

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616-092:(618.177:616,145-006)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.6.13

3.1.4. – Акушерство и гинекология

(медицинские науки)

ПАТОГЕНЕЗ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОМ БЕСПЛОДИИ

*Мекан Рахимбердыевич Оразов¹, Сауле Шайкеновна Исенова²,
Вячеслав Нотанович Локшин³, Лидия Павловна Рыльцева¹

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

²Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы,
Республика Казахстан

³Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», г. Алматы,
Республика Казахстан

Аннотация. Эндометриоз – одно из самых распространенных и загадочных гинекологических заболеваний. Женщины с этим диагнозом в два раза чаще сталкиваются с бесплодием и невынашиванием беременности. Эндометриоз приводит к целому комплексу структурных и функциональных изменений на всех уровнях женской репродуктивной системы. Одними из ключевых механизмов бесплодия при эндометриозе являются имплантационные нарушения, патогенез которых остается полностью неизученным, однако известно, что в нем задействовано множество факторов, включающих в себя хроническое воспаление, резистентность к прогестерону, гамето- и эмбриотоксическое воздействие, изменение рецептивности эндометрия и паттернов маточных сокращений. Важно знать, как эти изменения влияют на фертильность, поскольку полное понимание патогенеза имплантационных нарушений при эндометриозе позволит повысить уровень как диагностических, так и лечебных мероприятий по преодолению эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, имплантационные нарушения

Для цитирования: Оразов М. Р., Исенова С. Ш., Локшин В. Н., Рыльцева Л. П. Патогенез имплантационных нарушений при эндометриоз-ассоциированном бесплодии // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 2. С. 6–13. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.6.13.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

PATHOGENESIS OF IMPLANTATION FAILURES IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

Mekan R. Orazov¹, Saule S. Issenova², Vyacheslav N. Lokshin³, Lidia P. Ryltseva¹

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

²Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan.

³International Clinical Center for Reproductology “PERSONA”, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Abstract. Endometriosis is one of the most common and mysterious gynaecological diseases. Women with this diagnosis are twice as likely to face infertility and miscarriage. Endometriosis leads to a complex of structural and functional changes at all levels of the female reproductive system. One of the key mechanisms of infertility in endometriosis is implantation disorders, the pathogenesis of which remains completely unexplored. Still, it is known that many factors are involved in it, including chronic inflammation, resistance to progesterone, gameto- and embryotoxic effects, changes in the receptivity of the endometrium and patterns of uterine contractions. It is important to know how these changes affect fertility since a complete under-

* © Оразов М.Р., Исенова С.Ш., Локшин В.Н., Рыльцева Л.П., 2022

standing of the pathogenesis of implantation disorders in endometriosis will increase the level of both diagnostic and therapeutic measures to overcome endometriosis-associated infertility.

Keywords: endometriosis, infertility, implantation failures

For citation: Orazov M. R., Issenova S. S., Lokshin V. N., Kazybayeva A. S., Ryltseva L.P. Pathogenesis of implantation failures in endometriosis-associated infertility. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (2): 6–13. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.6.13 (In Russ.).

Бесплодный брак – это отсутствие беременности у пары детородного возраста, не использующей контрацепцию в течение 12 месяцев регулярной половой жизни [1]. В современном мире бесплодие является одной из наиболее важных социально-демографических проблем. По сообщениям ВОЗ, она затрагивает примерно 48 млн пар и 186 млн человек в мире [2]. В Европе бесплодны около 10 % супружеских пар, в США – 8–15 %, в России доля бесплодных браков достигает 17,5 % и, к сожалению, не имеет тенденции к снижению. В 40–60 % случаев бесплодие обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, в 5–6 % – мужчины, в 27–48 % – нарушениями у обоих супругов, приблизительно в 5 % причину бесплодия выявить не удастся [3, 4]. Рассмотрим патогенетические основы нарушения имплантации при эндометриозе как непосредственную причину нарушения фертильности.

Эндометриозом страдают порядка 10–15 % женщин репродуктивного возраста, среди которых инфертильны 30–50 % [5]. Несмотря на большое количество исследований, патогенез эндометриоза, в частности его влияние на репродуктивную функцию, остается не до конца ясным. Предполагается, что эндометриоз оказывает многоуровневое негативное влияние на структурные и функциональные составляющие репродуктивной функции женщин (рис.) [6, 7].

