

DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.169
УДК 618.145-007.415-07-08-039.76

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНУ У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

І.В. Каліновська, Т.В. Скапчук

*Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології,
м. Чернівці, Україна,**ORCID ID: 0000-0003-4787-527X, e-mail: kalinovskairyna31@gmail.com,**ORCID ID: 0009-0007-5800-4396, e-mail: taras.skap4yk@gmail.com*

Резюме. Ендометріоз – розповсюджене захворювання жінок репродуктивного віку, характеризується безпліддям та тазовим болем, при якому стромальна та залозиста тканина ендометрія розростається за межами порожнини матки. Враховуючи недостатньо вивчені патогенетичні механізми передачі сигналів рецепторів прогестерону в патофізіології ендометріозу та наявність значної кількості пацієнток з хронічним тазовим болем та безпліддям, питання актуалізації поглядів на патогенетичні механізми відкриє нові шляхи для цілеспрямованої оптимізації комплексного лікування пацієнток з поверхневим паріетальним ендометріозом.

Мета дослідження – провести аналіз літератури з метою вивчення сучасних поглядів щодо патогенетичних механізмів передачі сигналів прогестерону в патофізіології ендометріозу.

Висновки. Ендометріоз – це серйозне захворювання, яке характеризується безпліддям та хронічним тазовим болем, при якому стромальна і залозиста тканина ендометрія розростається в ектопічних місцях. Зміна чутливості до прогестерону є фактором, який сприяє розвитку ендометріозу. На жаль, патофізіологічні механізми передачі сигналів рецепторів прогестерону в патофізіології ендометріозу вивчені недостатньо. Вважається, що неможливість еутопічного ендометрію відповідним чином реагувати на прогестерон сприяє розвитку безпліддя, в той час як зміна чутливості тканини ендометріюїдних гетеротопій може сприяти прогресуванню ектопічної тканини.

Дискусійним питанням в літературі залишається зміна експресії рецепторів прогестерону, враховуючи PGR-A/B, mPR та PGRMC, так як механізми, які призводять до зазначених змін, залишаються недостатньо вивченими.

Ключові слова: прогестерон, ендометріоз, безпліддя, резистентність до прогестерону, тазовий біль.

Вступ. Ендометріоз – розповсюджене захворювання жінок репродуктивного віку, характеризується безпліддям та тазовим болем, при якому стромальна та залозиста тканина ендометрія розростається за межами порожнини матки [1].

У світі налічується близько 300 млн жінок із діагнозом «ендометріоз», а у структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз займає лідируючі позиції, так як відсоток жінок з ендометріозом, які страждають від безпліддя, становить 25-60%, а наявність ендометріюїдних ектопій впливає на оваріальний резерв та репродуктивну функцію в цілому [2-3]. Проте, аналізуючи дані літератури, можна зробити висновок, що достовірної інформації щодо поширеності ендометріозу серед популяції немає.

На сьогодні відомо, що ендометріюїдні проростання гетерогенні та відрізняються за своєю локалізацією, формою, розміром та зовнішнім виглядом [4]. Виділяють такі форми ендометріозу: паріетальний ендометріоз, ендометріоз яєчників та глибокий інфільтративний ендометріоз [5]. Серед найбільш типових клінічних симптомів ендометріозу можна виділити: диспареунію, дисменорею, хронічні тазові болі, рясні менструальні виділення, безпліддя, що значно відображається на соціальному житті хворих на ендометріоз [6].

У здоровому ендометрію передача сигналів прогестерону й естрогену координується в чітко регулюючій взаємодії [7]. При ендометріозі тканина ендометрію розростається за межами порожнини матки та найбільш імовірно порушується передача сигналів прогестерону і естрогену, що призводить до резистентності відносно прогестерону та домінування естрогену [8]. Гормональний дисбаланс, який виникає внаслідок порушення передачі сигналів прогестерону та естрогену, призводить до посилення запалення, що таким чином може посилювати тазовий біль [9]. Розуміння того, як описані вище механізми сприяють тазовому болю, безпліддю, пов'язаних з ендометріозом, відкриє нові шляхи до цілеспрямованої терапії.

