

Парамонова Н.Б., Семерюк Т.А.

РОЛЬ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Семерюк Татьяна Александровна, студентка VI курса Международной школы «Медицина будущего»
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет), e-mail: tatianasemeruk@mail.ru

Антимюллеров гормон — один из наиболее значимых регуляторных факторов репродуктивной функции женщины, который ингибирует эндогенную продукцию эстрогенов, индуцирует остановку клеточного цикла, апоптоз и аутофагию в стромальных клетках эндометрия человека. Нарушение характера экспрессии антимюллерова гормона может являться важным звеном в патогенезе эндометриозной болезни.

Ключевые слова: эндометриоз; антимюллеров гормон; рецепторы антимюллерова гормона; аутофагия; апоптоз; CYP19.

Для цитирования: Парамонова Н.Б., Семерюк Т.А. Роль антимюллерова гормона в патогенезе эндометриозной болезни. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(4): 193-197.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-193-197>

Paramonova N.B., Semeryuk T.A.

THE ROLE OF ANTI-MULLERIAN HORMONE IN THE PATOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Anti-Müllerian hormone is one of the most significant factors regulating woman's reproductive function, which inhibits endogenous production of estrogens, induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy in human endometrial stromal cells. Disturbance of Anti-Müllerian hormone expression could be an important link to pathogenesis of endometriosis.

Keywords: endometriosis; Anti-Müllerian hormone; receptors of Anti-Müllerian hormone; autophagy; apoptosis; CYP19.

For citation: Paramonova N.B., Semeryuk T.A. The role of anti-mullerian hormone in the patogenesis of endometriosis. *I.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(4): 193-197. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-193-197>

For correspondence: Tatyana A. Semeryuk, a fifth-year student of the International School "Medicine of the Future" of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: tatianasemeruk@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 23.09.2019

Accepted 24.10.2019

Введение

Эндометриоз — рецидивирующее гинекологическое заболевание, характеризующееся ростом желёз и стромы эндометрия вне полости матки, затрагивающее около 10% женщин репродуктивного возраста и 20–50% пациенток с проблемами фертильности. Симптомы заболевания значительно различаются, но обычно включают прогрессирующую овариальную недостаточность, бесплодие и раннюю менопаузу, болезненные половые акты (диспареуния) и боль до и (или) во время менструации (дисменорея), боль в мочевом пузыре, кишечнике и хроническую боль в области таза. Эндометриоз имеет важные социально-экономические последствия, поскольку снижает качество жизни пациенток и приводит к значительным расходам здравоохранения на диагностику и лечение [1].

Несмотря на то, что эндометриоз — доброкачественное заболевание, всё большим числом исследований подтверждается, что он представляет собой на-

чальные стадии неопластических процессов. Общие черты, присущие эндометриозу и раку, включают способность избегать апоптоза, дисрегуляцию развития зрелых стволоподобных клеток, неоваскуляризацию, прогрессирующее течение, имплантацию в отдалённые участки, создание микроокружения, которое делает течение заболевания автономным и подавляет иммунную систему [2].

Кроме того, ряд исследований продемонстрировали эпидемиологическую связь эндометриоза с раком эндометрия, раком молочной железы, колоректальным раком, неходжкинской лимфомой и другими злокачественными новообразованиями [3].

Эндометриоз характеризуется генетической нестабильностью. В эндометриозных очагах обнаружены мутации генов-супрессоров опухолевого роста *PTEN*, *p53*, *BCL*, *ARID1A* и *TP53* и онкогенов *KRAS*, *PIK3CA* и *BRAF* [4]. Однако точные механизмы данного явления остаются неизвестными. Исследования, проведённые в

масштабе генома, а также при секвенировании транскриптомов, показали, что гены из области 1p36 хромосомы могут иметь важное значение как при развитии эндометриоза, так и в трансформации эндометриоза в рак [5].

