристики микроокружения при данной патологии не до конца изучены. Макрофаги, будучи

ключевым компонентом иммунных клеток воспалительного микроокружения, играют важную роль в возникновении и прогрессировании эндометриоза. Они опосредуют аномальный клиренс эктопической ткани эндометрия благодаря фагоцитарной активности, что способствует поддержанию роста эндометриом [49]. Макрофаги также стимулируют секрецию воспалительных цитокинов и других молекул, способных индуцировать воспаление, приводящее впоследствии к росту тканей и ангиогенезу, путем секреции основного фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, ИЛ-1, ИЛ-6, белка-хемоаттрактанта моноцитов 1 и ФНО-альфа. Кроме того, макрофаги могут взаимодействовать с половыми гормонами, такими как эстрогены и прогестерон, имеющими решающее значение при эндометриозе: они способствуют выработке локального эстрогена за счет экспрессии ароматазы – фермента, преобразующего андрогены в эстрогены – гормоны роста [43, 44]. Макрофаги типа M2 преобладают в тканях внематочного эндометрия, включая яичники. Ученые изучили подтипы моноцитов и макрофагов и обнаружили, что макрофаги IGFBP5+ в большом количестве проникают в область поражения при эндометриоидных кистах яичников [48]. IGFBP5+ специфически экспрессируются в пролиферативной фазе эндометрия человека и играют ключевую роль в стимуляции пролиферации эндометриальных клеток за пределами матки, что способствует прогрессированию эндометриоза.

Таким образом, нарушение регуляции макрофагов IGFBP5+ имеет диагностическое значение при эндометриомах яичников [48].

Установлено также, что экспрессия генов NUPR1, MDK и HTRA1, участвующих в воспалении, клеточной дифференцировке и адаптации к стрессу усиливается по пути дифференцировки от моноцитов к макрофагам IGFBP5+ [50]. Интересно, что предыдущие исследования показали, что NUPR1, индуцируемый стресс-фактором транскрипции, активируется воспалением и окислительным стрессом, вызывая устойчивость к ферроптозу. На основании сказанного можно предположить, что макрофаги IGFBP5+ играют важную роль в регуляции воспаления и могут рассматриваться в качестве перспективного диагностического маркера при эндометриоме яичников.

Иммунные маркеры. NK-клетки

NK-клетки (естественные киллеры) – еще один важный компонент воспалительного микроокружения эндометриоидных кист. Они могут уничтожать ряд клеток-мишеней посредством цитотоксичности и секреции цитокинов, участвующих в адаптивных иммунных реакциях и восстановлении тканей. Исследования показывают, что при эндометриозе количество периферических и внутрибрюшинных NK-клеток значительно уменьшается, а их цитотоксические функции заметно нарушаются, что способствует адгезии и пролиферации эктопических клеток эндометрия и влияет на выведение NK-клеток из очагов эндометриоза [42].

Исследователи разделили NK-клетки на два подтипа: подтип NK_C1 (FGCR3A+ NK-клетки) и подтип

NK_C2 (FGCR3A- NK-клетки) и обнаружили, что количество подтипов NK-клеток значительно снижено при наличии эндометриом, особенно у FGCR3A- NK-клеток с множественными регулирующими интерлейкиновыми и хемокиновыми рецепторами, такими как ИЛ-7R, CXCR4 и CXCR6 [38]. Интересно, что в предыдущих исследованиях повышенная секреция ИЛ-8 и ИЛ-23а влияла на дифференцировку NK-клеток, что в конечном итоге приводило к значительному снижению количества FCGR3- NK-клеток и уменьшению цитотоксичности NK-клеток [42]. Обнаружено также, что TGFB1, активированный в FCGR3- NK-клетках, может быть вовлечен в регуляцию функции NK-клеток, поскольку TGFB1 значительно снижает цитотоксичность NK-клеток путем ингибирования экспрессии рецептора NKG2D в NK-клетках.

