



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.640>

Роль Wnt/ β -катенинового сигнального пути в патогенезе эндометриоза

Е.В. Виривская^{1,2}, И.В. Игнатко³, И.А. Снимщикова¹, К.Р. Бахтияров³,
А.С. Зуева³, Т.Д. Капырина³

¹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»;

Россия, 302026 Орел, Комсомольская ул., д. 95;

²ООО «Сеть семейных медицинских центров»;

Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Каретная, д. 8, стр. 6;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Татьяна Дмитриевна Капырина, e-mail: kapyrina_t_d@staff.sechenov.ru

Резюме

Эндометриоз – это хроническое эстрогензависимое заболевание, характеризующееся эктопическим ростом ткани, подобной эндометрию, за пределами матки. В последние годы все большее внимание уделяется роли Wnt/ β -катенинового сигнального пути в патогенезе эндометриоза. Данный путь участвует в регуляции клеточной пролиферации, миграции, инвазии и фиброзных процессов. Гиперактивация Wnt/ β -катенинового каскада способствует прогрессированию заболевания, хроническому воспалению и развитию спаечного процесса. Особое значение имеют микроРНК, регулирующие этот сигнальный путь. Изучение новых звеньев патогенеза эндометриоза открывает перспективы для неинвазивной диагностики и таргетной терапии. Дальнейшие исследования могут способствовать разработке новых методов лечения и улучшению качества жизни пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, Wnt/ β -катениновый сигнальный путь, клеточная пролиферация, фиброз, микроРНК, спаечный процесс, таргетная терапия

Для цитирования: Виривская Е.В., Игнатко И.В., Снимщикова И.А., Бахтияров К.Р., Зуева А.С., Капырина Т.Д. Роль Wnt/ β -катенинового сигнального пути в патогенезе эндометриоза.

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

Wnt/ β -catenin signaling pathway role in the endometriosis pathogenesis

Elena V. Virivskaya^{1,2}, Irina V. Ignatko³, Irina A. Snimshchikova¹,
Kamil R. Bakhtiyarov³, Alina S. Zueva³, Tatyana D. Kapryrina³

¹Turgenev Orel State University; 95 Komsomolskaya Str., Orel 302026, Russia;

²Klinika Semeynaya LLC; 8 bldg. 6, Sadovaya-Karetnaya Str., Moscow 127006, Russia;

³Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia

Corresponding author: Tatyana D. Kapryrina, e-mail: kapryrina_t_d@staff.sechenov.ru

Abstract

Endometriosis is a chronic estrogen-dependent disease characterized by the ectopic growth of endometrium-like tissue outside the uterus. In recent years, increasing attention has been paid to the role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in endometriosis pathogenesis, wherein it regulates cell proliferation, migration, invasion, and fibrosis. Hyperactivation of the Wnt/ β -catenin cascade promotes disease progression, chronic inflammation, and adhesion formation. MicroRNAs modulating this signaling pathway are of particular interest, offering potential for endometriosis diagnostics and targeted therapy. Further research may lead to new treatment approaches and improved quality of patients' life.

Keywords: endometriosis, Wnt/ β -catenin signaling pathway, cell proliferation, fibrosis, microRNAs, adhesion formation, targeted therapy

For citation: Virivskaya E.V., Ignatko I.V., Snimshchikova I.A., Bakhtiyarov K.R., Zueva A.S., Kapryrina T.D. Wnt/ β -catenin signaling pathway role in the endometriosis pathogenesis. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.640>.

| Основные моменты | Highlights |
|--|--|
| Что уже известно об этой теме? | What is already known about this subject? |
| Wnt/ β -катениновый сигнальный путь играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации, миграции и фиброза. | The Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates cell proliferation, migration, and fibrosis. |
| Гиперактивация Wnt/ β -катенинового пути наблюдается при различных опухолевых процессах, включая эндометриоз. | The Wnt/ β -catenin pathway hyperactivation is observed in multiple neoplastic processes, such as endometriosis. |
| Что нового дает статья? | What are the new findings? |
| Определена роль микроРНК (например, miR-30c, miR-488) в модуляции Wnt/ β -катенинового пути при эндометриозе. | MicroRNAs (miR-30c, miR-488) have been identified as modulators of the Wnt/ β -catenin pathway in endometriosis. |
| Описаны белки-активаторы, регулирующие Wnt-сигналинг. | Proteins that activate and regulate Wnt-signaling axis have been characterized. |
| Как это может повлиять на клиническую | How might it impact on clinical practice in the |

| практику в обозримом будущем? | foreseeable future? |
|---|---|
| МикроРНК могут стать новыми биомаркерами для неинвазивной диагностики эндометриоза. | MicroRNAs represent promising candidate biomarkers for non-invasive endometriosis diagnostics. |
| Таргетная терапия, направленная на Wnt/ β -катениновый путь, может улучшить лечение эндометриоза. | Targeted therapy against the Wnt/ β -catenin pathway could enhance endometriosis treatment. |

Введение / Introduction

Эндометриоз – хроническое распространенное эстрогензависимое заболевание, характеризующееся эктопическим ростом ткани, подобной эндометрию, за пределами матки [1]. Это доброкачественный процесс, способный проявлять свойства, родственные злокачественным опухолям: имплантация, инвазия и формирование отдаленных метастазов, за что был назван «доброкачественным раком» в гинекологии [2].

В последние годы заболеваемость эндометриозом постепенно увеличивается. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эндометриоз затрагивает примерно 10 % женщин репродуктивного возраста по всему миру, что составляет около 190 млн человек [3]. В России насчитывается примерно 2 млн женщин, страдающих этим заболеванием [4].

Эндометриоз значительно снижает качество жизни женщин. Основными клиническими проявлениями эндометриоза являются хроническая тазовая боль, дисменорея, бесплодие, дисхезия, диспареуния, а также нарушения менструального цикла и аномальные маточные кровотечения. У пациенток, страдающих дисменореей и хроническими тазовыми болями, частота выявления эндометриоза варьирует от 35 до 50 % [5].

Эндометриоз – полиэтиологическое заболевание, патогенез которого остается предметом активных научных дискуссий. На основании анализа современных исследований можно выделить 6 ключевых концепций, каждая из которых вносит вклад в понимание механизмов развития патологии. Одной из ключевых гипотез патогенеза является теория ретроградной менструации J.A. Sampson [6]. Однако существует множество данных, сообщающих о многофакторных причинах возникновения эндометриоза, включая эктопию эндометриальной ткани, иммунные реакции, нарушение пролиферации клеток и апоптоза, aberrantную эндокринную сигнализацию и генетические факторы [7].

В последнее время особое внимание уделяется изучению Wnt-сигнальных путей в патогенезе эндометриоза. Wnt-сигнальные пути представляют собой эволюционно высококонсервативные механизмы межклеточной коммуникации, играющие ключевую роль в регуляции многочисленных физиологических процессов организма [8]. Они участвуют в основных биологических процессах, включая эмбриональное развитие, органогенез, тканевой гомеостаз тканей, функционирование стволовых клеток во взрослом организме, а

также их дифференцировку [9]. Это сложная белковая сеть, состоящая из 19 гликопротеинов, которые взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток. Основными компонентами Wnt-сигнальных каскадов являются: лиганды Wnt; рецепторы белка FzD (англ. Frizzled), связывающие Wnt-лиганды и активирующие сигнальные каскады; корецепторы, например, белки, родственные рецептору липопротеинов низкой плотности 5 и 6 типа (англ. low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6); внутриклеточные медиаторы, например, Dsh (dishevelled, β -катенин); транскрипционные факторы, например, Т-клеточный фактор/лимфоидный усилитель-связывающий фактор (англ. T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, TCF/LEF) [10].

Wnt-сигналинг регулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток через канонический (β -катенин-зависимый) и неканонические пути. Неканонические пути могут включать Wnt/PCP (англ. planar cell polarity; Wnt-сигнальный путь, регулирующий полярность клеток в плоскости ткани) и Wnt/ Ca^{2+} -зависимый сигналинг, которые влияют на клеточную морфологию и подвижность [11]. Канонический путь (β -катенин-зависимый) характеризуется стабилизацией β -катенина и его последующей транслокацией в ядро, где он регулирует экспрессию генов-мишеней [9]. Именно он играет ключевую роль в развитии и прогрессировании эндометриоза.

