

УДК 618.11/13:612.01-085

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.1.162173>

М.В. Медведєв,
Д.А. Покровенко *

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ЗОВНІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ (огляд літератури)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР*
консультативно-діагностичне відділення
вул. Космічна, 17, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of obstetrics and gynecology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
ME «Dnipropetrovsk regional perinatal center from the hospital» DRC*
consulting and diagnostic department
e-mail: dasha2389@yahoo.com

Цитування: Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 1. С. 21-30

Cited: Medicni perspektivi. 2019;24(1):21-30

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, механізми розвитку ендометріозу, епігенетика, мікроРНК, довгі некодируючі РНК

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, механизмы развития эндометриоза, эпигенетика, микроРНК, длинные некодирующие РНК

Key words: external genital endometriosis, mechanisms of endometriosis development, epigenetic, microRNA, long non-coding RNA

Реферат. Современный взгляд на этиологию, патогенез и возможности диагностики наружного генитального эндометриоза. Медведєв М.В., Покровенко Д.А. Эндометриоз представляет собой состояние, которое определяет наличие функционально активных желез и стромы эндометрия вне матки, вызывая хроническое воспаление в этих тканях. Распространенность эндометриоза варьирует между 5-10% для всех женщин, 20-25% для гинекологических пациентов и достигает 45-50% для женщин с бесплодием. Истинная частота эндометриоза точно не известна, и ее возрастание за последние десятилетия связано как с увеличением частоты заболевания, так и с улучшением его диагностики. Эндометриоз возникает независимо от этнической и расовой принадлежности, социально-экономических условий, в любом возрасте. Диагностика наружного генитального эндометриоза включает жалобы, клиническое обследование, УЗИ, иногда магнитно-резонансную томографию. Много сделано для понимания механизмов эндометриоза, но все же «золотым стандартом» диагностики являются инвазивные методы, в частности лапароскопия. Ранняя, доклиническая диагностика эндометриоза крайне необходима женщинам с бесплодием либо планирующим беременность в будущем. Ранний диагноз позволит своевременно выработать лечебную тактику, направленную на лечение эндометриоза и профилактику его дальнейшего распространения и рецидивирования. Поиск возможных биомаркеров для диагностики эндометриоза продолжается. Среди неинвазивных методов наиболее перспективным для будущих исследований является определение в плазме циркулирующих микроРНК и длинных некодирующих цепей РНК. Молекулярно-генетические методы при достижении хороших результатов чувствительности и специфичности смогут улучшить результаты лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом за счет более раннего лечения, в том числе хирургического. Кроме того, у различных исследовательских групп имеются большие ожидания в отношении роли микроРНК и длинных некодирующих цепей РНК в оценке эффективности медикаментозной терапии. Целью данного обзора был сбор и анализ данных мировой литературы, поиск новых неинвазивных маркеров диагностики данного заболевания на доклинических стадиях, а также прогнозирование ответа на гормональную терапию.

Abstract. Modern view on the etiology, pathogenesis and possibilities of diagnostics of external genital endometriosis. Medvedev M.V., Pokrovenko D.A. Endometriosis is a condition that determines the presence of functionally active glands and endometrial stroma outside the uterus, causing a chronic inflammation in these tissues. The prevalence of endometriosis varies between 5-10% for all women, 20-25% for gynecological patients and reaches

45-50% for women with infertility. The true frequency of endometriosis is not definitely known, and its growth over the past decades is associated with both the increasing frequency of the disease and the improvement of its diagnosis. Endometriosis occurs irrespective of ethnicity and race, socioeconomic conditions, at any age. Diagnosis of external genital endometriosis includes patients' complaints, clinical examination, ultrasound examination, sometimes magnetic resonance imaging. Much has been done to understand the mechanisms of endometriosis, but still the "gold standard" of diagnosis is invasive methods, especially laparoscopy. An early diagnosis will allow to timely develop treatment tactic aimed at treating endometriosis and preventing its further spread and recurrence. The search for possible biomarkers for the diagnosis of endometriosis continues. Among non-invasive methods, the most promising for future study and research is the microRNA and long non-coding RNA. Molecular genetic methods in achieving good sensitivity and specificity results will be able to improve the results of infertility treatment associated with endometriosis through earlier treatment including surgery. In addition, various research groups have high expectations regarding the role of microRNA and long non-coding RNA chains in evaluating the effectiveness of drug therapy. The purpose of this review was to collect and analyze data from the world's literature, search for new non-invasive markers for diagnosing this disease at the preclinical stages, as well as predicting the response to hormone therapy.

Мета роботи – зробити аналіз відомих на цей час механізмів патогенезу розвитку зовнішнього генітального ендометріозу для виявлення можливих нових неінвазивних маркерів діагностики захворювання на ранніх стадіях та прогнозування стадії та відповіді на медикаментозну терапію.

