ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

УДК: 618.145-007.415-031.64-036.1-092

# СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕНДОМЕТРІОЗУ З ГЕНЕТИЧНОЇ ТОЧКИ ЗОРУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

***Бондаренко Н.П., Курочка В.В., Майданник І.В., Чорна О.О., Бабенко М.С.***

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

**Актуальність.** Ендометріоз займає третє місце в структурі гінекологічної захворюваності, зустрічається у [5–10] % жінок репродуктивного віку та є актуальною проблемою сьогодення у зв'язку зі зростанням частоти та поширеності патологічного процесу. Він супроводжується порушенням менструальної функції, репродуктивного здоров'я, больовим синдромом, знижує якість життя жінок.

**Мета.** Провести аналіз закордонних літературних джерел та вивчити проблему ендометріозу з генетичної точки зору на сучасному етапі.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконане з використанням бібліосемантичного методу та системного аналізу. Робота виконана в межах тем наукових досліджень з номерами держ. реєстрації 0124U001136 та 0123U100920.

**Етика дослідження.** Для огляду були відібрані дослідження, виконавці яких дотримувались етичних норм. Дослідження не потребувало отримання інформованих згод та схвалення етичних комісій.

**Результати.** Поширеність ендометріозу у світі сягає 10 % серед жінок репродуктивного віку (190 мільйонів осіб за оцінками Світового банку щодо населення на 2017 рік). Захворюваність на підтверджений ендометріоз становить [187,0–298,0] випадків на 100 000 жінок віком більше 15 років. Пік показника припадає на 25–34 роки ([380,6–417,0] випадків на 100 000 осіб). В літературі вказані дані про тенденцію до зростання даної патології та, відповідно, до зростання витрат на лікування ендометріозу в багатьох країнах світу. Дослідження доводять внутрішньоутробний вплив синтетичного естрогену діетилстилбестролу на розвиток ендометріозу внаслідок порушення експресії естрогенових рецепторів плода. Спричинити розвиток ендометріозу може раннє менархе, менструальні цикли менше 26 днів у пізньому підлітковому та репродуктивному віці, високий зріст статевозрілих жінок, надлишкове споживання трансненасичених жирів, червоного м'яса, вплив хімічних речовин (поліхлорованого біфенілу, діоксину), робота в нічний час. До генетичних факторів патогенезу ендометріозу відносять порушення клітинної адгезії, клітинної міграції, ангіогенезу, запальних та гормональних шляхів метаболізму. Більшість епігенетичних досліджень зосереджені на метилюванні дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Прикладами відтворених епігенетичних змін є гіперметилювання ДНК і вимкнення генів ендометрію, які зазвичай експресуються під час секреторної фази менструального циклу, що впливає на проліферацію та інвазію клітин ендометрію в навколишні тканини.

**Висновки.** З точки зору еволюції фенотипу хвороби, ендометріоз набуває нових обрисів. Розвиток і перебіг хвороби залежить від високоорганізованих впливів з узагальнюючими властивостями – конституції, її складових частин, соматотипу. До таких рівнів організації відносять генетичні, тобто детерміновані, та середовищні чинники, які грають провідну роль у фенотипічній реалізації генетичного базису в межах нормальної реакції.

***Ключові слова:*** *гінекологія, ендометріоїдна хвороба, жінки репродуктивного віку, жіноче неплідця, фактори ризику, якість життя.*

Відповідальний автор: Курочка В.В.
✉ 7, вул. В. Кучера, м. Київ,
03148, Україна.
E-mail: kurochkavv78@gmail.com

Corresponding author: Kurochka V.V.
✉ 7, V. Kuchera, str., Kyiv,
03148, Ukraine.
E-mail: kurochkavv78@gmail.com

© Бондаренко Н.П., Курочка В.В., Майданник І.В., Чорна О.О., Бабенко М.С.,2025

CC BY-NC-SA

© Bondarenko N.P., Kurochka V.V., Maidannyk I.V., Chorna O.O., Babenko M.S., 2025

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

**Цитуйте українською:** Бондаренко НП, Курочка ВВ, Майданник ІВ, Чорна ОО, Бабенко МС. Сучасний погляд на проблему ендометріозу з генетичної точки зору (огляд літератури) Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(3):12с. In press. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.3.bkm

**Cite in English:** Bondarenko NP, Kurochka VV, Maidannyk IV, Chorna OO, Babenko MS. A modern view of the problem of endometriosis from a genetic point of view (literature review) Medicine Today and Tomorrow. 2025;94(3):12p. In press. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.3.bkm [In Ukrainian].

**Вступ**

Ендометріоз – це доброякісне гормонозалежне захворювання, при якому за межами слизової оболонки матки відбувається міграція та розростання клітин, за морфологічними та функціональними властивостями ідентичних ендометрію, що призводить до появи клінічних симптомів, які впливають на фізичний, психологічний стан та соціальний статус жінки [1].