Wnt/ β -катениновый путь / Wnt/ β -catenin pathway

Исследования показывают, что гиперактивация Wnt/ β -катенинового пути способствует формированию эндометриоидных очагов и поддержанию воспалительного процесса в пораженных тканях. В отсутствие лиганда Wnt цитоплазматический β -катенин поддерживается на низком уровне за счет действия комплекса деградации. Связавшись с комплексом деградации, который состоит из белка-супрессора опухолей аденоматозного полипоза coli (англ. adenomatous polyposis coli, APC), каркасного белка – аксиального ингибитора (англ. axial inhibitor protein, Axin) и двух киназ – казеинкиназы 1 α (англ. casein kinase 1 α , CK1 α) и киназы гликогенсинтазы-3 β (англ. glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β); β -катенин не проникает в клеточное ядро, ингибируя тем самым сигнальные каскады. Однако при связывании лиганда Wnt с рецептором FzD и корецептором LRP5/6 компоненты комплекса деградации перемещаются к клеточной мембране, делая ее неактивной. Этот процесс приводит к диссоциации β -катенина от комплекса деградации, и как следствие, к его накоплению и стабилизации в цитоплазме [12]. Затем β -катенин транслоцируется в ядро, где взаимодействует с семейством факторов TCF/LEF, инициируя процесс транскрипции целевых генов [13] (рис. 1).

Была выявлена взаимосвязь между патологической активацией Wnt/ β -катенинового пути и прогрессированием различных онкологических заболеваний, таких как рак мочевого

пузыря, плоскоклеточный рак ротовой полости, колоректальный рак и др. [14]. Дальнейшие исследования показали, что злокачественные биологические характеристики эндометриоза также связаны с aberrантной активацией сигнального пути Wnt/ β -катенина. Так, например, S. Matsuzaki с соавт. еще в 2013 г. выявили значительное повышение уровня β -катенина в эктопическом эндометрии, что способствует инвазии клеток и их устойчивости к апоптозу [15] (рис. 1).

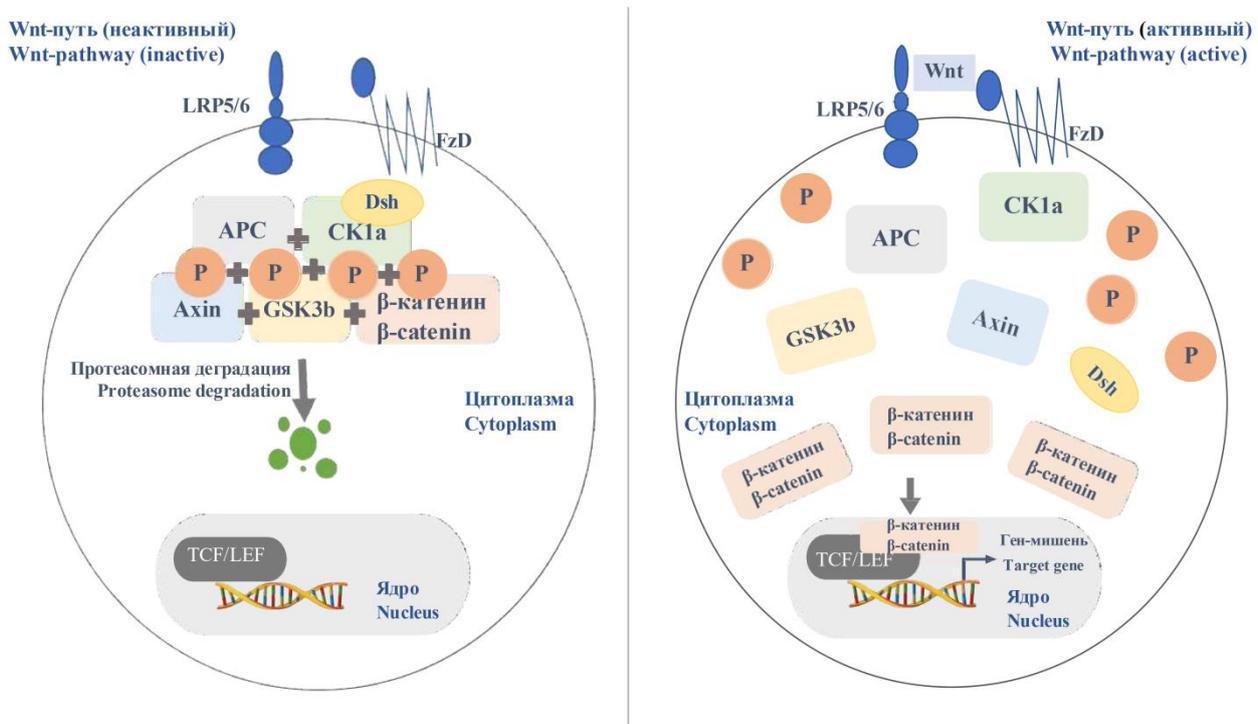


Рисунок 1. Механизм активации Wnt/ β -катенинового сигнального пути [рисунок авторов].

Примечание: Wnt – сигнальные молекулы семейства Wnt, активирующие каскад при связывании с рецепторами; FzD (Frizzled) – рецепторы, воспринимающие сигнал Wnt на поверхности клетки; LRP5/6 – белки, родственные рецептору липопротеинов низкой плотности 5-го и 6-го типа, ко-рецепторы, необходимые для запуска внутриклеточной передачи сигнала; Dsh (dishevelled) – внутриклеточный белок, активируемый при взаимодействии Wnt с рецепторами, тормозит деградацию β -катенина; CK1 α – казеинкиназа 1 α , фермент, участвующий в фосфорилировании β -катенина в составе деструктивного комплекса; GSK3 β – гликогенсинтаза киназа-3 β , протеинкиназа, способствующая фосфорилированию и деградации β -катенина; Axin – адаптерный белок, формирующий деструктивный комплекс для β -катенина; APC – белок-супрессор опухолей аденоматозного полипоза, компонент комплекса, регулирующего деградацию β -катенина; β -катенин – ключевой медиатор пути Wnt, при активации пути накапливается и транслоцируется в ядро, где участвует в регуляции транскрипции; TCF/LEF – T-клеточный фактор/лимфоидный усилитель-связывающий фактор, транскрипционные факторы, активируемые β -катенином; P – фосфатная группа, указывающая на процесс фосфорилирования белков как ключевого регуляторного механизма, способствующего деградации β -катенина в неактивном состоянии Wnt/ β -катенинового сигнального пути.

Wnt-путь (неактивный): при отсутствии лиганда Wnt/ β -катенин подвергается фосфорилированию в составе комплекса деструкции (Axin, APC, GSK3 β , CK1 α), что приводит к его протеасомной деградации.

Wnt-путь (активный): связывание Wnt с рецепторным комплексом FzD и ко-рецептором LRP5/6 приводит к активации Dsh, дестабилизации деструктивного комплекса и накоплению β -катенина в цитоплазме. Последний

транслируется в ядро, где взаимодействует с транскрипционными факторами TCF/LEF и запускает экспрессию генов-мишеней.

Figure 1. Mechanism of Wnt/ β -catenin signaling pathway activation [drawn by authors].

Note: Wnt – signaling molecules of the Wnt family that activate the cascade upon binding to cognate receptors; FzD (Frizzled) – receptors sensing Wnt signal on the cell surface; LRP5/6 – low-density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6, co-receptors essential for initiating intracellular signal transduction; Dsh (dishevelled) – an intracellular protein activated upon Wnt-receptor interaction; inhibits β -catenin degradation; CK1 α – casein kinase 1 α , an enzyme involved in phosphorylating β -catenin as part of the destruction complex; GSK3 β – glycogen synthase kinase-3 β , a protein kinase that promotes β -catenin phosphorylation and degradation; Axin (axial inhibitor) – an adaptor protein forming the destruction complex for β -catenin; APC – adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein, a component of the complex regulating β -catenin degradation; β -catenin – the key mediator of the Wnt-pathway; upon pathway activation, it undergoes accumulation and nuclear translocation to regulate transcription; TCF/LEF – T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, transcription factors activated by β -catenin; P – phosphate group, indicating protein phosphorylation as a key regulatory mechanism promoting β -catenin degradation in the inactive Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Wnt-pathway (inactive): in the absence of Wnt ligand, β -catenin undergoes phosphorylation within the destruction complex (Axin, APC, GSK3 β , CK1 α), leading to its proteasomal degradation.