Несмотря на то, что имеется большое количество данных об этой патологии, наше понимание патогенеза заболевания остаётся неполным. Необходимо объединить многочисленные данные генетических, эпигенетических и иммунологических исследований, чтобы предложить единую согласованную теорию патогенеза эндометриоза [6]. Существуют различные терапевтические и хирургические методы лечения эндометриоза, однако они сопряжены с высокой частотой рецидивов и появлением нежелательных побочных эффектов (до 45%), поэтому необходимы новые подходы в его лечении [7], что невозможно без более глубокого понимания патогенеза этого заболевания. Полученные в последнее время данные указывают на возможность использования антимюллерова гормона (АМГ) в качестве терапевтического препарата для лечения эндометриоза и возможную роль этого вещества в развитии заболевания (рис. 1) [8].

Рост числа доказательств, что АМГ может выступать в качестве ингибитора роста опухолевых клеток, побудил изучить влияние АМГ на эндометриоз, демонстрирующий признаки злокачественных новообразований.

Антимюллеров гормон (АМГ) и рецептор к антимюллерову гормону (РАМГ)

АМГ представляет собой гомодимерный гликопротеин, который был первоначально идентифицирован как фактор дифференцировки мужского пола, он экспрессируется клетками Сертоли семенников плода и вызывает регрессию мюллеровых протоков. В отсутствие АМГ из мюллеровых протоков развивается матка, маточные трубы, верхняя часть влагалища и яичниковый эпителий [9].

У женщин АМГ продуцируется клетками гранулёзы, преантральными и антральными фолликулами,

его основная физиологическая роль в яичниках заключается в ингибировании ранних стадий фолликулярного развития. АМГ изучают в связи с его потенциальной клинической актуальностью: диагностика интерсексуальности, крипторхизма и анорхии у детей, диагностика раннего или отсроченного полового созревания, опухолей клеток гранулёзы, оценка функции яичников у больных, которые перенесли химиотерапию, и наблюдение за женщинами с поликистозом яичников [10].

Для проявления биологической активности антимюллерову гормону требуется его взаимодействие со специфическими рецепторами: РАМГ I и РАМГ II (рецепторы антимюллерова гормона I и II типов). Эти одиночные мембранные структуры серин/треонинкиназы фосфорилируются при связывании с АМГ и инициируют внутриклеточные каскады, регулирующие клеточный цикл и изменяющие транскрипцию ряда генов в зависимости от тканей-мишеней [11].

Большинство исследований показывают, что АМГ ингибирует рост тканей, экспрессирующих рецепторы АМГ II типа (РАМГ II), и вызывает регрессию гинекологических злокачественных опухолей (рак яичников, шейки матки, эндометрия и молочной железы) [7].

АМГ — индуктор апоптоза и ингибитор клеточной пролиферации

J. Wang и соавт. продемонстрировали, что эндометрий взрослой женщины имеет функциональную систему передачи сигналов АМГ → РАМГ II, и активация этой системы способна отрицательно регулировать клеточную жизнеспособность в культивируемых клетках эндометрия. Также было показано, что АМГ является регулятором роста всех клеток «мюллерового» происхождения: клеток эндометрия, яичников, шейки матки [12].

В исследовании, проведённом J. Namkung и соавт., показано, что АМГ угнетает жизнеспособность клеток эндометриоидных очагов в опытах *in vitro* за счёт усиления их апоптоза. Этот эффект объяснялся ингиби-

