

Рецептивность эндометрия при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом

М.Р. Оразов^{1✉}, omekan@mail.ru, Л.М. Михалева², М.Б. Хамошина¹, Э.К. Баринава¹, М.В. Царегородцева^{3,4}, И.В. Бесман³, В.Ю. Ибрагимова³

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

³ Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Нарушение рецептивности эндометрия при аденомиозе может поддерживаться либо патологическими процессами в структуре эндометрия, такой как неожиданное увеличение васкуляризации и толщины стромы эндометрия с нарушением среды эндометрия, либо негативным влиянием на имплантацию, либо изменением экспрессии ферментов, цитокинов, факторов роста, молекул адгезии и различного рода генов, таких как индуцируемый гипоксией фактор 1 α , интерлейкины (IL-6, IL-8, IL-10, IL-22), рецепторы IL-8, CXCR1, CXCR2, матриксные металлопротеиназы (MMP2 и MMP9), фактор роста эндотелия сосудов, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), рецептор LIF α , ген *HOXA10*, цитохром P450, активность ароматазы, рецептор эстрогена α , молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины, MUC1, пиноподии и L-выбор. Проведен анализ современных литературных данных о рецептивности эндометрия при бесплодии, ассоциированного с аденомиозом, и его имплантационных нарушениях, изучена этиология и морфофункциональные особенности эндометрия, а также их влияние на процессы имплантации. Бесплодие – одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем в современном мире. Благодаря прорыву в методах визуализации в последнее время появляется все больше доказательств того, что аденомиоз является одной из причин женского бесплодия. По данным исследований, у 27% пациенток с бесплодием, получавших лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), наблюдался аденомиоз. Аденомиоз является заболеванием с неясной этиологией, его патогенез объясняют несколько теорий, но нет единственно верной, поэтому его связь с бесплодием у женщин требует дальнейшего изучения и зависит от множества факторов, одним из которых является рецептивность эндометрия. Лечение данного заболевания требует персонализированного подхода для каждого пациента для достижения главной цели – преодоления бесплодия.

Ключевые слова: рецидивирующая боль, менструации, окно имплантации, молекулы узнавания, эндометриоз

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Баринава Э.К., Царегородцева М.В., Бесман И.В., Ибрагимова В.Ю. Рецептивность эндометрия при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом. *Медицинский совет.* 2023;17(13):206–211. <https://doi.org/10.21518/ms2023-197>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Receptivity of the endometrium in infertility associated with adenomyosis

Mekan R. Orazov^{1✉}, omekan@mail.ru, Liudmila M. Mikhaleva², Marina B. Khamoshina¹, Abecha K. Barinova¹, Marina V. Tsaregorodtseva^{3,4}, Irina V. Besman³, Vafa Yu. Ibragimova³

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

³ Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Violation of the receptivity of the endometrium in adenomyosis can be supported either by pathological processes in the structure of the endometrium, such as an unexpected increase in vascularization and thickness of the endometrial stroma with a violation of the endometrial environment, or a negative effect on implantation, or a change in the expression of enzymes, cytokines, growth factors, adhesion molecules and various genes, such as hypoxia-induced factor 1 α , interleukins (IL-6, IL-8, IL-10, IL-11), IL-8 receptors, CXCR1, CXCR2, matrix metalloproteinases (MMP2 and MMP9), vascular endothelial growth factor, leukemia inhibitory factor (LIF), LIF receptor α , *HOXA10* gene, cytochrome P450, aromatase activity, estrogen receptor α , cell adhesion molecules such as integrins, MUC1, pinopods and L-selection. The modern literature data on the receptivity of the endometrium in infertility associated with adenomyosis was analyzed, the etiology and morphofunctional features of the endometrium, its implantation disorders as well as their effects on implantation processes were studied. Infertility is one of the most important and complex medical and social problems in the modern world. Thanks to advances in imaging techniques, there is now increasing evidence

that adenomyosis is one of the causes of female infertility. According to studies, adenomyosis was observed in 27% of infertile patients treated with assisted reproductive technologies (ART). Adenomyosis is a disease with an unclear etiology, the pathogenesis of the disease identifies several theories, but there is no single correct one, its connection with infertility in women requires further study and depends on many factors, one of which is the receptivity of the endometrium. Treatment of this disease requires a personalized approach for each patient, to achieve the main goal of overcoming infertility.