Питання, пов'язані з ендометріозом, протягом останніх років є одними з найбільш актуальних та досліджуваних у науковому світі. Незважаючи на вагомості досягнення, на сьогодні все ще залишаються відкритими багато проблем, таких як нез'ясованість остаточних причин виникнення захворювання, відсутність чітких неінвазивних стандартів верифікації діагнозу, та, що теж дуже важливо, труднощі виявлення цієї патології на ранніх етапах, коли лікування може допомогти найбільше. Ендометріоз – це стан, коли визначають наявність функціонально активних залоз і стромы ендометрія за межами порожнини матки, що викликає хронічний запальний процес у цих тканинах. Поширеність ендометріозу за різними показниками коливається в межах 5-10% серед усіх жінок, 20-25% серед пацієток гінекологічних стаціонарів та доходить до 45-50% серед жінок з неплідністю. Справжня частота ендометріозу остаточно не відома, а її зростання за останні десятиліття пов'язують як з почастішанням захворювання, так і поліпшенням його діагностики. Ендометріоз зустрічається незалежно від етнічної належності і раси, соціально-економічних умов, у будь-якому віці. Доведено, що найбільший ризик ураження ендометріозом мають жінки репродуктивного віку [42].

Діагноз ендометріозу остаточно може бути встановлений лише через візуалізацію при хірургії, «золотим стандартом» є лапароскопія, хоча допомогти в діагностиці також можуть такі методи, як ультрасонографія та МРТ. Сучасна клінічна класифікація зовнішнього генітального ендометріозу згідно з рекомендаціями ESHRE

включає три основні форми, які відрізняються клінічним значенням і підходами до лікування: 1) поверхневий перитонеальний ендометріоз (ППЕ); 2) ендометріоми яєчників (ЕЯ); 3) глибокий інфільтративний ендометріоз (ГЕ) [24]. Класифікація згідно з переглянутими критеріями, сформульованими Американським товариством народжуваності (AFS) та Американським товариством репродуктивної медицини (ASRM)*, базується на точковій системі, яка враховує місце розташування, ступінь та глибину захворювання по відношенню до тазових структур.

* Стадіювання ендометріозу за класифікацією AFS / ASRM (1996):

Стадія I (мінімальний 1-5 балів) зазвичай складається з декількох поверхневих ендометріодних вогнищ, наявні нижні злуки.

Стадія II (легкий 6-15 балів) може мати кілька глибоких очеревинних уражень виключно або в поєднанні з поверхневими ураженнями та злуківими процесами.

Стадія III (помірний 16-40 балів) часто включає ендометріодну кисту яєчника в поєднанні з поверхневим або глибоким ендометріозом та / або щільними злуками.

Стадія IV (тяжкий > 40 балів) часто характеризується всім вищезазначеним, а також ураженням яєчників з обох сторін, щільними злуками, які можуть призвести до часткової або повної облітерації позаматкового простору.

Важливо, що тяжкість захворювання відповідно до цієї системи не завжди співвідноситься з тяжкістю симптомів. Більш детально ознайомитись із системою класифікації та провести оцінку за схемою можливо на офіційному сайті American Society for Reproductive Medicine [38].

Основні фактори ризику розвитку ендометріозу:

1) Менструальний та репродуктивний анамнез. Ранній вік початку менархе (<12 років) та

короткий менструальний цикл (<26 днів) послідовно пов'язані з ендометріозом, можливо, через більшу частоту ретроградної менструації або особливості гормонального середовища [21]. Дослідження на медсестрах NHSII виявило, що жінки з ендометріозом мали подвійний ризик безпліддя [36], проте все ж 83% жінок з ендометріозом мали пологи у віці до 40 років, згідно з висновками, описаними в дослідженні ENDO [32]. Важливим фактом є те, що кожні 3 місяці грудного вигодовування зменшували прояви ендометріозу на 3% [2]. Проте інтерпретація зв'язку між паритетом та ендометріозом є особливо складною, якщо враховувати терміни виявлення (наприклад, ендометріоз може існувати до вагітності, або ендометріоз виявляється лише після того, як пацієнт починає обстеження з приводу безпліддя) [48].

2) Зв'язок з антропометричними показниками та шкідливими звичками. Спостерігається зворотній зв'язок між ендометріозом та індексом маси тіла [6]. Дані досліджень показали більший ризик розвитку ендометріозу в жінок з низькою масою тіла в дорослому віці та недостатньою масою тіла в дитинстві [4]. Деякі дослідження показали зворотню асоціацію між палінням та ризиком розвитку ендометріозу, тоді як інші не знайшли достатньої доказовості. Також треба зауважити, що жінки, які палять, мають нижчі рівні естрогенів, що теж має вплив на ризики. У дослідженні Missmer S. A. автори роблять висновок, що вік, раса, індекс маси тіла, вживання алкоголю та куріння сигарет пов'язані з частотою ендометріозу, та що деякі з цих відношень можуть відрізнятися залежно від терміну безпліддя на час лапароскопічної діагностики [29].

3) Зв'язок з дієтою. Деякі роботи показали, що жінки, які споживали більше омега-3 та трансненасичених жирів у дієті, мали менший ризик розвитку ендометріозу. Пояснюють це тим, що омега-3 жирні кислоти мають проти-запальну дію, трансненасичені жири збільшують активацію системи IL-6 та фактора некрозу пухлини (TNF), які, як вважають, беруть участь у патогенезі ендометріозу [7]. Також у деяких дослідженнях вказують на те, що регулярне вживання зелених овочів та фруктів зменшує ризики ендометріозу [31].