Ендометріоз діагностують у [5–10] % жіночої популяції. У світі ним страждає приблизно 176 млн жінок переважно репродуктивного віку. Дане захворювання виявляють у 50 % жінок з дисменореєю, у [50–80] % пацієнток із хронічним тазовим болем та у [25–40] % жінок з непліддям. Ендометріоз займає третє місце в структурі гінекологічної захворюваності після запальних процесів та лейоміоми матки [2; 3]. Важливе значення у розвитку непліддя та погіршенні репродуктивного здоров'я жінок належить саме ендометріозу [3].

Враховуючи вищевикладене, ендометріоз набуває вагомого медичного та соціального значення, оскільки супроводжується порушенням менструальної функції та репродуктивного здоров'я, знижує працездатність і якість життя, уражаючи найбільш активну частину жіночого населення [4]. Розвиток ендометріозу включає взаємодію ендокринних, імунологічних, прозапальних та проангіогенних механізмів. Основні гіпотези походження клітин ендометрія в ектопічних ділянках включають ретроградну менструацію, целомічну метаплазію, судинне та лімфатичне поширення метастазів і неонатальні маткові кровотечі. Однак для сприяння виживанню, проліферації клітин, формуванню та підтримці вогнищ необхідні й інші фактори, зокрема змінений або порушений імунний гомеостаз, фактори, що сприяють ангіогенезу, локалізовані складні гормональні впливи та генетичні фактори. Незважаючи на значні зусилля дослідників, багато аспектів етіології, патогенезу та впливу генетичних і епігенетичних факторів на розвиток ендометріозу залишаються недостатньо вивченими, що обумовлює потребу в їх систематизації та аналізі на сучасному рівні.

**Метою** цього дослідження був аналіз проблеми ендометріозу з генетичної точки зору на сучасному етапі.

**Матеріали та методи**

Дослідження виконане з використанням бібліосемантичного методу та методу системного аналізу. Пошук джерел було проведено у Google Scholar, Science Direct та на PubMed за період 2010–2024 рр.

**Етика дослідження**

У даній статті відібрані та описані дослідження, автори яких дотримувалися етичних норм.

**Результати**

Вперше ендометріоз був описаний Daniel Shroen в 1690 році у роботі "Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri", а деякі симптоми визначені Arthur Duff у 1769 році [2].

Оскільки для остаточного діагнозу ендометріоз необхідне гістологічне підтвердження, його поширеність залишається остаточно не визначеною і варіює залежно від популяції та діагностичних підходів [3; 5], втім приблизний показник сягає 10 % серед жінок репродуктивного віку (190 мільйонів осіб за оцінками Світового банку щодо населення на 2017 рік) [4]. За даними Shafrir A.L. et al. (2018), це значення варіює в межах [2–11] % у жінок, що не мають скарг та до [5–21] % серед госпіталізованих в стаціонар з тазовим болем [5]. Серед жінок нефертильного віку ендометріоз виявляється

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

у [5–10] % випадків, серед підлітків з наявними симптомами його поширеність коливається від 49 % при хронічному тазовому болі до 75 % при болю, який не піддається медикаментозному лікуванню [5]. Захворюваність на клінічно та лапароскопічно підтверджений ендометріоз складає [187,0–298,0] випадків на 100 000 жінок віком більше 15 років. Пік показника припадає на 25–34 роки ([380,6–417,0] випадків на 100 000 осіб), його зниження відбувається менш стрімко у жінок, які не мали в анамнезі непліддя (лише після 44 років) [6; 7]. Дані Christ J.P. et al. (2021) вказують на зниження захворюваності на ендометріоз у Сполучених Штатах Америки (США) в період 2006–2015 рр. з 30,2 випадку на 10 000 осіб до 17,4 випадку на 10 000 осіб при загальній поширеності патології в 1,9 % станом на 2015 р. [8]. Зниження не могло бути пояснене змінами в часі за віковими групами, расовою та етнічною приналежністю, методами діагностики або типами медичних закладів, що надавали допомогу хворим. Було припущено, що зниження захворюваності відображає варіації в діагнозах, поставлених за симптомами, які можуть бути пов'язані з ендометріозом, і необхідність у менш затратних методах точної діагностики даної патології.

У 2008 році витрати на лікування однієї хворої на ендометріоз у системі охорони здоров'я США складали близько 4 000 доларів, що порівнюють з показниками для лікування цукрового діабету II типу, хвороби Крона і ревматоїдного артриту [9]. В Європі на лікування хворих на ендометріоз щорічно витрачається [0,8–12,5] мільярдів євро залежно від країни [9]. Витрати на лікування симптомів, зокрема хронічного тазового болю, дисменореї, глибокої диспареунії, дизурії, дисхезії, втоми та безпліддя, набагато більші, і вони значно збільшуються через вплив хвороби на фізичне, психічне, сексуальне і соціальне благополуччя, а також на продуктивність праці [10; 11].