Keywords: recurrent pain, menstruation, implantation window, recognition molecules, endometriosis

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Barinova A.K., Tsaregorodtseva M.V., Besman I.V., Ibragimova V.Yu. Receptivity of the endometrium in infertility associated with adenomyosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):206–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-197>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аденомиоз, также известный как endometriosis genitalis interna, является одной из форм эндометриоза, при которой эпителиальные клетки эндометрия и стромальные фибробласты вторгаются в миометрий матки, что впоследствии приводит к реактивному фиброзу, гиперплазии и гипертрофии окружающих гладкомышечных клеток, а также к сильным менструальным и межменструальным кровотечениям и рецидивирующим болям [1, 2]. Согласно литературным данным, распространенность аденомиоза составляет от 5 до 70%, также известно, что женщины моложе 40 лет страдают примерно в 20% случаев, а женщины в возрасте от 40 до 50 лет – в 80% [3].

Бесплодие в браке – одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем в современном мире [4]. Благодаря прорыву в методах визуализации в последнее время появляется все больше доказательств того, что аденомиоз является одной из причин женского бесплодия. По данным исследований, у 27% пациенток с бесплодием, получавших лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), наблюдался аденомиоз [5]. Согласно данным метаанализа 2017 г., у пациенток с программой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) было выявлено, что частота имплантации (отношение шансов (ОШ) 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,88) и клинической беременности (ОШ 0,75, 95% ДИ 0,61–0,93) была значительно ниже среди пациенток с аденомиозом, чем без него. Таким образом, частота наступления желанной беременности снижается у пациенток, страдающих аденомиозом [6].

Согласно одной из теорий патогенеза, аденомиоз может влиять на нормальную перистальтику матки и транспорт сперматозоидов, что ведет к нарушению имплантации и самопроизвольному аборту [7]. Кроме того, было обнаружено, что ряд биохимических и функциональных изменений как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии у женщин с аденомиозом приводит к снижению восприимчивости, о чем свидетельствует наличие дефектов маркера имплантации. Нарушения децидуализации, наличие аномальных концентраций внутриутробных свободных радикалов способствуют снижению фертильности женщин [7]. По мнению М.Р. Оразова, эндометрий представляет собой уникальную высокорегенеративную ткань, которая подвергается изменениям под

действием гормонов во время менструального цикла. Реакция ткани эндометрия на половые стероидные гормоны зависит от состояния местного микроокружения, которое создается стромальными, эпителиальными, эндотелиальными и иммунными клетками в эндометрии [8]. Влияние аденомиоза на рецептивность эндометрия стало ключевым направлением исследований в последние годы.

Термин «рецептивность эндометрия» включает в себя комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия, которые имеют временные и пространственные параметры, способствующие имплантации и вынашиванию беременности. По данным исследований, около 40% неудачных имплантаций связаны с нарушением рецептивности эндометрия, из них 2/3 обусловлены эндометриальным фактором [9, 10]. Еще в 1945 г. P. Viganò et al. изучали процесс nidации бластоцисты в эндометрий и пришли к выводу, что бластоциста может виртуально имплантироваться в любом месте человеческого организма, кроме нерецептивного эндометрия. Действительно, имплантация может наступать в любой ткани организма в наиболее благоприятных условиях, однако в эндометрии возможна только в период окна имплантации [11]. Хочется отметить, что продолжительность данного периода составляет около 48 ч, что в принципе играет важную роль в наступлении беременности [9, 10]. Имплантация эмбриона – сложный скоординированный биологический процесс, который находится под строгим контролем стероидных гормонов, активирующих или ингибирующих аутокринные и паракринные сигнальные молекулы, составляющие огромные каскады сигнальных путей [8].

