

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16

## Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания

Г.А. Ихтиярова<sup>1</sup>, М.Ж. Аслонова<sup>1</sup>, З.Ш. Курбанова<sup>1</sup>, Д.М. Калиматова<sup>2</sup><sup>1</sup>БухГосМИ, Бухара, Узбекистан<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена возможностям и перспективам диагностики эндометриоза с учетом современных представлений о роли генетического фактора в развитии этого заболевания. Приведены гипотезы о патогенезе и современные подходы к диагностике. Рассмотрены вопросы, касающиеся наследственной предрасположенности к развитию эндометриоза. Показано, что подавление генов-супрессоров опухолевого роста (CDKN2B, CDKN2A и ARF) и активация генов раннего (эмбрионального) развития женского репродуктивного тракта (HOXA, HOXB, WNT4) приводят к развитию метаплазии эндометрия, в результате эндометриодные клетки приобретают способность к пролиферации. Приведены сведения о роли микроРНК в нарушениях регуляции процессов метилирования ряда генов, ассоциированных с развитием эндометриоза. Эти факторы оказывают специфическое влияние на течение и клинические проявления заболевания. Предполагают, что определенные ключевые белки, участвующие в патогенезе эндометриоза, синтез которых контролируется микроРНК, могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров эндометриоза. Их углубленное изучение позволит в дальнейшем идентифицировать новые мишени для терапевтических воздействий и будет способствовать развитию новых подходов к негормональному лечению эндометриоза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндометриоз, пролиферация, эндометрий, гены, полиморфизм, диагностика, эпигенетика, микроРНК.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):12–16. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16.

## Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors

G.A. Ikhtiyarova<sup>1</sup>, M.Zh. Aslonova<sup>1</sup>, Z.Sh. Kurbanova<sup>1</sup>, D.M. Kalimatova<sup>2</sup><sup>1</sup>Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper discusses promising diagnostic modalities for endometriosis considering current ideas about the role of genetic factors in the pathogenesis of this condition. The hypotheses on pathogenesis and modern diagnostic approaches are addressed. The authors uncover the issues of genetic predisposition to endometriosis. The inhibition of tumor suppressor genes (CDKN2B, CDKN2A, and ARF) and the activation of genes of early (embryonic) development of the female reproductive system (HOXA, HOXB, WNT4) lead to endometrial metaplasia. As a result, endometrial cells gain the ability to proliferate. The role of microRNA in the impaired regulation of the methylation of various genes associated with endometriosis is described. These factors specifically affect the course and clinical manifestations of endometriosis. Certain key proteins involved in the pathogenesis of endometriosis and whose synthesis is controlled by microRNA may be regarded as the diagnostic markers of endometriosis. Their in-depth study will identify novel therapeutic targets and promote the development of new non-hormonal treatment approaches to endometriosis.

**KEYWORDS:** endometriosis, proliferation, endometrium, genes, polymorphism, diagnostic, epigenetics, microRNA.

**FOR CITATION:** Ikhtiyarova G.A., Aslonova M.Zh., Kurbanova Z.Sh., Kalimatova D.M. Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):12–16. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16.

### ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — одно из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, в основе которого лежит формирование эктопических очагов пролиферации эндометрия. По данным популяционных исследований Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, в мире

в настоящее время данным заболеванием страдают более 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет, т. е. до 10% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Частота выявления эндометриоза у женщин с бесплодием увеличивается до 30%, у пациенток с хронической тазовой болью — до 45% [2]. Болезнь негативно влияет на социальное, профессиональное и психологическое функционирование женщины.

В настоящее время эндометриоз рассматривается как дисгормональная иммунозависимая генетически обусловленная патология, для которой характерно доброкачественное разрастание ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, за пределами полости матки [1, 3–5]. При этом прогресс генетики и появление соответствующих технологий и методов исследования в последние десятилетия способствовали активному изучению генетической природы заболевания.