Вплив хвороби не обмежується здоров'ям матері. На дитину такий вплив можливий на етапах внутрішньоутробного розвитку, раннього і пізнього дитинства, підліткового і дорослого віку [5]. Описаний внутрішньоутробний вплив синтетичного естрогену діетилстильбестролу, що асоціюється з вищим ризиком ендометріозу в когортному дослідженні (відношення шансів (ВШ) = 1,80; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,20–2,80) [12]. Ендометріоз викликає структурні аномалії статевої системи та порушує експресію естрогенових рецепторів плода, що реалізовується механізмами ретроградної менструації та імунної дисфункції [13]. На противагу цьому, внутрішньоутробний вплив сигаретного диму статистично значуще знижував шанси розвитку ендометріозу (відношення ризиків (ВР) = 0,22; 95 % ДІ 0,06–0,82) [14]. Це може пояснюватися зниженням рівнів циркулюючих материнських гормонів, зокрема естрогенів, під впливом сигаретного диму.

Встановлено, що низька маса при народженні (менше 2500 г) асоціюється зі значно вищим ризиком ендометріозу в старшому віці (ВШ=1,30; 95 % ДІ 1,00–1,80) [12]. Порівняно з жінками, маса тіла яких при народженні була нормальною, внутрішньоутробно на них міг впливати аномальний гормональний фон матері та порушений матковий кровотік [15].

Раннє менархе достовірно асоціюється з вищим ризиком ендометріозу, можливо, через порушення гормональної регуляції функцій статевої системи або через більш ранній і тривалий вплив ретроградних менструацій у таких жінок [16]. Метааналіз Nnoaham K.E. et al. (2012) показав, що пацієнтки з ендометріозом були на 0,15 стандартного відхилення віку (в роках) молодшими на момент менархе порівняно з контрольною групою [17]. Крім того, коротші (менше як 26 днів) менструальні цикли в пізньому підлітковому віці корелюють із вищою частотою ендометріозу порівняно з [26–31]-денними [16].

Жінки, які повідомляли про повноту порівняно з худорлявими у віці 8 років і в період менархе, мали нижчі шанси на ендометріоз (ВР=0,86; 95 % ДІ 0,77–0,95; та ВР=0,79; 95 % ДІ 0,71–0,88; відповідно) [18].

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Ця закономірність не залежала від віку настання менархе та індексу маси тіла (ІМТ) у дорослому віці. Крім того, зріст у дорослому віці може бути наслідком впливу гормонів росту в дитинстві, а вищий зріст у статевозрілих жінок корелює з вищим ризиком ендометріозу [18].

Вплив пасивного куріння в дитячому і підлітковому віці протягом кількох годин на добу, вища фізична активність до настання менархе та більш часті й важкі сонячні опіки можуть асоціюватись із вищим ризиком ендометріозу, але ці дані потребують уточнення [19].

Коротші менструальні цикли в дорослому віці статистично значуще асоціюються з вищими ризиками ендометріозу [20]. Менше даних щодо кореляції з тривалістю та важкістю менструацій, регулярністю циклів та використанням тампонів.

Повідомляється про зворотню кореляцію між багатодітністю та ризиками ендометріозу [21]. Також зниженню захворюваності сприяє довший термін грудного вигодовування новонароджених (ВШ=0,92; 95 % ДІ 0,90–0,94), що було розраховано дослідниками на кожні 3 додаткових місяці грудного вигодовування. Частково цей вплив можна пояснити тривалістю лактаційної аменореї [22]. Вагітність та лактація призводять до гормональних змін, зокрема до підвищення рівня прогестерону та пролактину, що може перешкоджати імплантації та/або проліферації ендометріоїдних вогнищ. З іншого боку, грудне вигодовування може позитивно впливати на больові симптоми та зменшувати потребу в хірургічному втручанні з приводу ендометріозу у жінок, які годують груддю [21; 22].

Статистично значуща зворотня кореляція між ІМТ дорослих жінок та ризиком ендометріозу фіксується в багатьох дослідженнях [18; 23]. На противагу загальним очікуванням, дослідження Shah D.K. et al. (2013) показало, що жінки з більш високим співвідношенням об'єму талії до стегон (маркер абдомінального ожиріння) мали нижчий ризик діагностування ендометріозу. Зокрема, жінки зі співвідношенням ≥0,80 мали значно нижчий ризик порівняно з жінками зі співвідношенням <0,70 (відношення ризиків = 0,63; 95 % ДІ 0,50–0,79) [24]. Ці результати можуть бути пояснені генетичним зв'язком, оскільки той самий міжгенний локус на 7p15.2 пов'язаний як з ризиком ендометріозу, так і з розподілом жиру в організмі (співвідношення об'єму талії до об'єму стегон, скориговане на ІМТ) [25]. Також накопичення периферичного жиру, на відміну від вісцерального, пов'язане з більш високим співвідношенням естрогенів до андрогенів.