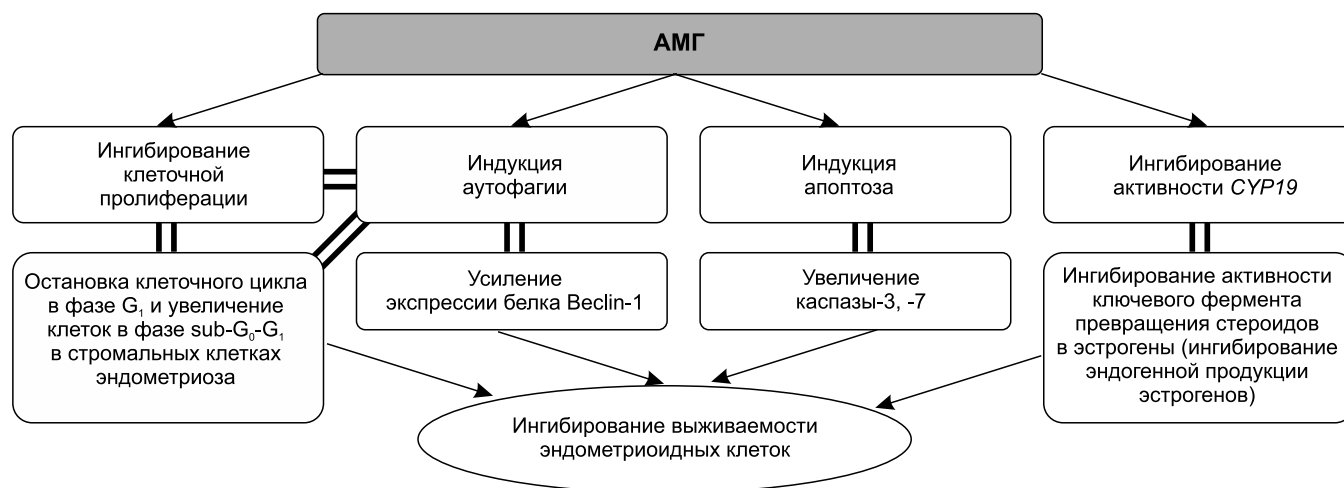


Рис. 1. Схематическое изображение влияния АМГ на эндометриоидные клетки [1].

рованием роста стромальных клеток (СК) эндометрия вследствие укорочения фаз S и G₂M и удлинения фаз G₀G₁ и sub-G₀G₁ клеточного цикла [7].

Аналогичные данные приводят Р. Signorile и соавт., в их исследовании установлено, что АМГ, действуя паракринно, подавляет клеточную выживаемость в эндометрии. При обработке клеточных линий эндометриоза АМГ выявлена способность этого гормона вызывать гибель клеток в S-фазе клеточного цикла и увеличивать количество клеток в фазах G₁ и G₂, что приводило к прогрессирующему снижению жизнеспособности клеток и увеличению фракции погибших клеток.

В исследовании S. Kim и соавт. иммуногистохимически и с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли уровни экспрессии АМГ и РАМГ II в тканях аденомиоза 28 пациенток, перенёсших тотальную гистерэктомию, и в нормальной эндометрии 28 женщин. Уровни экспрессии мРНК АМГ и РАМГ II в очагах аденомиоза были выше, чем в тканях эндометрия. Эти данные свидетельствуют о том, что АМГ можно оценивать как биологический модулятор или терапевтический посредник при аденомиозе [9].

В исследовании, проведённом Р. Carrarelli и соавт., получены следующие результаты: эндометрий пациенток с эндометриозом экспрессировал более высокие уровни АМГ и РАМГ II, чем эндометрий пациенток контрольной группы (женщины без эндометриоза, которым выполняли лапароскопическую хирургию для трубной стерилизации) без существенных различий между пролиферативной и секреторной фазами. В образцах тканей эндометриом и глубокого инфильтративного эндометриоза (с вовлечением кишечника, ректовагинальной перегородки, мочевого пузыря) также выявлялась высокая экспрессия АМГ и РАМГ II. В исследовании также показано, что при добавлении АМГ к культивируемым СК эндометрия происходит увеличение количества каспазы-3, -7 и аннексина V, что приводит к подавлению жизнеспособности клеток (это соответствует проапоптотическому эффекту) и ингибированию клеточной пролиферации [13].

АМГ — ингибитор активности гена *CYP 19*

Повышенная продукция эстрогенов является постоянно наблюдаемой эндокринной особенностью эндометриоза гетеротопий. Известно, что метаболизм эстрогенов опосредуется специальными ферментными системами, принадлежащими к цитохромам P450. Одной из изоформ цитохрома P450 является ароматаза, конвертирующая андрогены в эстрогены. Кодированный ароматазу ген *CYP19* локализуется в хромосоме 15q21.2. В эндометрии здоровых женщин ароматаза не выявляется, однако её экспрессия постоянно обнаруживается в эндометриозных очагах и в эутопическом эндометрии женщин, страдающих эндометриозом [14]. Считается, что aberrantly экспрессированная ароматаза в эндометриозных имплантатах является одним из основных факторов, способствующих развитию ги-

перэстрогенного микроокружения эндометриоза и прогрессированию заболевания [15].