Прогестерон – стероїдний гормон, який виконує в організмі функції з регуляції роботи репродуктивних та нерепродуктивних тканин. Дія прогестерону здійснюється через різні види рецепторів: внутрішньоклітинні та мембранні. Ефект дії прогестерону в різних тканинах та органах залежить від кількості рецепторів та їх корегуляторів. Серед основних функцій прогестерону можна виділити: участь в овуляції та імплантації плідного яйця, гальмування скоротливої функції матки, ріст і розвиток молочних залоз, участь у морфогенезі плода [10,11,12].

Враховуючи недостатньо вивчені патогенетичні механізми передачі сигналів рецепторів прогестерону

в патофізіології ендометріозу та наявність значної кількості пацієнток з хронічним тазовим болем і безпліддям, питання актуалізації поглядів на патогенетичні механізми відкриє нові шляхи для цілеспрямованої оптимізації комплексного лікування пацієнток з поврхневим парієтальним ендометріозом.

Результати дослідження та їх обговорення. Ендометріоз варто сприймати як гетерогенне, доброякісне, естрогензалежне та прогестеронрезистентне захворювання, яке класично проявляється наявністю ектопічної, схожої до ендометрію тканини, що розташовується за межами порожнини матки [13]. На користь виникнення резистентності ектопічної тканини при ендометріозі до прогестерону свідчать дані щодо неефективності використання прогестинів у всіх пацієнток з діагнованим ендометріозом, що пояснюється дефіцитом прогестеронових рецепторів (PGR) в ектопічній тканині пацієнток з ендометріозом. Прогестеронова резистентність відіграє вагомий роль у розвитку та прогресуванні ендометріозу [14]. Важливу роль у виникненні прогестеронової резистентності та зміні експресії генів прогестерону у патогенезі ендометріозу відіграють запальний компонент, який розвивається під час ендометріозу, а також порушення, які виникають під час епітеліально-мезенхімального переходу [15,16].

Важко уявити нормальне функціонування репродуктивних органів, підтримання нормального гомеостазу ендометрію, а також настання вагітності, без чіткої регуляції між передачею сигналів від прогестерону до його рецепторів [17]. Відомо, що рецептори прогестерону (PRG) складаються з двох основних ізоформ: ізоформа рецептора прогестерону А (PR-A) та ізоформа рецептора прогестерону В (PR-B). Нормальна експресія ізоформи прогестерону А (PR-A) важлива для підтримання фізіологічного функціонування матки та вкрай важлива для можливості виконувати репродуктивну функцію. Надмірна експресія ізоформи прогестерону А (PR-A) може провокувати гіперпроліферативні стани ендометрія та безпліддя. Вважається, що саме ізоформа прогестерону А (PR-A) може бути одним з основних медіаторів, через яку реалізується дія прогестерону на ендометрій. Ізоформа рецептора прогестерону В (PR-B), в основному, відповідає за морфогенез під час вагітності та розвитку молочних залоз [18].

PR-A експресується основним чином у стромальних клітинах ендометрія, в той час як PR-B більшою мірою експресується в епітеліальних клітинах ендометрія. Досить важливим для нормальної чутливості тканини ендометрія до прогестерону є вірне функціонування співвідношення PR-A/PR-B. Підвищена експресія PR-B сприяє підвищенню чутливості до прогестерону і, навпаки, надмірна експресія PR-A сприяє підвищенню резистентності [19]. PR-A/PR-B реалізують свою дію через геномні механізми передачі сигналів від рецептора до відповідної ізоформи прогестерону [20]. Поряд з цим існують негеномні механізми регуляції дії прогестерону, до яких можна віднести мембранні рецептори прогестерону (mPR) та мембранні компоненти рецепторів прогестерону (PGRMC). Вважається, що активація mPR та PGRMC необхідна для досягнення повноцінного ефекту прогестерону, та залишається невідомою роль цих

рецепторів у патогенезі генітального ендометріозу [21]. Аналізуючи літературу та результати рандомізованих досліджень, можна зробити припущення, що порушення експресії генів прогестерону відбувається більшою мірою під час ранньої секреторної фази менструального циклу, що, у свою чергу, провокує порушення переходу до проліферативної та секреторної фази менструального циклу. Дані порушення можуть мати вагомий вплив на патогенез ендометріозу та фертильну функцію. Дослідження змін у механізмах експресії ізоформ прогестерону А та В (PR-A/PR-B), роль негеномних механізмів передачі сигналів прогестерону відкриє нові погляди для розуміння виникнення резистентності до прогестерону в патофізіології генітального ендометріозу та їх роль у виникненні безпліддя.