У дослідженнях «випадок-контроль», що ґрунтувались на визначенні рівня фізичної активності зі слів обстежуваних, спостерігалося зниження ризику ендометріозу приблизно на [40–80] % за умови регулярних фізичних вправ. Відомо, що фізична активність впливає на рівень гормонів, зокрема спричиняє зниження рівня лютеїнових естрогенів і підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, що потенційно може впливати на розвиток ендометріозу [5].

Жінки з найвищими показниками споживання трансненасичених жирів мали значно вищий ризик діагностованого ендометріозу, ніж жінки з найнижчими (ВШ=1,48; 95 % ДІ 1,17–1,88) [26]. Водночас було виявлено обернену залежність між споживанням довголанцюгових омега-3 жирних кислот і ризиками виникнення ендометріозу [26; 27]. Споживання трансненасичених жирів може бути пов'язане з патогенезом ендометріозу внаслідок посилення продукції маркерів запалення, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6) та маркери активації системи факторів некрозу пухлин (Tumor Necrosis Factor, TNF) [5]. Дослідження Yamamoto A. et al. (2018) показало, що респонденти, які споживали більше двох порцій червоного м'яса на день, мали на 56 % вищий ризик розвитку ендометріозу порівняно з тими, хто споживав одну порцію на тиждень. Жінки, які були віднесені до категорії, що споживала найбільше червоного м'яса, мали більше шансів захворіти на ендометріоз. Не було виявлено зв'язку між споживанням м'яса

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

птиці, риби, молюсків, яєць та ризиком розвитку ендометріозу [28]. Відомо, що тваринні жири червоного м'яса можуть підвищувати рівні циркулюючих естрогенів. Крім того, екзогенні статеві гормони, які можуть вводитися тваринам, також впливають на рівні естрогенів крові. Підвищений рівень ендогенних естрогенів може активувати ароматазу P450, що збільшує рівні естрогенів та простагландинів і сприяє розвитку ендометріозу за запальними механізмами. Також припускається, що гемове залізо з міоглобіну та гемоглобіну червоного м'яса задіяне в механізмах оксидативного стресу та запалення як елементах патогенезу ендометріозу.

Було виявлено позитивну кореляцію між ризиком ендометріозу та чутливістю шкіри (ВШ=1,22; 95 % ДІ 1,10–1,36 для найвищого проти найнижчого показників), кількістю родимок (ВШ=1,59; 95 % ДІ 1,37–1,83) та веснянок (ВШ=1,11; 95 % ДІ 1,03–1,20) [29]. Також проводились дослідження, які продемонстрували, що у жінок з блакитними/зеленими очима вищий ризик розвитку ендометріозу [30].

Було виявлено кореляцію між впливом хімікатів, які порушують гуморальну регуляцію функцій організму та ендометріозом [31]. Поліхлорований біфеніл і діоксин можуть впливати на ризик розвитку ендометріозу через порушення рівня циркулюючих гормонів та/або дисрегуляцію імунної системи.

Незважаючи на певну кількість досліджень, які підтверджують прямий зв'язок між вживанням кофеїну та алкоголю та ендометріозом, мета-аналіз Chiaffarino F. et al. (2014) не виявив зв'язку з кофеїном [32]. Деякі дослідження відзначають зв'язок між роботою в нічну зміну та ризиком ендометріозу, що може пояснюватись порушеннями циркадних рівнів секреції естрогенів у жінок в таких умовах праці [33].

Зростання кількості випадків ендометріозу в сім'ях спостерігалося з 1950-х рр. [34]. Сімейна агрегація захворювання – тобто значно вища його поширеність серед родичок пацієнток із ендометріозом порівняно із загальною популяцією жінок – переконливо свідчить про наявність генетичних (спадкових) чинників, що спричиняють розвиток захворювання. Виявлення генетичних варіантів, які впливають на ризик розвитку ендометріозу, може допомогти остаточно з'ясувати його патогенез. З цією метою було проведено дослідження сімей зі спадковою схильністю до ендометріозу. Воно виявило, що в ділянках хромосом 7p15.2 і 10q26 містяться генетичні варіанти, пов'язані із сімейними формами захворювання. Однак конкретні гени або мутації, що відповідають за цей ризик у зазначених локусах, досі залишаються остаточно не ідентифікованими.