Важным вопросом остается определение времени наступления периода окна имплантации. Так, испанские исследователи разработали первый клинический тест на рецептивность эндометрия. Данный тест предназначен для оценки персонализированного времени окна имплантации на основе транскриптомной сигнатуры биопсии эндометрия, что позволит определять оптимальные сроки переноса эмбрионов при ВРТ [12]. Однако N. Mahajan et al. на основании данного теста определили смещение окна имплантации у женщин с аденомиозом и доказали, что причиной неудач ЭКО у таких пациенток является неправильно выбранное время [13]. Нарушение рецептивности матки изучено при ряде гинекологических заболеваний, приводящих к бесплодию: эндометриоз, аденомиоз, синдром поликистозных яичников,

лейомиома и гидросальпинкс. Маркеры имплантации являются современной парадигмой, что позволяет прогнозировать благоприятный исход в наступлении желанной беременности. Молекулярно-генетические изменения эндометрия, локальный гормональный дисбаланс являются ключевыми моментами патогенеза аденомиоз-ассоциированного бесплодия [14].

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ

Стероидные гормоны, вырабатываемые яичниками, контролируют процессы пролиферации и дифференциации в эндометрии через каскад взаимодействий с внутриклеточными гормон-рецепторами. По литературным данным, решающее значение в эндометрии занимают функциональные полноценные рецепторы ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам и их взаимодействие. Благодаря наличию рецепторов – молекул узнавания клетка-мишень способна с высокой точностью отличить самую малую концентрацию тропных гормонов во внеклеточной жидкости. Ключевая роль отводится эстрогену, который не только способствует пролиферации клеток, но и стимулирует секреторный аппарат клетки, синтезирует рецепторы к стероидным гормонам. Однако стоит отметить, что прогестерон играет не менее важную роль: способствует снижению собственных рецепторов и рецепторов к эстрогену. Следовательно, количество определенного вида рецепторов зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов [11].

Нарушение рецептивности эндометрия при аденомиозе может поддерживаться либо аномалией структуры эндометрия, такой как неожиданное увеличение васкуляризации и толщины стромы эндометрия с нарушением среды эндометрия, либо негативным влиянием на имплантацию, либо изменением экспрессии ферментов, цитокинов, факторов роста, молекул адгезии и различного рода генов, таких как индуцируемый гипоксией фактор 1 α , интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-11), рецепторы IL-8, CXCR1, CXCR2, матриксные металлопротеиназы (MMP2 и MMP9), фактор роста эндотелия сосудов, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), рецептор LIF α , ген *HOXA10*, цитохром P450, активность ароматазы, рецептор эстрогена α , молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины, MUC1, пиноподии и L-выбор [15].

Пиноподии являются маркерами рецептивности эндометрия, а именно восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона происходит благодаря морфомолекулярным изменениям в нем. В имплантационный период на апикальной поверхности эндометрия образуются микровыпячивания, которые носят название «пиноподии». Развитие пиноподий происходит в среднюю фазу секреции в период возникновения окна имплантации. Объясняется это тем, что в этот период происходит пик секреции прогестерона в крови. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что развитие пиноподий в эндометриальной ткани является контролируемым процессом. Известно, что при таких заболеваниях, как гиперплазия

эндометрия, лейомиома матки, аденомиоз, хронический эндометрит и др., происходит нарушение формирования пиноподий и, как следствие, снижение рецептивности эндометрия [8–11].

