Архив патологии
2020, т. 82, №2, с. 57-61
https://doi.org/10.17116/patol20208202157

Russian Journal of Archive of Patology =
Arkhiv patologii 2020, vol. 82, no 2, pp. 57-61
https://doi.org/10.17116/patol20208202157

Гипоэстрогенемия, вызванная нарушением кишечной микробиоты, как возможный фактор риска малигнизации эндометриоидной гетеротопии

© Р.В. УКРАИНЕЦ[2], Ю.С. КОРНЕВА[1, 2], А.Е. ДОРОСЕВИЧ[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;
[2]ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» Минздрава России, Смоленск, Россия

РЕЗЮМЕ

В работе раскрываются патогенетические особенности влияния нарушения микробиоты кишечника на развитие заболеваний женской репродуктивной системы. Появление динамического дисбаланса между измененной микробиотой и макроорганизмом имеют множество проявлений в виде нарушений гормонального гомеостаза, одно из которых дисбиозиндуцированная гипоэстрогенемия. На примере эндометриоидной гетеротопии прослеживается возможность ее прогрессирования и малигнизации за счет возникновения на фоне гипоэстрогенемии первичной поломки гена-онкосупрессора *PTEN* с последующими генетическими аномалиями в генах *ARID1A* и *TP53*. Наличие мутации *PTEN* как при самом эндометриозе, так и при его малигнизации указывает на возможность участия дисбиозиндуцированной гипоэстрогенемии в патогенезе эндометриоза. Таким образом, связь между заболеваниями женской репродуктивной системы и нарушением кишечного микробиома может быть более значительной, а возможность коррекции кишечной микробиоты при помощи пре- и пробиотиков открывает новые горизонты не только для профилактики, но и лечения многих гинекологических заболеваний, связанных с нарушением гормонального статуса.

Ключевые слова: микробиота кишечника, гипоэстрогенемия, эндометриоз, PTEN, малигнизация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Украинец Р.В. — https://orcid.org/0000-0002-0590-1399
Корнева Ю.С. — https://orcid.org/0000-0002-8080-904X
Доросевич А.Е. — e-mail: oguzsoip@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Украинец Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Гипоэстрогенемия, вызванная нарушением кишечной микробиоты, как возможный фактор риска малигнизации эндометриоидной гетеротопии. *Архив патологии*. 2020;82(2):57-61. https://doi.org/10.17116/patol20208202157

Abnormal gut microbiota-induced hypoestrogenemia as a possible risk factor for malignancy in endometrioid heterotopia

© R.V. UKRAINETS[2], YU.S. KORNEVA[1, 2], A.E. DOROSEVICH[1, 2]

[1]Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia;
[2]Smolensk Regional Institute of Pathology, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia

ABSTRACT

This paper reveals the pathogenetic impact of the abnormal gut microbiota on the development of female reproductive system diseases. A dynamic imbalance between the altered microbiota and the macroorganism has many manifestations as hormonal homeostatic disorders, one of which is dysbiosis-induced hypoestrogenemia. Using endometrioid heterotopia as an example, the authors trace the possibility of its progression and malignancy due to the occurrence of primary breakdown of the *PTEN* tumor-suppressor gene with subsequent genetic abnormalities in the *ARID1A* and *TP53* genes. *PTEN* mutation in both endometriosis itself and its malignancy indicates that dysbiosis-induced hypoestrogenemia may be implicated in the pathogenesis of endometriosis. Thus, the relationship between female reproductive system diseases and gut microbiome disorders may be more significant; and the possibility of correcting the gut microbiota with prebiotics and probiotics opens new horizons not only in the prevention, but also in the treatment of many gynecological diseases associated with hormone disorders.