4) Вплив навколишнього середовища. Є дані про можливий вплив екологічних факторів, таких як важкі метали, діоксини та інші стійкі органічні забруднювачі, а також хімікати (поліхлорований біфеніл та інші) на ризик розвитку ендометріозу через порушення рівня циркулюючих гормонів та дисрегуляцію імунної системи [9].

Теорії виникнення

На сьогодні є декілька основних теорій виникнення клітин ендометрія в ектопічних ділянках, проте зрозуміло, що необхідні й супутні фактори, що сприяють виживанню клітин та підтримці ураження (такі як змінений або порушений імунітет; фактори стимулювання ангіогенезу, гормональні впливи та генетичні фактори). Деякий час розглядали імплантаційну теорію як основну, згідно з нею формування вогнищ ендометріозу відбувається в результаті ретроградної менструації, коли в черевну порожнину потрапляють клітини ендометрія і в подальшому вони імплантуються в навколишні органи й очеревину. Ретроградна менструація часто виникає при аномальних маткових кровотечах, у жінок з коротким менструальним циклом, при гіпотонусі матково-трубного з'єднання, при стенозі шийки матки та інших вроджених аномаліях матки, що викликають утруднення відтоку менструальної крові і підвищення тиску в її порожнині, після різних хірургічних втручань на матці. Однак наявність менструальної крові в черевній порожнині, так званий менструальний рефлюкс, спостерігається практично у всіх здорових жінок, але це не веде до розвитку ендометріозу [37]. Це може бути пояснено тим, що в здорових жінок відбувається знищення клітин ендометрія, що потрапили в черевну порожнину, за допомогою фагоцитозу та лізису їх макрофагами в перитонеальній рідині, а при ендометріозі відбувається порушення функції перитонеальних макрофагів. Також перитонеальна рідина хворих на ендометріоз відіграє проліферативну та ангіогенну дію, що сприяє імплантації клітин ендометрія, згідно з деякими дослідженнями. Існує концепція транспортної теорії, яка не отримала наукового підтвердження, проте дозволяє пояснити випадки виявлення ендометріодних клітин у просвіті лімфатичних і кровоносних судин легенів, м'язів, шкіри і спостереження екстрагенітального ендометріозу [14].

Згідно з теорією метаплазії, передбачається перепрограмування мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин, які можуть диференціюватися в епітеліальні та стромальні клітини ендометрія в позаматкових ділянках [18]. Деякі дослідники стверджують, що, хоча метаплазія може пояснити глибокий ендометріоз у ректовагінальній перегородці, навряд чи це є домінуючим механізмом поверхневих вогнищ ендометріозу, оскільки є дані, що походження поверхневих уражень, глибокого ендометріозу та ендометріоми різняться [25]. Метаплазія також може пояснити джерело рідкісних випадків, коли

ендометріоз виникає в інших органах та тканинах, таких як легені, головний мозок, кінцівки, носова порожнина [12]. Існує також досить нова теорія неонатальної кровотечі, яка дозволяє припустити, що ендометріоз походить від стовбурових чи попереджувальних клітин, потенційно присутніх у ретроградній кровотечі матки новонародженої, що виникає внаслідок вивільнення плацентарних стероїдних гормонів незабаром після народження. Ця гіпотеза підтверджується спостереженою наявністю маткових кровотеч у приблизно 5% новонароджених дітей та може пояснити виникнення ендометріозу в дівчаток перед менархе та клінічні випадки тяжкого ендометріозу в підлітків [33].

Генетичні фактори

Важливо розуміти експресію та регуляцію генів та те, як ці функції залежать від клітин, що знаходяться в позаматкових ділянках. Проте особливості взаємодії між фрагментами менструального ендометрія та поверхнею очеревини залишаються дещо суперечливими. Одне з досліджень показало, що епітеліальні та стромальні клітини ендометрія можуть проникати в інтактний мезотеліум [46], тоді як в інших роботах є дані, що адгезія менструальних фрагментів відбувається лише тоді, коли є місцева травма. На сьогодні еутопічний ендометрій вважається основою походження більшості ендометріодних уражень, важливим етапом є дослідження відмінностей експресії генів та епігенетичних модифікацій в еутопічному та ектопічному ендометрії, вивчення специфічних генів та їх регуляції за допомогою мікроРНК та довгих некодуючих РНК [35].

Найбільший метааналіз був виконаний Sarkota та співавторами та охоплював 11 генеалогічних наборів даних, загальним обсягом 17 045 випадків ендометріозу та 191 596 випадків контролю. Було ідентифіковано п'ять нових локусів, які суттєво пов'язані з ризиком ендометріозу ($P < 5 \times 10^{-8}$) та передбачають введення генів у секреторні стероїдні гормони (назви: FN1, CCDC170, ESR1, SYNE1 та FSHB). Умовний аналіз виділив п'ять сигналів вторинної асоціації, в тому числі два на локусі ESR1, у результаті чого отримано 19 незалежних одиночних нуклеотидних поліморфізмів, міцно пов'язаних з ендометріозом. Ці результати висвітлюють нові варіанти в специфічних генах або поблизу них та надають унікальні можливості для більш цілеспрямованих функціональних досліджень [26]. Гени, розташовані найближче до локусів ризику, вказують на те, що при ендометріозі

беруть участь та активуються сигнали білків, адгезії та міграції клітин, ангіогенезу, запальних і метаболічних шляхів. Аналізи геномів дозволяють визначити значний розподіл генетичних варіантів, що лежать в основі ендометріозу [45].

