

УДК 618.1-0.06.5526-08:618.145-007.161

## О.Ю. Костенко, О.М. Прощенко, С.О. Авраменко

# Ендометріоз: сучасні погляди на етіологію, патогенез і молекулярні механізми розвитку захворювання (огляд літератури)

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025.4(104): 82-89. doi: 10.15574/PP.2025.4(104).8289

**For citation:** Kostenko OYu, Proshchenko OM, Avramenko SO. (2025). Endometriosis: current perspectives on etiology, pathogenesis, and molecular mechanisms of disease development (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(104): 82-89. doi: 10.15574/PP.2025.4(104).8289.

Ендометріоз (ЕМ) – мультифакторне, естрогензалежне хронічне запальне захворювання, що характеризується ростом ендометріоподібних клітин поза порожниною матки.

**Мета** – на основі аналізу сучасної літератури узагальнити основні гіпотези розвитку ЕМ.

Провели нарративний огляд публікацій з PubMed, Scopus, Web of Science і Google Scholar (2000–2025). Залучили оригінальні дослідження, систематичні огляди, метааналізи та клінічні рекомендації міжнародних товариств щодо патогенезу ЕМ. Вилучили дублікати, джерела з низькою доказовою базою та невідповідні матеріали. Літературу класифікували за теоріями: ретроградної менструації, метапластичною, імунологічною, генетичною, гормональною, запальною та епігенетичною. Сучасні підходи – імунологічна, запальна, генетична та епігенетична теорії – пояснюють механізми виживання, росту, ангиогенезу та прогресування ЕМ. Гормональна теорія акцентує на гіперестрогенії та відносній резистентності до прогестерону. Генетична теорія вказує на спадкову схильність і мутації в ESR1 і ESR2 (рецептори естрогену), VEGF (фактор росту судин), KRAS і WNT4 (регуляція росту та інвазії клітин), HLA-G (імунна толерантність). Імунологічні порушення забезпечують виживання ектопічних вогнищ через дисфункцію макрофагів і регуляторних Т-клітин. Найбільш перспективною є інтегративна модель, що об'єднує ретроградний транспорт клітин, імунну дисфункцію, гормональні порушення, генетичну схильність та епігенетичні зміни.

**Висновки.** Ендометріоз – поліетіологічне захворювання. Інтегративний підхід створює передумови для впровадження індивідуалізованої діагностики та молекулярно-спрямованої терапії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ендометріоз, патогенез, ретроградна менструація, метапластична, імунологічна, генетична, гормональна, запальна, епігенетична.

## Endometriosis: current perspectives on etiology, pathogenesis, and molecular mechanisms of disease development (literature review)

**O.Yu. Kostenko, O.M. Proshchenko, S.O. Avramenko**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Endometriosis (EM) is a multifactorial, estrogen-dependent chronic inflammatory disease characterized by the growth of endometrium-like cells outside the uterine cavity.

**Aim** – to summarize the main hypotheses of EM development based on current literature.

A narrative review of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar publications (2000–2025) was conducted. Included were original studies, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines on EM pathogenesis. Excluded were duplicates, low-evidence studies, and off-topic publications. Literature was categorized by theories: retrograde menstruation, metaplastic, immunological, genetic, hormonal, inflammatory, and epigenetic. Current concepts – the immunological, inflammatory, genetic, and epigenetic theories – explain mechanisms of EM survival, growth, angiogenesis, and progression. The hormonal theory emphasizes hyperestrogenism (elevated estrogen) and relative progesterone resistance. The genetic theory highlights hereditary predisposition and mutations in ESR1 and ESR2 (estrogen receptors), VEGF (vascular endothelial growth factor), KRAS and WNT4 (regulation of cell growth and invasion), and HLA-G (immune tolerance). Immunological dysfunction supports survival of ectopic lesions through impaired macrophage and regulatory T-cell activity. The most promising approach is an integrative model combining retrograde cell transport, immune dysfunction, hormonal imbalance, genetic susceptibility, and epigenetic modifications.

**Conclusions.** EM is a polyetiologic disease. An integrative approach provides a foundation for the implementation of individualized diagnosis and molecularly targeted therapy.

The authors declare that there is no conflict of interest.

**Keywords:** endometriosis, pathogenesis, retrograde menstruation, metaplastic, immunological, genetic, hormonal, inflammatory, epigenetic.

Ендометріоз (ЕМ) визначається як хронічне естрогензалежне запальне захворювання, що характеризується ектопічною імплантацією і проліферацією ендометріоподібної тканини за межами порожнини матки. За даними епіде-

міологічних досліджень, рівень поширеності ЕМ у загальній популяції жінок становить 6–10%, а серед пацієток із хронічним тазовим болем або безпліддям – 35–50% [9,16,43]. За сучасними статистичними даними, в Україні приблизно 10–15%

жінок репродуктивного віку можуть мати це захворювання. Водночас є потреба в поглибленому дослідженні ЕМ, спрямованому на удосконалення методів раннього встановлення діагнозу, оптимізацію лікувальних стратегій і підвищення рівня обізнаності серед медичних працівників і пацієнтів [9,16,43].