**Цель обзора:** изучить возможности совершенствования диагностики эндометриоза на основании данных литературы о генетических аспектах заболевания.

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕОРИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

В настоящее время эндометриоз рассматривается как системный патологический процесс, в проявление которого вовлечены как анатомически близлежащие, так и отдаленные органы и системы. В связи с этим предложен термин «эндометриозная болезнь» [4, 6, 7]. Однако этиология заболевания до сих пор не установлена, хотя предложен целый ряд гипотез: трансплантационная, метапластическая, экзогенная (токсическая), гормональная, иммунологическая, стрессовая, генетическая, эпигенетическая, инфекционная [2, 6, 8]. Ряд авторов склоняются к объяснению формирования перитонеальных эндометриотических очагов механизмом ретроградной менструации [5, 7]. Также в качестве этиопатогенетических факторов эндометриоза рассматривают целомическую метаплазию, генетические нарушения, иммунологические сдвиги, факторы окружающей среды и образ жизни женщины [6–9]. Однако ни одна гипотеза не объясняет в полной мере этиологию и патогенез возникновения различных вариантов эндометриоза.

Согласно гипотезе ретроградной менструации фрагменты эндометрия, достигающие таза посредством трансубального ретроградного потока, имплантируются в брюшину и органы брюшной полости, пролиферируют и способствуют развитию хронического воспаления с образованием спаек [10]. Полагают, что частота и объем менструальных кровотоков, наряду с генетическими факторами и, возможно, внешними влияниями, в значительной степени определяют степень фенотипической экспрессии заболевания. Это предположение подтверждается сходством гистологических характеристик ткани эндометриозных очагов и нормальной ткани эндометрия, а также частой локализацией очагов эндометриоза на органах полости таза. В то же время нельзя не отметить, что ретроградная менструация отмечается у 90% менструирующих женщин, тогда как эндометриоз развивается только у одной из десяти женщин [5]. Более того, эта гипотеза не объясняет возникновение очагов эндометриоза вне полости таза. В связи с этим другие гипотезы возникновения очагов эндометриоза подразумевают роль таких факторов, как увеличение длительности менструального цикла, наличие очагов патологически измененного эндометриального эндометрия, изменения состава перитонеальной жидкости, нарушения функции иммунной системы, повышение активности процессов ангиогенеза [7, 11, 12]. Обсуждаются и другие гипотезы развития эндометриоза, в рамках которых рассматриваются такие факторы, как нарушения эмбриогенеза, транслокация эндометрия из полости матки через маточные трубы в брюшину во время менструации или

хирургических вмешательств, диссеминация фрагментов эндометрия из полости матки по кровеносным или лимфатическим сосудам, нарушения гормональной регуляции в системе гипоталамус — гипофиз — яичники [12, 13].

Высказываются предположения, основанные на результатах морфологических и иммунологических исследований, о том, что эндометриоз матки, эндометриозные кисты яичников, ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоз брюшины малого таза могут иметь различное происхождение. Рассматривается и роль наследственных факторов в этиологии заболевания, однако убедительные данные, свидетельствующие о наличии определенного гена, ответственного за развитие эндометриоза, до сих пор не получены [10–13].

Регуляторная (эпигенетическая) модель эндометриоза базируется на сведениях об изменениях профилей экспрессии ряда генов, обусловленных нарушениями метилирования ДНК и баланса регуляторных микроРНК [14]. В определенной степени эта гипотеза подтверждается выраженным лечебным эффектом ингибиторов деацетилазы гистонов при эндометриозе, активирующих некоторые выключенные гены [8, 15].

## РОЛЬ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Выявить эндометриоз при гинекологическом обследовании довольно сложно. По данным Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, постановка диагноза опаздывает в среднем на 7 лет, а в отдельных случаях — и на 30 лет [16]. В течение этого периода значительно снижается репродуктивный потенциал женщины, в 10% случаев формируется распространенная форма заболевания с экстрагенитальной локализацией эндометриозных очагов [12].