Таким образом, уменьшение количества NK-клеток с нарушенной функцией при эндометриоидных кистах может занимать важное место в патогенезе заболевания. Помимо этого значение имеют пролиферация, миграция и инвазивные свойства субпопуляций эпителиальных клеток.

Иммунные маркеры

Путь cGAS/STING

Сигнальный путь cGAS/STING является важнейшим компонентом врожденной иммунной системы [51]. cGAS обнаруживает неправильно локализованную свободную ДНК в цитоплазме, что приводит к образованию циклического гуанозин-аденозина монофосфата (сGAMP). Затем сGAMP активирует STING, иницируя врожденный иммунитет [51]. Нарушение регуляции пути cGAS/STING макрофагами приводит к развитию воспалительных заболеваний и рака [52]. Результаты недавнего исследования показали, что активация сигнального пути cGAS/STING способствует развитию эндометриоза [19]. Однако роль сигнального пути cGAS/STING в макрофагах при эндометриоме остается неясной. Авторы исследования сделали важное открытие, касающееся выделения жидкости из кисты [20]. Они обнаружили, что кистозная жидкость – ключевой триггер активации макрофагов. Эта активация в свою очередь запускает каскад реакций посредством модуляции сигнального пути cGAS/STING и включает в себя индукцию воспалительных реакций, апоптоз гранулоцитов и клеточное старение. Результаты исследования позволяют по-новому взглянуть на механизмы, лежащие в основе патогенеза эндометриом, и подтверждают потенциальное участие пути cGAS/STING в передаче сигналов. Результаты окрашивания в эндометриоидных кистах, полученных от пациенток, на STING и маркер макрофагов IBA-1 показали значительное увеличение в этих кистах количества STING вместе с IBA-1. Ученые с помощью люциферазного репортера INF+Luc провели анализ гена, который способен проверить активацию пути cGAS/STING. После введения плазмид INF-бета-pGL3 макрофаги подвергали воздействию жидкости из кисты, используя стимуляцию сGAMP в качестве контроля. Результаты показали повышенную активность флуоресценции при обработке как сGAMP, так и кистозной

жидкостью по сравнению с клетками, включающими плазмиды INF-бета-pGL3 [20]. Результаты позволяют предположить заметное увеличение экспрессии плазмид INF-бета после стимуляции кистозной жидкостью. Это указывает на то, что кистозная жидкость может повышать экспрессию INF-бета по пути cGAS/STING. Активация сигнального пути cGAS/STING, играющего ключевую роль в обнаружении ДНК, занимает центральное место в прогрессировании эндометриоза [19, 51–53]. Таким образом, значительное повышение экспрессии STING отмечается у пациенток с эндометриоидной кистой, а также в экспериментах *in vivo* и *in vitro* наряду с воспалительной реакцией, апоптозом и старением. Исходя из этих данных, была выдвинута гипотеза о том, что овариальная жидкость индуцирует активацию макрофагов через сигнальный путь cGAS/STING, что приводит к воспалительной реакции, апоптозу и в конечном счете снижению резервной функции яичников.

CD4

Клеточный спектр факторов воспаления, связанный с эндометриомами, включает CD4+ Т-клетки и CD8+ Т-клетки. CD4+ Т-клетки играют важную роль в организации иммунного ответа посредством стимуляции других иммунных клеток, таких как цитотоксические Т- и В-клетки [54]. CD4 взаимодействует с основным комплексом гистосовместимости класса II антиген-презентирующих клеток, помогая CD4+ клеткам распознавать специфический антиген и реагировать на него [45]. Кроме того, эндометриоз характеризуется аномальным иммунным ответом, связанным с CD8+ цитотоксическими Т-клетками [44].

В литературе описаны различные типы вовлечения CD4+ и CD8+ Т-клеток в патофизиологию эндометриоза [55]. На сегодняшний день активно обсуждаются гипотезы о том, являются изменения этих клеток причиной или следствием эндометриоза. Кроме того, изучена взаимосвязь между гормональным статусом, воспалением и прогрессированием заболевания.