**Мета** дослідження – на основі аналізу сучасної наукової літератури узагальнити основні етіопатогенетичні гіпотези виникнення ЕМ.

Дослідження виконано у форматі нарративно-огогляду наукових джерел із систематизованим пошуком літератури. Пошук публікацій проведено в міжнародних наукометричних базах даних «PubMed», «Scopus», «Web of Science» і «Google Scholar» за період 2000–2025 рр. Літературу класифіковано за теоріями: ретроградної менструації, метапластичною, імунологічною, генетичною, гормональною, запальною та епігенетичною. Використано такі ключові слова та їхні комбінації: ендометріоз, патогенез, теорія ретроградної менструації, целомічна метаплазія, імунна дисфункція, генетичні фактори, гормональна регуляція, запалення, епігенетика, метилювання ДНК, мікроРНК.

До аналізу залучено оригінальні дослідження, систематичні огляди, метааналізи та клінічні рекомендації міжнародних професійних товариств, що висвітлюють патогенетичні механізми розвитку ендометріозу.

До критеріїв вилучення належали публікації англійською або українською мовами; наявність повного тексту; відповідність тематиці патогенезу і теорій розвитку ендометріозу.

**Критерії вилучення:** дублікати публікацій; роботи з недостатньою доказовою базою; джерела, що не відповідали тематиці огляду.

Аналіз літератури проведено шляхом якісного оцінювання даних із подальшою систематизацією відповідно до основних патогенетичних концепцій (ретроградної, метапластичної, імунологічної, генетичної, гормональної, запальної та епігенетичної теорій).

Оскільки дослідження базувалося винятково на аналізі відкритих наукових джерел, воно не передбачало нових клінічних або експериментальних випробувань, а отже, не потребувало додаткового етичного схвалення. Усі використані дані отримано з відкритого доступу і належним чином опрацьовано відповідно до принципів академічної доброчесності.

**Теорія ретроградної менструації** пояснює, що частина менструальної крові з клітинами ендометрія потрапляє через маткові труби до черевної порожнини, де клітини імплантуються і розвиваються. Візуалізація ретроградних менструальних мас у черевній порожнині підтверджує цю гіпотезу. Хоча така гіпотеза добре пояснює переважну частку тазових випадків ЕМ, теорія не роз'яснює, чому ЕМ розвивається лише в частини жінок і яким чином захворювання з'являється у віддалених органах [5,14,19,24,27,42]. На тлі цієї моделі розглядаються інші теорії, що включають імунні порушення, генетичну схильність і метаплазію очеревини.

**Метапластична теорія ЕМ** ґрунтується на явищі метаплазії – трансформації одного типу клітин в інший. У разі ЕМ передбачається, що плевроперитонеальний мезотелій (клітини очеревини) може перетворюватися на ендометріоподібну тканину. Така трансформація, імовірно, відбувається під впливом гормональних, імунологічних і запальних факторів або внаслідок генетичної схильності. Ця теорія особливо актуальна для пояснення випадків ЕМ поза межами порожнини матки – зокрема, у легенях, пупку, післяопераційних рубцях, а також у дівчат до настання менархе [17]. Утім теорія має певні обмеження. Зокрема, відсутні прямі докази метаплазії мезотелію в ендометріюїдну тканину *in vivo*. Вона не пояснює закономірності розташування ендометріюїдних вогнищ у типових ділянках таза, як це робить імплантаційна теорія, а також не враховує феномену ретроградної менструації, який спостерігається приблизно у 90% жінок. Механізми запуску метапластичних змін залишаються недостатньо вивченими.

**Теорія гематогенної та лімфогенної дисемінації** пояснює розвиток ЕМ через поширення ендометріальних клітин судинною системою [25]. Ендометріальні клітини можуть проникати в кровеносні та лімфатичні судини, особливо під час менструації, коли відшаровується функціональний шар ендометрія. Через судинне русло ці клітини транспортуються до віддалених органів і тканин, де здатні імплантуватися та утворювати ендометріюїдні вогнища. Ця теорія пояснює рідкісні випадки ЕМ у легенях, головному мозку, шкірі, а також у лімфатичних вузлах. Водночас механізми імплантації та виживання ендометріальних клітин у віддалених органах залишаються недостатньо з'ясованими. Тому цю теорію зазвичай розглядають як доповнення до теорій ретроградної менструації та метаплазії.

**Імунологічна теорія ЕМ** передбачає, що розвиток цього захворювання пов'язаний із пору-

шенням функціонування імунної системи: недостатній кліренс ендометріальних клітин, дисфункція компонентів природженого і набутого імунітету, хронічне запалення [46,47]. У нормальних умовах імунна система розпізнає та елімінує ендометріальні клітини, які потрапляють у нетипові локалізації, наприклад, у черевну порожнину внаслідок ретроградної менструації. У пацієток з ЕМ ці клітини здатні уникати імунного контролю, імплантуватися в інші тканини та зберігати життєздатність. У таких пацієток виявляють порушення функціональної активності макрофагів, природних кілерів (NK-клітин) і Т-лімфоцитів. Макрофаги, крім зниженої фагоцитарної активності, можуть секретувати прозапальні медіатори, що сприяють виживанню і проліферації ендометріальних клітин. Знижена цитотоксичність NK-клітин унеможливує ефективну елімінацію клітин, що потрапили в атипові локалізації. У вогнищах ЕМ підвищується рівень прозапальних цитокінів, зокрема, інтерлейкіну-6 (IL-6) і тканинного фактора росту- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ці фактори сприяють виживанню, проліферації та інвазивності ектопічних ендометріальних клітин, а також зумовлюють хронічний больовий синдром і персистуючу запальну реакцію, характерні для клінічної картини ЕМ.