В настоящее время общепризнанным методом диагностики эндометриозной болезни является лапароскопия, хотя P. Vercellini et al. [9] считают, что нехирургические методы диагностики эндометриоза также являются достаточно надежными. Дискутируются возможности и диагностическая ценность этих подходов, в частности оценки уровней онкомаркеров и иммунологических показателей. Известно, что в крови и перитонеальной жидкости больных эндометриозом повышается концентрация онкоантигенов, в т. ч. СА-125, являющегося специфичным для аденокарциномы яичника. Показано, что специфичность этого маркера при эндометриозе составляет 97%, в то же время чувствительность очень низкая — на уровне 27% [8, 17].

Наследственная обусловленность эндометриоза оценивается на уровне примерно 50% — эти данные получены по результатам широкомасштабных исследований близнецов [6, 15]. Исследования, нацеленные на поиск генов-кандидатов, проводившиеся с целью подтверждения гипотезы генетической основы эндометриоза, в большинстве случаев не дали воспроизводимых результатов [8, 16, 18]. Тем не менее ряд авторов указывают на генетическую предрасположенность к развитию эндометриоза, феномен «семейного эндометриоза» известен практикующим гинекологам [16, 19, 20].

Результаты генетических исследований (Genome-wide association study, GWAS), в которые были включены преимущественно представители европеоидной расы американцев и австралийцев, показали, что единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах *WNT4*, *VEZT*, *ID4*, *NFE2L3*, *CDKN2BAS1*, *GREB1*,

*IL1A, ETAA1, FN1, RND3* ассоциированы с повышенным риском развития эндометриоза [13, 17, 21].

В ряде работ было установлено, что подавление генов-супрессоров опухолевого роста (*CDKN2B, CDKN2A* и *ARF*) и активация генов раннего (эмбрионального) развития женского репродуктивного тракта (*HOXA, HOXB, WNT4*) приводят к развитию метаплазии эндометрия. Эндометриодные клетки приобретают способность к пролиферации, при попадании в брюшную полость они имплантируются в брюшину. При этом клеточная адгезия обеспечивается повышенной активностью кадхеринов и металлопротеиназ на фоне дефекта естественных клеток-киллеров [1, 6, 22].

Локальное воспаление брюшины, вызванное инфекционными агентами, проникающими из кишечника, или попаданием эндометриодной ткани в брюшную полость при менструации, может вызывать активацию генов ряда цитокинов, в т. ч. фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов 4, 12 и их рецепторов. Также воспалительный процесс может способствовать нарушению регуляторной роли рецепторов прогестерона, стероидогенного белка острой фазы, ревертазы *CYP2C19*, супрессоров опухолевого роста *CDKN2B* и *CDKN2A*, ранних эмбриональных генов *HOXA, WNT4, GALT*. На фоне вышеперечисленных нарушений гены эстрогенов и их рецепторы гипометилированы и, следовательно, гиперактивированы [5, 8].

### ЭНДОМЕТРИОЗ И МИКРОРНК

Полагают, что в нарушениях регуляции процессов метилирования ряда генов, ассоциированных с развитием эндометриоза, важную роль играет уровень регуляторной активности микроРНК [23]. МикроРНК представляют собой короткие одноцепочечные некодирующие РНК, содержащие в среднем 22 нуклеотида [24]. Эти важнейшие регуляторные молекулы способны модифицировать экспрессию генов путем спаривания с микроРНК, несущей гомологичную последовательность, вызывающую ингибирование ее транскрипции/трансляции. МикроРНК могут также непосредственно влиять на активность ДНК-метилтрансферазы или запускать модификацию гистонов, тем самым влияя на активность эпигенома.