У дослідженнях патогенезу ендометріозу приділяють увагу феномену епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT). Важливим етапом регенерації тканини є перехід епітеліальних клітин у мезенхімальні, і, навпаки, мезенхімальних у епітеліальні. Це перетворення і має назву епітеліально-мезенхімальної трансформації, або переходу. Цей феномен виникає при хронічному запаленні та пошкодженні тканин, сприяє посиленню сигналу клітинного росту та проліферації, лежить в основі процесів інвазії та метастазування клітин ендометрія та розвитку гетеротопій поза порожниною матки [47]. Епітеліально-мезенхімальна трансформація викликає перетворення епітеліальних клітин на фібробласти, збільшується продукція колагену, що в підсумку сприяє утворенню фіброзної тканини [10].

Ендокринні та метаболічні впливи

Естрогени є ключовими активаторами ендометріального клітинного росту. Було відзначено збільшення експресії стероїдогенного фактора 1 (далі SF1) – фактора транскрипції, який сприяє активації гена ароматази (він перетворює андростендіон на естрон і тестостерон на естрадіол) у стромальних клітинах ендометрія. В ектопічному ендометрії відсутня експресія гідроксистероїдів 17 β -дегідрогенази, яка, як правило, окиснює естрадіол до свого менш потужного метаболіта естрону. Результатом цього є те, що естрадіол накопичується в цьому місці, створюючи естрогенні мікросередовища навколо ендометріодних уражень. Висока локальна концентрація естрадіолу та регулювання рецепторів ER α та ER β активують мережу генів (таких як GREB1, MYC і CCND1), які регулюють мітогенез клітин [44]. Один з передбачуваних рецепторів клітинної мембрани для естрадіолу (з білком G, GPER) також може передавати ендокринні сигнали [17]. Наприклад, у моделюванні на мишах підвищена активність естрогенових рецепторів ER β сприяла розвитку ендометріодних вогнищ трьома шляхами: 1) знижуючи апоптоз, що індукований TNF; 2) збільшуючи IL-1 β -опосередковану клітинну адгезію та проліферацію; 3) збільшуючи епітеліально-мезенхімальну трансформацію [15].

Важлива роль відводиться також дисрегуляції рецепторів прогестерону (ПР) або зміні сигнальних шляхів прогестерону як в еутопічному, так і

в ектопічному ендометрії, що зумовлює стійкість до прогестерону у 30% жінок з ендометріозом [13]. При цьому пов'язаний з прогестагеном ендометріальний білок забезпечує протизапальну та антипроліферативну дію прогестерону в жінок зі здоровим ендометрієм [3]. Знижену експресію генів мікроРНК можливо пояснити інгібуючою дією естрадіолу, а також метилюванням їх промоторів через надлишок метилтрансфераз [39]. Також є цікаві дослідження, які вказують на те, що рецептор фолікулостимулюючого гормону експресується в стромальних та епітеліальних клітинах ендометрія та відіграє певну роль у регуляції функції ендометрія, таким чином може мати вплив на розвиток ендометріозу [16].

Вплив змін імунітету та фактора запалення

Значенню імунної системи в патогенезі ендометріозу приділяють пильну увагу, адже багато досліджень показали зміну локального та системного імунітету в пацієнтів з ендометріозом стадії III / IV стадії AFS / ASRM, яка включала активацію Т-клітин та В-клітин та дефектну активність клітин природних кілерів (далі НК), припускають зв'язок з дисфункцією тромбоцитів [8]. Згідно з роботою Lessey та співавторів, у жінок з ендометріозом збільшується вироблення хемокінів і місцевих макрофагів, проте потенціал дії макрофагів та фагоцитарної активності знижений [23]. Активовані макрофаги секретують фактори росту та прозапальні цитокіни в мікросередовище уражень ендометріозу та перитонеальної рідини, такі як фібронектин, молекула міжклітинної адгезії 1, інсуліноподібний фактор росту I, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, тромбоцитарний фактор росту та інші [43]. Увага до цих речовин пояснюється тим, що вони могли б використовуватися в комплексі діагностики ендометріозу, особливо ранніх стадій, проте потрібні ще додаткові дослідження.

Можливості діагностики

Провідними симптомами ендометріозу залишаються дисменорея, хронічні болі в ділянці таза, глибока диспареунія, циклічні розлади з боку кишечника, втомлюваність, виснаженість та безпліддя [Bellelis, et al., 2010, Davis, et al., 1993, Lemaire, 2004, Luscombe, et al., 2009]. Національне дослідження випадок-контроль виявило, що порівняно з жінками без ендометріозу, жінки з ендометріозом: 1) схильні відмічати дисменорею в 10 разів частіше; 2) схильні в два рази частіше повідомляти про симптоми з боку сечовивідної системи; 3) схильні в сім разів частіше повідомляти про симптоми, пов'язані зі статевими актами; 4) схильні в два рази частіше відмічати ректальні кровотечі або кров у калі;

5) схильні в тринадцять разів частіше повідомляти про тазовий біль [11].