Підтвердженням теорії є підвищення запальних маркерів у перитонеальній рідині та порушення імунної функції (NK-клітин і макрофагів) у жінок з ЕМ.

*Імунологічна теорія* не заперечує інших гіпотез походження ЕМ (зокрема, ретроградної менструації та метаплазії), а, навпаки, доповнює їх, пояснюючи, чому за наявності схожих тригерних факторів лише в частини жінок розвивається клінічно значуща форма захворювання [11,13,20,32].

*Генетична теорія ЕМ* розглядає розвиток захворювання як наслідок спадкової схильності та наявності генетичних мутацій, що впливають на функціонування ендометріальних клітин, імунної системи та гормонального гомеостазу [28]. У жінок, у яких мати або сестра мають ЕМ, у 6–10 разів вищий ризик розвитку цього захворювання. Генетичні дослідження підтверджують вищу частоту ЕМ серед близьких родичок. У пацієток з ЕМ ідентифікують зміни в генах, що регулюють запальні реакції, ангіогенез, гормональний баланс і клітинну проліферацію. Найчастіше асоційованими є такі гени: ESR1, ESR2 – рецептори естрогена; VEGF –

фактор росту судин; KRAS, WNT4 – регуляція клітинного росту та інвазії; HLA-G – імунна толерантність. Модифікації ДНК (метилування, ацетилювання) можуть змінювати експресію генів, не змінюючи їхню первинну структуру. Фактори довкілля – такі як гормональні зміни, запалення або токсичні речовини – можуть зумовлювати розвиток ЕМ через епігенетичне регулювання.

Докази на підтримку генетичної теорії: за результатами досліджень, ЕМ частіше трапляються в однойцевих близнюків порівняно з різнойцевими; ідентифіковано низку варіантів генів, частіше наявних у пацієток з ЕМ; виявлено епігенетичні порушення в клітинах ендометрія в жінок із цим захворюванням.

*Гормональна теорія ЕМ* пояснює розвиток захворювання як наслідок дисбалансу статевих гормонів – передусім гіперестрогенії (підвищеного рівня естрогенів) і відносної резистентності до прогестерону [34].

Естрогени стимулюють проліферацію ендометріюклітин і сприяють їхній інвазивності. Вогнища ЕМ самостійно продукують естрогени за допомогою ароматазної активності. Висока експресія естрогенових рецепторів (ESR1, ESR2) підсилює гормональну чутливість клітин. У нормі прогестерон пригнічує ріст ендометрія і чинить протизапальну дію. У пацієток з ЕМ знижується експресія рецепторів до прогестерону (PR-A, PR-B), що зменшує відповідь на гормон і посилює патологічні процеси. Підвищення рівня простагландинів (PGE<sub>2</sub>) стимулює запалення, біль та ангіогенез. Надмірна активність ароматази → локальне підвищення естрогенів. Дисбаланс андрогенів також може відігравати роль у патогенезі.

Підтвердження теорії: вогнища ЕМ вказують на високу ароматазну активність та надлишок естрогенів; у пацієток часто виявляють низьку чутливість клітин до прогестерону; гормональна терапія (агоністи гонадотропін-релізінг гормону, прогестини), що знижує рівень естрогенів або підвищує прогестеронову дію, ефективно зменшує симптоми. Значення теорії: пояснює гормонозалежний характер ЕМ (загострення під час менструацій, поліпшення в менопаузі); лягла в основу сучасної гормональної терапії захворювання; гармонійно доповнює інші патогенетичні теорії: ретроградної менструації, імунної, генетичної та метапластичної.

*Запальна теорія ЕМ* розглядає це захворювання як хронічний запальний процес, що під-

тримується імунними порушеннями і локальним продукуванням прозапальних медіаторів [26,45].

Ця теорія пояснює, чому ЕМ часто супроводжується больовим синдромом, порушенням фертильності та системними запальними реакціями.

У перитонеальній рідині жінок з ЕМ виявляють підвищений рівень прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ . Запальне мікросередовище сприяє адгезії, росту та інвазії ендометріюклітин, які потрапляють у перитонеальну порожнину, зокрема, через ретроградну менструацію. Макрофаги у вогнищах ЕМ проявляють гіперактивність, посилено продукуючи PGE<sub>2</sub> та інші медіатори, що підтримують запалення, біль і ангіогенез. Знижена активність природних кілерів (NK-клітин) зменшує здатність організму розпізнавати й знищувати ектопічні ендометріальні клітини. Підвищений рівень естрадіолу (E<sub>2</sub>) стимулює запальну відповідь, ангіогенез і виживання клітин. Прозапальні цитокіни (особливо ІЛ-6, TNF- $\alpha$ ) активують фермент ароматазу, що підсилює місцеве продукування естрогенів → формується замкнене коло «запалення-естрогени-запалення».