Wnt-pathway (active): binding of Wnt to the FzD receptor complex and the LRP5/6 co-receptor activates Dsh, destabilizes the destruction complex, and leads to β -catenin accumulation in the cytoplasm. β -catenin then translocates into the nucleus, where it interacts with TCF/LEF transcription factors and initiates target gene expression.

Основные механизмы нарушения регуляции Wnt/ β -катенинового пути / Basic mechanisms of Wnt/ β -catenin pathway dysregulation

Путь Wnt включает в себя многочисленные внеклеточные и внутриклеточные регуляторные белки, принадлежащие к двум функциональным классам. Первые связываются с Wnt и активируют белки семейства SFRP (англ. secreted Frizzled-related protein; Frizzled-связанный секретируемый белок); вторые взаимодействуют с белками семейства Dickkopf (DKK) – семейство секретируемых белков, ингибирующих Wnt-сигнальный путь путем связывания с ко-рецепторами LRP5/6, подавляя тем самым сигнализацию Wnt [16].

Одним из механизмов нарушения регуляции Wnt/ β -катенинового пути является подавление ингибитора DKK-1 и инактивация GSK-3 β . В исследовании, проведенном в 2018 г. Р. Razhohan с соавт., сравнивали эутопический эндометрий и перитонеальные эндометриоидные очаги у пациенток с тяжелым эндометриозом (стадии III–IV) со здоровой тканью эндометрия в середине секреторной фазы менструального цикла. Уровни матричной РНК (мРНК) и белка DKK-1 (ингибитора пути Wnt) были значительно снижены как в эутопическом эндометрии, так и в эндометриоидных очагах пациенток по сравнению со здоровым контролем. Различий между эутопическими и эктопическими тканями в группе эндометриоза не наблюдалось. Уровни активного (нефосфорилированного) β -катенина были повышены в тканях эндометриоза, в то время как экспрессия общего β -катенина оставалась

неизменной. Уровни фосфорилированного (неактивного) GSK-3 β были выше в тканях эндометриоза, что указывает на сниженную способность к деградации β -катенина [17]. Эти молекулярные изменения способствуют усиленной клеточной пролиферации, формированию резистентности к прогестерону.

В 2018 г. Т. Heinosalo с соавт. провели анализ экспрессии генов в образцах эутопического эндометрия, а также в образцах эндометриодных очагов у 103 пациенток с эндометриозом, в качестве группы контроля была взята биопсия эндометрия из полости матки у 47 здоровых женщин. Исследование показало, что у пациентов с наружным генитальным эндометриозом (неяичниковой формы) значительно увеличивается экспрессия белка SFRP2, что указывает на его роль в патогенезе заболевания. Отмечалась прямая корреляция экспрессии SFRP2 с симптомами боли у пациентов [18]. Считается, что деметилирование ДНК, регулирующего промотор SFRP, приводит к его экспрессии SFRP2 и тем самым активирует путь Wnt/ β -катенина, способствуя инвазии и миграции эктопического эндометрия [19]. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что усиление сигнала Wnt/ β -катенина, вызванное экспрессией SFRP2 вследствие деметилирования промотора SFRP2, играет важную роль в патогенезе эндометриоза, а также не исключает возможности использования SFRP2 в качестве терапевтической мишени для лечения (**рис. 2**).

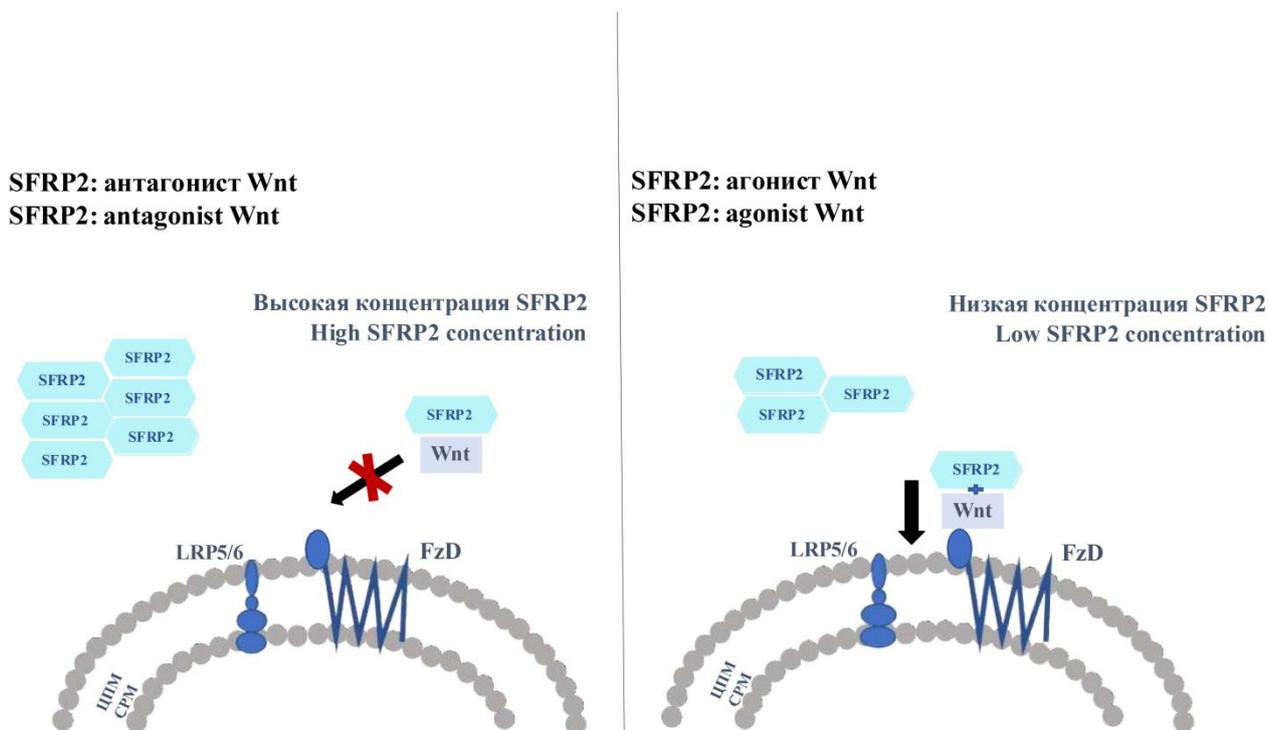


Рисунок 2. Роль SFRP2 в регуляции Wnt-сигнального пути в зависимости от его концентрации [рисунок авторов].

Примечание: Wnt – сигнальные молекулы семейства Wnt, активирующие каскад при связывании с рецепторами; FzD (Frizzled) – рецепторы, воспринимающие сигнал Wnt на поверхности клетки; LRP5/6 – белки, родственные рецептору липопротеинов низкой плотности 5-го и 6-го типа, ко-рецепторы, необходимые для

запуска внутриклеточной передачи сигнала; ЦМП – цитоплазматическая мембрана; SFRP2 – Frizzled-связанный секретируемый белок, регулирующий активность Wnt-сигнального пути; может действовать как антагонист или агонист в зависимости от концентрации; SFRP2 – как антагонист Wnt, при высокой концентрации молекулы SFRP2 связывают Wnt-лиганды и препятствуют их взаимодействию с рецепторным комплексом FzD/LRP5/6, блокируя активацию сигнального каскада; SFRP2 – как агонист Wnt, при низкой концентрации SFRP2 происходит формирование комплекса SFRP2–Wnt, способствует стабилизации Wnt-лиганда и облегчает его связывание с рецепторным комплексом, что приводит к активации Wnt-сигнального пути.

Figure 2. Dose-dependent SFRP2 role in regulating the Wnt-signaling pathway [drawn by authors].