ГЕНЫ *HOX*, *HOXA10* И *HOXA11*

Репродуктивная функция является одной из основных функций женского организма, которая формируется от парамезонефрического (мюллерова) протока. Однако для нормальной женской фертильности необходимы два процесса: созревание фолликулов яичников и имплантация эмбриона. Гены *HOX* не только участвуют в развитии женских половых путей (дифференциальная экспрессия в мюллеровых протоках), но и в процессах созревания и имплантации [16]. В последние несколько десятилетий молекулярные и генетические данные указывают на то, что гены *HOX* экспрессируются вдоль переднезадней оси и контролируют морфогенез и дифференцировку клеток во время нормального эмбрионального осевого развития. Стоит отметить, что экспрессия гена *HOX*, которая играет важную роль в развитии рецептивности эндометрия, регулируется половыми стероидами¹. *HOXA10* и *HOXA11* экспрессируются в пролиферативной фазе эндометрия, увеличиваются во время секреторной фазы и участвуют в имплантации эмбриона. По данным исследования, пациентки с более низкой частотой имплантации имеют более низкую экспрессию *HOXA10* и *HOXA11* в секреторной фазе [17]. Эти гены действуют как важные модераторы транскрипции, которые либо активируют, либо репрессируют нижележащие гены-мишени. Эти мишени включают интегрин $\beta 3$ и *Emx2/EMX2*, которые сами по себе важны для имплантации эмбриона. Изменения в экспрессии генов *HOX* вызывают бесплодие у людей, прежде всего из-за дефектов рецептивности эндометрия и нарушения имплантации [17].

LIF (Leukemia Inhibitory Factor) – маркер рецептивности эндометрия, принадлежащий к семейству IL-6. В 1992 г. C.L. Stewart et al. впервые продемонстрировали, что у самок мышей, лишенных функционального гена *LIF*, бластоцисты не могут имплантироваться и развиваться в эндометрии. LIF формируется в железистом и покровном эпителии эндометрия, индуцируемый эстрадиолом (E2), который участвует в инициации процессов децидуализации и имплантации. По литературным данным, снижение экспрессии LIF влияет на процесс имплантации эмбриона. Так, пациентки с генными мутациями *LIF* страдали бесплодием неясного генеза. Таким образом, LIF может быть ключевым фактором для имплантации эмбриона [8]. В железистом эпителии LIF через специфические рецепторы LIFR передает сигналы, связывающиеся с гликопротеином 130 (gp130), и активирует STAT3 (сигнальный белок, обеспечивающий ответ клетки, поступающий через рецепторы интерлейкинов и факторов роста) посредством фосфорилирования. Активированный фосфорилированный STAT3 (pSTAT3)

¹ Schmidt V. Wilms-Tumor-Protein (WT1) abhängige Genexpression während der Nierenentwicklung: Dissertation. Berlin, 2022. Available at: <https://doi.org/10.17169/refubium-33108>.

взаимодействует с передачей сигналов от рецептора прогестерона PGR, способствуя успешной имплантации и децидуализации [18].

Прогестерон (P4) и E2 преимущественно регулируются в эпителиально-стромальном компартменте эндометрия через одноименные ядерные рецепторы. E2 пролиферирует эпителий в первую фазу менструального цикла, однако P4 снижает активность E2 и способствует процессу децидуализации во время секреторной фазы. Дисбаланс передачи сигналов P4 и E2 вызывает нарушения, приводящие к патологическим изменениям, которые негативно влияют на репродуктивную систему [19].

IL-6 представляет собой про- и противовоспалительный цитокин, участвующий в острофазовом ответе, созревании В-клеток, макрофагов и дифференцировке Th-клеток 1–2-го типа. Предполагается, что у женщин с нормальным менструальным циклом экспрессия IL-6 в эндометрии низкая, она постепенно повышается в фазе пролиферации и достигает пика экспрессии в фазе секреции. У женщин с аденомиозом наблюдались более высокие уровни эндометриального IL-6 во время окна имплантации. Известно также, что IL-6 может привести к увеличению экспрессии рецептора эстрогена у женщин с аденомиозом [20, 21].