Підтвердження теорії: високі концентрації цитокінів у перитонеальній рідині в жінок з ЕМ; імуногістохімічні дослідження виявляють інфільтрацію імунних клітин та активне продукування прозапальних факторів у тканинах вогнищ; використання нестероїдних протизапальних препаратів ефективно послаблює біль, хоча не впливає на зменшення розмірів вогнищ.

Значення запальної теорії: пояснює хронічний біль, безпліддя та інші симптоми, пов'язані із запальними процесами; обґрунтовує застосування протизапальної терапії та імуномодулювальних засобів; пов'язує імунні і гормональні механізми патогенезу, розширюючи розуміння природи захворювання. Запальна теорія гармонійно поєднується з іншими – ретроградної менструації, гормонального дисбалансу, генетичної та імунологічної – і дає змогу пояснити персистенцію та агресивність ендометріозних вогнищ.

*Епігенетична теорія розвитку ЕМ* базується на припущенні, що зворотні біохімічні зміни в структурі ДНК і гістонах, такі як метилювання ДНК, модифікації гістонів і регулювання некодуючими РНК (зокрема, мікроРНК), можуть впливати на експресію генів без зміни

їхньої послідовності [35,47,48]. Ці процеси, які часто зумовлюються впливами довкілля, гормональними коливаннями, токсичними речовинами (діоксини, фталати, бісфенол-А), стресовими факторами або запальними реакціями, призводять до розвитку патологічного фенотипу ендометріальних клітин навіть за відсутності спадкової схильності. Ключові механізми епігенетичних змін передбачають гіперметилювання супресорних генів, що призводить до пригнічення експресії генів, відповідальних за контроль проліферації клітин, а також гіпометилювання генів, що активують запальні та проліферативні шляхи. Модифікація гістонів впливає на доступність транскрипційних факторів до геномної ДНК, змінюючи патерни експресії генів, критичних для контролю клітинного циклу, апоптозу та ангіогенезу. Зокрема, зміни експресії ESR2 (гена рецептора естрогену  $\beta$ ) в ендометріюклітинних вогнищах зумовлюють підвищену чутливість клітин до естрогенів і сприяють їхній неконтрольованій проліферації [35,47,48].

Важливою складовою епігенетичного регулювання є роль мікроРНК, які виконують функцію посттранскрипційного регулятора, змінюючи стабільність і трансляцію мРНК-мішеней, що відповідають за запалення, ангіогенез і клітинну проліферацію [1-3]. Відомо, що експресія мікроРНК також регулюється епігенетичними механізмами, створюючи складний зворотний зв'язок [7,15,18,39,49]. Відомо, що мікроРНК здатні регулювати експресію генів, що кодують ключові епігенетичні ферменти, такі як ДНК-метилтрансферази, гістондеацетилази та полікомб-репресивні комплекси [7]. Окрім того, експресія самих мікроРНК також контролюється епігенетичними механізмами – через метилювання цитозин-фосфат-гуанін-острівців у промоторних ділянках або модифікації гістонів [15,18,39,49]. Таким чином, формується зворотний регуляторний цикл: мікроРНК впливають на епігенетичну архітектуру, а епігенетичні зміни, своєю чергою, контролюють їхню експресію [10,37]. Наприклад, супресія мікроРНК-29 призводить до гіперметилювання генів-супресорів пухлин через активацію ДНК-метилтрансферази 3А/3В [40].

У клінічних дослідженнях виявлено значні відмінності в профілях експресії мікроРНК між нормальним ендометрієм та ендометріюклітинними вогнищами, що підтверджує ключову роль цих молекул у патогенезі ЕМ [50].

Завдяки своїй здатності регулювати численні клітинні шляхи мікроРНК розглядаються як перспективні мішені для терапевтичного втручання, а також як потенційні біомаркери для раннього встановлення діагнозу захворювань [7].

Сигнальний шлях Rapidly Accelerated Fibrosarcoma / Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase (RAF/MEK/ERK) є ключовим механізмом внутрішньоклітинної трансдукції сигналів, що контролює клітинний ріст, проліферацію, виживання і диференціацію [12].

Активація шляху починається з лігандзалежного стимулювання рецепторів тирозинкінази, таких як рецептори епідермального фактора росту, що активує Ras-білки (GTPase Ras). Ras запускає послідовну активацію RAF, MEK та ERK [12]. Фосфорильована ERK (p-ERK) транспортується до ядра, де змінює експресію генів-мішеней, сприяючи клітинному росту, проліферації, виживанню, ангиогенезу і хронічному запаленню [12].

У нормальних умовах цей шлях чітко регульований, але при патології його гіперактивація призводить до неконтрольованого росту клітин, що важливо для розвитку ендометріозу, злоякісних пухлин та інших захворювань [12,44].