Keywords: gut mictobiota, hypoestrogenemia, endometriosis, PTEN, malignization.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:
Ukrainets R.V. — https://orcid.org/0000-0002-0590-1399
Korneva Yu.S. — https://orcid.org/0000-0002-8080-904X
Dorosevich A.E. — e-mail: oguzsoip@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Украинец Роман Вадимович — e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Corresponding author: Ukrainets R.V. — e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Ukrainets RV, Korneva YuS, Dorosevich AE. Abnormal gut microbiota-induced hypoestrogenemia as a possible risk factor for malignancy in endometrioid heterotopia. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2020;82(2):57-61. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20208202157

Симбиоз микробиоты с макроорганизмом, а также последствия нарушений их отношений — предмет обсуждения и исследования, необходимый для понимания регуляции структурных основ гомеостаза. Проблема дисбиоза также мало изучена, а некоторые исследователи и вовсе отрицают клиническое значение этого понятия [1]. В настоящее время многие аспекты влияния кишечной микрофлоры на человеческий организм неизвестны. Этиологическая, патогенетическая и морфофункциональная роль микробиоты в становлении и развитии отдельных заболеваний проблематична, несмотря на пристальный интерес ученых к данному направлению [2—4]. В нашей работе обобщаются результаты исследований, показывающие участие кишечной микробиоты в контроле гормонального фона путем метаболизма эстрогенов и перевода их в активные формы. Нарушение этой функции при нарушении кишечного микробиома приводит к развитию гипоэстрогенемии, роль которой рассмотрена в рамках патогенеза заболеваний женской репродуктивной системы, а именно эндометриоза и риска малигнизации эндометриоидных гетеротопий, так как распространенность и социальная значимость этих патологий в популяции велика [5]. Цель работы — уточнить возможную роль кишечной микрофлоры в малигнизации очагов эндометриоза.

Влияние кишечной микробиоты на гормональный фон женщины

С увеличением объема знаний о кишечной микробиоте и ее влиянии на человеческий организм все больше фактов говорят в пользу того, что нарушение ее сбалансированной работы может быть фоном или даже непосредственным этиологическим фактором развития многих заболеваний, будь то метаболические нарушения или же активация опухолевого роста [6]. Некоторые исследователи связывают проблему дисбиоза даже с риском невынашивания беременности [7]. Одной из наиболее важных функций кишечного микробиоценоза, влияющей на гомеостаз макроорганизма, является поддержание уровня гормонов, в том числе эстрогена и его производных в сыворотке крови на физиологическом уровне [8]. Каким же образом это происходит?

На сегодняшний день известно, что микробиота кишечника, находящаяся в динамическом балансе с организмом женщины, косвенно отражает генетическую индивидуальность ее организма, а также особенности ее образа жизни [8]. Состав кишечного микробиома имеет и гендерные различия, становление которых наблюдается одновременно с половым созреванием, что указывает на связь бактерий с гормональным фоном [9]. Одни виды микроорганизмов способны лишь только реагировать на гормоны хозяина, тогда как другие самостоятельно секретируют их и оказывают тем самым не только местное, но и системное действие на макроорганизм [10]. Показано, что кишечная микробиота обладает особой ферментативной активностью, принимающей участие в метаболизме эстрогена [8] (например, фермент β-глюкуронидаза [11]), за счет которой возможно преобразование полициклических ароматических углеводородов [12] и поступающих с пищей фитоэстрогенов [13] в активные метаболиты эстрогена, тем самым регулирует уровень эстрогена вместе с эндокринной системой. Однако и сам макроорганизм активно способствует созданию оптимальных условий для существования кишечных комменсалов путем синтеза необходимых гормонов [8]. Интересно, что кишечник является органом-мишенью для эстрогена, который опосредованно через рецептор ER-β способствует повышению микробного разнообразия, с чем исследователи связывают снижение риска формирования хронического воспаления в толстой кишке и последующего возникновения колоректального рака [14]. Также показано влияние микрофлоры кишечника непосредственно на органы, продуцирующие гормоны. В 2019 г. опубликовано исследование, целью которого было определить возможность влияния кишечной микробиоты на женскую репродуктивную систему, используя в качестве модели крыс с дигидротестостерон (DHT)-индуцированным синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). При помощи пробиотиков исследователи пытались создать наиболее подходящие условия для жизнедеятельности нормального кишечного микробиоценоза и получили неожиданные результаты. У крыс с СПКЯ на фоне данной терапии последовало заметное улучшение репродуктивной функции, что доказывает опосредованное влияние кишечной микробиоты на яичники, а также тот факт, что нарушение состава кишечной микрофлоры может быть одним из индукторов развития многих заболеваний женской репродуктивной системы [15]. Интересно, что в более ранних работах уже предлагалось использование пре- и пробиотиков в качестве лечения заболеваний, связанных с менопаузой, что подчеркивает связь кишечных микроорганизмов и гормонального фона женщин [9].