В ряде исследований показано, что в эктопически расположенном эндометрии выявляется повышенная экспрессия гена ароматазы *CYP19*. Имеется небольшое число работ, в которых изучалось влияние АМГ на экспрессию гена *CYP19*. Так, М. Grossman и соавт. продемонстрировали активность АМГ в отношении *CYP19* на культивируемых клетках гранулёзы яичников в лютеиновую фазу цикла [16]. Р. Signorile и соавт. экспериментально получили данные, показывающие, что АМГ способен ингибировать экспрессию гена *CYP19*, ответственного за активность ароматазы [8].

АМГ — индуктор аутофагии

Аутофагия — неапоптотическая форма запрограммированной клеточной гибели, индуцируемая многочисленными внутриклеточными и внеклеточными стимулами.

В железистых и стромальных клетках эндометрия здоровых женщин аутофагия существует в течение всего менструального цикла. Однако в эутопическом эндометрии и эктопических очагах у женщин, больных эндометриозом, процессы аутофагии нарушены, что приводит к ограничению апоптоза, пролиферации эндометриозных клеток и аномальным иммунным реакциям (рис. 2). Аберрантная аутофагия, возникающая в эутопическом эндометрии и эктопических очагах при эндометриозе, участвует в патогенезе эндометриозной болезни, приводя к гиперплазии эндометриозных клеток и ограничивая апоптоз [17].

Так, в исследовании L. Zhang и соавт. показано, что в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом наблюдается изменённая экспрессия генов, связанных с аутофагией [18], генов-индукторов аутофагии *Beclin-1* и *LC3*, гена-адаптора аутофагии *p62* и гена ингибитора *CXCR4* [19–21].

Гормоны, гипоксия, окислительный стресс и другие факторы значительно ослабляют аутофагию в эктопическом эндометрии, что приводит к пролиферации, инвазии и ангиогенезу, а также к снижению апоптоза и активности NK-клеток в эктопических очагах, что в конечном итоге способствует прогрессированию эндометриоза [17].

В исследовании J.Y. Choi и соавт. установлено, что в эндометрии человека аутофагия индуцируется в железистых клетках во время секреторной фазы менструального цикла и вызывает гибель клеток посредством усиления экспрессии гена *Beclin-1* — гена-супрессора опухолевого роста, который регулирует апоптоз и аутофагию, с последующей активацией каспазы (белка семейства цистеиновых протеаз, играющего важную роль в процессах апоптоза и некроза) [19]. Белок *Beclin-1*, кодируемый геном *Beclin-1*, является характерным маркерным белком аутофагии, а также важным её регулятором [21]. В работе Longyu Zhang и соавт. показано, что у женщин, больных эндометриозом,