Геномні механізми передачі сигналів рецепторів прогестерону в патофізіології ендометріозу.

Експресія PR-A/PR-B змінюється залежно від дня менструального циклу, а саме: прогресивне збільшення ізоформ прогестерону відбувається у проліферативній фазі менструального циклу та досягає свого піку безпосередньо перед овуляцією і знижується після неї. Вважається, що естрадіол має властивість стимулювати рівень прогестерону [22]. Оцінка експресії ізоформ прогестерону в тканині еутопічного та ектопічного ендометрія показала досить суперечливі результати. Клінічно значущими для розуміння патогенезу ендометріозу варто вважати дослідження, у яких проводилась диференціація ізоформ прогестерону.

PR-A/PR-B виявляються в еутопічному ендометрії, ендометріїдних проростаннях ектопічного ендометрія при перитонеальному ендометріозі та ендометріозі яєчників і не виявляються в неуразі ендометріозом тканині парієтальної очеревини у пацієнток з ендометріозом та без нього [23]. При перитонеальному ендометріозі PR-A є домінуючою ізоформою, яка виявляється в ендометріїдних розростаннях. Оцінка ізоформ прогестерону при ендометріозі яєчників дозволила виявити ізоформи прогестерону А та В, проте рівні PR-A при ендометріозі яєчників значно підвищені порівняно з парієтальним ендометріозом [24]. Під час дослідження еутопічного ендометрія було виявлено, що рівні PR-A значно підвищуються при наявності ендометріозу та не залежать від дня менструального циклу [25]. Варто враховувати той факт, що ізоформа прогестерону А має інгібуючий ефект щодо прогестерону, на відміну від ізоформи прогестерону В, яка вважається стимулюючою. Ці дані свідчать про те, що зміна співвідношення PR-A/PR-B можуть змінювати чутливість тканин та провокувати резистентність до прогестерону. Також відсутність регресу ендометріозу у відповідь на лікування прогестинами у великої кількості пацієнток свідчить про наявність резистентності до прогестерону та може безпосередньо залежати від наявності ізоформ прогестерону, зміни їхнього співвідношення в ендометріїдних проростаннях [26]. Враховуючи те, що ізоформа прогестерону А, головним чином, експресується у стромальних клітинах ендометрія, то варто враховувати той факт, що ендометріальні стромальні клітини мають клональний ефект та за своїми властивостям нагадують мезанхімальні стовбурові клітини. Згідно з імплантаційною теорією ендометріозу при розповсюдженні

ендометріальних стромальних клітин за межі порожнини матки, ендометріюїдні вогнища мають здатність до проліферації, диференціювання, проростання в оточуючі тканини та експресії ізоформи прогестерону А, відіграючи вагомую роль у патогенезі та розвитку ендометріозу [27].

Негеномні механізми передачі сигналів рецепторів прогестерону в патофізіології ендометріозу.

Більшість досліджень механізмів передачі сигналів рецепторів прогестерону зосереджені на дослідженнях «класичних» геномних шляхів передачі сигналів прогестерону, поряд з цим негеномні механізми передачі сигналів чинять свою дію через клітинні мембрани. Це підтверджується чутливістю тканин до прогестерону, у яких не експресуються класичні PRG [28].

Отже, останні експериментальні дослідження показали, що існують два мембранні типи білків, які не пов'язані з прогестероном, але опосередковано мають ефект прогестерону: мембранні рецептори прогестерону (mPR) і компоненти мембрани рецептора прогестерону (PGRMC) [29].

У фізіології ендометрія серед мембранних рецепторів прогестерону (mPR) важливу роль відіграють: mPR α , mPR β і mPR γ , які відносяться до класу II сімейства рецепторів прогестерону PAQR [30].

Відомо, що експресія mPR α має тенденцію до збільшення у ранній та пізній секреторній фазі менструального циклу, порівняно з ранньою та пізньою проліферативною фазою, що можна співставити з підвищенням рівня прогестерону. Водночас відомо, що експресія mPR β і mPR γ нижча, ніж експресія mPR α у відповідній фазі менструального циклу. Можна припустити, що mPR α може опосередковувати дію прогестерону в тих тканинах, де присутній низький рівень PGR [31].

mPR α та mPR β більшою мірою локалізуються на клітинній мембрані, в той час як mPR γ виявляються в цитоплазмі або ядрах нормальної тканини ендометрія. Оцінка експресії mPR α та mPR γ при ендометріозі показала зниження рівнів як у тканині еутопічного ендометрія, так і у тканині ектопічного ураження. Зниження експресії mPR β спостерігається в тканині еутопічного ендометрія без зниження рівнів експресії в тканинах ектопічного ендометрія [32].