Таким образом, стоит задуматься над важным на сегодняшний день вопросом: имеются ли патогенетические связи между дисбиозом и заболеваниями женской репродуктивной системы?

Дисбиозиндуцированная гипоэстрогенемия и ее связь с канцерогенезом

Известно, что снижение микробного многообразия при дисбиозе неотвратимо ведет к изменению метагенома кишечной микрофлоры, что, в свою очередь, может негативно сказаться на макроорганизме [16]. Так, в некоторых работах, посвященных раку молочной железы, исследователи отмечают явное отличие состава кишечной микробиоты в качественном и количественном отношении у здоровых женщин и пациенток, страдающих раком молочной железы [8, 16]. Замечено, что при дисбиозе вследствие потери части микробных популяций, участвующих в метаболизме стероидных гормонов, снижается уровень эстрогена в крови, с чем многие исследователи связывают повышение риска возникновения таких процессов, как ожирение, гиперплазия эндометрия, СПКЯ, а также опухолевый рост [11]. Опираясь на подобные результаты, можно сделать вывод о существовании дисбиозиндуцированной гипоэстрогенемии и рассматривать ее не только в качестве возможного проявления нарушений кишечной микрофлоры, но и фона для других патологий. Проявления гипоэстрогенемии

в первую очередь характерны для менопаузы, когда уровень эстрогена снижается ввиду структурно-физиологического истощения яичников. Гипоэстрогенемия наблюдается и как следствие тотальной овариоэктомии. Стоит заметить, что клинические, гормональные и биохимические нарушения у женщин с физиологической гипоэстрогенемией в период менопаузы аналогичны таковым у молодых женщин с нефизиологической гипоэстрогенемией (например, при центральном гипогонадизме) [17]. Таким образом, дисбиозиндуцированная гипоэстрогенемия, наиболее вероятно, будет иметь те же последствия для организма, но менее выраженные в сравнении с вышеописанными состояниями.

Несмотря на общепризнанную значимость гиперэстрогенемии в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы, вопрос о ее роли в этом процессе до сих пор остается недостаточно изученным. Принимая во внимание возможность малигнизации эндометриоидной гетеротомии, большинство данных говорит об эстрогене как о триггере малигнизации этой патологии [18]. И действительно, из всех возможных локализаций эндометриоидных гетеротопий в 80% случаев подвергается озлокачествлению именно эндометриоз яичников — органов, синтезирующих эстрогены [19]. Однако стоит заметить, что малигнизация эндометриоидных гетеротопий других локализаций достаточно часто возникает после тотальной овариоэктомии. В литературе описано большое количество клинических случаев, где малигнизация наступала при локализации гетеротопии на брюшине [20], сигмовидной кишке [21], послеоперационном рубце [22]. Все эти случаи объединяет то, что в анамнезе у таких пациенток была операция по удалению матки и придатков, что явно приводит к гипоэстрогенемии.

Таким образом, затрагивается еще один важный вопрос: может ли гипоэстрогенемия, в том числе и обусловленная дисбиозом, запустить малигнизацию в эндометриоидной гетеротопии?