Проведено сотні досліджень асоціацій генів-кандидатів, зосереджених на передбачуваних генах інтересу, проте без значних відтворюваних результатів [35]. Мета-аналіз Sapkota Y. et al. (2017) підтвердив наявність 14 генетичних локусів, асоційованих з ендометріозом і продемонстрував гетерогенність біологічних шляхів, задіяних на різних стадіях ендометріозу [36]. Разом ці локуси пояснюють 1,75 % загальної дисперсії ризику захворювання і 5,2 % дисперсії AFS/ASRM (American Fertility Association/American Society for Reproductive Medicine – Американська асоціація фертильності/Американське товариство з репродуктивної медицини) стадії III/IV, тоді як 26 % дисперсії ризику було спричинено загальною генетичною варіацією, що залишає більшість генетичних локусів, пов'язаних із ендометріозом, ще невідкритими. Гени, розташовані найближче до локусів ризику, дозволяють припустити, що порушення сигналізації білка W*nt* (Wingless-related (I*nt*-1) integration site (Сайт інтеграції, пов'язаний з безкрилими (Int-1), ключовий регулятор ембріонального розвитку та проліферації клітин), клітинної адгезії, клітинної міграції, ангіогенезу, а також запальних і гормональних шляхів метаболізму залучені в патогенезі ендометріозу [4].

Ген Wnt з SNP (Single Nucleotide Polymorphism – однонуклеотидний поліморфізм) у локусі rs12037376 підвищує ризик

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

розвитку ендометріозу всіх стадій у 1,16 (ВШ=1,16; 95 % ДІ 1,12–1,19) разу, стадій III/IV – у 1,28 (ВШ=1,28; 95 % ДІ 1,18–1,36) разу [36]. Сигнальний шлях Wnt/β-катенін відіграє ключову роль у стимулюванні клітинної проліферації, клітинної інвазії та інгібуванні апоптозу. Активація сигнального шляху Wnt/β-катеніну визнана критичною подією в стимуляції фіброзу ендометріозу [37].

SNP в локусі rs11674184 гена GREB1 (Growth Regulation by Estrogen in Breast cancer 1 – ген регуляції росту раку молочної залози 1 естрогеном) підвищує ризик розвитку ендометріозу всіх стадій у 1,13 (95 % ДІ 1,10–1,15) разу, стадій III/IV – у 1,18 (95 % ДІ 1,10–1,24) разу [36]. SNP в локусі rs77294520 гена GREB1 підвищує ризик розвитку ендометріозу всіх стадій у 1,16 (95 % ДІ 1,11–1,21) разу, стадій III/IV – у 1,29 (95 % ДІ 1,18–1,42) разу [36]. У фізіологічному (рецептивному) ендометрії GREB1 контролює P4-відповіді в стромі матки, впливаючи на рецептивність ендометрію та децидуалізацію, не впливаючи на E2-опосередковану проліферацію епітелію. За механізмом дії GREB1, індукований прогестероном, фізично взаємодіє з рецептором прогестерону, діючи як кофактор у механізмі позитивного зворотного зв'язку для регуляції генів, що реагують на P4. І навпаки, при патології ендометрію (ендометріозі) E2-індукований GREB1 модулює E2-залежну експресію генів, що спричиняло зростання ендометріотичних уражень у мишей [38].

Ген KDR (Kinase insert Domain Receptor – рецептор з доменом вставки кінази) з SNP у локусі rs1903068 підвищує ризик розвитку ендометріозу всіх стадій у 1,11 (95 % ДІ 1,07–1,13) разу, стадій III/IV – у 1,33 (95 % ДІ 1,24–1,40) разу [36]. Ген кодує VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 – рецептор 2 ендотеліального фактора росту судин), який сприяє проліферації, виживанню, міграції та диференціації ендотеліальних клітин. KDR реагує на стероїдні гормони; експресія KDR у стромальних клітинах ендометрія, виділених з нього у проліферативній фазі, значно підвищується під впливом естрогену та медроксипрогестерону ацетату *in vitro*. Під час передменструальної фази як у людини, так і у макак, експресія KDR значно підвищується в стромальних клітинах ендометрія [36].

SNP в локусі rs10965235 гена CDKN2B-AS1 (Cyclin-Dependent KiNase inhibitor 2B AntiSense RNA 1 – антисенс РНК інгібітора цикліно-залежної кінази 2B1) підвищує ризик розвитку ендометріозу всіх стадій у 1,44 (95 % ДІ 1,30–1,59) разу [39]. CDKN2B-AS1 діє як конкурентні ендогенні РНК (кеРНК) miR-424-5p для сприяння ендометріоз-асоційованому епітеліально-мезенхімальному переходу шляхом впливу на AKT3 (AKT serine/threonine kinase 3 – серин/треонін кіназа 3) [40].

SNP в локусі rs10129516 між генами PARP1P2 (Poly(ADP-ribose) polymerase 1 – Полі(АДФ-рибоза) полімераза 1) і RHOJ (Ras Homolog Family Member J – член родини гомологів Ras J) підвищує ризик розвитку ендометріозу всіх стадій у 3,10 (95 % ДІ 2,33–4,14) разу [41]. Ген RHOJ кодує один з багатьох невеликих гуанозинтрифосфат-зв'язуючих білків сімейства Rho (Rho-factor, Ро-фактор), який пов'язаний з фокальною адгезією в ендотеліальних клітинах. Кодований білок активується судинним ендотеліальним фактором росту і може регулювати ангіогенез, а також відіграє важливу роль в ендоцитозі, диференціюванні адипоцитів, рухливості ендотелію, формуванні трубочок і фокальній адгезії. У середньосекреторному ендометрії виявлено різні рівні експресії RHOJ порівняно з трубною позаматковою вагітністю. Гіперекспресія RHOJ була продемонстрована в ектопічному ендометрії. Ендометріоз може бути причиною позаматкової вагітності. Жінки з ендометріозом мають підвищений ризик позаматкової вагітності. Це може свідчити про те, що ген RHOJ може бути залучений до розвитку ендометріозу [41].