МикроРНК участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток, а также в ключевых процессах патогенеза ряда заболеваний — апоптозе, ангиогенезе и ремоделировании клеточного матрикса [25]. Предполагают, что определенные ключевые белки, участвующие в патогенезе эндометриоза, синтез которых контролируют микроРНК, могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров эндометриоза [26].

Было проведено изучение экспрессии микроРНК путем сравнения их содержания в эндометриодных тканях из эктопических очагов пациенток с эндометриозом и в нормальной ткани эндометрия здоровых женщин. Установлено, что некоторые микроРНК, такие как *miR-202-3p, miR-424-5p* или *miR-556-3p*, могут способствовать снижению ангиогенной активности, повышенный уровень которой наблюдается при эндометриозе яичника или глубоких инфильтрирующих эндометриодных узлах [27]. Другие микроРНК, в т. ч. *miR-449b-3p* и *miR-29c-3p*, сочетаются с низкой выраженностью ремоделирования тканей, окружающих эндометриодные очаги. Напротив, поверхностные перитонеальные эндометриодные имплантаты

характеризуются иным профилем экспрессии микроРНК — высоким потенциалом ангиогенеза.

Показаны различия в экспрессии микроРНК в зависимости от факторов, характеризующих пациентку (возраст, этническая принадлежность) и заболевание (тяжесть и вариант течения) [28]. Экспрессия этих маркеров также изменяется в течение менструального цикла, для нее характерен циркадный ритм [29].

Установленная сильная корреляция между уровнем циркулирующих и тканевых микроРНК и наличием эндометриоза позволила предложить использование этих микроРНК в качестве биомаркеров для диагностики, мониторинга заболевания или раннего выявления его рецидива [19, 26]. Однако для подтверждения возможности практического применения должны быть получены воспроизводимые результаты на большой выборке пациентов с эндометриодным фенотипом. При этом отбор проб в процессе такого исследования должен проводиться с учетом фазы цикла и времени суток. До настоящего времени ни одно из проведенных исследований микроРНК не соответствовало этим критериям.

По мнению авторов работы [30], потенциальная роль микроРНК в патогенезе эндометриоза определяется их влиянием (в частности, *miR-20a*) на воспалительный процесс посредством сверхэкспрессии эстрогенов, циклооксигеназ (*COX-2*) и простагландина *PGE2*. При этом также показано влияние *miR-23a, miR-23b* на индукцию *SF-1* [24], других микроРНК (*miR-145, miR-183, miR-196b, miR-199a-5p*) на пролиферацию, ангиогенез и апоптоз [25].

Имеются сообщения о наличии полиморфизма в сайте связывания *LCS6 let-7* микроРНК *KRAS*. Этот полиморфизм был обнаружен в 31% всех случаев эндометриоза, что значительно выше, чем в общей популяции, где частота его выявления составила лишь 5,1% [26]. У женщин, несущих этот вариант *KRAS*, измененное связывание микроРНК сопровождается повышенной пролиферацией клеток стромы эндометрия, усилением инвазии, аномальным ростом эндометрия. Все эти процессы закономерно повышают риск развития эндометриоза [16]. Тем не менее эти результаты не были воспроизведены в более масштабных исследованиях.

Показано, что снижение уровня *H19 lncRNA* в эндометрии у женщин с эндометриозом повышает активность *let-7* микроРНК, что в свою очередь ингибирует экспрессию *Igf1r* на посттранскрипционном уровне [24]. Эти изменения баланса микроРНК могут привести к снижению пролиферации стромальных клеток эндометрия, способствуя, таким образом, нарушению фертильности и развитию бесплодия.