Жінки з великою кількістю симптомів мають вищу імовірність постановки діагнозу ендометріозу, проте в деяких випадках головною скаргою жінки є безпліддя [5]. Підозра на ендометріоз може виникнути в лікаря при огляді, коли жінка скаржиться на тазові болі, коли при дослідженні виявляється щільне та малорухливе болісне утворення придатків, відмічається бугристість крижово-маткових зв'язок та Дугласового простору. У деяких випадках діагноз ендометріозу може бути визначено в жінок репродуктивного віку з клінічними симптомами негінекологічного характеру, таких як: дисхезія, дизурія, гематурія, аноректальна кровотеча. На цей час докази цінності клінічного огляду для діагностики ендометріозу слабкі, переважно базуються на когортних дослідженнях. Одне порівнювальне дослідження між клінічним оглядом, трансвагінальним ультразвуковим дослідженням та магнітно-резонансною томографією (МРТ) показало, що бімануальному дослідженню для діагностики ендометріозу бракує чутливості й специфічності, а його точність становить менше 50%. Проте огляд може надати такі діагностичні вказівники, як біль, чутливі вузлики в задньому склепінні та фіксоване ретроверсійне положення матки [24].

Рекомендації NICE 2017 року при підозрі на ендометріоз включають: ультразвукове дослідження, МРТ та дослідження сироваткового СА-125. Дані переглянутого гайдлайну NICE з ендометріозу показали, що ультразвукове дослідження трансвагінальним методом, проведене в спеціалізованих умовах, точно визначає специфічний для певної ділянки ендометріоз (наприклад, ендометріому, ректовагінальну або ретроцервікальну локалізацію вогнищ). Трансбодомінальне ультразвукове обстеження тазових органів - це альтернатива за умови, що трансвагінальне УЗД не підходить. Проте УЗД має меншу точність, якщо ендометріоз поверхневий та поширений у різних місцях малого тазу. Якщо результати УЗД непереконливі або є поєднання із міомою матки та підозрюється глибокий ендометріоз із ураженням кишківника, сечового міхура та сечовода, жінку треба направити на МРТ. Проте не слід забувати, що МРТ тазових органів не є первинним обстеженням при діагностиці ендометріозу через велике число хибно негативних результатів. Сироватковий СА-125 не повинен використовуватися для діагностики ендометріозу, але його підвищений рівень (35 МО/мл або вище) може

відповідати діагнозу ендометріозу. Враховуючи той факт, що визначення онкомаркера СА-125 проводиться при стандартному обстеженні для діагностики онкозахворювань яєчника, то в більшості випадків цей показник потрібно визначати, але інтерпретація результатів у комплексі обстеження та специфічність методу досить невисока [30].

Перспективні напрямки для досліджень

Ендометрій є досить унікальною тканиною, що координовано змінює свій склад і архітектуру щомісяця. В основі цього процесу лежить клітинна проліферація і гормональна секреція, а також важливими є процеси регулювання апоптозу. На сьогодні еутопічний ендометрій вважається основою походження більшості ендометріодних уражень, важливим етапом є дослідження відмінностей експресії генів та епігенетичних модифікацій в еутопічному та ектопічному ендометрії. Найбільш перспективним напрямом на сучасному етапі є вивчення ролі епігенетичних факторів у розвитку та прогресуванні ендометріозу. Епігенетика – напрям генетики, що досліджує принципи спадкування і процеси зміни експресії генів або фенотипу клітини, викликані механізмами, що не порушують послідовності ДНК.

Основні епігенетичні процеси:

- * Метилування ДНК;
- * Модифікація гістонів (метилування, фосфорилування та інші);
- * Ремоделювання хроматину;
- * Пріонні механізми;
- * Системи структурної спадковості;
- * МікроРНК;
- * Long non-coding RNAs (скорочено LncRNAs) - довгі некодуючі РНК.

Відкриті і порівняно недавно вивчені некодуючі мікроРНК є регуляторами генної експресії і належать до важливих механізмів епігенетичної дії. МікроРНК – це клас малих некодуючих білок РНК, які здійснюють посттрансляційну регуляцію в якості негативних факторів експресії генів. На цей час відомо більше 30 000 некодуючих РНК та передбачається, що вони впливають на певні ділянки хроматину, направляють ДНК метилтрансферазу, таким чином вибірково інактивують певні ділянки геному і регулюють вибіркоче метилування ДНК [28].

В огляді Borghese та співавторів подано перелік усіх досліджень, які ставили за мету визначення експресії специфічних для генітального ендометріозу мікроРНК, при цьому подано перелік як циркулюючих, так і визначених у вогнищах ендометріозу та еутопічному ендометрії.