Q. Quan и соавт. идентифицировали гены с различной экспрессией в ткани эктопического эндометрия яичников, эутопической ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом и тканях пациенток без эндометриоза путем анализа данных секвенирования мРНК [54]. Результаты показали, что содержание четырех видов иммунных клеток, а именно Т-клеток памяти CD4+, NK-клеток, макрофагов M2 и тучных клеток, выше, чем у других 18 видов иммунных клеток. Повышенная инфильтрация макрофагов M2 и сниженная инфильтрация NK-клеток могут служить ключевыми факторами, влияющими на изменения иммунной микросреды при овариальном эндометриозе. Гены, связанные с оценкой иммунитета, могут участвовать в иммунных реакциях, которые были опосредованы указанными иммунными клетками.

Заключение

Эндометриоз представляет собой сложное и многогранное заболевание, которое затрагивает репродуктивную систему женщины. Существуют различные формы эндометриоза, включая эндометриомы

яичников. Именно такая форма заболевания может негативно отражаться на фертильности женщины, снижая качество и количество фолликулов.

Исследования показывают, что патогенез включает в себя сочетание различных факторов – от эстрогензависимых механизмов до сложных иммунных и генетических взаимодействий. Эндометриозные кисты характеризуются широким спектром клеточных изменений. На клеточном уровне происходят усиленная пролиферация и миграция эндометриозных клеток, их адгезия и инвазия в окружающие ткани, что может моделировать процессы, характерные для злокачественных опухолей. Важную роль при этом играют особые молекулы, такие как MPS-1, участвующие в биогенезе рибосом и регуляции клеточного цикла. Сверхэкспрессия этих молекул способна усиливать пролиферацию и инвазию клеток, приводя к прогрессированию заболевания.

Кроме того, RECK, RBP4, и HOXC8, которые регулируют клеточную пролиферацию, инвазию и метастазирование, а также взаимодействуют с внеклеточным матриксом, способствуют адгезии и прогрессированию эндометриоза.

Особого внимания заслуживает связь эндометриоза с воспалением. Нарушение иммунного ответа играет ключевую роль в развитии заболевания и представляет собой важную составляющую в процессе образования эндометриоза. CD4+ и CD8+ Т-клетки участвуют в регуляции иммунного ответа, а их активация способствует длительному воспалению в тканях, окружающих эндометриозные имплантаты. Например, CD4+ Т-клетки стимулируют CD8+ клетки и макрофаги, что приводит к повышенному уровню воспаления и формированию хронической воспалительной среды. В частности, гиперактивация макрофагов типа M2, активированных CD4+ Т-клетками памяти, способствует изменению иммунной среды, что может усугубить прогрессирование заболевания. С точки зрения геномики эндометриоз связан с изменениями в экспрессии множества генов. Гены, регулирующие гормональный метаболизм, воспаление,

ангиогенез и клеточную адгезию, занимают центральное место в патогенезе заболевания. Молекулы MPS-1 и RECK могут влиять на клеточную пролиферацию и миграцию, что способствует образованию и росту эндометриозных кист. Эти молекулы и их сигнальные пути активируют механизмы, приводящие к прогрессированию заболевания, включая изменение структуры внеклеточного матрикса и нарушение нормального клеточного цикла.