Note: Wnt – signaling molecules of the Wnt family that activate the cascade upon binding to receptors; FzD (Frizzled) – receptors sensing Wnt signals on the cell surface; LRP5/6 – density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6, co-receptors essential for initiating intracellular signal transduction; CMP – cytoplasmic membrane; SFRP2 (Secreted Frizzled-Related Protein 2) – a Frizzled-associated secreted protein that regulates Wnt-signaling pathway activity; can function as either an antagonist or agonist depending on concentration; SFRP2 as Wnt antagonist: at high concentrations, SFRP2 molecules bind Wnt-ligands and sense their interaction with the FzD/LRP5/6 receptor complex, thereby blocking signal cascade activation; SFRP2 as Wnt agonist: at low concentrations, SFRP2 forms SFRP2–Wnt complexes that stabilize Wnt-ligands and facilitate their binding to the receptor complex, leading to Wnt-pathway activation.

Эстрогены играют ключевую роль в патогенезе эндометриоза. Они могут активировать сигнальные пути Wnt/ β -катенина, способствуя пролиферации клеток и нарушая нормальные процессы апоптоза. Исследования показывают, что под влиянием 17 β -эстрадиола (E2) активируется экспрессия генов матриксной металлопротеиназы (англ. matrix metalloproteinase, MMP) *MMP-9* и фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) через сигнальный путь Wnt/ β -катенина. Ремоделирование внеклеточного матрикса необходимо для имплантации эктопического эндометрия. Данный процесс приводит к его инвазии и миграции клеток, а также активирует процессы ангиогенеза [20, 21]. Кроме того, известно, что под действием эстрогенов происходит значительное снижение экспрессии белка Dickkopf-1 (DKK-1) и, как следствие, активация пути Wnt [17]. Прогестерон, напротив, активирует DKK1, ингибируя Wnt-сигналинг в эндометрии [22].

Также в одном из исследований сообщалось, что снижение экспрессии E-кадгерина (англ. cadherin 1, E-cadherin, CDH-1) – гликопротеина, необходимого для межклеточной адгезии, приводит к цитоплазматическому накоплению β -катенина, активируя тем самым Wnt-сигнальный путь [23]. E-кадгерин играет важную роль в процессах метастазирования, соответственно снижение его активности может усилить миграцию и инвазию клеток, провоцируя развитие эндометриоза.

При изучении патогенеза эндометриоза, исследователи уделяют особое внимание СTHRC1 (англ. collagen triple helix repeat containing 1) – секретируемому белку внеклеточного

матрикса, играющему ключевую роль в регуляции клеточной миграции, инвазии и ремоделировании тканей. Его аномальная экспрессия ассоциирована с прогрессированием различных злокачественных опухолей. В последние годы была выявлена связь *CTHRC1* с активацией Wnt-сигнальных путей [24, 25].

По полученным данным, *CTHRC1* повышает стабильность и транскрипционную активность β -катенина, способствуя его ядерной транслокации [26]. Также *CTHRC1* взаимодействует с компонентами неканонического Wnt/PCP-пути, стабилизируя комплекс Wnt5a/Frizzled/Ror2 и активируя RhoA (англ. Ras homolog family member A) – малую гуанозиндифосфатазу подсемейства Ras-белков, играющую ключевую роль в организации актинового цитоскелета и клеточной миграции, и JNK (англ. c-Jun N-terminal kinase; семейство стресс-активируемых протеинкиназ). Хотя в патогенезе эндометриоза доминирует β -катенин-зависимый механизм, Wnt/PCP-сигналинг может участвовать в регуляции клеточной миграции [27].

Установлено, что уровень *CTHRC1* значительно повышен в эктопических очагах эндометрия по сравнению с эутопическим эндометрием. Сывороточная концентрация *CTHRC1* также выше у пациенток с эндометриозом, что позволяет рассматривать его как диагностический маркер [28]. Кроме того, *CTHRC1* ингибирует фосфорилирование GSK-3 β , предотвращая деградацию β -катенина, повышает экспрессию MMP-2, MMP-9 и снижает уровень E-кадгерина [24]. Было изучено взаимодействие *CTHRC1* с интегринами (например, β 3), посредством которого активируются сигнальные каскады FAK/Akt (англ. focal adhesion kinase/protein kinase B; киназа фокальных адгезий/протеинкиназа B) – ключевые сигнальные молекулы, участвующие в адаптации, пролиферации клеток, опосредующие их миграцию и запуск метастатических процессов [29].

В качестве маркера эндометриоза можно выделить MRP4 (англ. multi-drug resistance-associated protein 4) – транспортный белок, играющий важную роль в поддержании Wnt/ β -катенинового сигнального пути в эндометрии. Исследования демонстрируют, что MRP4 взаимодействует с β -катенином, предотвращая его деградацию через протеосомный путь. В исследовании J.-J. Chen с соавт. продемонстрирована положительная корреляция между повышенной экспрессией MRP4 и уровнем β -катенина в эндометриоидных очагах ($r = 0,25$; $p < 0,01$) [30]. Также выявлена значимая связь между экспрессией MRP4 и генами Wnt-пути, например, *CCND1* (англ. Cyclin D1; циклин D1), *IL-6* (англ. interleukin; интерлейкин), при эндометриозе и раке эндометрия [31].

Формирование спаечного процесса при эндометриозе / Formation of adhesions in endometriosis

Одной из проблем, затрагивающих пациентов с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), является развитие спаечного процесса в малом тазу. Считается, что данное осложнение возникает в 60 % случаев НГЭ, вызывая синдром хронической тазовой боли [32].

Современные исследования показывают, что эндометриоидный процесс аналогичен многократному циклическому процессу повреждения и восстановлению тканей, что неизбежно приводит к ее фиброзированию.

Так, S.W. Guo в своей статье утверждает, что фиброгенез является ключевым аспектом лежащим в основе эндометриоза. Автор описывает процессы, происходящие в эндометриоидных очагах, включая переход эпителия в мезенхиму и трансдифференцировку фибробластов в миофибробласты, что приводит к образованию фиброзной ткани. Этим можно объяснить устойчивость к традиционным гормональным методам лечения [33].

Известно, что избыточная активация сигнальных путей Wnt/ β -катенина может приводить к фиброзу в эндометриозных тканях. Механически сигнальный путь Wnt регулирует экспрессию генов фиброзных маркеров, включая фактор роста соединительной ткани (англ. connective tissue growth factor, CTGF), коллаген I типа (англ. collagen type I, Col-I), α -гладкомышечный актин (англ. α -smooth muscle actin, α SMA) и фибронектин (англ. fibronectin, FN), каждый из которых участвует в фиброгенезе эндометриоидных тканей [15].

FOXP1 (англ. forkhead box protein 1) – фактор транскрипции, участвующий в развитии, поддержании гомеостаза, а также в регенерации взрослых тканей при различных заболеваниях [34]. Исследования демонстрируют что экспрессия гена *FOXP1* повышается в эндометриоидных стромальных клетках. Известно, что FOXP1 участвует в процессе формирования фиброза тканей через сигнальный путь Wnt у пациентов с эндометриозом. FOXP1 действует как активатор сигнализации Wnt, способствуя ацетилированию β -катенина [35].

За формирование фиброза также отвечает протеинкиназа WEE1 (англ. WEE1 G2 checkpoint kinase; WEE1-киназа G2-контрольной точки) – ключевой регулятор клеточного цикла, фосфорилирующий циклин-зависимую киназу-1 (англ. cyclin-dependent kinase 1, CDK1) для предотвращения преждевременного вступления клеток в митоз. По некоторым данным, WEE1 повышается в эндометриальных стромальных клетках во время воспаления, вызванного IL-1 β , что приводит к активации пути Wnt/ β -катенина, играющего важную роль в патогенезе эндометриоза. Увеличение уровней маркеров α -SMA и Col-I при избыточной экспрессии WEE1 подтверждает его роль в развитии фиброза тканей [36].

В исследовании Y. Liu с соавт. подчеркивается ключевое значение эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (ЭМСК) в патогенезе эндометриоза [37]. Известно, что

паракринная секреция трансформирующего фактора роста- β 1 (англ. transforming growth factor-beta, TGF- β 1) и Wnt1 ЭМСК активирует Wnt/ β -катениновый сигнальный путь в стромальных клетках, индуцируя избыточное отложение внеклеточного матрикса и прогрессирование фиброза [38].