Следует отметить, что модуляция активности микроРНК, участвующих в патогенезе эндометриоза, может рассматриваться в качестве потенциальной мишени терапевтического воздействия, в частности, это относится к таким микроРНК, как *let-7* или *miR-210* [23]. При оценке экспрессии микроРНК при аденомиозе была выявлена активация *miR-9-1, miR-139, miR-149, miR-197, miR-326* и *miR-339* [29].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный анализ данных литературы о генетике эндометриоза подтвердил роль полиморфизмов ряда генов и изменений их регуляторной активности, а также профиля экспрессии микроРНК у пациенток с эндометриозом. Определяя особенности патогенеза заболевания, указанные

факторы, безусловно, оказывают специфическое влияние на течение и клинические проявления эндометриоза. Их углубленное изучение позволит в дальнейшем идентифицировать новые мишени для терапевтических воздействий, что будет способствовать развитию новых подходов к негормональному лечению эндометриоза. Развитие этого комплекса лечебных воздействий в перспективе могло бы существенно ослабить болевой синдром и способствовало бы сохранению фертильности данной категории пациенток.

Таким образом, изучение роли наследственных (генетических) факторов в развитии эндометриоза в настоящее время находится на уровне выявления и описания корреляционных связей между характеристиками генотипа, эпигенетической регуляции и клиническими признаками болезни. Очевидно, наследственная предрасположенность к развитию этого заболевания носит многофакторный характер и пока недостаточно изучена. В этом отношении перспективным представляется проведение исследований, направленных на уточнение механизмов регуляции активности генов, потенциально ассоциированных с развитием эндометриоза, выявление роли микроРНК в подобных регуляторных воздействиях, особенностей экспрессии и метилирования этих генов, а также на оценку уровней микроРНК в периферической крови пациенток с эндометриозом.