Интерес представляет и возрастная вариативность фенотипов эндометриозных поражений. У молодых женщин эндометриоз часто характеризуется менее выраженным фиброзом, активным воспалением и более высокой васкуляризацией. Это может объясняться недостаточным временем для прогрессирования заболевания и более выраженной способностью организма к восстановлению. У зрелых женщин, напротив, наблюдаются более выраженный фиброз, деваскуляризация и снижение репаративных процессов. Этот возрастной эффект имеет большое значение для прогноза и выбора лечебной тактики. Так, у подростков с эндометриозом можно ожидать более значимую реакцию на терапию, направленную на подавление воспаления, чем у зрелых пациенток, у которых проявления заболевания часто сопровождаются выраженным фиброзом и ухудшением функции яичников. Таким образом, эндометриоз не следует рассматривать как однотипное заболевание. Его патогенез требует индивидуального подхода. Необходимы дополнительные исследования для более точного понимания молекулярных и клеточных механизмов. Полученные данные расширят понимание патогенеза эндометриозных кист и откроют новые перспективы для разработки эффективных терапевтических методик. ❖

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.
2. Parazzini F, Cipriani S, Bianchi S, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 3–7.
3. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Vermeulen N., Abrao M.S., Abbot J., et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. Hum. Reprod. Open. 2021; 2021 (4): hoab025.
4. Hoyle A.T., Puckett Y. Endometrioma. Published online 2023. Accessed January 5, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559230>.
5. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2023; 1: 94–103.
6. Vercellini P., Merli C.E.M., Viganò P. 'There will be blood' † A proof of concept for the role of haemorrhagic corpora lutea in the pathogenesis of endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2024; 2024 (3): hoae035.
7. Wu Y., Yang R., Lan J., et al. Ovarian endometrioma negatively impacts oocyte quality and quantity but not pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort study. Front. Endocrinol. 2021; 12: 739228.
8. Maekawa R., Ota Y., Ota I., et al. Combined histological and DNA methylome profiling approaches may provide insights into the pathophysiology of ovarian endometriomas. Reprod. Med. Biol. 2023; 22 (1): e12548.