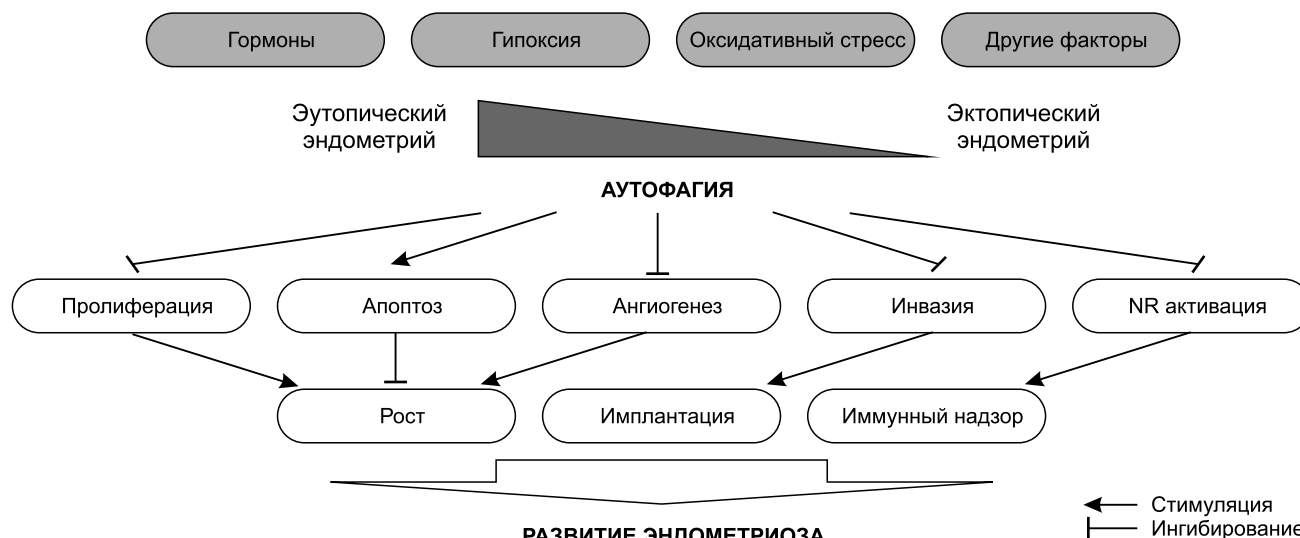


Рис. 2. Роль аутофагии в прогрессировании эндометриоза.

уровень белка Beclin-1 в культивируемых стромальных клетках эутопического эндометрия и в эндометриозных тканях заметно ниже по сравнению с таковым у пациенток без патологии [18].

При стимуляции аутофагии запускается каскад превращений, регулируемых геном-супрессором аутофагии — *LC3* (ген лёгких цепей 3) [22]. *LC3* расщепляется до *LC3-I* и конъюгирует с фосфатидилэтаноламином с образованием *LC3-II*, эта последовательность превращений, происходящих на аутофагосомальной мембране, является отличительной чертой аутофагии. Преобразование *LC3-I* в *LC3-II* необходимо для формирования аутофагосом, и уровни *LC3-II* пропорциональны количеству накопленных аутофагических вакуолей [23].

Исследование J. Mei и соавт. показало, что в секреторную фазу цикла в стромальных клетках эндометриозных гетеротопий происходит угнетение превращения *LC3-I* в *LC3-II* и усиление экспрессии гена *p62* (гена-адаптора аутофагии) по сравнению с эутопическим эндометрием [22].

В исследовании X. Sui и соавт. проведена оценка экспрессии генов лёгких цепей 3 (*LC3*), ассоциированных с микротрубочками, *Beclin-1* и матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2) в крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом. Результаты показали, что уровни мРНК *LC3* и *Beclin-1* в группе пациенток с эндометриозом были значительно ниже, чем в контрольной группе (женщины без эндометриоза), в то время как уровни мРНК MMP-2 в сыворотке и перитонеальной жидкости группы были выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Определение экспрессии генов этих трёх белков можно использовать в качестве простого и быстрого метода для клинической диагностики эндометриоза [21].

Одним из основных компонентов сигнальных путей аутофагии служит киназа mTOR, выступающая основным супрессором данного процесса [24]. По данным J. Choi и соавт., повышенная активность mTOR в секреторную фазу цикла приводит к ослаблению ауто-

фагии в эндометриозных очагах [25]. В исследовании D. Choi показано, что применение препаратов-ингибиторов mTOR (3-метиладенина) вызывает усиление экспрессии *LC3-II* в эндометриозных тканях, что свидетельствует об активации аутофагии [26].

Имеются работы, посвящённые изучению влияния АМГ на процессы аутофагии в клетках эндометриозных гетеротопий. Так, в работе J. Kim и соавт. показано, что АМГ индуцирует аутофагию посредством усиления экспрессии *Beclin-1*, стимулирующего аутофагию в линии клеток эндометриоза [11].