Більшість епігенетичних досліджень зосереджені на метилюванні ДНК. Прикладами відтворених епігенетичних змін

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

є гіперметилювання ДНК і вимкнення генів ендометрію, які зазвичай експресуються під час секреторної фази менструального циклу, що впливає на проліферацію та інвазію. Залучені гени включають гени, що кодують білок Hox-A10 (Homeobox A10, Гомеобокс A10), E-кадгерин (епітеліальний, також відомий як кадгерин 1) та рецептор прогестерону B [42].

Дослідження стромальних клітин здорового еутопічного ендометрію та ендометріоми виявило диференційоване метилювання, що впливає на кластери генів HOX, генів стероїдних ядерних рецепторів та експресію сімейства транскрипційних факторів GATA (GATA-binding proteins, GATA-зв'язуючі білки), що сприяє резистентності до прогестерону при ендометріозі [43].

Мікрорибонуклеїнова кислота (micro RiboNucleic Acid, miRNA) також може спричиняти епігенетичні ефекти. Одним із прикладів є miR-9 (micro RiboNucleic Acid-9, мікроРНК-9), яка фізіологічно пригнічує ген антиапоптозу B-клітинної лімфоми типу 2. При ендометріозі miR-9 пригнічується, що потенційно може спричинити мітогенні ефекти у вогнищах ураження [44].

Небагато досліджень присвячено епігенетичним механізмам модифікації гістонів у асоціації з ендометріозом [34]. Таким чином, хоча основна увага епігенетичних досліджень зосереджена на метилюванні ДНК та дії miRNA, роль модифікацій гістонів у патогенезі ендометріозу залишається недостатньо вивченою та перспективною для майбутніх досліджень.

**Висновки**

За результатами аналізу літературних джерел в сучасних умовах з точки зору еволюції фенотипу хвороби, ендометріоз набуває нових обрисів. Розвиток і перебіг хвороби залежить від гормонального та імунного статусу жінок, але в комплексі з більш високоорганізованими впливами, насамперед, з узагальнюючими властивостями – конституцією, її складових частин, соматотипу. До таких рівнів організації слід віднести генетичні, тобто в певній мірі детерміновані, і середовищні чинники, які грають провідну роль в фенотипічній реалізації генетичного базису в межах норм реакції, а все вище сказане підкреслює необхідність узагальнюючих підходів, в тому числі з використанням потужних прикладних математичних методів для синтезу одного з базисних понять етіопатогенезу ендометріозу – конституціональної схильності.

Проаналізувавши новітні джерела літератури, можна з упевненістю заявити, що ендометріоз і в наш час є досить актуальною та недостатньо вивченою проблемою, яка потребує сучасного вирішення.

**Декларації**

Конфлікт інтересів відсутній.

Усі автори дали згоду на публікацію статті на умовах ліцензії Creative Commons BA-NC-SA 4.0 International License та публічного договору з редакцією, на обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Автори рукопису заявляють, що в процесі підготовки та редагування цього рукопису вони не використовували жодних інструментів чи сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного штучного інтелекту (GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи (від розробки концепції дослідження до остаточного редагування) виконувалися без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

**Джерела фінансування.** Робота була виконана в межах тем наукових досліджень: 1) кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (2024–2026 рр.), № держ. реєстрації 0124U001136; 2) кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки в умовах стрімких соціальних та медичних змін» (2023–2025 рр.), № держ. реєстрації 0123U100920.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

**Внесок авторів**

| Внесок / Автори | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Бондаренко Н.П. | + | | + | + | + | + |
| Курочка В.В. | | + | + | + | + | + |
| Майданник І.В. | + | | + | + | + | + |
| Чорна О.О. | | | + | | + | + |
| Бабенко М.С. | | | + | | + | + |

*Примітки: A – концепція;*
*B – дизайн;*
*C – збір даних;*
*D – статистична обробка та інтерпретація даних;*
*E – написання або критичне редагування статті;*
*F – схвалення фінальної версії до публікації та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.*

**Література**

1. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). Int J Mol Sci. 2021;22(19):10554. DOI: 10.3390/ijms221910554. PMID: 34638893.

2. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):1-9. DOI: 10.1159/000358919. PMID: 24853333.

3. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(4):354.e1-12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.039. PMID: 30625295.

4. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13):1244-56. DOI: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.

5. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:1-15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001. PMID: 30017581.

6. Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, Yawn BP, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. Fertil Steril. 2004;82(2):314-21. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.037. PMID: 15302277.

7. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. Am J Epidemiol. 2004;160(8):784-96. DOI: 10.1093/aje/kwh275. PMID: 15466501.

8. Christ JP, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(5):500.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.067. PMID: 34147493.

9. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. Hum Reprod. 2012;27(5):1292-9. DOI: 10.1093/humrep/des073. Erratum in: Hum Reprod. 2014;29(9):2073. PMID: 22422778.

10. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. J Adolesc Health. 2018;63(6):766-72. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2018.06.027. PMID: 30454733.

11. Rush G, Misajon R, Hunter JA, Gardner J, O'Brien KS. The relationship between endometriosis-related pelvic pain and symptom frequency, and subjective wellbeing. Health Qual Life Outcomes. 2019;17(1):123. DOI: 10.1186/s12955-019-1185-y. PMID: 31311560.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

12. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. Fertil Steril. 2004;82(6):1501-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.065. PMID: 15589850.

13. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. Fertil Steril. 2015;104(4):964-71.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.040. PMID: 26211883.

14. Buck Louis GM, Hediger ML, Peña JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. Hum Reprod. 2007;22(12):3232-6. DOI: 10.1093/humrep/dem338. PMID: 17956923.

15. Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, Tosti C, Clifton VL, Petraglia F. Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis. Fertil Steril. 2016;105(4):997-1002. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.127. PMID: 26772788.

16. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. Obstet Gynecol. 2004;104(5_Pt_1):965-74. DOI: 10.1097/01.AOG.0000142714.54857.f8. PMID: 15516386.

17. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Fertil Steril. 2012;98(3):702-12.e6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.035. PMID: 22728052.

18. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. Hum Reprod. 2017;32(8):1732-42. DOI: 10.1093/humrep/dex207. PMID: 28591798.

19. Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. Epidemiology. 2013;24(2):261-9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3182806445. PMID: 23337239.

20. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. Arch Gynecol Obstet. 2008;277(5):389-93. DOI: 10.1007/s00404-007-0479-1. PMID: 17922285.

21. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. ENDO Study Working Group. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(6):451.e1-11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.02.040. PMID: 23454253.

22. Farland LV, Eliassen AH, Tamimi RM, Spiegelman D, Michels KB, Missmer SA. History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. BMJ. 2017;358:j3778. DOI: 10.1136/bmj.j3778. PMID: 28851765.

23. Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(29):46928-36. DOI: 10.18632/oncotarget.14916. PMID: 28159926.

24. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. Hum Reprod. 2013;28(7):1783-92. DOI: 10.1093/humrep/det120. PMID: 23674552.

25. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. Hum Reprod Update. 2014;20(5):702-16. DOI: 10.1093/humupd/dmu015. PMID: 24676469.

26. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. Hum Reprod. 2010;25(6):1528-35. DOI: 10.1093/humrep/deq044. PMID: 20332166.

27. Savaris AL, do Amaral VF. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158(2):314-8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.05.014. PMID: 21700380.

28. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(2):178.e1-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.034. PMID: 29870739.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

29. Kvaskoff M, Han J, Qureshi AA, Missmer SA. Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: a cohort study of US women. Int J Epidemiol. 2014;43(1):255-63. DOI: 10.1093/ije/dyt235. PMID: 24343850.

30. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. Hum Reprod Update. 2012;18(3):248-59. DOI: 10.1093/humupd/dms001. PMID: 22371314.

31. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. Fertil Steril. 2016;106(4):959-66. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034. PMID: 27424048.

32. Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Viganò P, et al. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. Eur J Nutr. 2014;53(7):1573-9. DOI: 10.1007/s00394-014-0662-7. PMID: 24481690.

33. Schernhammer ES, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Missmer SA. Rotating nightshift work and the risk of endometriosis in premenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(5):476.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.06.002. PMID: 21907958.

34. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. Clin Genet. 2017;91(2):254-64. DOI: 10.1111/cge.12897. PMID: 27753067.

35. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. Womens Health (Lond). 2015;11(5):577-86. DOI: 10.2217/whe.15.41. PMID: 26441051.

36. Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. Nat Commun. 2017;8:15539. DOI: 10.1038/ncomms15539. PMID: 28537267.

37. Zhang Y, Sun X, Li Z, Han X, Wang W, Xu P, et al. Interactions between miRNAs and the Wnt/β-catenin signaling pathway in endometriosis. Biomed Pharmacother. 2024;171:116182. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116182. PMID: 38262146.

38. Chadchan SB, Popli P, Liao Z, Andreas E, Dias M, Wang T, et al. A GREB1-steroid receptor feedforward mechanism governs differential GREB1 action in endometrial function and endometriosis. Nat Commun. 2024;15(1):1947. DOI: 10.1038/s41467-024-46180-4. PMID: 38431630.

39. Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. Nat Genet. 2010;42(8):707-10. DOI: 10.1038/ng.612. PMID: 20601957.

40. Wang S, Yi M, Zhang X, Zhang T, Jiang L, Cao L, et al. Effects of CDKN2B-AS1 on cellular proliferation, invasion and AKT3 expression are attenuated by miR-424-5p in a model of ovarian endometriosis. Reprod Biomed Online. 2021;42(6):1057-66. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.02.004. PMID: 33820740.

41. Sobalska-Kwapis M, Smolarz B, Słomka M, Szaflik T, Kępka E, Kulig B, et al. New variants near RHOJ and C2, HLA-DRA region and susceptibility to endometriosis in the Polish population-The genome-wide association study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;217:106-12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.037. PMID: 28881265.

42. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells. Reprod Sci. 2007;14(4):374-82. DOI: 10.1177/1933719107302913. PMID: 17644810.

43. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. PLoS Genet. 2014;10(3):e1004158. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004158. PMID: 24603652.

44. Burney RO, Hamilton AE, Aghajanova L, Vo KC, Nezhat CN, Lessey BA, Giudice LC. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis. Mol Hum Reprod. 2009;15(10):625-31. DOI: 10.1093/molehr/gap068. PMID: 19692421.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

***Bondarenko N.P., Kurochka V.V., Maidannyk I.V., Chorna O.O., Babenko M.S.***

## A MODERN VIEW OF THE PROBLEM OF ENDOMETRIOSIS FROM A GENETIC POINT OF VIEW (LITERATURE REVIEW)

**Background.** Endometriosis ranks third in the structure of gynecological morbidity, occurs in [5–10]% of women of reproductive age and is a relevant problem of today due to the increase in the frequency and prevalence of the pathological process. It is accompanied by a violation of menstrual function, reproductive health, pain syndrome, reduces the quality of life of women.

**Aim.** To analyze foreign literary sources and study the problem of endometriosis from a genetic point of view at the present stage.

**Materials and Methods.** The study was carried out using the bibliosemantic method and the system analysis. The study was carried out within the framework of the topics of scientific research with numbers of the state registrations 0124U001136 and 0123U100920.

**Research Ethics.** Studies were selected for the review, the performers of which adhered to ethical standards. The study did not require informed consent and approval of ethics committees.

**Results.** The prevalence of endometriosis worldwide reaches 10% among women of reproductive age (190 million people according to the World Bank's 2017 population estimates). The incidence of confirmed endometriosis is [187.0–298.0] cases per 100,000 women over the age of 15. The peak of the rate falls in the 25–34 age group ([380.6–417.0] cases per 100,000 people). The literature indicates data on a tendency for this pathological process to increase and, accordingly, for the cost of treating endometriosis to rise in many countries around the world. Research proves the intrauterine influence of the synthetic estrogen diethylstilbestrol on the development of endometriosis as a result of disrupted fetal estrogen receptor expression. The development of endometriosis can be caused by early menarche, menstrual cycles shorter than 26 days in late adolescence and reproductive age, tall height of adult women, excessive consumption of trans-unsaturated fats, red meat, exposure to chemicals (polychlorinated biphenyls, dioxin), and night work. Genetic factors in the pathogenesis of endometriosis include disorders of cell adhesion, cell migration, angiogenesis, and inflammatory and hormonal metabolic pathways. Most epigenetic studies are focused on the methylation of DeoxyriboNucleic Acid (DNA). Examples of replicated epigenetic changes are DNA hypermethylation and the silencing of endometrial genes that are normally expressed during the secretory phase of the menstrual cycle, which affects the proliferation and invasion of endometrial cells into surrounding tissues.

**Conclusions.** From the point of view of the evolution of the disease phenotype, endometriosis is taking on new shapes. The development and course of the disease depends on highly organized influences with generalizing properties – the constitution, its components, somatotype. Such levels of organization include genetic, i.e. deterministic, and environmental factors that play a leading role in the phenotypic implementation of the genetic basis within the normal reaction.

***Keywords:*** *gynecology, endometrial disease, reproductive-age women, women's infertility, risk factors, quality of life.*

*Надійшла 23.05.2025*
*Прийнята до опублікування 29.09.2025*
*Опублікована 30.09.2025*

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

**Відомості про авторів**

*Бондаренко Наталія Петрівна* – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Київська міська клінічна лікарня № 5» («КМКЛ № 5»), 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: bondarenkonatalia766@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3302-7560.

*Курочка Валентина Валеріївна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: kurochkavv78@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6800-310X.

*Майданник Ігор Віталійович* – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: maidannyk@nmu.ua

ORCID: 0000-0003-0849-0406.

*Чорна Олена Олександрівна* – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: chorna@nmu.ua

ORCID: 0000-0002-9137-5056.

*Бабенко Микола Сергійович* – студент Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: nickbabenko04@gmail.com

ORCID: 0009-0000-0843-8195.