Взаимодействие между микроРНК и Wnt/ β -катениновым сигнальным путем / Interaction between miRNAs and Wnt/ β -catenin signaling pathway

Современные научные данные подтверждают значимое влияние микроРНК (англ. microRNA, miRNA) на молекулярные механизмы развития эндометриоза, уделяя особое внимание их взаимодействию с сигнальным каскадом Wnt/ β -катенина [39]. МикроРНК активируют или ингибируют каскад сигнализации Wnt/ β -катенинового пути посредством воздействия на ключевые компоненты сигнальной системы – от мембранных рецепторов до ядерных транскрипционных факторов. Этот эпигенетический регуляторный механизм оказывает существенное влияние на патогенез инициирования и прогрессировании различных заболеваний и неопластических процессов.

Анализ последних исследований продемонстрировал комплексную сеть взаимодействий молекул, функционирующих как транскрипционные регуляторы или прямые медиаторы экспрессии генов. Они координируют активность Wnt/ β -катенин-опосредованных сигналов, часто с привлечением микроРНК [40].

МикроРНК модулируют активность Wnt/ β -катенинового пути посредством нескольких механизмов.

Известно, что miR-33b подавляет транскрипционный фактор ZEB1 (англ. zinc finger E-box binding homeobox 1), угнетающий экспрессию E-кадгерина и участвующий в эпителиально-мезенхимальном переходе, снижая экспрессию Wnt и β -катенина и ингибируя рост и инвазию эндометриоидных клеток [41]. MiR-33b является ключевым регулятором как окисления жирных кислот, так и метаболизма холестерина [42]. Повышение уровня miR-33b подавляет пролиферацию опухолевых клеток, вызывает апоптоз, уменьшает инвазию и миграцию клеток, а также регулирует процесс эпителиально-мезенхимального перехода за счет повышения уровня E-кальмодулина при одновременном снижении уровня β -катенина [43]. Высокая экспрессия фактора транскрипции ZEB1 была продемонстрирована при различных злокачественных новообразованиях, включая рак молочной железы, простаты, легких и эндометрия [44]. Кроме того исследования показали, что ZEB1 участвует в эпигенетической регуляции эндометриоза, а также способствует формированию злокачественного фенотипа заболевания [45, 46].

Было доказано, что внеклеточные везикулы (экзосомы) способны транспортировать микроРНК. Y. Zhang с соавт. считают, что экзосомы, секретируемые эктопическими эндометриальными стромальными клетками, могут ограничивать фиброз тканей посредством переноса miR-214 [47].

Особого внимания в патогенезе эндометриоза заслуживает miR-30c, доставляемая экзосомами эндометриальных эпителиальных клеток, она напрямую нацелена на белок В-клеточной лимфомы 9 (англ. B-cell lymphoma 9 protein, BCL9) – онкоген, транскрипционный коактиватор Wnt/ β -катенинового сигнального пути. Инактивация BCL9 замедляет процесс метастазирования и ангиогенез посредством ингибирования экспрессии клеточного миелоцитоматозного онкогена (англ. cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc), циклина D1, CD44 (маркер клеточной адгезии и миграции), VEGF [48]. В исследовании M. Zhang с соавт. отмечено, что экспрессия генов miR-30 была заметно снижена в эктопических и эутопических эндометриоидных очагах [49]. Экзосомы, доставляющие miR-30c, могут быть использованы как потенциальная терапевтическая стратегия для лечения эндометриоза и других заболеваний, связанных с дисрегуляцией пути Wnt/ β -катенина. Кроме того, miR-30c и BCL9 могут служить биомаркерами для прогнозирования и мониторинга заболеваний (рис. 3).

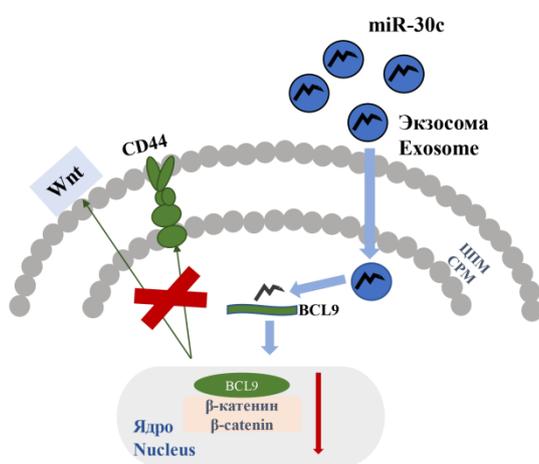


Рисунок 3. Механизм молекулярной регуляции сигнального пути Wnt/ β -катенина посредством экзосомальных микроРНК-30c (miR-30c) в клетках-мишенях [рисунок авторов].

Примечание: Wnt – Wnt/ β -катениновый сигнальный путь; BCL9 – белок В-клеточной лимфомы 9, коактиватор транскрипции в Wnt/ β -катениновом сигнальном пути, участвующий в прогрессии опухолей и регуляции

иммунного ответа; CD44 – маркер клеточной адгезии и миграции, выступает как ко-рецептор и модулятор Wnt-пути; ЦМП – цитоплазматическая мембрана.

Figure 1. Molecular mechanism of the Wnt/ β -catenin signaling pathway regulation by exosomal microRNA-30c (miR-30c) in target cells [drawn by authors].

Note: Wnt – Wnt/ β -catenin signaling pathway; BCL9 – B-cell lymphoma 9 protein, a transcriptional coactivator in the Wnt/ β -catenin signaling pathway involved in tumor progression and immune response regulation; CD44 – cell adhesion and migration marker, functions as a co-receptor and modulator of the Wnt pathway; CMP – cytoplasmic membrane.

Активация рецептора CD44 под действием лиганда Wnt инициирует передачу сигнала, ведущую к экспрессии коактиватора BCL9, что способствует транслокации β -катенина в ядро и активации транскрипции соответствующих генов.

Экзосомы, содержащие miR-30c, попадают в клетку и подавляют экспрессию BCL9 на посттранскрипционном уровне. Это приводит к снижению уровня BCL9, что препятствует формированию комплекса BCL9/ β -катенин в ядре и ингибирует активацию β -катенин-зависимых генов.

Еще одной микроРНК, дисрегуляция которой связана с патогенезом эндометриоза, является miR-488. Исследования показали, что miR-488 участвует в нескольких ключевых процессах, способствующих развитию и прогрессированию эндометриоза. Во-первых, аберрантная экспрессия miR-488 может способствовать эктопической имплантации эндометриальных клеток за счет усиления ангиогенеза, а также способствуя ремоделированию внеклеточного матрикса [50]. В эксперименте на мышинной модели наблюдалось снижение экспрессии miR-488 в искусственном эктопическом эндометрии по сравнению с нормальной эндометриальной тканью. Повышение экспрессии miR-488 ингибировало путь Wnt/ β -катенин посредством взаимодействия с FZD7 [51]. FZD7 – трансмембранный белок семейства FZD, а также наиболее распространенный рецептор Wnt, который может активировать как классический путь Wnt/ β -катенин, так и неклассические сигнальные пути Wnt. FZD7 играет ключевую роль в регуляции пролиферации эндотелиальных клеток [52]. Из этого следует, что снижение экспрессии miR-488 способствует повышению регуляции каскада Wnt/ β -катенин, тем самым облегчая инвазию эктопической эндометриальной ткани.

Изучение роли miR-488 в патогенезе эндометриоза открывает новые перспективы для диагностики и лечения данного заболевания; miR-488 – потенциальный биомаркер эндометриоза. Определение ее уровня в биологических жидкостях может использоваться для неинвазивной диагностики заболевания. Таргетная терапия, направленная на нормализацию экспрессии miR-488, может помочь подавить пролиферацию эктопического эндометрия и усилить апоптоз в очагах эндометриоза. Комбинация анализа экспрессии miR-488 с другими

микроРНК позволит повысить точность диагностики и прогнозирования течения заболевания.

В патогенезе эндометриоза нельзя не выделить LINC01541 – это длинная некодирующая РНК (англ. long non-coding RNA, lncRNA), взаимодействующая с микроРНК. Путем снижения биодоступности miR-506-5p, LINC0154 модулирует сигнальный путь Wnt/ β -катенин за счет посттранскрипционной регуляции экспрессии гена WIF1, а также ингибирует экспрессию VEGF-A [53, 54]. Было установлено, что в клетках эндометриоидной аденокарциномы активность LINC01541 значительно подавляется под действием 17 β -эстрадиола [54]. Таким образом, LINC01541 является важным регулятором клеточных процессов, участвующий в патогенезе эндометриоза, посредством взаимодействия с микроРНК и модуляции сигнальных путей.