9. 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.
10. Brosens I., Gargett C.E., Guo S.W., et al. Origins and progression of adolescent endometriosis. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (10): 1282–1288.
11. Cope A.G., VanBuren W.M., Sheedy S.P. Endometriosis in the post-menopausal female: Clinical presentation, imaging features, and management. *Abdom. Radiol.* 2020; 45 (6): 1790–1799.
12. Reese K.A., Reddy S., Rock J.A. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1996; 9 (3): 125–128.
13. Marla S., Mortlock S., Heinosalto T., et al. Gene expression profiles separate endometriosis lesion subtypes and indicate a sensitivity of endometrioma to estrogen suppressive treatments through elevated ESR2 expression. *BMC Med.* 2023; 21: 460.
14. Fonseca M.A.S., Haro M., Wright K.N., et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. *Nat. Genet.* 2023; 55 (2): 255–267.
15. Benagiano G., Guo S. Age-dependent phenotypes of ovarian endometriomas. *Reprod. Med. Biol.* 2022; 21 (1): e12438.
16. Brosens I., Gargett C.E., Guo S.W., et al. Origins and progression of adolescent endometriosis. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (10): 1282–1288.
17. Huang Q., Liu X., Guo S.W. Higher fibrotic content of endometriotic lesions is associated with diminished prostaglandin E2 signaling. *Reprod. Med. Biol.* 2022; 21 (1): e12423.
18. Adamyan L., Pivazyan L., Krylova E., et al. Iron metabolism markers in peritoneal fluid of patients with endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*. 2024; 5: 100061.
19. Zhu S., Chen Q., Sun J., et al. The cGAS-STING pathway promotes endometriosis by up-regulating autophagy. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 117: 109644.
20. Ye W., Sun Y., Cai J., et al. Activation of cGAS/STING drives inflammation and cellular senescence of macrophages in ovarian endometrioma induced by endometriotic cyst fluid. *Adv. Biol. (Weinh.)*. 2024; 8 (9): e2300711.
21. Mama S.T. Advances in the management of endometriosis in the adolescent. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2018; 30 (5): 326–330.
22. Ponandai-Srinivasan S., Andersson K.L., Nister M., et al. Aberrant expression of genes associated with stemness and cancer in endometria and endometrioma in a subset of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2018; 33: 1924–1938.
23. Chaggar P., Tellum T., De Braud L.V., et al. Development of deep pelvic endometriosis following acute haemoperitoneum: a prospective ultrasound study. *Hum. Reprod. Open*. 2024; 2024 (3): hoae036.
24. Uzuner C., Mak J., El-Assaad F., Condous G. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1110824.
25. Zubrzycka A., Zubrzycki M., Perdas E., Zubrzycka M. Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1309.
26. Pais A.S., Almeida-Santos T. Recent insights explaining susceptibility to endometriosis – from genetics to environment. *WIREs Mech. Dis.* 2023; 15 (6): e1624.
27. Kobayashi H., Imanaka S., Yoshimoto C., et al. Rethinking the pathogenesis of endometriosis: Complex interactions of genomic, epigenetic, and environmental factors. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2024; 50 (10): 1771–1784.
28. Liu Y., Ma J., Zhang L., et al. Overexpressed MPS-1 contributes to endometrioma development through the NF- κ B signaling pathway. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19 (1): 111.
29. Cao D., Luo Y., Qin S., et al. Metallopanstimulin-1 (MPS-1) mediates the promotion effect of leptin on colorectal cancer through activation of JNK/c-Jun signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (9): 655.
30. Gozdz A., Maksym R.B., Ścieżyńska A., et al. Expression of reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) gene and its regulation by miR200b in ovarian endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (21): 11594.
31. Zhang J., Li H., Yi D., et al. Knockdown of vascular cell adhesion molecule 1 impedes transforming growth factor beta 1-mediated proliferation, migration, and invasion of endometriotic cyst stromal cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17 (1): 69.
32. Wójtowicz M., Zdun D., Owczarek A.J., et al. Evaluation of adipokines concentrations in plasma, peritoneal, and endometrioma fluids in women operated on for ovarian endometriosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14:1218980.
33. Kilicarslan M., de Weijer B.A., Simonyté Sjödin K., et al. RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women. *FASEB J.* 2020; 34 (5): 6099–6110.
34. Mihara Y., Maekawa R., Sato S., et al. An integrated genomic approach identifies HOXC8 as an upstream regulator in ovarian endometrioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (12): e4474–e4489.
35. Adamyan L., Kasyan V., Pivazyan L., et al. Laser vaporization compared with other surgical techniques in women with ovarian endometrioma: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 308 (2): 413–425.
36. Busuioc C., Birla R.D., Ultimeanu F., et al. Abberant immunohistochemical expression of OCT3/4 and EMT related markers, vimentin and E-cadherin, is correlated with adverse histopathological features in colorectal adenocarcinoma. *Chirurgia (Bucur)*. 2022; 117 (5): 544–555.
37. Gong Y., Liu M., Zhang Q., et al. Lysine acetyltransferase 14 mediates TGF- β -induced fibrosis in ovarian endometrioma via co-operation with serum response factor. *J. Transl. Med.* 2024; 22 (1): 561.
38. Ponandai-Srinivasan S., Saare M., Boggavarapu N.R., et al. Syndecan-1 modulates the invasive potential of endometrioma via TGF- β signalling in a subgroup of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (10): 2280–2293.
39. Guo S.W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26(3): 423–449.
40. 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.