M. Borahay и соавт. изучали влияние АМГ на жизнеспособность эндометриозных клеток. При обработке клеток (*in vitro*) АМГ выявлялось дозозависимое ингибирование роста клеточных линий (максимальное ингибирование — 50% при концентрации АМГ 10 мг/мл, 44% — при 5 мг/мл). Также было показано, что АМГ усиливает аутофагию посредством повышения экспрессии белка-индуктора аутофагии — *Beclin-1* и активацию (путём фосфорилирования) ERK (extracellular signal-regulated kinase — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами). При оценке экспрессии *LC3-II* в эндометриозных клетках, обработанных АМГ, наблюдалось значительное усиление индукции *LC3-II*, что указывает на активно протекающую аутофагию. В интактных клетках в тех же условиях не происходило усиление экспрессии *LC3-II*. Это исследование также показало, что АМГ обладает способностью ингибировать пролиферацию и вызывать обратное развитие эктопических очагов эндометрия [23].

Из всех этих исследований ясно, что существует тесная связь между аутофагией и эндометриозом, но какое влияние аутофагия оказывает на развитие эндометриоза и каковы механизмы этого влияния, до сих пор вопрос дискуссионный. Аутофагия может быть патогенетическим звеном в прогрессировании эндометриозной болезни, так как способность эндометриозных клеток подвергаться этому процессу при эндометриозе угнетается [18]. АМГ вызывает усиление экспрессии

белка Beclin-1, что приводит к индукции аутофагии и подавлению выживаемости эндометриоидных клеток [1]. Использование препаратов для лечения эндометриоза также связано с усилением аутофагии [15].

АМГ в крови

А. Расчiarotti и соавт. продемонстрировали снижение уровня АМГ в сыворотке крови у 65 женщин с существующим эндометриозом (односторонние эндометриомы, узелки эндометриоза ректовагинальной перегородки или поражение маточно-крестцовых связок) по сравнению со 130 женщинами группы контроля, перенёвшими рутинный физикальный осмотр, без явных/видимых гинекологических заболеваний [27].