Зависимость дефекта гена-супрессора опухолей PTEN от эстрогена

При малигнизации эндометриоидных гетеротопий был обнаружен целый ряд генетических изменений. Работы многих исследователей показали, что в первую очередь для этой злокачественной опухоли характерно нарушение функционирования гена-супрессора *PTEN* вследствие его потери в результате делеции [23] либо мутации [24]. Задачей данного гена является подавление опухолевого роста за счет синтеза антионкобелка *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*) — фосфатазы с двойной субстратной специфичностью, которая является одним из регуляторов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Этот механизм участвует в контроле клеточной пролиферации и инвазии опухолевых клеток [25]. Мутация гена *PTEN* является частой находкой при эндометриозе, а также при эндометриоз-ассоциированном раке [26] и, по мнению некоторых авторов, является первичной, запуская другие генетические изменения [27], что представляется одним из первых проявлений малигнизации эндометриоидной гетеротопии [28].

Учитывая данные, описанные выше, стоит предположить, что *PTEN* находится под контролем со стороны эстрогена, и нарушения в его работе становятся следствием гормонального сбоя. И действительно, эстроген способен влиять на экспрессию данного гена-супрессора опосредованно с помощью микро-РНКmiR-200c [29], а также через сигнальный путь GPR30 с последующей активацией малатдегидрогеназы-2 (MDH2) [30]. Из этого следует, что поломка *PTEN* в ткани эндометрия возникает на фоне гиперэстрогенемии, что и описывают M. Scully и соавт. [31]. Однако результаты исследований в данной области оказались неоднозначными. Было замечено, что малигнизация эндометриоидных гетеротопий возникает именно на фоне гипоэстрогенемии, а в 2011 г. F. Saito и соавт. [32] показали в эксперименте, что эстроген провоцирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия, а снижение уровня эстрогена провоцирует именно пролиферацию PTEN-null cells с эстрогеннезависимыми способностями, вызывая рост аномальных желез с последующим развитием неоплазии, что объясняет повышение частоты встречаемости рака эндометрия в пери- и постменопаузальном периоде. Аналогичные результаты в 2012 г. опубликованы и другими исследователями [33]. Таким образом, была показана возможность активации и прогрессии канцерогенеза в ткани эндометрия в отсутствие влияния со стороны эстрогена, что подтверждает множество клинических наблюдений малигнизации эндометриоидных гетеротопий в период менопаузы и дает право на существование гипотезы о роли гипоэстрогенемии различного генеза в малигнизации эндометриоидных гетеротопий, в том числе дисбиозиндуцированной.

Вторичные генетические нарушения, обусловливающие малигнизацию эндометриоидной гетеротопии

Первичная мутация *PTEN* как гена-онкосупрессора неизбежно влечет за собой и другие генетические нарушения, обусловливающие прогрессию опухолевого роста. Так, мутация гена *ARID1A* наблюдается как при эндометриозе, так и при эндометриоз-ассоциированных опухолях, что сопровождается снижением синтеза соответствующего белка [23]. Белок *ARID1A* регулирует транскрипцию некоторых генов путем изменения структуры хроматина вокруг них, что может способствовать нарушению регуляции экспрессии генов [34], а следовательно, и прогрессированию малигнизации эндометриоидной гетеротопии. Выяснено, что потеря белка *ARID1A* приводит к нарушению работы транскрипционно-регуляторных комплексов SWI/SNF, что часто встречается при эндометриозе и эндометриоз-ассоциированных опухолях [35]. Потеря контроля над опухолевым ростом со стороны генов *PTEN* и *ARID1A*, по мнению исследователей, связана с изменением соотношения рецепторов к эстрогену (ER-α/ER-β) в клетках эндометриоидной гетеротопии [36], что снова подтверждает зависимость данного процесса от стероидных гормонов.