Важливим негативним регулятором є Raf Kinase Inhibitor Protein – інгібуючий білок Raf-кінази (RKIP), також Phosphatidylethanolamine-binding protein 1 (PEBP1). RKIP блокує взаємодію RAF з MEK, пригнічуючи подальше передавання сигналу [31]. У нормальних тканинах високий рівень RKIP підтримує контрольований ріст клітин, а його зниження в пухлинних клітинах пов'язане з прогресуванням і метастазуванням [44].

RKIP також бере участь в епігенетичному регулюванні: його експресія може пригнічуватися гіперметилуванням промоторної ділянки, що є типовим механізмом деактивування генів-супресорів пухлин [21].

Як працює RAF/MEK/ERK-каскад при ЕМ? В ендометріюїдних клітинах активуються рецептори до епідермального і ендотеліального факторів росту, які стають активаторами вищеприписаного каскаду, який закінчується фосфорилляцією позаклітинних сигнал-регульованих кіназ (p-ERK), які переходять до ядра клітини. Там вона регулює транскрипцію генів, пов'язаних із проліферацією клітин; ангиогенезом, уникненням апоптозу; хронічним запаленням.

Активація позаклітинних сигнал-регульованих кіназ 1/2:

- сприяє надмірному росту ендометріюїдних клітин та їхній стійкості до апоптозу [29,30];
- активує транскрипційні фактори, що підвищують експресію прозапальних цитокінів, таких як IL-6 та IL-8 [50];
- сприяє ангиогенезу через стимулювання ендотеліального фактора росту;
- модулює відповідь клітин на естрогени і прогестерон, впливаючи на гормональне регулювання в ендометріюїдних тканинах [33].

У вогнищах ЕМ підвищується рівень активованої p-ERK, що свідчить про залучення сигнального шляху MEK/ERK у патогенез захворювання. Інгібітори MEK/ERK досліджуються як потенційні терапевтичні засоби, зокрема, у контексті їхньої здатності зменшувати проліферацію і виживання ендометріюїдних клітин [3,4]. Останні геномні дослідження підтверджують асоціацію між варіантами генів, що кодують компоненти MAPK-шляху, зокрема MAP3K4, і схильністю до ЕМ. У дослідженнях виявлено новий варіант rs144240142 у внутрішньому регіоні гена MAP3K4, який асоціюється з початковими стадіями ЕМ (стадія А, rAFS I/II). Цей варіант також пов'язаний із диференційною експресією MAP3K4 в еутопічному ендометріїюїдних пацієнток з ЕМ порівняно з контролем. MAP3K4 є частиною JNK та p38 MAPK шляхів, які беруть участь у регулюванні запалення, імунної відповіді, проліферації клітин та апоптозу. Ці шляхи активуються під впливом різних стимулів, зокрема, цитокінів і факторів росту, і відіграють ключову роль у патогенезі ЕМ [8].

Цей сигнальний шлях взаємодіє з іншими ключовими механізмами, такими як ядерний фактор каппа-В (NF-κB) (регулятор запальних і імунних реакцій) та шлях фосфатидилінозитол-3-кінази / протеїнкінази В, що посилює розвиток патологічних процесів. Активація NF-κB сприяє запаленню і проліферації клітин, а також може бути індукована естрогеновими сигналами через PI3K/АКТ.

Активація Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – ядерного фактора каппа В (NF-κB) сприяє запаленню та проліферації клітин і може індукуватися естрогеновими сигналами через Phosphoinositide 3-Kinase / Protein Kinase B (PI3K/ПКВ АКТ). PI3K - фосфоінозитид-3-кіназа, фермент, що фосфорилує

фосфоінозитиди та запускає внутрішньоклітинні сигнальні каскади; АКТ – серин/треонінкіназа, активована РІЗК, яка регулює клітинний ріст, виживання, метаболізм і проліферацію. Разом РІЗК/АКТ – ключовий внутрішньоклітинний сигнальний шлях, що передає сигнал від мембранних рецепторів (наприклад, рецепторів росту) до ядра клітини, контролюючи проліферацію, виживання та метаболічну активність [12].

Крім того, NF-κB взаємодіє з Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular Signal-Regulated Kinase (MAPK/ERK) шляхами. MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа, серин/треонінкіназа, що передає сигнали від поверхневих рецепторів до ядра, регулюючи ріст, проліферацію, диференціацію і виживання клітин. ERK – підтип MAPK, який активується фосфорилюванням і транслокується в ядро для регулювання експресії генів, пов'язаних із клітинним ростом, проліферацією, ангиогенезом і виживанням. Разом MAPK/ERK – основна сигнальна каскада, що контролює клітинну відповідь на зовнішні стимули (наприклад, фактори росту) і взаємодіє з іншими шляхами, такими як РІЗК/АКТ або RAF/MEK/ERK, забезпечуючи комплексне регулювання клітинного росту та виживання [12,30,44]. Крім того, шлях фосфатидилінозитол-3-кінази / протеїнкінази В відіграє важливу роль у виживанні та проліферації ендометріюїдних клітин, і його активація асоціюється з підвищеним рівнем запалення в тканинах ЕМ [2]. Синергічна активація MEK/ERK та фосфатидилінозитол-3-кінази / протеїнкінази В шляхів сприяє виживанню ендометріюїдних клітин, а їхнє одночасне інгібування має перспективні результати щодо зменшення розміру ендометріюїдних вогнищ *in vivo*, зокрема, ефективно знижує продукування прозапальних цитокінів і відновлює гормональний баланс в ендометрії [3,4]. Ці дослідження засвідчують перспективність комбінованої терапії, спрямованої на інгібування шляхів RAF/MEK/ERK, РІЗК/АКТ як потенційного підходу до лікування ЕМ.