Таким чином, зниження рівнів експресії mPR можуть сприяти розвитку резистентності до прогестерону при наявному ендометріозі.

Під час оцінки мембранних компонентів рецептора прогестерону PGRMC визначалась роль PGRMC1 та PGRMC2 при діагностованому ендометріозі. Збільшення рівня експресії PGRMC1 спостерігається під час проліферативної фази менструального циклу із подальшим значним зниженням під час пізньої секреторної фази менструального циклу, а також має чітку залежність щодо відповідних рівнів PGR. Зниження рівня експресії PGRMC2 спостерігається під час проліферативної фази менструального циклу з подальшим збільшенням рівня експресії під час секреторної фази. При ендометріозі рівні експресії PGRMC1 залишаються без змін, проте спостерігається значне зниження рівнів експресії PGRMC2 [33].

У цілому, зазначені результати свідчать про те, що мембранний компонент рецептора прогестерону PGRMC2 може забезпечувати шлях дії, який потенційно може опосередковувати негеномні ефекти прогестерону. Окрім того, зниження рівня PGRMC2 може бути пов'язане з нечутливістю тканин до прогестерону при діагностованому ендометріозі.

Висновок. Ендометріоз - це серйозне захворювання, яке характеризується безпліддям та хронічним тазовим болем, при якому стромальна і залозиста тканина ендометрія розростається в ектопічних місцях. Зміна чутливості до прогестерону є фактором, який сприяє розвитку ендометріозу. На жаль, патофізіологічні механізми передачі сигналів рецепторів прогестерону в патофізіології ендометріозу вивчені недостатньо. Вважається, що неможливість еутопічного ендометрію відповідним чином реагувати на прогестерон сприяє розвитку безпліддя, в той час як зміна чутливості тканини ендометріюїдних гетеротопій може сприяти прогресуванню ектопічної тканини.

Дискусійним питанням у літературі залишається зміна експресії рецепторів прогестерону, враховуючи PGR-A/B, mPR та PGRMC, так як механізми, які призводять до цих змін, залишаються недостатньо вивченими.

References:

1. Zaporozhan VM, Tatarchuk TF, Kaminskyi VV. Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsiientok iz endometriozom. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2015;4:7-12. doi: 10.18370/2309-4117.2015.24.7-12.
2. Andriiets AV, Yuzko OM. Kilkist antralnykh folikuliv yak marker ovarialnoho rezervu v patsiientiv iz bezpliddiam pry endometriozii yaiechnykh. Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna. 2018;8(4):43-6. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.8
3. Boichuk AV, Kurylo OIu, Khlibovska OI. Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy. 2018;1:40-6. doi: 10.35278/2664-0767.1(41).2018.171500.
4. Boichuk AV. Endometrio: suchasni haidlainy ta praktychni dosvid likuvannia. Zdorovia Ukrainy. Akusherstvo. Hinekologhiia. Reproduktohiia. 2020;5:13-4.
5. Kaminskyi VV, Tatarchuk TF, Hladchuk IZ, Miuller M. Rezoliutsiia ekspertnoi rady: Suchasni pidkhody do khirurhichnoho ta postkhirurhichnoho medykamentoznoho vedennia patsiientok iz endometriozom. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2017;2:8-14. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.8-14
6. Benedykt VV, Heriak SM, Husak OM, Petrenko NV, Korda IV. Endometrio: yak khirurhichna problema: diahnostychno-likuvalna taktyka, nevyrisheni pytannia. Shpytalna khirurhiia. Zhurnal imeni L.Ia. Kovalchuka, 2020;4:79-83. doi: 10.11603/2414-4533.2020.4.11787.
7. Hopchuk OM. Dyferentsiiivanyi pidkhid do zastosuvannia prohesteronu v akushersko-hinekologichnii praktytsi. Zdorovia zhinky. 2016;2:36-41.