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) играет важную роль в процессе децидуализации эндометрия. Согласно литературным данным, снижение экспрессии VEGF вызывает сбой децидуализации, что было отмечено у пациентов с аденомиозом. Следовательно, необходимо акцентировать внимание на данном маркере для достижения благоприятных исходов [22].

P450 мРНК ароматазы цитохрома представляет собой фермент, катализирующий превращение андрогенов в эстрогены. Известно, что сверхэкспрессия ароматазы P450 увеличивает локальную продукцию эстрогенов в эндометрии. Частота клинической беременности была статистически ниже у женщин с высоким уровнем мРНК ароматазы P450 в эндометрии, который может способствовать идентификации женщин с повышенным риском неудачи ЭКО [23, 24].

Интегрины – маркеры рецептивности эндометрия, аномальная экспрессия подтипов $\alpha 5$ и $\beta 3$ которого приводит к неблагоприятным исходам ЭКО, несмотря на хорошее качество эмбриона. Сверхэкспрессия ER- α снижает секрецию интегрин $\beta 3$ и изменяет восприимчивость матки [25].

Остеопонтин (OPN) представляет собой небольшой интегрин-связывающий лиганд, N-связанный гликопротеин в эндометрии. Он соединяется с интегрином $\beta 3$, что дает основание предположить, что он может опосредовать взаимодействие трофобласта с эндометрием во время имплантации. Так, согласно литературным данным, уровни интегрин $\beta 3$ и OPN были значительно ниже у пациентов с аденомиозом [26].

Муцины (MUC1) наиболее известны как основной компонент слизи, присутствующий на поверхности эпителиальных клеток человека. MUC1 обладает свойствами интегрального мембранного белка, который располагается на апикальной поверхности эндометрия. Ранее считалось, что экспрессия MUC1 повышается в период имплантацион-

ного окна, что благоприятно влияет на рецептивность эндометрия. Так, было доказано, что MUC1 может ингибировать взаимодействие между трофобластом и молекулами адгезии апикального эпителия во время имплантации [27].

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

При поиске репродуктивных исходов у пациентов с аденомиозом были показаны следующие результаты. Сообщалось, что неудачная имплантация при аденомиозе связана с изменением перистальтической активности матки, нарушением рецептивности эндометрия, изменениями в эмбрионально-эндометриальных перекрестных помехах и нарушением децидуализации [14]. При неудачах ЭКО для определения их причин (эндометриального/эмбрионального фактора) в качестве идеальной модели исследования используют последовательность «донор – реципиент ооцитов». В исследовании с использованием вышеописанной модели (донор – реципиент ооцитов) сообщалось о снижении живорождения и удвоении частоты выкидышей у реципиентов с аденомиозом, предполагалось таким образом, что начальные стадии инвазии эмбриона и плацентации могут быть нарушены [28]. Известно, что пиноподии, которые зависят от эстрогенов, отвечают за удачную имплантацию. В одном из исследований было доказано, что задержка развития пиноподий наблюдалась у более чем 45% пациенток с аденомиозом [29]. LIF представляет собой гликопротеиновый цитокин, усиливающий децидуализацию, который служит биомаркером рецептивности эндометрия [30]. P. Serafini et al. сообщили о повышении в 6,4 раза вероятности беременности у женщин с более сильным иммуногистохимическим окрашиванием на LIF в образцах секреторной биопсии эндометрия до применения BPT [31]. S. Imanaka et al. попытались оценить паттерн экспрессии L-селектина (проецируется такими генами, как *PODXL*, *EMCN*, *CD300LG*, *GLYCAM1* и *CD34*, один из гликопротеинов CD62P) в эндометрии аденомиоза на разных стадиях менструального цикла и дать ответ, почему аденомиоз оказывает пагубное влияние на *in vitro* оплодотворение в клинической практике. Авторы обнаружили, что экспрессия лиганда L-селектина была значительно снижена в эндометрии аденомиоза во время средней секреторной фазы, что позволяет предположить влияние на рецептивность и исход имплантации у таких пациентов [32]. Также сообщалось, что дефектная экспрессия лиганда L-селектина во время имплантационного окна в секреторном эндометрии приводит к рецидивирующей неудаче имплантации [33]. J. Wang et al. сообщили о подавлении секреторируемого IL-10 во время рецептивности эндометрия при аденомиозе. Также они доказали, что фосфорилирование STAT3 является критическим медиатором между IL-10 и *HOXA10*, который может играть решающую роль в имплантации эмбриона [34].