Среди маркеров эндометриоза также выделяют Talin1 – важный цитоскелетный белок, играющий центральную роль в клеточной адгезии, механотрансдукции и активации интегринов. Избыточная экспрессия Talin-1 активирует путь Wnt/ β -катенина. В исследовании Y.-Y. Wang с соавт. было выявлено, что экспрессия Talin-1 регулируется miR-145-5p. Talin-1 был заметно сверхэкспрессирован в эндометриальной ткани, тогда как miR-145-5p была снижена [55]. Полученные результаты иллюстрируют новые механизмы развития эндометриоза.

Заключение / Conclusion

Эндометриоз представляет собой сложное, полиэтиологическое заболевание, патогенез которого включает взаимодействие множества молекулярных механизмов. Особое внимание уделяется роли Wnt/ β -катенинового сигнального пути, который участвует в регуляции клеточной пролиферации, миграции, инвазии и фиброгенеза. Исследования демонстрируют, что гиперактивация этого пути способствует прогрессированию эндометриоза, формированию хронического воспаления и развитию спаечного процесса.

Важной составляющей патогенеза являются микроРНК, которые модулируют активность Wnt/ β -катенинового каскада. Эти молекулы открывают перспективы для разработки новых диагностических маркеров и таргетных терапевтических подходов. Например, miR-30c, miR-488 и другие микроРНК могут быть использованы для подавления патологической активности сигнального пути и предотвращения прогрессирования заболевания.

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза эндометриоза, многие аспекты остаются недостаточно изученными. Будущие исследования должны быть направлены на углубленное понимание взаимодействия между сигнальными путями, эпигенетическими механизмами и клеточными процессами. Это позволит разработать более

эффективные методы диагностики и лечения, улучшая качество жизни пациенток с данным заболеванием.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ | ARTICLE INFORMATION |
|--|---|
| Поступила: 30.04.2025. В доработанном виде: 03.07.2025. Принята к печати: 17.07.2025. Опубликована онлайн: 23.07.2025. | Received: 30.04.2025. Revision received: 03.07.2025. Accepted: 17.07.2025. Published online: 23.07.2025. |
| Вклад авторов | Author's contribution |
| Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи. | All authors contributed equally to the article. |
| Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи. | All authors have read and approved the final version of the manuscript. |
| Конфликт интересов | Conflict of interests |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. | The authors declare no conflict of interests. |
| Финансирование | Funding |
| Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки. | The authors declare no funding. |
| Комментарий издателя | Publisher's note |
| Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации. | The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content. |
| Права и полномочия | Rights and permissions |
| ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством. | IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law. |

Литература:

1. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
2. Wilbur M.A., Shih I.M., Segars J.H., Fader A.N. Cancer implications for patients with endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):110–6. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597120>.
3. Endometriosis. *World Health Organization*, 2023. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>. [Дата обращения: 25.02.2025].
4. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2022;8(1):82–113. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113>.
5. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>.

6. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.*1927;14:422–69. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X).
7. Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021;397(10276):839–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5).
8. Hayat R., Manzoor M., Hussain A. Wnt signaling pathway: a comprehensive review. *Cell Biol Int.* 2022;46(6):863–77. <https://doi.org/10.1002/cbin.11797>.
9. Steinhart Z., Angers S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis. *Development.* 2018;145(11):dev146589. <https://doi.org/10.1242/dev.146589>.
10. Komiya Y., Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis.* 2008;4(2):68–75. <https://doi.org/10.4161/org.4.2.5851>.
11. Pataki C.A., Couchman J.R., Brábek J. Wnt signaling cascades and the roles of syndecan proteoglycans. *J Histochem Cytochem.* 2015;63(7):465–80. <https://doi.org/10.1369/0022155415586961>.
12. Zhang Y., Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):165. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3>.
13. Ranés M., Zaleska M., Sakalas S. et al. Reconstitution of the destruction complex defines roles of AXIN polymers and APC in β -catenin capture, phosphorylation, and ubiquitylation. *Mol Cell.* 2021;81(16):3246–3261.e11. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.07.013>.
14. Yu F., Yu C., Li F. et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1–24. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00701-5>.
15. Matsuzaki S., Darcha C. Involvement of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PLoS One.* 2013;8(10):e76808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076808>.
16. Kawano Y., Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 13):2627–34. <https://doi.org/10.1242/jcs.00623>.
17. Pazhohan A., Amidi F., Akbari-Asbagh F. et al. The Wnt/ β -catenin signaling in endometriosis, the expression of total and active forms of β -catenin, total and inactive forms of glycogen synthase kinase-3 β , WNT7a and DICKKOPF-1. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;220:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.025>.
18. Heinosalo T., Gabriel M., Kallio L. et al. Secreted frizzled-related protein 2 (SFRP2) expression promotes lesion proliferation via canonical WNT signaling and indicates lesion borders in extraovarian endometriosis. *Hum Reprod.* 2018;33(5):817–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey026>.

19. Yang M., Li L., Huang X. et al. The DNA demethylation-regulated SFRP2 dictates the progression of endometriosis via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *BMC Mol Cell Biol.* 2023;24(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12860-023-00470-9>.
20. Xu H., Yang J.J., Wang C.H. et al. Effect of Wnt/ β -catenin signal pathway on of matrix metalloproteinase-7 and vascular endothelial growth factor gene expressions in endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(4):573–7.
21. Zhang L., Xiong W., Xiong Y. et al. Intracellular Wnt/beta-catenin signaling underlying 17beta-estradiol-induced matrix metalloproteinase 9 expression in human endometriosis. *Biol Reprod.* 2016;94(3):70. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.135574>.
22. Wang Y., Hanifi-Moghaddam P., Hanekamp E.E. et al. Progesterone inhibition of Wnt/ β -catenin signaling in normal endometrium and endometrial cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5784–93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0814>.
23. Zhu X., Li Y., Zhou R. et al. Knockdown of E-cadherin expression of endometrial epithelial cells may activate Wnt/ β -catenin pathway in vitro. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):117–23. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4560-0>.
24. Yamamoto S., Nishimura O., Misaki K. et al. Cthrc1 selectively activates the planar cell polarity pathway of Wnt signaling by stabilizing the Wnt-receptor complex. *Dev Cell.* 2008;15(1):23–36. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.05.007>.
25. Lv Y., Zhang L., Ma J. et al. CTHRC1 overexpression promotes ectopic endometrial stromal cell proliferation, migration and invasion via activation of the Wnt/ β -catenin pathway. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.001>.
26. Liu Y.-J., Du J., Li J. et al. CTHRC1, a novel gene with multiple functions in physiology, disease and solid tumors (Review). *Oncol Lett.* 2023;25(6):266. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13852>.
27. Zhang R., Lu H., Lyu Y.Y. et al. E6/E7-P53-POU2F1-CTHRC1 axis promotes cervical cancer metastasis and activates Wnt/PCP pathway. *Sci Rep.* 2017;7:44744. <https://doi.org/10.1038/srep44744>.
28. Ruan F., Ma J., Xu K. Silencing of CTHRC1 inhibits proliferation and metastasis of endometriotic stromal cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016;9(10):10028–35.
29. Hu X., Bian Y., Wen X. et al. Collagen triple helix repeat containing 1 promotes endometrial cancer cell migration by activating the focal adhesion kinase signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2020;20(2):1405–14. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8833>.
30. Chen J.-J., Xiao Z.-J., Meng X. et al. MRP4 sustains Wnt/ β -catenin signaling for pregnancy, endometriosis and endometrial cancer. *Theranostics.* 2019;9(1):5049–64. <https://doi.org/10.7150/thno.32097>.