Одновременно с мутациями генов *PTEN* и *ARID1A* достаточно часто обнаруживается и генетическая поломка со стороны антионкогена *TP53*, что расценивается как более поздняя генетическая поломка, возникающая после мутации *PTEN* в очагах эндометриоидных гетеротопий [27], и также является наиболее часто встречающейся при малигнизации такой патологии [26]. Продукт гена *TP53* белок p53 известен под именем «страж генома». В его задачу входят своевременная остановка клеточного цикла и репарации ДНК в потенциально опасных в отношении озлокачествления клетках, а также запуск программы их апоптоза [37]. Интересно, что мутации белка p53 встречаются при эндометриозе без злокачественной трансформации, что в совокупности с известными для этой патологии такими свойствами, как способность избегать апоптоз, высокая пролиферативная активность, способность к инвазивному росту

и выраженный ангиогенный потенциал, делают ее весьма схожей со злокачественными новообразованиями [38].

Итак, изучая механизмы малигнизации эндометриоидных очагов, многие исследователи обращают внимание именно на совокупность генетических повреждений со стороны антионкогенов *PTEN*, *ARID1A* и *TP53*. Эти мутации присутствуют поодиночке и с менее выраженной экспрессией в эндометриоидных гетеротопиях с доброкачественным течением, но наблюдаются в полном составе с более активной экспрессией при малигнизации данной патологии [18, 27, 39]. Показано, что эндометриоз и ассоциированный с ним рак изначально генетически связаны [40], а запуск первичной генетической поломки *PTEN* возникает задолго до менопаузы, когда физиологическая гипоэстрогенемия еще не наступила. Таким образом, можно предположить этиопатогенетическую значимость дисбиоз-ассоциированной гипоэстрогенемии не только для малигнизации эндометриоидной гетеротопии, но и возможную ее роль в возникновении этой патологии еще до озлокачествления.

Заключение

Исходя из проанализированных данных литературы, можно с уверенностью говорить о наличии патогенетической связи между нарушением кишечного микробиома и заболеваниями женской репродуктивной системы за счет нарушения динамического баланса между измененной микробиотой и макроорганизмом, одним из проявлений которого является нарушение гормонального гомеостаза в виде гипоэстрогенемии. Основываясь на результатах ряда оригинальных исследований, мы проследили возможность прогрессирования канцерогенеза в ткани эндометриоидных гетеротопий на фоне отсутствия контроля последней со стороны эстрогена, а именно первичной поломки гена-онкосупрессора *PTEN* с последующими генетическими аномалиями в генах *ARID1A* и *TP53*. Схожесть поломки *PTEN* как при доброкачественно протекающем эндометриозе, так и при малигнизации его очага указывает на возможность участия дисбиоз-индуцированной гипоэстрогенемии в патогенезе эндометриоза. Таким образом, возможность влияния на женскую репродуктивную систему опосредованно через кишечную микрофлору при помощи пре- и пробиотиков открывает новые горизонты как в профилактике, так и в лечении многих гинекологических заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Корниенко Е.А. Проблема дисбактериоза у детей — миф или реальность? *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2008;1:15-20.
Kornienko EA. The problem of dysbacteriosis in children — myth or reality? Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum/ Pediatrics — suppl. *Consilium Medicum*. 2008;(1):15-20. (In Russ.).