Заключение

Антимюллеров гормон — один из наиболее значимых регуляторных факторов репродуктивной функции женщины. Согласно современным исследованиям, АМГ ингибирует эндогенную продукцию эстрогенов, индуцирует остановку клеточного цикла, апоптоз и аутофагию в стромальных клетках эндометрия человека и в клетках эндометриоидной линии *in vitro*. Изменения характера экспрессии АМГ являются важным звеном в патогенезе эндометриоидной болезни и позволяют рассматривать его в качестве препарата для таргетной терапии этого заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Signorile P., Baldi A. New evidence in endometriosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015; 60:19-22. doi:10.1016/j.biocel.2014.12.019
- Hickey M., Ballard K., Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348(mar 19 5): g1752-g1752. doi:10.1136/bmj.g1752
- Krawczyk N., Banys-Paluchowski M., Schmidt D., Ulrich U., Fehm T. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburthshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76(02):176-81. doi:10.1055/s-0035-1558239
- Romero I., Bast R. Minireview: Human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. *Endocrinology.* 2012;153(4):1593-602. doi:10.1210/en.2011-2123
- Pollacco J., Sacco K., Portelli M., Schembri-Wismayer P., Calleja-Agius J. Molecular links between endometriosis and cancer. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28(8): 577-81. doi:10.3109/09513590.2011.650761
- Czyzyk A., Podfigurna A., Szeliga A., Meczekalski B. Update on endometriosis pathogenesis. *Minerva Ginecol.* 2017; 69(5): 447-61. doi:10.23736/S0026-4784.17.04048-5
- Namkung J., Song J., Jo H. et al. Müllerian inhibiting substance induces apoptosis of human endometrial stromal cells in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(9): 3224-30. doi:10.1210/jc.2012-1538
- Signorile P., Petraglia F., Baldi A. Anti-müllerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J. Experim. Clin. Cancer Res.* 2014; 33(1). doi:10.1186/1756-9966-33-46
- Kim S., Moon H., Lee M. et al. The expression of Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone type II receptor in myoma and adenomyosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61(1):127. doi:10.5468/ogs.2018.61.1.127
- Ozzola G. Anti-Müllerian hormone: A brief review of the literature. *Clin. Ter.* 2017; 168(1): e14-e22. doi: 10.7417/CT.2017.1976
- Kim J., MacLaughlin D., Donahoe P. Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone: A novel treatment for gynecologic tumors. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2014; 57(5): 343. doi:10.5468/ogs.2014.57.5.343
- Wang J., Dicken C., Lustbader J., Tortoriello D. Evidence for a Müllerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4):1195-203. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.028
- Carrarelli P., Rocha A., Belmonte G. et al. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil. Steril.* 2014;101(5):1353-8. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.052
- Gupta D., Hull M., Fraser I. et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. doi:10.1002/14651858.cd012165
- Zhan L., Li J., Wei B. Autophagy in endometriosis: Friend or foe? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 495(1): 60-63. doi:10.1016/j.bbrc.2017.10.145
- Grossman M., Nakajima S., Fallat M., Siow Y. Müllerian-inhibiting substance inhibits cytochrome P450 aromatase activity in human granulosa lutein cell culture. *Fertil. Steril.* 2008; 89(5):1364-70. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.066
- Yang H., Mei J., Chang K., Zhou W., Huang L., Li M. Autophagy in endometriosis. *Am. J. Transl. Res.* 2017; 9(11): 4707-25. PMID: PMC5714760
- Zhang L., Liu Y., Xu Y., Wu H., Wei Z., Cao Y. The expression of the autophagy gene beclin-1 mRNA and protein in ectopic and eutopic endometrium of patients with endometriosis. *Int. J. Fertil. Steril.* 2015; 8(4): 429-36. PMID: PMC4355304
- Choi J., Jo M., Lee E., Oh Y., Choi D. The role of autophagy in human endometrium. *Biol. Reprod.* 2012; 86(3). doi:10.1095/biolreprod.111.096206 1.
- Ruiz A., Rockfield S., Taran N. et al. Effect of hydroxychloroquine and characterization of autophagy in a mouse model of endometriosis. *Cell Death and Disease.* 2016; 7(1): e2059. doi:10.1038/cddis.2015.361
- Sui X., Li Y., Sun Y., Li C., Li X., Zhang G. Expression and significance of autophagy genes LC3, Beclin1 and MMP-2 in endometriosis. *Exp. Ther. Med.* 2018;16(3):1958-62. doi:10.3892/etm.2018.6362
- Mei J., Zhu X., Jin L., Duan Z., Li D., Li M. Estrogen promotes the survival of human secretory phase endometrial stromal cells via CX-CL12/CXCR4 up-regulation-mediated autophagy inhibition. *Hum. Reprod.* 2015; 30(7): 1677-89. doi:10.1093/humrep/dev100
- Borahay M., Lu F., Ozpolat B. et al. Mullerian inhibiting substance suppresses proliferation and induces apoptosis and autophagy in endometriosis cells *in vitro*. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2013; 2013:1-6. doi:10.1155/2013/361489
- Адамян Л.В., Асатурова А.В., Степанян А.А., Попрядухин А.Ю. Роль механизмов апоптоза и аутофагии в патогенезе эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2017; 4: 81-6. / Adamyan L.V., Asaturova A.V., Stepanyan A.A., Popryaduhin A.Yu. The role of the mechanisms of anoikis and autophagy in the pathogenesis of endometriosis (a review). *Prob. reprod.* 2017; 4: 81-6 (in Russian)
- Choi J., Jo M., Lee E., Lee D., Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometrial cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and MTOR. *Fertil. Steril.* 2015; 104(3): 655-64.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.020.
- Choi J., Jo M., Lee E., Kim H., Choi D. Differential induction of autophagy by mTOR is associated with abnormal apoptosis in ovarian endometrial cysts. *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 20(4):309-317. doi:10.1093/molehr/gat091
- Pacchiarotti A., Frati P., Milazzo G., Catalano A., Gentile V., Moscarini M. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *European J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 172: 62-4. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.10.003