*Імунна дисфункція: роль макрофагів і регуляторних Т-клітин.* Імунна система відіграє центральну роль у патогенезі ЕМ. У здорових умовах клітини імунної системи, зокрема, макрофаги і регуляторні Т-лімфоцити, забезпечують елімінацію ектопічних ендометріальних клітин. Проте в жінок з ЕМ ці процеси порушуються, що сприяє виживанню, проліферації

та імплантації таких клітин в атипових локалізаціях [41].

*Макрофаги* в перитонеальній рідині таких пацієнток мають змінений фенотип: замість протизапальної ролі вони набувають прозапальної, секретуючи фактори, що підтримують виживання та ангиогенез. Зокрема, підвищується секреція IL-6, TNF-α, судинного ендотеліального фактора росту, які стимулюють ріст ендометріюїдних вогнищ і формування нових судин [6]. Окрім того, макрофаги втрачають здатність до ефективної фагоцитозної активності, що дає змогу ектопічним клітинам уникати елімінації [22].

*Регуляторні Т-клітини*, які в нормі обмежують автоімунну відповідь і підтримують імунний гомеостаз, у жінок з ЕМ часто мають порушення як у кількості, так і у функціональній активності. У деяких дослідженнях виявлено підвищену кількість цих клітин в уражених тканинах, що може сприяти імунній толерантності до ектопічного ендометрія [36]. Водночас інші роботи засвідчують, що дисбаланс між регуляторними та ефекторними Т-клітинами (Th17) створює сприятливе середовище для персистенції хронічного запалення [23].

Отже, порушення функцій макрофагів і регуляторних Т-клітин спричиняє імунну дезадаптацію, яка є однією з ключових ланок патогенезу ЕМ.

## Висновки

Ендометріоз є складним мультифакторним захворюванням, патогенез якого передбачає поєднання гормональних, імунних, генетичних, запальних та епігенетичних механізмів. Сигнальні каскади, зокрема, RAF/MEK/ERK, РІЗК/АКТ, відіграють ключову роль у забезпеченні проліферації, виживання та інвазивності ендометріюїдних клітин, а їхня гіперактивація зумовлює хронізацію захворювання. Імунна дисфункція з порушенням функції макрофагів і регуляторних Т-лімфоцитів додатково ускладнює процес елімінації ектопічної тканини, спричиняючи персистенцію хронічного запалення.

Сучасне розуміння патогенезу ЕМ з урахуванням ролі епігенетичних змін, а також дисбалансу імунного та гормонального регулювання відкриває нові перспективи для розроблення цільових терапевтичних стратегій. Інгібування RAF/MEK/ERK, РІЗК/АКТ?, корегування імунної відповіді та застосування епігенетичної терапії можуть стати ефективними напрямками

індивідуалізованого лікування пацієнок з ЕМ у майбутньому.

Найбільш перспективною є інтегративна модель, що об'єднує ретроградний транспорт клі-