31. De P., Aske J.C., Dale A. et al. Addressing activation of WNT beta-catenin pathway in diverse landscape of endometrial carcinogenesis. *Am J Transl Res.* 2021;13(11):12168–80.
32. Ярмолинская М.И., Адамян Л.В. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром и спаечный процесс – новые аспекты патогенеза и возможности терапии. *Проблемы репродукции.* 2023;29(2):93–100. <https://doi.org/10.17116/repro20232902193>.
33. Guo S.W. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: the Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum Reprod.* 2018;33(3):353–6. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey015>.
34. Kato M., Igarashi M., Fukuda H. et al. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes. *Cancer Lett.* 2013;328(2):198–206. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.09.017>.
35. Shao X., Wei X. FOXP1 enhances fibrosis via activating Wnt/ β -catenin signaling pathway in endometriosis. *Am J Transl Res.* 2018;10(11):3610–8.
36. Shi L., Xue X., Tian H. et al. WEE1 promotes endometriosis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):161. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00844-8>.
37. Liu Y., Liang S., Yang F. et al. Biological characteristics of endometriotic mesenchymal stem cells isolated from ectopic lesions of patients with endometriosis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):346. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01856-8>.
38. Li J., Dai Y., Zhu H. et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ β -catenin pathway by paracrine production of TGF- β 1 and Wnt1. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1224–35. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew058>.
39. Zhang Y., Sun X., Li Z. et al. Interactions between miRNAs and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in endometriosis. *Biomed Pharmacother.* 2024;171:116182. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116182>.
40. Cariello M., Squilla A., Piacente M. et al. Drug resistance: the role of exosomal miRNA in the microenvironment of hematopoietic tumors. *Molecules.* 2022;28(1):116. <https://doi.org/10.3390/molecules28010116>.
41. Zhang H., Li G., Sheng X., Zhang S. Upregulation of miR-33b promotes endometriosis via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling and ZEB1 expression. *Mol Med Rep.* 2019;19(3):2144–52. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9870>.
42. Dávalos A., Goedeke L., Smibert P. et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(22):9232–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102281108>.
43. Pattanayak B., Garrido-Cano I., Adam-Artigues A. et al. MicroRNA-33b suppresses epithelial-mesenchymal transition repressing the MYC-EZH2 pathway in HER2+ breast carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1661. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01661>.

44. Wu H.T., Zhong H.T., Li G.W. et al. Oncogenic functions of the EMT-related transcription factor ZEB1 in breast cancer. *J Transl Med.* 2020;18(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02240-z>.
45. Eggers J.C., Martino V., Reinbold R. et al. microRNA miR-200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometriotic cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(4):434–45. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.013>.
46. Furuya M., Masuda H., Hara K. et al. ZEB1 expression is a potential indicator of invasive endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1128–35. <https://doi.org/10.1111/aogs.13179>.
47. Zhang Y., Chang X., Wu D. et al. Down-regulation of exosomal miR-214-3p targeting CCN2 contributes to endometriosis fibrosis and the role of exosomes in the horizontal transfer of miR-214-3p. *Reprod Sci.* 2021;28(3):715–27. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00350-z>.
48. Mani M., Carrasco D.E., Zhang Y. et al. BCL9 promotes tumor progression by conferring enhanced proliferative, metastatic, and angiogenic properties to cancer cells. *Cancer Res.* 2009;69(19):7577–86. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0773>.
49. Zhang M., Wang X., Xia X. et al. Endometrial epithelial cells-derived exosomes deliver microRNA-30c to block the BCL9/Wnt/CD44 signaling and inhibit cell invasion and migration in ovarian endometriosis. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):151. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00941-6>.
50. Braza-Boïls A., Mari-Alexandre J., Gilabert J. et al. MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. *Hum Reprod.* 2014;29(5):978–88. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu019>.
51. Zhu H., Cao X.X., Liu J., Hua H. MicroRNA-488 inhibits endometrial glandular epithelial cell proliferation, migration, and invasion in endometriosis mice via Wnt by inhibiting FZD7. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2419–30. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14078>.
52. Peghaire C., Bats M.L., Sewduth R. et al. Fzd7 (Frizzled-7) Expressed by endothelial cells controls blood vessel formation through Wnt/ β -catenin canonical signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(12):2369–80. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307926>.
53. Mai H., Xu H., Lin H. et al. LINC01541 Functions as a ceRNA to modulate the Wnt/ β -catenin pathway by decoying miR-506-5p in endometriosis. *Reprod Sci.* 2021;28(3):665–74. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00295-3>.
54. Qiao D., Qin X., Yang H. et al. Estradiol mediates the interaction of LINC01541 and miR-429 to promote angiogenesis of G1/G2 endometrioid adenocarcinoma *in-vitro*: a pilot study. *Front Oncol.* 2022;12:951573. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951573>.

55. Wang Y.Y., Duan H., Wang S. et al. Talin1 induces epithelial-mesenchymal transition to facilitate endometrial cell migration and invasion in adenomyosis under the regulation of microRNA-145-5p. *Reprod Sci.* 2021;28(5):1523–39. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00444-8>.

References:

1. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
2. Wilbur M.A., Shih I.M., Segars J.H., Fader A.N. Cancer implications for patients with endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):110–6. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597120>.
3. Endometriosis. *World Health Organization*, 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>. [Accessed: 25.02.2025].
4. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effect of hormonal therapy in endometriosis and abnormal uterine bleeding. [Ocenka demograficheskogo, social'nogo i ekonomicheskogo efekta primeneniya gormonal'noj terapii pri endometrioze i anomal'nyh matochnyh krovotekheniyah]. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ.* 2022;8(1):82–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113>.
5. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>.
6. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422–69. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X).
7. Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021;397(10276):839–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5).
8. Hayat R., Manzoor M., Hussain A. Wnt signaling pathway: a comprehensive review. *Cell Biol Int.* 2022;46(6):863–77. <https://doi.org/10.1002/cbin.11797>.
9. Steinhart Z., Angers S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis. *Development.* 2018;145(11):dev146589. <https://doi.org/10.1242/dev.146589>.
10. Komiya Y., Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis.* 2008;4(2):68–75. <https://doi.org/10.4161/org.4.2.5851>.
11. Pataki C.A., Couchman J.R., Brábek J. Wnt signaling cascades and the roles of syndecan proteoglycans. *J Histochem Cytochem.* 2015;63(7):465–80. <https://doi.org/10.1369/0022155415586961>.
12. Zhang Y., Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):165. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00990-3>.

13. Ranesh M., Zaleska M., Sakalas S. et al. Reconstitution of the destruction complex defines roles of AXIN polymers and APC in β -catenin capture, phosphorylation, and ubiquitylation. *Mol Cell*. 2021;81(16):3246–3261.e11. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.07.013>.
14. Yu F., Yu C., Li F. et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):1–24. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00701-5>.
15. Matsuzaki S., Darcha C. Involvement of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PLoS One*. 2013;8(10):e76808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076808>.
16. Kawano Y., Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt 13):2627–34. <https://doi.org/10.1242/jcs.00623>.
17. Pazhohan A., Amidi F., Akbari-Asbagh F. et al. The Wnt/ β -catenin signaling in endometriosis, the expression of total and active forms of β -catenin, total and inactive forms of glycogen synthase kinase-3 β , WNT7a and DICKKOPF-1. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;220:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.025>.
18. Heinosalo T., Gabriel M., Kallio L. et al. Secreted frizzled-related protein 2 (SFRP2) expression promotes lesion proliferation via canonical WNT signaling and indicates lesion borders in extraovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2018;33(5):817–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey026>.
19. Yang M., Li L., Huang X. et al. The DNA demethylation-regulated SFRP2 dictates the progression of endometriosis via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *BMC Mol Cell Biol*. 2023;24(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12860-023-00470-9>.
20. Xu H., Yang J.J., Wang C.H. et al. Effect of Wnt/ β -catenin signal pathway on of matrix metalloproteinase-7 and vascular endothelial growth factor gene expressions in endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(4):573–7.
21. Zhang L., Xiong W., Xiong Y. et al. Intracellular Wnt/beta-catenin signaling underlying 17beta-estradiol-induced matrix metalloproteinase 9 expression in human endometriosis. *Biol Reprod*. 2016;94(3):70. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.135574>.
22. Wang Y., Hanifi-Moghaddam P., Hanekamp E.E. et al. Progesterone inhibition of Wnt/ β -catenin signaling in normal endometrium and endometrial cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(18):5784–93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0814>.
23. Zhu X., Li Y., Zhou R. et al. Knockdown of E-cadherin expression of endometrial epithelial cells may activate Wnt/ β -catenin pathway in vitro. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):117–23. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4560-0>.