2. Парахонский А.П. Взаимосвязь дисбактериоза и аллергических заболеваний. *Живые и биокостные системы*. 2013;4:8.
Parakhonsky AP. Intercommunication of disbakteriosis and allergic diseases. *Zhivye i biokostnye sistemy*. 2013;(4):8. (In Russ.).
3. Белоусова О.Ю. Дисбактериоз кишечника как фактор риска развития хронических заболеваний кишечника у детей. *Здоровье ребенка*. 2011;1:73-75.
Belousova OYu. Intestinal dysbacteriosis as a risk factor for chronic intestinal diseases in children. *Zdorov'e rebenka*. 2011;1:73-75. (In Russ.).
4. Ковтун А.В., Аникина Е.В., Яковенко А.В., Гиоева И.З., Яковенко Э.П. Микрофлора желудочно-кишечного тракта в патогенезе цирроза печени и осложнений портальной гипертензии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2014;9(4):59-62.
Kovtun AV, Anikina EV, Yakovenko AV, Gioeva IZ, Yakovenko EP. Microflora of the gastrointestinal tract in the pathogenesis of liver cirrhosis and complications of portal hypertension. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2014;9(4):59-62. (In Russ.).
5. Руженков В.А., Швец К.Н. Медико-психологические характеристики и психические расстройства при генитальном эндометриозе (распространенность, клиника и терапия). *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016;19:23-29.
Ruzhenkov VA, Shvets KN. Medical and psychological characteristics and mental disorders in genital endometriosis (prevalence, clinic and therapy). *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2016;19:23-29. (In Russ.).
6. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and microbiota crosstalk: should we pay attention? *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(11):752-755.
https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.08.001
7. Кислицына Н.Д., Безменко А.А. Дисбактериоз кишечника — фактор или непосредственная причина невынашивания беременности? *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):70-78.
Kislitsyna ND, Bezmenko AA. Intestinal dysbacteriosis — a factor or a direct cause of miscarriage? *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei/Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):70-78. (In Russ.).
8. Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, Rodríguez-Carrillo A, Plaza-Díaz J, Fontana L. Breast cancer and its relationship with the microbiota. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):pii:E1747.
https://doi.org/10.3390/ijerph15081747
9. Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of oral and gut microbiota in the health of menopausal women. *Front Microbiol*. 2017;8:1884.
https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01884
10. Rizzetto L, Fava F, Tuohy KM, Selmi C. Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: the role of sex. *J Autoimmun*. 2018;92:12-34.
https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.05.008
11. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53.
https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025
12. Van de Wiele T, Vanhaecke L, Boeckaert C, Peru K, Headley J, Verstraete W, Siciliano S. Human colon microbiota transform polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect*. 2005;113(1):6-10.
13. Landete JM, Arqués J, Medina M, Gaya P, de Las Rivas B, Muñoz R. Bioactivation of phytoestrogens: intestinal bacteria and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(11):1826-1843.
https://doi.org/10.1080/10408398.2013.789823