8. Barbe AM, Berbets AM, Barbe KM, Yuzko OM. Suchasni pohliady na patohenez ekstrasenitalnoho endometrioza (Ohliad literatury). Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. 2019;3:13-20. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10494
9. Zakharenko NF, Reheda SI, Manoliak IP, Solskyi VS. Protiretsydyvna terapiia endometrioza: mozhlyvosti variatsii. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2021;1:38-42. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.38-42.
10. Hnatko OP, Kryvopustov OS. Efektyvnist prohesteronovoi terapii u zhinok iz zahrozlyvym abortom zalezno vid polimorfizmu hena retseptora prohesteronu. Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2017;21(1):44-8. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.9
11. Khmil SV, Pidhaina Ila, Kulyk II, Koblosh ND. Endometrioza: dosiahnennia ta pytannia v svitovykh doslidzhenniakh. Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy. 2019;4:84-93. doi: 10.11603/1681-2786.2019.4.10953
12. Sytnikova VO, Honcharenko Hlu. Rol estrohenovykh i prohesteronovykh retseptoriv u patohenezi adenomiozu u poiednanni z hiperplaziieiu endometriu v postmenopauzi. Art of Medicine. 2018;3:123-6
13. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. NatRevDisPrimers. 2018 Jul 19;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5. PMID: 30026507.
14. Donnez J, Dolmans M-M. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(5):1085. <https://doi.org/10.3390/jcm10051085>
15. Chae U, Min JY, Kim SH, Ihm HJ, Oh YS, Park SY, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Decreased Progesterone Receptor B/A Ratio in Endometrial Cells by Tumor Necrosis Factor-Alpha and Peritoneal Fluid from Patients with Endometriosis. Yonsei Med J. 2016 Nov;57(6):1468-74. doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1468. PMID: 27593876; PMCID: PMC5011280.
16. Ma L, Andrieu T, McKinnon B, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to the downregulation of progesterone receptor expression in endometriosis lesions. J Steroid Biochem Mol Biol. 2021;212:105943. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105943
17. San-PinWu, Francesco J DeMayo. Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. CurrTopDevBiol. 2017;125:171-190. doi: 10.1016/bs.ctdb.2017.03.001. Epub 2017 Apr 26.
18. Wetendorf M, Wu SP, Wang X, et al. Decreased epithelial progesterone receptor A at the window of receptivity is required for preparation of the endometrium for embryo attachment. Biol Reprod. 2017;96(2):313-326. doi:10.1095/biolreprod.116.144410
19. Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, Yi L, Liu JH, Falcone T, Hurd WW, Mesiano S. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants. ReprodSci. 2015 Sep;22(9):1153-61. doi: 10.1177/1933719115585145. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26037298; PMCID: PMC5933169.
20. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property?. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(8):535-548. doi:10.1016/j.tem.2018.05.006
21. Vázquez-Martínez ER, Bello-Alvarez C, Hermenegildo-Molina AL, et al. Expression of Membrane Progesterone Receptors in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis. Biomed Res Int. 2020; 2020:2196024. Published 2020 Jul 13. doi:10.1155/2020/2196024
22. Wölfler MM, Küppers M, Rath W, Buck VU, Meinhold-Heerlein I, Classen-Linke I. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. Ann Anat. 2016;206:1-6. doi:10.1016/j.aanat.2016.03.004
23. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property?. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(8):535-548. doi:10.1016/j.tem.2018.05.006
24. Mousazadeh S, Ghaheri A, Shahhoseini M, Aflatoonian R, Afsharian P. The Effect of Imbalanced Progesterone Receptor-A/B Ratio on Gelatinase Expressions in Endometriosis. Int J FertilSteril. 2019 Jul;13(2):127-134. doi: 10.22074/ijfs.2019.5604. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31037923; PMCID: PMC6500082.
25. Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, et al. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants. Reprod Sci. 2015;22(9):1153-1161. doi:10.1177/1933719115585145
26. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?. Int J Mol Sci. 2019;20(15):3822. Published 2019 Aug 5. doi:10.3390/ijms20153822
27. Szukiewicz D. Aberrant epigenetic regulation of estrogen and progesterone signaling at the level of endometrial/endometriotic tissue in the pathomechanism of endometriosis. Vitam Horm. 2023;122:193-235. doi:10.1016/bs.vh.2022.11.005
28. Nothnick WB. MicroRNAs and Progesterone Receptor Signaling in Endometriosis Pathophysiology. Cells. 2022;11(7):1096. Published 2022 Mar 24. doi:10.3390/cells11071096
29. Vázquez-Martínez ER, Bello-Alvarez C, Hermenegildo-Molina AL, et al. Expression of Membrane Progesterone Receptors in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis. Biomed Res Int. 2020; 2020:2196024. Published 2020 Jul 13. doi:10.1155/2020/2196024
30. Valadez-Cosmes P, Vázquez-Martínez ER, Cerbón M, Camacho-Arroyo I. Membrane progesterone receptors in reproduction and cancer. Mol Cell Endocrinol. 2016;434:166-175. doi:10.1016/j.mce.2016.06.027
31. Sinreih M, Knific T, Thomas P, Frković Grazio S, Rižner TL. Membrane progesterone receptors β and γ