Среда аденомиотического поражения содержит медиаторы воспаления, в том числе провоспалительные цитокины (например, IL-6, IL-1 β , IL-8), противовоспалительные цитокины (например, IL-10, IL-22), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и фактор транскрипции (например,

ядерный фактор каппа В (NF-κB)). Изменения в характере экспрессии и локальном производстве медиаторов воспаления влияют на инвазию эндометриальных клеток, рекрутирование и активацию иммунных клеток, а также на взаимодействие между иммунными и эндометриальными клетками. Аденомиоз характеризуется дисбалансом экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов и подавлением медиаторов, связанных с децелуляризацией, а этот процесс отвечает за удачную имплантацию эмбриона [35]. N. Zhihong et al. продемонстрировали, что макрофаги, IL-6, IL-10 и хемоаттрактантный белок-1 моноцитов по-разному экспрессировались в эндометрии женщин с аденомиозом во время стимуляции яичников [36]. Сверхэкспрессия ароматазы P450 также была обнаружена в эндометрии женщин с аденомиозом и связана с неудачей имплантации [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый человек имеет право на осуществление своего репродуктивного потенциала. Проблемы репродуктивного здоровья являются неотъемлемым и важным показателем современной медицины. В данной статье были рассмотрены и освещены некоторые аспекты патогенеза бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, на модели изменения рецептивности эндометрия. Однако нет единого мнения и одинаковых подходов к диагностике рецептивности эндометрия. Также важно отметить, что аденомиоз – болезнь-загадка, и любые исследования позволяют нам приоткрыть завесу и приближают нас к решению этой проблемы. 

Поступила / Received 06.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2023

Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

- Gordts S., Grimbizis G., Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):380–388.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.006>.
- Zhai J., Vannuccini S., Petraglia F., Giudice L.C. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2-3):129–143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>.
- Коваль А.А., Попов А.А., Федоров А.А., Тюрина С.С., Овчаренко Д.В., Хабибулла Т. Аденомиоз и бесплодие. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(4):35–41. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104135>.
- Koval A.A., Popov A.A., Fedorov A.A., Tyurina S.S., Ovcharenko D.V., Khabibullah T. Adenomyosis and infertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(4):35–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104135>.
- Еседова А.Э., Меджидова А.М. Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):110–114. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-110-114>.
- Esedova A.E., Medzhidova A.M. Adenomyosis and infertility. Management strategies. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):110–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-110-114>.
- Guo S., Zhang D., Lu X., Zhang Q., Gu R., Sun B., Sun Y. Hypoxia and its possible relationship with endometrial receptivity in adenomyosis: a preliminary study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00692-y>.
- Younes G., Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483–490.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.025>.
- Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams A.R.W. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149–1179. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>.
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Волкова С.В., Абитова М.З., Шустова В.Б., Хованская Т.Н. Молекулярногенетические особенности состояния эндометрия при эндометриозассоциированном бесплодии. *Трудный пациент*. 2020;1(2):23–32. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10005>.
- Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Volkova S.V., Abitova M.Z., Shustova V.B., Khovanskaya T.N. Molecular genetic features of the state of endometrium in endometriosis-associated infertility. *Trudnyy Pacient*. 2020;1(2):23–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10005>.
- Михалева Л.М., Оразов М.Р., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Хованская Т.Н., Шустова В.Б. Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):57–61. <https://doi.org/10.31550/1727-23782021-20-6-57-61>.
- Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Khovanskaya T.N., Shustova V.B. Pathogenesis of implantation incompetence of endometrium in endometriosis-associated infertility. *Doctor.Ru*. 2021;20(6):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-23782021-20-6-57-61>.
- Айламазан Э.К., Пальцев М.А., Крылова Ю.С., Шарфи Ю.Н., Полякова В.О., Кветной И.М. Маркеры имплантационной восприимчивости эндометрия: роль и значение в циклах экстракорпорального оплодотворения. *Молекулярная медицина*. 2014;(3):3–8. Режим доступа: <https://molmedjournal.ru/molecmed-2014-03-01>.
- Aylamazyan E.K., Paltsev M.A., Krylova Yu.S., Sharfi Yu.N., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Markers of endometrial receptivity for implantation: the role and the value in in-vitro fertilization cycles. *Molecular Medicine*. 2014;(3):3–8. (In Russ.) Available at: <https://molmedjournal.ru/molecmed-2014-03-01>.
- Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазан Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):63–74. <https://doi.org/10.17816/IOWD62263-74>.
- Krylova Yu.S., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(2):63–74. <https://doi.org/10.17816/IOWD62263-74>.
- Prašnikar E., Kunej T., Knez J., Repnik K., Potočnik U., Kovačič B. Determining the Molecular Background of Endometrial Receptivity in Adenomyosis. *Biomolecules*. 2020;10(9):1311. <https://doi.org/10.3390/biom10091311>.
- Mahajan N., Kaur S., Alonso M.R. Window of Implantation is Significantly Displaced in Patients with Adenomyosis with Previous Implantation Failure as Determined by Endometrial Receptivity Assay. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(4):353–358. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_52_18.
- Jiang Y., Jiang R., Cheng X., Zhang Q., Hu Y., Zhang H. et al. Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(9):655–668. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw042>.
- Taylor H.S. The role of HOX genes in the development and function of the female reproductive tract. *Semin Reprod Med*. 2000;18(1):81–89. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13478>.
- Du H., Taylor H.S. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(1):a023002. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023002>.
- Nácul A.P., Spritzer P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(6):298–307. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032010000600008>.
- Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsiavelos G.A. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;5926470. <https://doi.org/10.1155/2017/5926470>.
- Rosario G.X., Stewart C.L. The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):246–255. <https://doi.org/10.1111/aji.12474>.
- Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623–632. <https://doi.org/10.1111/aogs.13156>.
- Thaxton J.E., Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):482–491. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x>.
- Guo S., Zhang D., Lu X., Zhang Q., Gu R., Sun B., Sun Y. Hypoxia and its possible relationship with endometrial receptivity in adenomyosis: a preliminary study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00692-y>.
- Takahashi K., Nagata H., Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1989;41(11):1849–1850. Available at: <https://dld.lnd.go.jp/view/prepareDownload?itemid=info%3Andjlp%2Fpid%2F10689542&contentNo=1>.
- Brosens J., Verhoeven H., Campo R., Gianaroli L., Gordts S., Hazekamp J. et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod*. 2004;19(2):352–356. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh075>.
- Harada T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557–568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>.
- Xiao Y., Li T., Xia E., Yang X., Sun X., Zhou Y. Expression of integrin β3 and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):419–422. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.007>.
- Гохберг Я.А., Тимофеева А.В., Калинина Е.А. Молекулярные маркеры рецептивности эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):56–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.56-62>.