Також подано механізми зв'язку в патогенезі захворювання, активація механізмів запалення через експресію генів COX-2 та PGE2 (miR-20a), синтез естрогенів через індукцію фактора SF-1 (під впливом мікроРНК miR-23a, miR-23b), вплив на проліферацію, ангиогенез та апоптоз – miR-145, miR-183, miR-196b, miR-199a-5p [34].

Ранні дослідження в цій галузі виявили різницю мікроРНК в ендометрії пацієток з ендометріозом та контрольними групами, головним чином - порушення регуляції miR-34C-5p, miR-9 і miR-34b, let-7d та деяких інших. Let-7d виявився першим відкритим мікроРНК, він сприяє диференціюванню клітин зі зменшеною експресією, має чутливість до ендометріозу 83,3% та специфічність 100%, згідно з деякими дослідженнями. При дослідженні miR-9 було виявлено, що він фізіологічно пригнічує ген антиапоптозу BCL2. При ендометріозі miR-9 знижується, потенційно призводячи до мітогенних ефектів у ділянках ураження ендометріозом [27]. У деяких публікаціях miR-125-5P вважається найбільш ефективним діагностичним маркером при ендометріозі. Він показав високу чутливість і специфічність при дослідженні окремих мікроРНК. Також є публікації про дослідження одночасно двох мікроРНК: miR-451a та miR-3613-5p, які показали високу специфічність при використанні в діагностиці ендометріозу [40]. Цікавою є публікація Wang та співавторів про дослідження, яке мало на меті визначити можливість використання мікроРНК та цитокінів як біомаркерів для ранньої діагностики ендометріозу. Використовували дослідження в жінок на сироватковий miR-17, IL-4, та IL-6. 140 пацієток віком 22-45 років було включено в дослідження, з них 80 – група з ендометріозом та 60 жінок – контрольна група. Зразки крові було взято перед лапароскопією та проаналізовано з використанням real-time quantitative PCR analysis (полімеразно-ланцюгової реакції в режимі реального часу). У пацієток з ендометріозом рівні IL-4 та IL-6 були значно підвищені. Вчені зробили висновки про можливість використання miR-17, IL-4 та IL-6 як неінвазивних діагностичних тестів для виявлення ендометріозу, враховуючи їх значення в патогенезі захворювання [41].

Цікаві дослідження Grechukhina та співавторів відзначили новий поліморфізм у LCS6 Let-7 мікроРНК, який зв'язує ділянку KRAS 30-UTR. У жінок з цим поліморфізмом KRAS є підвищена проліферація клітин строми ендометрія, процеси інвазії, атипичного росту ендометрія та як наслідок – високий ризик розвитку ендометріозу [1].

Wang та співавтори у своєму дослідженні 2016 року визначили довгі некодуючі ланки РНК (Long non-coding RNAs, далі LncRNAs) як перспективні біомаркери для неінвазивної діагностики гінекологічних захворювань, у тому числі й ендометріозу. LncRNAs – це клас молекул довжиною більше ніж 200 нуклеотидів, що відіграють важливу роль у багатьох біологічних процесах [19]. Так, у дослідженні Sanaz Ghazal, Brett McKinnon та співавторів відзначається важлива роль довгої некодуваної РНК H19 (LncRNA H19), що знижує біодоступність мікроРНК let-7, діючи як молекулярна губка. Вчені повідомляють, що експресія H19 істотно знижується в еутопічному ендометрії жінок з ендометріозом порівняно з групою контролю. У механізмі відмічають, що при зниженні експресії H19 збільшується активність let-7, що, у свою чергу, визначає шляхи регулювання H19 / Let-7 / IGF1R і може сприяти порушенню процесів в ендометрії та бути одним з механізмів розвитку безпліддя в жінок з ендометріозом [20].

ПІДСУМОК

Дослідження механізмів розвитку зовнішнього генітального ендометріозу, згідно з даними світової літератури, досягли значного успіху, що дозволяє зробити висновки про перспективність вивчення можливих неінвазивних біомаркерів захворювання, таких як мікроРНК(miR) та довгі некодуючі РНК (Long non-coding RNA), які відіграють важливу роль в епігенетиці цієї хвороби. Залишаються відкритими питання: що зумовлює дисрегуляцію цих біомаркерів у пацієток з ендометріозом, які є відмінності залежно від активності захворювання та його поширеності, можливість використання для прогнозування ефективності терапії ендометріозу, насамперед для оцінки медикаментозного лікування та виявлення пацієток з поганою відповіддю на лікування. Одними з можливих та перспективних для вивчення є пов'язані між собою представники класу мікроРНК let-7 та довгі некодуючі ланцюги H19, циркулювання яких можливо визначати в плазмі крові пацієток, як неінвазивні біомаркери захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis / O. Grechukhina et al. *EMBO Mol. Med.* 2012. Vol. 4. P. 206-217. DOI: <https://doi.org/10.1002/emmm.201100200>
2. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility / J. Prescott et al. *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. P. 1475-1482. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew085>
3. Al-Sabbagh M., Lam E. W., Brosens J. J. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol. 358. P. 208-215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.035>
4. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis / L. V. Farland et al. *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. P. 1732-1742. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex207>
5. Ballard K., Lowton K., Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 86. P. 1296-1301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.04.054>
6. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort / D. K. Shah et al. *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 1783-1792. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det120>
7. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women / D. Mozaffarian et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 79. P. 606-612. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.606>
8. Du Y., Liu X., Guo S. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. P. 794-810. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex014>
9. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis / M. M. Smarr et al. *Fert. Ster.* 2016. Vol. 106. P. 959-966. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>
10. Endometrial stromal decidualization responds reversibly to hormone stimulation and withdrawal / J. Yu et al. *Endocrinology.* 2016. Vol. 157. P. 2432-2446. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1942>
11. Endometriosis / M. Hickey et al. *BMJ.* 2014. Vol. 348. P. g1752. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1752>
12. Endometriosis in a patient with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome / J. K. Troncon et al. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014. 376231.
13. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. Vol. 10. P. 261-275. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
14. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study / S. Mechsner et al. *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. P. 2202-2209. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/den259>
15. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis / S. J. Han et al. *Cell.* 2015. Vol. 163. P. 960-974. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
16. Evidence for cycle-dependent expression of follicle-stimulating hormone receptor in human endometrium / A. La Marca et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2005. Vol. 21. P. 303-306. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590500402756>

17. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in normal and abnormal endometrium / B. J. Plante et al. *Reprod. Sci.* 2012. Vol. 19. P. 684-693. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719111431000>
18. Gargett C. E., Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 2010. Vol. 16. P. 818-834. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq061>
19. Genome-wide Long Non-coding RNA Analysis Identified Circulating LncRNAs as Novel Non-invasive Diagnostic Biomarkers for Gynecological Disease / Wen-Tao Wang et al. *Scientific Reports.* Vol. 6. P. 23343. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep23343>
20. H19 lncRNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of women with endometriosis / S. Ghazal et al. *EMBO Mol. Med.* 2015. Vol. 7, N 8. P. 996-1003. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201505245>
21. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis. A systematic review and meta-analysis of case-control studies / K. E. Nnoaham et al. *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 702-712. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.035>
22. Jeffrey J. J., Chang H. Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat. Rev. Genet.* 2015. Vol. 17. P. 47-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>
23. Lessey B., Lebovic D., Taylor R. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Semin. Reprod. Med.* 2013. Vol. 31. P. 109-124.
24. Management of women with endometriosis. Guideline ESHRE / G. A. Dunselman et al. *Human Reproduction.* 2014. Vol. 29. Is 3, N 1. P. 400-412. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
25. Matsuzaki S., Darcha C. Epithelial to mesenchymal transition-like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 712-721. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/der442>
26. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism / Y. Sapkota et al. *Nat. Commun.* 2017. Vol. 8. P. 15539. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>
27. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis / R. O. Burney et al. *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15. P. 625-631. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gap068>
28. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis / Ohlsson E. M. Teague et al. *Mol. Endocrinol.* 2009. Vol. 23, N 2. P. 265-275. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2008-0387>
29. Missmer S. A. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. P. 784-796. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh275>
30. Nice guideline. Endometriosis: diagnosis and management. 2018. URL: www.nice.org.uk/guidance/NG73/IFP.
31. Parazzini F. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 1755-1759. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh395>
32. Peterson C. M. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208. P. 451. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.040>
33. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. C. E. Gargett et al. *Mol. Hum. Reprod.* 2014. Vol. 20. P. 591-598. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gau025>
34. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis / B. Borghese et al. *Clin. Genet.* 2017. Vol. 91, N 2. P. 254-264. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.12897>
35. Reis F. M., Petraglia F., Taylor R. N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. P. 406-418. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt010>
36. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women / S. A. Missmer et al. *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 965-974. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000142714.54857.f8>
37. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis / J. Halme et al. *Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 64. P. 151-154.
38. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis/ASRM. *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 67. P. 817-821. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x)
39. Rosser M. D., Parvez I. H., Dyan N. A. The emerging role of epigenetics and miRNAs in endometriosis. *Expert Review of J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 6, N 4. P. 431-450. DOI: <https://doi.org/10.1586/eog.11.32>
40. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array based analysis / E. Cosar et al. *Fertil Steril.* 2016. Vol. 106, N 2. P. 402-409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.013>
41. Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis / F. Wang, et al. *PubMed: Medicine (Baltimore).* 2018 Jun. (Vol. 97, N 24). P. e10853. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010853>
42. SOGC. Clinical practice guideline: diagnosis and management of endometriosis. JOGC. 2010. Vol. 224. P. 9-23.
43. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile / A. M. Sanchez et al. *Reprod. Sci.* 2015. Vol 22. P. 391-401. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719114529374>
44. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis / C. Pellegrini et al. *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1200-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.056>
45. The genetic regulation of transcription in human endometrial tissue / J. N. Fung et al. *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. P. 893-904. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex006>
46. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy /

C. A. Witz et al. *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. P. 770-778. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04834-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04834-3)

47. Time to redefine endometriosis including its profibrotic nature / P. Viganò et al. *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33. P. 347-352. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex354>