#### Литература/References

- Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2015;6:8288. DOI: 10.17116/repro201521682-88. [Adamyan L.V., Salimova D.F., Kondratovich L.M. Pathogenetic aspects of endometriosis-associated infertility. *Reproduction problems*. 2015;6:82–88 (in Russ.).]
- Веропотвелян П.Н., Бондаренко А.А., Веропотвелян Н.П. Эндометриоз: взгляд практического врача на патогенез. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;9(95):23–28. [Veropotvelyan P.N., Bondarenko A.A., Veropotvelyan N.P. Endometriosis: A Practical Physician's View of Pathogenesis. *Medical aspects of women's health*. 2015;9(95):23–28 (in Russ.).]
- Баранов В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(1):71–78. [Baranov V.S. Endometriosis as a problem of systemic genetics. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(1):71–78 (in Russ.).]
- Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: Гормональная терапия с позиций патогенеза. Эффективная фармако-терапия. 2015;25:42–47. [Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Saprykina O.A. Endometriosis: Hormone therapy from the standpoint of pathogenesis. *Effective pharmacotherapy*. 2015;25:42–47 (in Russ.).]
- Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:25–33. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002.
- Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048–1079. DOI: 10.1210/er.2018-00242.
- Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И. и др. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(3):64–73. DOI: 10.17816/JOWD67364-73. [Marzhevskaya V.V., Prisyazhnaya T.S., Zhamoydik V.I. et al. Molecular-genetic background of endometriosis: diagnostic potential of heritable and expressed factors. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(3):64–73 (in Russ.).] DOI: 10.17816/JOWD67364-73.
- Goulielmos G.N., Matalliotakis M., Matalliotaki C. et al. Endometriosis research in the omics era. *Gene*. 2020;741:144545. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144545.
- Vercellini P., Vigano P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.
- Guo S.W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):423–449. DOI: 10.1093/humupd/dmz047.
- Bulun S.E., Wan Y., Matei D. Epithelial mutations in endometriosis: link to ovarian cancer. *Endocrinology*. 2019;160(3):626–638. DOI: 10.1210/en.2018-00794.
- Ferrero S. Proteomics in the diagnosis of endometriosis: opportunities and challenges. *Proteomics Clin. Appl*. 2019;13(3):e1800183. DOI: 10.1002/prca.201800183.
- Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4.
- Li Y., Liu Y.D., Chen S.L. et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(1):17–29. DOI: 10.1093/molehr/gay045.
- Shen L., Hong X., Liu Y. et al. The miR-25-3p/Sp1 pathway is dysregulated in ovarian endometriosis. *J Int Med Res*. 2020;48(4):300060520918437. DOI: 10.1177/0300060520918437.
- Lagana A.S., Garzon S., Gotte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22): E5615. DOI: 10.3390/ijms20225615.
- Nyholt D.R., Low S.K., Anderson C.A. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet*. 2012;44(12):1355–1359. DOI: 10.1038/ng.2445.
- Li X., Zhang Y., Zhao L. et al. Whole exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Hum Mol Genet*. 2014;23(22):6008–6021. DOI: 10.1093/hmg/ddu330.
- Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P. et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):702–716. DOI: 10.1093/humupd/dmu015.
- Sapkota Y., Steinhorsdottir V., Morris A.P. et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017;8:15539. DOI: 10.1038/ncomms15539.
- Jiang L., Zhang M., Wang S. et al. Common and specific gene signatures among three different endometriosis subtypes. *Peer J*. 2020;8: e8730. DOI: 10.7717/peerj.8730.
- Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1835–1848. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814.
- Khalaj K., Miller J.E., Lingegowda H. et al. Extracellular vesicles from endometriosis patients are characterized by a unique miRNA-lncRNA signature. *JCI Insight*. 2019;4(18):128846. DOI: 10.1172/jci.insight.128846.
- Grechukhina O., Petracco R., Popkhadze S. et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol. Med*. 2012;4(3):206–217. DOI: 10.1002/emmm.201100200.
- Li X., Zhang W., Fu J. et al. MicroRNA-451 is downregulated in the follicular fluid of women with endometriosis and influences mouse and human embryonic potential. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):96. DOI: 10.1186/s12958-019-0538-z.
- Vanhie A., O D., Peterse D. et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Hum Reprod*. 2019;34(9):1650–1660. DOI: 10.1093/humrep/dez116.
- Rekker K., Tasa T., Saare M. et al. Differentially-expressed miRNAs in ectopic stromal cells contribute to endometriosis development: the plausible role of miR-139-5p and miR-375. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3789. DOI: 10.3390/ijms19123789.
- Wang X., Zhang J., Liu X. et al. Long noncoding RNAs in endometriosis: Biological functions, expressions, and mechanisms. *Cell Physiol. Epub*. 2020, Jun 7. DOI: 10.1002/jcp.29847.
- Zhang M., Ren C., Xiao Y. et al. Expression profile analysis of circular RNAs in ovarian endometriosis by microarray and bioinformatics. *Med Sci Monit*. 2018;24:9240–9250. DOI: 10.12659/MSM.913885.
- Lai Z.Z., Yang H.L., Ha S.Y. et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2019;15(13):2783–2797. DOI: 10.7150/ijbs.35128.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Ихтиярова Гулчехра Акмаловна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д.1; ORCID iD 0000-0002-2398-3711.

**Аслонова Махлиё Журабоевна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д.1; ORCID iD 0000-0002-6823-2006.

**Курбанова Замира Шухратовна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д.1; ORCID iD 000-0002-5204-9274.

**Калиматова Донна Магомедовна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-2487-9086.

**Контактная информация:** Аслонова Махлиё Журабоевна, e-mail: dr.makhliyo89@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 23.07.2020, поступила после рецензирования 17.08.2020, принята в печать 09.09.2020.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Gulchekhra A. Ikhtiyarova** — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-2398-3711.*

**Makhlie Zh. Aslonova** — *Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-6823-2006.*

**Zamira Sh. Kurbanova** — *Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 000-0002-5204-9274.*

**Donna M. Kalimatova** — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2487-9086.*

**Contact information:** Makhlie Zh. Aslonova e-mail: dr.makhliyo89@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 23.07.2020, revised 17.08.2020, accepted 09.09.2020.**