14. Ibrahim A, Hugerth LW, Hases L, Saxena A, Seifert M, Thomas Q, Gustafsson JÅ, Engstrand L, Williams C. Colitis-induced colorectal cancer and intestinal epithelial estrogen receptor beta impact gut microbiota diversity. *Int J Cancer.* 2019;144(12):3086-3098. https://doi.org/10.1002/ijc.32037
15. Zhang F, Ma T, Cui P, Tamadon A, He S, Huo C, Yierfulati G, Xu X, Hu W, Li X, Shao LR, Guo H, Feng Y, Xu C. Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone-induced PCOS rats and the pharmacologic effects of diane-35, probiotics, and berberine. *Front Microbiol.* 2019;10:175. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00175
16. Zhu J, Liao M, Yao Z, Liang W, Li Q, Liu J, Yang H, Ji Y, Wei W, Tan A, Liang S, Chen Y, Lin H, Zhu X, Huang S, Tian J, Tang R, Wang Q, Mo Z. Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome. *Microbiome.* 2018;6(1):136. https://doi.org/10.1186/s40168-018-0515-3
17. Ilovayskaya I, Zektser V, Lazebnik L. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. *Climacteric.* 2017;20(4):356-361. https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315086
18. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5589-5597.
19. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. Obstet Gynecol. 1990;75(6):1023-1028.
20. Wu WC, Hsiao MW, Ye JC, Hung YC, Chang WC. Malignant transformation of extragonadal endometriosis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(5):563-365.
21. Jones KD, Owen E, Berresford A, Sutton C. Endometrial adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid colon. *Gynecol Oncol.* 2002;86(2):220-222.
22. Ruiz MP, Wallace DL, Connell MT. Transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;123740. https://doi.org/10.1155/2015/123740
23. Borrelli GM, Abrão MS, Taube ET, Darb-Esfahani S, Köhler C, Chiantera V, Mechsner S. (Partial) Loss of BAF250a (ARID1A) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(5):329-337. https://doi.org/10.1093/molehr/gaw009
24. Martini M, Ciccarone M, Garganese G, Maggiore C, Evangelista A, Rahimi S, Zannoni G, Vittori G, Larocca LM. Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer.* 2002;102(4):398-406.
25. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Montalto G, Cervello M, Nicoletti F, Fagone P, Malaponte G, Mazzarino MC, et al. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget.* 2012;3(9):954-987.
26. Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, Ulrich U, Fehm T. Endometriosis-associated malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):176-181.
27. Ma X, Hui Y, Lin L, Wu Y, Zhang X, Qin X. Possible relevance of tumor-related genes mutation to malignant transformation of endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):89-94.
28. Ulrich U, Richter O, Wardelmann E, Valter M, Schmutzler R, Sillem M, Possover M, Mallmann P. Endometriosis and malignoma. *Zentralbl Gynakol.* 2003;125(7-8):239-242.
29. Chen R, Zhang M, Liu W, Chen H, Cai T, Xiong H, Sheng X, Liu S, Peng J, Wang F, Chen H, Lin W, Xu X, Zheng W, Jiang Q. Estrogen affects the negative feedback loop of PTENP1-miR200c to inhibit PTEN expression in the development of endometrioid endometrial carcinoma. *Cell Death Dis.* 2018;10(1):4. https://doi.org/10.1038/s41419-018-1207-4
30. Zhuang Y, Xiang J, Bao W, Sun Y, Wang L, Tan M, He Y, Xi X. MDH2 Stimulated by estrogen-GPR30 pathway down-regulated PTEN expression promoting the proliferation and invasion of cells in endometrial cancer. *Transl Oncol.* 2017;10(2):203-210. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.01.009
31. Scully MM, Palacios-Helgeson LK, Wah LS, Jackson TA. Rapid estrogen signaling negatively regulates PTEN activity through phosphorylation in endometrial cancer cells. *Horm Cancer.* 2014; 5(4):218-231. https://doi.org/10.1007/s12672-014-0184-z
32. Saito F, Tashiro H, To Y, Ohtake H, Ohba T, Suzuki A, Katabuchi H. Mutual contribution of Pten and estrogen to endometrial carcinogenesis in a PtenloxP/loxP mouse model. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(8):1343-1349. https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822d2a8a
33. Joshi A, Wang H, Jiang G, Douglas W, Chan JS, Korach KS, Ellenson LH. Endometrial tumorigenesis in Pten(+/-) mice is independent of coexistence of estrogen and estrogen receptor α. *Am J Pathol.* 2012;180(6):2536-2547. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.03.006
34. Mathur R. ARID1A loss in cancer: towards a mechanistic understanding. *Pharmacol Ther.* 2018;190:15-23. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.001
35. Samartzis EP, Samartzis N, Noske A, Fedier A, Caduff R, Dedes KJ, Fink D, Imesch P. Loss of ARID1A/BAF250a-expression in endometriosis: a biomarker for risk of carcinogenic transformation? *Mod Pathol.* 2012;25(6):885-892. https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.217
36. Ponandai-Srinivasan S, Andersson KL, Nister M, Saare M, Hassan HA, Varghese SJ, Peters M, Salumets A, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PGL. Aberrant expression of genes associated with stemness and cancer in endometria and endometrioma in a subset of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1924-1938. https://doi.org/10.1093/humrep/dey241
37. Strachan T, Read AP. *Human molecular genetics 2.* New York: Wiley; 1999.
38. Pollacco J, Sacco K, Portelli M, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. Molecular links between endometriosis and cancer. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(8):577-581. https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650761
39. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T, et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835-1848. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814
40. Sapalidis K, Machairiotis N, Zarogoulidis P, Vasilakaki S, Sardeli C, Koimtzis G, Pavlidis E, Katsaounis A, Giannakidis D, Michalopoulos N, Mantalobas S, Alexandrou V, Koulouris C, Amaniti A, Kesisoglou I. Genes' interactions: a major contributor to the malignant transformation of endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):pii:E1842. https://doi.org/10.3390/ijms20081842

Поступила 31.07.19
Received 31.07.19
Принята к печати 23.10.19
Accepted 23.10.19