тин, імунну дисфункцію, гормональні порушення, генетичну схильність та епігенетичні зміни.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Al-Mulla F, Bitar MS, Taqi Z, Yeung KC. (2021). RKIP: much more than Raf kinase inhibitory protein. *J Cell Physiol.* 236(2): 1230-1249. doi: 10.1002/jcp.29932.
- An M, Fu X, Meng X et al. (2024). PI3K/AKT signaling pathway associates with pyroptosis and inflammation in patients with endometriosis. *J Reprod Immunol.* 157: 103999.
- Arosh JA, Banu SK. (2020). Dual inhibition of ERK1/2 and AKT pathways is required to suppress the growth and survival of endometriotic cells and lesions. *Mol Cell Endocrinol.* 484: 78-92.
- Arosh JA, Lee J, Banu SK. (2022, Jan 1). Dual inhibition of AKT and ERK1/2 pathways restores the expression of progesterone receptor-B in endometriotic lesions through epigenetic mechanisms. *Mol Cell Endocrinol.* 539: 111446. doi: 10.1016/j.mce.2021.111446.
- Ávila L, Leandro H, Silva R et al. (2024, Oct 10). Hemopneumothorax Secondary to Pleural Endometriosis in a Woman of Childbearing Age: A Rare Presentation. *Cureus.* 16(10): e71202. doi: 10.7759/cureus.71202.
- Bacci M, Capobianco A, Monno A et al. (2022). Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol.* 192(3): 501-512. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.12.005.
- Bayoumi AS, Sayed A, Broskova Z et al. (2022). Crosstalk between epigenetics and microRNAs in heart disease. *Epigenetics.* 17(6): 661-676.
- Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. (2021). Genetics and Inflammation in Endometriosis: Improving Knowledge for Development of New Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 22(16): 9033.
- Busnelli A, Di Simone N, Somigliana E et al. (2024, Dec 1). Untangling the independent effect of endometriosis, adenomyosis, and ART-related factors on maternal, placental, fetal, and neonatal adverse outcomes: results from a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 30(6): 751-788. doi: 10.1093/humupd/dmae024.
- Calin GA, Croce CM. (2022). MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer.* 22(8): 415-430.
- Chamorro-Jorganes A, Lee MY, Araldi E et al. (2016). VEGF-Induced Expression of miR-17-92 Cluster in Endothelial Cells Is Mediated by ERK/ELK1 Activation and Regulates Angiogenesis. *Circ Res.* 118(1): 38-47. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307408.
- Chen Y, Wang L, Lin L et al. (2021). Targeting RAF-MEK-ERK signaling in cancer therapy. *Cells.* 10(3): 548. doi: 10.3390/cells10030548.
- Chen Y, Wang X, Zhao L et al. (2023). Dysregulation of ERK signaling in the pathogenesis of endometriosis: A potential therapeutic target. *J Clin Med.* 12(5): 1342.
- Chetambath R, Kumar P, Nandini V et al. (2023, Nov-Dec). Catamenial haemothorax-A rare cause of pleural effusion. *Lung India.* 40(6): 541-544. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_144\_23.
- Colacino JA, Azizi E, Brooks MD et al. (2020). Heterogeneity of human breast stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports.* 14(2): 287-300.
- Cuadrado-Torroglosa I, García-Velasco JA, Alecsandru D. (2024, Jun 26). The Impacts of Inflammatory and Autoimmune Conditions on the Endometrium and Reproductive Outcomes. *J Clin Med.* 13(13): 3724. doi: 10.3390/jcm13133724.
- Da Silva MCM, Ferreira LPS, Della Giustina A. (2024, Feb 6). It is time to change the definition: Endometriosis is no longer a pelvic disease. *Clinics (Sao Paulo).* 79: 100326. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100326.
- Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. (2020). MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol.* 15: 21-44.
- Elsayed A, Elmarasi M, Hamad A, Habib MB. (2023, Jun 3). Recurrent asymptomatic large pleural effusion due to endometriosis. A case report. *Respir Med Case Rep.* 44: 101877. doi: 10.1016/j.rmcr.2023.101877.
- Gambadauro P, Carli V, Borrás A et al. (2024). Dual inhibition of AKT and ERK1/2 pathways restores the progesterone response in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 290: 1-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.012.
- Guo L, Sun B, Shang Z et al. (2023). Epigenetic silencing of RKIP via promoter hypermethylation is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Epigenomics.* 15(2): 97-109. doi: 10.2217/epi-2022-0306.
- Hogg C, Horne AW, Greaves E. (2020). Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 11: 7. doi: 10.3389/fendo.2020.00007.
- Huang Q, Jin H, Feng Y et al. (2021). Imbalance between Treg and Th17 cells in endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 304(2): 405-412. doi: 10.1007/s00404-021-06052-z.
- Jeffrey S, Ashton L, Ferfolja T, Armour M. (2024, Jan-Dec). Transgender and gender diverse people with endometriosis: A perspective on affirming gynaecological care. *Womens Health (Lond).* 20: 17455057241251974. doi: 10.1177/17455057241251974.
- Jerman LF, Anderson L, Markham R, Hey-Cunningham AJ. (2020, Apr). The Lymphatic System in Endometriosis: a Pi-