41. Reske J.J., Wilson M.R., Armistead B., et al. ARID1A-dependent maintenance of H3.3 is required for repressive CHD4-ZMYND8 chromatin interactions at super-enhancers. *BMC Biol.* 2022; 20 (1): 209.
42. Ścieżyńska A., Komorowski M., Soszyńska M., Malejczyk J. NK cells as potential targets for immunotherapy in endometriosis. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (9): 1468.
43. Mei J., Zhou W.J., Zhu X.Y., et al. Suppression of autophagy and HCK signaling promotes PTGS2^{high} FCGR3 – NK cell differentiation triggered by ectopic endometrial stromal cells. *Autophagy.* 2018; 14 (8): 1376–1397.
44. Păvăleanu I., Balan R.A., Grigoraș A., et al. The significance of immune microenvironment in patients with endometriosis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2023; 64 (3): 343–354.
45. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (13): 1244–1256.
46. Peng Y., Ma J., Lin J. Activation of the CXCL16/CXCR6 axis by TNF- α contributes to ectopic endometrial stromal cells migration and invasion. *Reprod. Sci.* 2019; 26 (3): 420–427.
47. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. Особенности эндометриоза у девочек-подростков: трудности диагностики и профилактика осложнений. *Российский педиатрический журнал.* 2024; 27 (3): 198–204.
48. Wu J., Xia S., Ye W., et al. Dissecting the cell microenvironment of ovarian endometrioma through single-cell RNA sequencing. *Sci. China Life Sci.* 2025; 68 (1): 116–129.
49. Gou Y., Li X., Li P., et al. Estrogen receptor β upregulates CCL2 via NF- κ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2019; 34 (4): 646–658.
50. Liu J., Song X., Kuang F., et al. NUPR1 is a critical repressor of ferroptosis. *Nat. Commun.* 2021; 12: 647.
51. Decout A., Katz J.D., Venkatraman S., Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (9): 548–569.
52. Adamyan L., Pivazyan L., Obosyan L., et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients of different age: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2024; 67 (4): 356–379.
53. Адамян Л.В., Алясова А.В., Пивазян Л.Г. Степанян А.А. Иммунологические аспекты эндометриоза: патофизиологические механизмы, диагностика, аутоиммунитет, таргетная терапия и модуляция. *Проблемы репродукции.* 2024; 30 (2): 15–31.
54. Quan Q., Gu H., Wang Y., Yu M. Immune micro-environment analysis and drug screening for ovarian endometriosis. *Genes Genomics.* 2024; 46 (7): 803–815.
55. Kisovar A., Becker C.M., Granne I., Southcombe J.H. The role of CD8+ T cells in endometriosis: a systematic review. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1225639.

New in the Pathogenesis of Endometrioid Cysts: Cellular and Immunological Aspects

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, L.G. Pivazyan², Ye.V. Platonova⁴, V.Yu. Seregina²

¹ Russian University of Medicine

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

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

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyan, laurapivazyan98@gmail.com

Endometriosis is a pathological process in which the presence of tissue with morphological and functional properties similar to the endometrium outside the uterine cavity is determined. One of the phenotypic forms of endometriosis is endometrioid cyst, which directly affects the reproductive potential of a woman, reducing the quality and quantity of follicles. Therefore, it is important to prevent the development of this disease at early stages, which is possible due to the study of pathogenetic mechanisms at the molecular level. A combination of various factors, including immunologic and genetic factors, has been found to underlie the formation of endometrioid cysts. From a genomics perspective, endometriosis is associated with alterations in the expression of genes regulating hormone metabolism, inflammation, angiogenesis and cell adhesion, allowing them to play a central role in the development of the disease. Activation of molecules such as HOXC8, RECK, RBP4 ensure cell invasion and proliferation. Disruption of the immune response is associated with CD4+ and CD8+ T cells involved in the long-term maintenance of inflammation in tissues surrounding endometrioid implants. For example, CD4+ T cells stimulate CD8+ cells and macrophages, leading to increased levels of inflammation and the formation of a chronic inflammatory microenvironment. In particular, hyperactivation of M2-type macrophages activated by memory CD4+ T cells contribute to changes in the immune microenvironment, which may exacerbate disease progression. Interestingly, the structure of endometriomas is variable. In young women, endometriomas are often characterized by less fibrosis, active inflammation and higher vascularization. This may be due to insufficient time for disease progression and a more pronounced ability of the body to repair. In contrast, older women have more pronounced fibrosis, devascularization, and reduced reparative processes. These data provide an opportunity to predict and estimate the effectiveness of therapy.

Keywords: endometriosis, ovarian cysts, endometrioid cysts, genomics, immunity