- have potential as prognostic biomarkers of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;178:303-311. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.01.011
32. Vázquez-Martínez ER, Bello-Alvarez C, Herme-negildo-Molina AL, et al. Expression of Membrane Progesterone Receptors in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2020; 2020:2196024. Published 2020 Jul 13. doi:10.1155/2020/2196024.
33. Peluso JJ, Pru JK. Progesterone Receptor Membrane Component (PGRMC)1 and PGRMC2 and Their Roles in Ovarian and Endometrial Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 26;13(23):5953. doi: 10.3390/cancers13235953. PMID: 34885064; PMCID: PMC8656518.

UDC 618.145-007.415-07-08-039.76

MODERN VIEWS ON THE ROLE OF PROGESTERONE IN THE PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

I.V. Kalinovska, T.V. Skapchuk

*Bukovyna State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Chernivtsi, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0003-4787-527X,
e-mail: kalinovskairyna31@gmail.com;
ORCID ID: 0009-0007-5800-4396,
e-mail: taras.skap4yk@gmail.com*

Abstract. Endometriosis is a widespread disease of women of reproductive age, characterized by infertility and pelvic pain, in which the stromal and glandular tissue of the endometrium grows outside the uterine cavity. In a healthy endometrium, progesterone and estrogen signaling is coordinated in a clearly regulated interaction. In endometriosis, when endometrial tissue grows outside the uterus, progesterone and estrogen signaling is disrupted, leading to progesterone resistance and estrogen dominance. Hormonal imbalance caused by endometriosis leads to increased inflammation and can also increase pelvic pain. Understanding how these mechanisms contribute to endometriosis-related pelvic pain and infertility will open new avenues for targeted therapy.

Progesterone is a steroid hormone that performs functions in the body to regulate the work of reproductive and non-reproductive tissues. Progesterone affects many tissues and organs, including the brain, mammary gland, ovaries, and cervix. Progesterone acts through different types of receptors: intracellular and membrane. The effect of progesterone in various tissues directly depends on the number of receptors and their co-regulators. The main functions of the hormone include: participation in ovulation and implantation, participation in the development of fetal tissues, inhibition of uterine contractility, growth and development of mammary glands, participation in the development of fetal tissues.

Given the insufficiently studied pathogenetic mechanisms of progesterone receptor signaling in the pathophysiology of endometriosis and a significant percentage of patients with chronic pelvic pain and infertility, the question of updating views on pathogenetic mechanisms will open new ways for purposeful optimization of complex treatment of patients with superficial parietal endometriosis.

Objective - conduct an analysis of the literature in order to study modern views on the pathogenetic mechanisms of progesterone signaling in the pathophysiology of endometriosis.

Conclusions. Endometriosis is a serious disease characterized by infertility and chronic pelvic pain, in which the stromal and glandular tissue of the endometrium grows in ectopic places. A change in sensitivity to progesterone is a factor that contributes to the development of endometriosis, unfortunately, the pathophysiological mechanisms of progesterone receptor signaling in the pathophysiology of endometriosis have not been sufficiently studied. Failure of the eutopic endometrium to respond appropriately to progesterone is thought to contribute to infertility, while altered tissue sensitivity of endometrioid heterotopias may contribute to the progression of ectopic tissue.

Changes in the expression of progesterone receptors, including PGR-A/B, mPR, and PGRMC, remain a controversial issue in the literature, as the mechanisms leading to these changes remain poorly understood.

Keywords: progesterone, endometriosis, infertility, resistance to progesterone, pelvic pain.

Стаття надійшла в редакцію 17.07.2023 р.

Стаття прийнята до друку 26.09.2023 р.