- lot Study of Endometrial-Like Cells and Immune Cell Populations in Lymph Nodes Associated with Deep Infiltrating Bowel Lesions. *Reprod Sci.* 27(4): 977-987. doi: 10.1007/s43032-020-00171-0.
26. Jin B, Wang P, Liu P et al. (2024, Feb 29). Association between periodontitis and endometriosis: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 15: 1271351. doi: 10.3389/fendo.2024.1271351.
  27. Kaltsas A, Stavropoulos M, Symeonidis EN et al. (2024, Jul 4). Endometriosis in Transgender Men: Bridging Gaps in Research and Care-A Narrative Review. *Biomedicines.* 12(7): 1481. doi: 10.3390/biomedicines12071481.
  28. Lalami I, Abo C, Borghese B et al. (2021, Jul 7). Genomics of Endometriosis: From Genome Wide Association Studies to Exome Sequencing. *Int J Mol Sci.* 22(14): 7297. doi: 10.3390/ijms22147297.
  29. Lin X, Li Y, Zhu Q et al. (2022). Activation of MAPK/ERK pathway mediates resistance to apoptosis in endometriotic cells. *Mol Cell Endocrinol.* 539: 111512.
  30. Liu Y, Wang J, Zhang X. (2022). An update on the multifaceted role of NF- $\kappa$ B in endometriosis. *Int J Biol Sci.* 18(11): 4400-4413. doi: 10.7150/ijbs.72707.
  31. Lorenz K, Lohse MJ, Quitterer U. (2020). Protein kinase C switches the Raf kinase inhibitor from Raf-1 to GRK-2. *Nature.* 428(6984): 525-530. doi: 10.1038/nature02448.
  32. Lucas RM, Luo L, Stow JL. (2022). ERK1/2 in immune signaling. *Biochem Soc Trans.* 50(5): 1341-1352.
  33. Ludwik KA, McGinnis LM, Choi YJ et al. (2020). RSK2 maintains adult estrogen homeostasis by inhibiting ERK1/2-mediated degradation of ER $\alpha$ . *J Biol Chem.* 295(35): 12245-12257. doi: 10.1074/jbc.RA120.013939.
  34. MacLean JA 2nd, Hayashi K. (2022, Feb 13). Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells.* 11(4): 647. doi: 10.3390/cells11040647.
  35. Marquardt RM, Tran DN, Lessey BA et al. (2023, Nov 9). Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics. *Endocr Rev.* 44(6): 1074-1095. doi: 10.1210/edrv/bnad020.
  36. Mei J, Xie X, Bai Y et al. (2022). Increased Treg cell infiltration in endometriosis and its correlation with immune microenvironment. *Am J Reprod Immunol.* 87(1): e13535. doi: 10.1111/aji.13535.
  37. Pan Y, Liu G, Zhou F et al. (2021). DNA methylation and microRNA regulation in cancer. *Front Genet.* 12: 707036.
  38. Pandraklakis A, Prodromidou A, Haidopoulos D et al. (2022, Jun 22). Clinicopathological Characteristics and Outcomes of Patients With Endometriosis-Related Hemorrhagic Ascites: An Updated Systematic Review of the Literature. *Cureus.* 14(6): e26222. doi: 10.7759/cureus.26222.
  39. Poursheikhani A, Abbaszadegan MR, Kerachian MA. (2020). Crosstalk between long non-coding RNAs and microRNAs in colorectal cancer. *Cell Commun Signal.* 18(1): 87.
  40. Rupaimoole R, Slack FJ. (2021). MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 20(3): 199-217.
  41. Symons LK, Miller JE, Kay VR et al. (2020). The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol Med.* 26(6): 516-532. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.007.
  42. Trigui M, Ouanes Y, Chaker K et al. (2023, Apr 11). Bladder endometriosis: A serious disease. *Urol Case Rep.* 48: 102400. doi: 10.1016/j.eucr.2023.102400.
  43. Vercellini P, Viganò P, Bandini V et al. (2023, May). Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril.* 119(5): 727-740. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.018.
  44. Wang J, Xu Y, Liu J, Wang H. (2022). Downregulation of RKIP promotes invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma through activation of MAPK signaling. *Front Oncol.* 12: 853250. doi: 10.3389/fonc.2022.853250.
  45. Wei Y, Zhao X, Li L. (2024, Nov 1). The Effect of Circulating Inflammatory Proteins on Endometriosis: A Mendelian Randomization Study. *Immunotargets Ther.* 13: 585-593. doi: 10.2147/ITT.S486139.
  46. Yang S, Wang H, Li D, Li M. (2024, Mar 16). An Estrogen-NK Cells Regulatory Axis in Endometriosis, Related Infertility, and Miscarriage. *Int J Mol Sci.* 25(6): 3362. doi: 10.3390/ijms25063362.
  47. Yang SC, Park M, Hong KH et al. (2023, Jun 3). CFP1 governs uterine epigenetic landscapes to intervene in progesterone responses for uterine physiology and suppression of endometriosis. *Nat Commun.* 14(1): 3220. doi: 10.1038/s41467-023-39008-0.
  48. Yeh YC, Hsieh MJ, Yang SF et al. (2021). Epigenetic regulation of microRNA expression in cancer: possible therapeutic targets. *Biomedicines.* 9(6): 759.
  49. Zhang X, Wang S, Wang W. (2022). Extracellular CIRP upregulates proinflammatory cytokine expression via the NF- $\kappa$ B and ERK1/2 signaling pathways in psoriatic keratinocytes. *Mediators Inflamm.* 2022: 5978271.
  50. Zhang Y, Wang Y, Wang L et al. (2021). Role of miRNAs in epigenetic regulation and their therapeutic potential in cancer. *J Hematol Oncol.* 14(1): 1-13.

**Відомості про авторів:**

**Костенко Ольга Юріївна** – к.мед.н., доц. каф. госпітального акушерства і гінекології та ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4384-7861>.

**Прошенко Ольга Миколаївна** – д.мед.н., доц. каф. госпітального акушерства і гінекології та ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0000-0002-2187-4562>.

**Авраменко Сергій Олександрович** – к.мед.н., доц. каф. госпітального акушерства і гінекології та ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, Предславинська, 9. <https://orcid.org/0009-0002-6410-2957>.

Стаття надійшла до редакції 04.07.2025 р.; прийнята до друку 27.11.2025 р.