- Gokhberg Ya.A., Timofeeva A.V., Kalinina E.A. Molecular Markers for Endometrial Receptivity in Assisted Reproductive Technology Programs. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(11):56–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.56-62>.
28. Martínez-Conejero J.A., Morgan M., Montesinos M., Fortuño S., Meseguer M., Simón C. et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril*. 2011;96(4):943–950. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1088>.
 29. Gicquel C., Gaston V., Mandelbaum J., Siffroi J.P., Flahault A., Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1338–1341. <https://doi.org/10.1086/374824>.
 30. Shuya L.L., Menkhurst E.M., Yap J., Li P., Lane N., Dimitriadis E. Leukemia inhibitory factor enhances endometrial stromal cell decidualization in humans and mice. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025288>.
 31. Serafini P.C., Silva I.D., Smith G.D., Motta E.L., Rocha A.M., Barakat E.C. Endometrial claudin-4 and leukemia inhibitory factor are associated with assisted reproduction outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:30. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-30>.
 32. Imanaka S., Nakamura H., Kobayashi H. Bioinformatics strategy for the screening of key genes to differentiate adenomyosis from endometriosis (Review). *World Acad Sci J*. 2019;1(5):203–218. <https://doi.org/10.3892/wasj.2019.25>.
 33. Wang P.H. Endometrial receptivity and adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(5):625–626. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.08.002>.
 34. Wang J., Huang C., Jiang R., Du Y., Zhou J., Jiang Y. et al. Decreased Endometrial IL-10 Impairs Endometrial Receptivity by Downregulating HOXA10 Expression in Women with Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2018;2549789. <https://doi.org/10.1155/2018/2549789>.
 35. Peng Y., Jin Z., Liu H., Xu C. Impaired decidualization of human endometrial stromal cells from women with adenomyosis. *Biol Reprod*. 2021;104(5):1034–1044. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaab017>.
 36. Zhihong N., Yun F., Pinggui Z., Sulian Z., Zhang A. Cytokine Profiling in the Eutopic Endometrium of Adenomyosis During the Implantation Window After Ovarian Stimulation. *Reprod Sci*. 2016;23(1):124–133. <https://doi.org/10.1177/1933719115597761>.

Вклад авторов:

Редактирование – М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина
 Концепция статьи – М.В. Царегородцева, И.В. Бесман, В.Ю. Ибрагимова
 Написание текста – Э.К. Баринаова
 Обзор литературы – Э.К. Баринаова
 Перевод на английский язык – Э.К. Баринаова

Contributions of authors:

Editing – Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Marina B. Khamoshina
 Concept of the article – Marina V. Tsaregorodtseva, Irina V. Besman, Vafa Yu. Ibragimova
 Text development – Abecha K. Barinova
 Literature review – Abecha K. Barinova
 Translation into English – Abecha K. Barinova

Информация об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>; omekan@mail.ru
Михалева Людмила Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>; mikhalevam@yandex.ru
Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>; khamoshina@mail.ru
Баринаова Эбеча Кебедовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-8282-6508>; barinovaek@inbox.ru
Царегородцева Марина Владимировна, д.м.н., заведующая обособленным подразделением женской консультации №3, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры акушерства и гинекологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Ts_mv@inbox.ru
Бесман Ирина Владимировна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6903-4987>; ibesman@mail.ru
Ибрагимова Вафа Юсифовна, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0009-0009-9493-3023>; vafastar@bk.ru

Information about the authors:

Mekan R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>; omekan@mail.ru
Liudmila M. Mikhaleva, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>; mikhalevam@yandex.ru
Marina B. Khamoshina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>; khamoshina@mail.ru
Abecha K. Barinova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8282-6508>; barinovaek@inbox.ru
Marina V. Tsaregorodtseva, Dr. Sci. (Med.), Head of a Separate Subdivision of Women's Consultation No. 3, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Ts_mv@inbox.ru
Irina V. Besman, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist of a Separate Subdivision of Women's Clinic No. 3, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6903-4987>; ibesman@mail.ru
Vafa Yu. Ibragimova, Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist of a Separate Subdivision of Women's Clinic No. 3, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9493-3023>; vafastar@bk.ru