48. Women's reproductive history before the diagnosis of incident endometriosis / G. M. Buck Louis et al. *J. Womens Health.* 2016. Vol. 25. P. 1021-1029. DOI: <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5712>

REFERENCES

1. Grechukhina O, Petracco R, Popkhadze S, et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol. Med.* 2012;4:206-17.

doi: <https://doi.org/10.1002/emmm.201100200>

2. Prescott J, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum. Reprod.* 2016;31:1475-82.

doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew085>

3. Al-Sabbagh M, Lam EW-F, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;358:208-15.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.035>

4. Farland LV, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum. Reprod.* 2017;32:1732-42.

doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex207>

5. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86:1296-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.04.054>

6. 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;28:1783-92. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det120>

7. Mozaffarian D et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:606-12.

doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.606>

8. Du Y, Liu X, Guo S-W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum. Reprod.* 2017;32:794-810. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex014>

9. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016;106:959-66.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>

10. Yu J, et al Endometrial stromal decidualization responds reversibly to hormone stimulation and withdrawal. *Endocrinology.* 2016;157:2432-2446. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1942>

11. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014;348:1752.

doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1752>

12. Troncon JK, et al. Endometriosis in a patient with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014;3:76231.

13. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;10:261-75.

doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>

14. Mechsner S, et al. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Hum. Reprod.* 2008;23:2202-9.

doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/den259>

15. Han SJ, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell.* 2015;163:960-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>

16. La Marca A, Carducci Arsenio A, Stabile G, Rivasi F, Volpe A. Evidence for cycle-dependent expression of follicle-stimulating hormone receptor in human endometrium. *Gynecol. Endocrinol.* 2005;21:303-6. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590500402756>

17. Plante BJ, et al. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in normal and abnormal endometrium. *Reprod. Sci.* 2012;19:684-93. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719111431000>

18. Gargett CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 2010;16:818-34. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq061>

19. Wen-Tao Wang, Yu-Meng Sun et al. Genome-wide Long Non-coding RNA Analysis Identified Circulating LncRNAs as Novel Non-invasive Diagnostic Biomarkers for Gynecological Disease. *Scientific Reports.* 2016;6:23343.

doi: <https://doi.org/10.1038/srep23343>

20. Sanaz Ghazal, Brett McKinnon, Jichun Zhou, et al. H19 lncRNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of women with endometriosis. *EMBO Molecular Medicine.* 2015;7(8):996-1003. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201505245>

21. 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;98:702-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.035>

22. Jeffrey JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat. Rev. Genet.* 2015;17(1):47-62. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>

23. Lessey B, Lebovic D, Taylor R. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Semin. Reprod. Med.* 2013;31:109-24.

24. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, et al. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Human Reproduction. 2014;29(3):400-12.

doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>

25. Matsuzaki S, Darcha C. Epithelial to mesenchymal transition-like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis. *Hum. Reprod.* 2012;27:712-21. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/der442>
26. Sapkota Y, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat. Commun.* 2017;8:15539. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms15539>
27. Burney RO, et al. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2009;15:625-31. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gap068>
28. Ohlsson Teague EM, et al. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. *Mol. Endocrinol.* 2009;23(2):265-75. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2008-0387>
29. Missmer SA, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 2004;104:965-74. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh275>
30. Nice guideline. Endometriosis. [Internet] 2018. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG73/IFP
31. Parazzini F. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2004;9:1755-9. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh395>
32. Peterson CM, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;208:451.e1-e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.040>
33. Gargett CE, et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2014;20:591-8. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gau025>
34. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D et al. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clinical Genetics.* 2017;91(2):254-64. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12897>
35. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum. Reprod. Update.* 2013;19:406-18. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt010>
36. Missmer SA. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.* 2004;160:784-96. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwz011>
37. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 1994;64:151-4.
38. ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997;67:817-21. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x)
39. Rosser MD, Parvez IH, Dyan NA. The emerging role of epigenetics and miRNAs in endometriosis. *Expert Review of Obstetrics and Gynecology.* 2011;6(4):431-50. doi: <https://doi.org/10.1586/eog.11.32>
40. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B et al. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array based analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(2):402-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.013>
41. Wang F, Wang H, Jin D, Zhang Y. Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *PubMed: Medicine (Baltimore).* 2018 Jun;97(24):e10853. doi: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010853>
42. SOGC Clinical practice guideline: diagnosis and management of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2010;224:9-23.
43. Sanchez AM et al. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile. *Reprod. Sci.* 2015;22:391-401. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719114529374>
44. Pellegrini C et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012;98:1200-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.056>
45. Fung JN. et al. The genetic regulation of transcription in human endometrial tissue. *Hum. Reprod.* 2017;32:893-904. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex006>
46. Witz CA, Cho S, Centonze VE, Montoya-Rodriguez IA, Schenken RS. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy. *Fertil. Steril.* 2003;79(Suppl. 1):770-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04834-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04834-3)
47. Vigano P, et al. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Hum. Reprod.* 2018;33:347-52. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex354>
48. Buck Louis GM, et al. Women's reproductive history before the diagnosis of incident endometriosis. *J. Womens Health* 2016;25:1021-9. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5712>

Стаття надійшла до редакції
19.12.2018