24. Yamamoto S., Nishimura O., Misaki K. et al. Cthrc1 selectively activates the planar cell polarity pathway of Wnt signaling by stabilizing the Wnt-receptor complex. *Dev Cell*. 2008;15(1):23–36. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.05.007>.
25. Lv Y., Zhang L., Ma J. et al. CTHRC1 overexpression promotes ectopic endometrial stromal cell proliferation, migration and invasion via activation of the Wnt/ β -catenin pathway. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.001>.
26. Liu Y.-J., Du J., Li J. et al. CTHRC1, a novel gene with multiple functions in physiology, disease and solid tumors (Review). *Oncol Lett*. 2023;25(6):266. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13852>.
27. Zhang R., Lu H., Lyu Y.Y. et al. E6/E7-P53-POU2F1-CTHRC1 axis promotes cervical cancer metastasis and activates Wnt/PCP pathway. *Sci Rep*. 2017;7:44744. <https://doi.org/10.1038/srep44744>.
28. Ruan F., Ma J., Xu K. Silencing of CTHRC1 inhibits proliferation and metastasis of endometriotic stromal cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(10):10028–35.
29. Hu X., Bian Y., Wen X. et al. Collagen triple helix repeat containing 1 promotes endometrial cancer cell migration by activating the focal adhesion kinase signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2020;20(2):1405–14. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8833>.
30. Chen J.-J., Xiao Z.-J., Meng X. et al. MRP4 sustains Wnt/ β -catenin signaling for pregnancy, endometriosis and endometrial cancer. *Theranostics*. 2019;9(1):5049–64. <https://doi.org/10.7150/thno.32097>.
31. De P., Aske J.C., Dale A. et al. Addressing activation of WNT beta-catenin pathway in diverse landscape of endometrial carcinogenesis. *Am J Transl Res*. 2021;13(11):12168–80.
32. Yarmolinskaya M.I., Adamyan L.V. Endometriosis-associated pain and adhesions – new pathogenetic aspects and therapeutic approach. [Endometrioz-associrovannyj bolevoj sindrom i spaechnyj process – novye aspekty patogeneza i vozmozhnosti terapii]. *Problemy reprodukcii*. 2023;29(2):93–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20232902193>.
33. Guo S.W. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: the Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum Reprod*. 2018;33(3):353–6. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey015>.
34. Katoh M., Igarashi M., Fukuda H. et al. Cancer genetics and genomics of human FOX family genes. *Cancer Lett*. 2013;328(2):198–206. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.09.017>.
35. Shao X., Wei X. FOXP1 enhances fibrosis via activating Wnt/ β -catenin signaling pathway in endometriosis. *Am J Transl Res*. 2018;10(11):3610–8.
36. Shi L., Xue X., Tian H. et al. WEE1 promotes endometriosis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):161. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00844-8>.

37. Liu Y., Liang S., Yang F. et al. Biological characteristics of endometriotic mesenchymal stem cells isolated from ectopic lesions of patients with endometriosis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1): 346. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01856-8>.
38. Li J., Dai Y., Zhu H. et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ β -catenin pathway by paracrine production of TGF- β 1 and Wnt1. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1224–35. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew058>.
39. Zhang Y., Sun X., Li Z. et al. Interactions between miRNAs and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in endometriosis. *Biomed Pharmacother.* 2024;171:116182. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116182>.
40. Cariello M., Squilla A., Piacente M. et al. Drug resistance: the role of exosomal miRNA in the microenvironment of hematopoietic tumors. *Molecules.* 2022;28(1):116. <https://doi.org/10.3390/molecules28010116>.
41. Zhang H., Li G., Sheng X., Zhang S. Upregulation of miR-33b promotes endometriosis via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling and ZEB1 expression. *Mol Med Rep.* 2019;19(3):2144–52. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9870>.
42. Dávalos A., Goedeke L., Smibert P. et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(22):9232–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102281108>.
43. Pattanayak B., Garrido-Cano I., Adam-Artigues A. et al. MicroRNA-33b suppresses epithelial-mesenchymal transition repressing the MYC-EZH2 pathway in HER2+ breast carcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1661. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01661>.
44. Wu H.T., Zhong H.T., Li G.W. et al. Oncogenic functions of the EMT-related transcription factor ZEB1 in breast cancer. *J Transl Med.* 2020;18(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02240-z>.
45. Eggers J.C., Martino V., Reinbold R. et al. microRNA miR-200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometriotic cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(4):434–45. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.013>.
46. Furuya M., Masuda H., Hara K. et al. ZEB1 expression is a potential indicator of invasive endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1128–35. <https://doi.org/10.1111/aogs.13179>.
47. Zhang Y., Chang X., Wu D. et al. Down-regulation of exosomal miR-214-3p targeting CCN2 contributes to endometriosis fibrosis and the role of exosomes in the horizontal transfer of miR-214-3p. *Reprod Sci.* 2021;28(3):715–27. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00350-z>.

48. Mani M., Carrasco D.E., Zhang Y. et al. BCL9 promotes tumor progression by conferring enhanced proliferative, metastatic, and angiogenic properties to cancer cells. *Cancer Res.* 2009;69(19):7577–86. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0773>.
49. Zhang M., Wang X., Xia X. et al. Endometrial epithelial cells-derived exosomes deliver microRNA-30c to block the BCL9/Wnt/CD44 signaling and inhibit cell invasion and migration in ovarian endometriosis. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):151. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00941-6>.
50. Braza-Boïls A., Mari-Alexandre J., Gilabert J. et al. MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. *Hum Reprod.* 2014;29(5):978–88. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu019>.
51. Zhu H., Cao X.X., Liu J., Hua H. MicroRNA-488 inhibits endometrial glandular epithelial cell proliferation, migration, and invasion in endometriosis mice via Wnt by inhibiting FZD7. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2419–30. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14078>.
52. Peghaire C., Bats M.L., Sewduth R. et al. Fzd7 (Frizzled-7) Expressed by endothelial cells controls blood vessel formation through Wnt/ β -catenin canonical signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(12):2369–80. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307926>.
53. Mai H., Xu H., Lin H. et al. LINC01541 Functions as a ceRNA to modulate the Wnt/ β -catenin pathway by decoying miR-506-5p in endometriosis. *Reprod Sci.* 2021;28(3):665–74. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00295-3>.
54. Qiao D., Qin X., Yang H. et al. Estradiol mediates the interaction of LINC01541 and miR-429 to promote angiogenesis of G1/G2 endometrioid adenocarcinoma *in-vitro*: a pilot study. *Front Oncol.* 2022;12:951573. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951573>.
55. Wang Y.Y., Duan H., Wang S. et al. Talin1 induces epithelial-mesenchymal transition to facilitate endometrial cell migration and invasion in adenomyosis under the regulation of microRNA-145-5p. *Reprod Sci.* 2021;28(5):1523–39. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00444-8>.

Сведения об авторах / About the authors:

Виривская Елена Владимировна, к.м.н. / **Elena V. Virivskaya**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-2483>.

Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., проф., член-корр. РАН / **Irina V. Ignatko**, MD, Dr Sci Med, Prof., Corresponding Member of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. Scopus Author ID: 15118951800. WoS ResearcherID: H-2442-2018. eLibrary SPIN-code: 8073-1817.

Снимщикова Ирина Анатольевна, д.м.н., проф. / **Irina A. Snimshchikova**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4258-963X>.

Бахтияров Камиль Рафаэлевич, д.м.н., проф. / **Kamil R. Bakhtiyarov**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>. Scopus Author ID: 57208396965. eLibrary SPIN-code: 4820-1340.

Зуева Алина Сергеевна / **Alina S. Zueva**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>. Scopus Author ID: 59132162700. WoS ResearcherID: JWO-2945-2024. eLibrary SPIN-code: 6190-4779.

Капырина Татьяна Дмитриевна / **Tatyana D. Kapryna**, MD. E-mail: kapryna_t_d@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>. Scopus Author ID: 58631437000. eLibrary SPIN-code: 8659-5885.