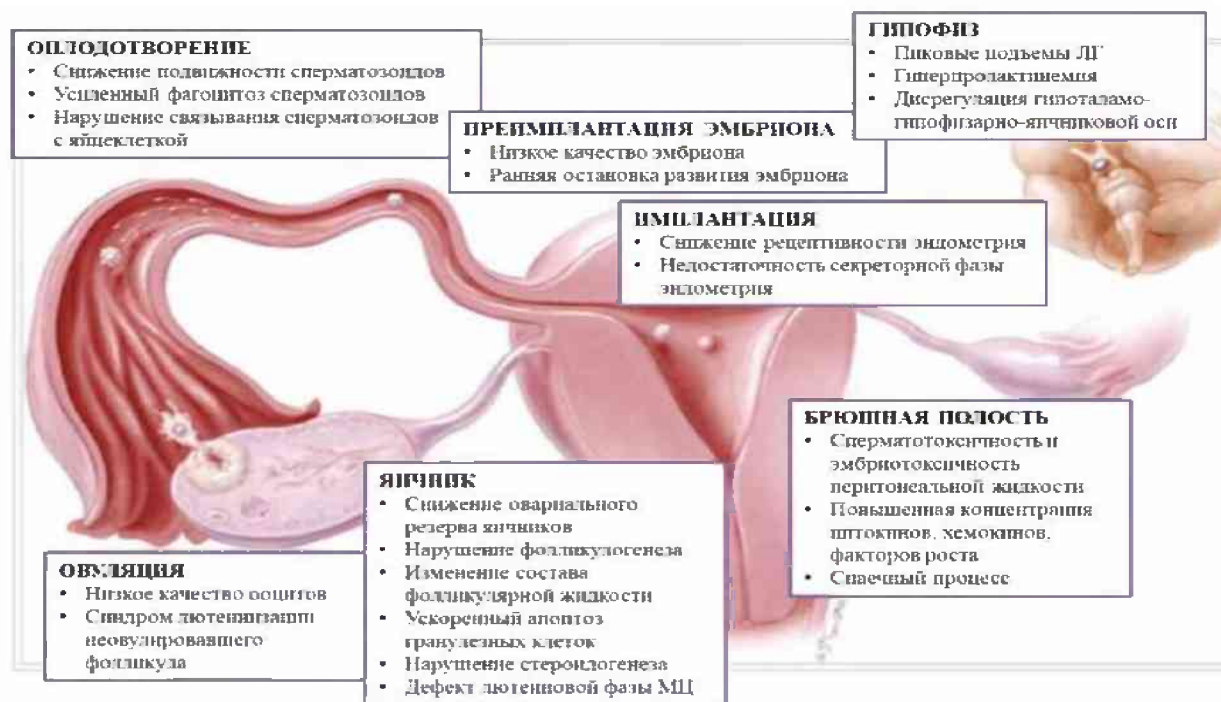


Рис. Причины развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия (адаптировано из источника - <https://www.preventmiscarriage.com>)

Fig. Reasons for the development of endometriosis-associated infertility (<https://www.preventmiscarriage.com>)

При эндометриозе отмечают как снижение уровня прогестерона, так и резистентность к его воздействию, обусловленную снижением количества прогестероновых рецепторов [8]. Нормальная секреция прогестерона и чувствительность эндометрия к его действию во время лютеиновой фазы обязательны для перехода эндометрия из пролиферативной в секреторную и рецептивную фазы, что необходимо для имплантации плодного яйца и успешного течения беременности. Концепция

резистентности к прогестерону основана на генетических и эпигенетических изменениях. Так, в исследовании L. Méag и соавторов было высказано предположение о том, что гиперметилирование промоторов и изменение экспрессии микроРНК являются потенциальными механизмами практически полного отсутствия прогестероновых рецепторов типа В. В исследованиях другой степени доказательности были продемонстрированы aberrации в генетической и эпигенетической модификации прогестероновых рецепторов и полиморфизм генов прогестероновых рецепторов [9]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что у женщин с эндометриозом во время овуляции отмечается повышение уровня эстрадиола и снижение уровня прогестерона, что выражается в недостаточности лютеиновой фазы. Установлено, что гиперэстрогении способствует супрессия 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, которая метаболизирует биологически активный эстрадиол до эстрона под влиянием прогестерона. Доказано, что повышению эстрогенного микроокружения способствует и aberrантная активность ароматазы при эндометриозе [10].

Как известно, эндометриоз вызывает хроническую воспалительную реакцию как в экстрапечерических очагах, так и в эндометрии. По данным литературы, женщины с эндометриозом имеют повышенную концентрацию активированных макрофагов, увеличенный объем перитонеальной жидкости с высокой концентрацией таких медиаторов, как простагландин E₂, ФНО α , фактор роста нервов и сосудов, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, активных форм кислорода [11–13]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что медиаторы воспаления и активных форм кислорода ингибируют подвижность сперматозоидов, способствуют повреждению их ДНК, препятствуют оплодотворению ооцита, нарушают развитие эмбрионов и препятствуют имплантации [14]. В исследовании G. Máté и соавторов проводили инкубацию спермы от здоровых доноров в перитонеальной жидкости от двух групп пациенток с эндометриозом и без него, в первой группе отмечена значительно большая фрагментация ДНК сперматозоидов [15].

Важно отметить, что ооциты, полученные от пациенток с эндометриозом, характеризуются измененной/дефектной морфологией и более низким количеством митохондрий. В экспериментальных исследованиях установлено, что скорость оплодотворения в перитонеальной жидкости от пациенток с эндометриозом снижена, а у эмбрионов отмечается уменьшение количества клеток, снижение скорости деления и развития, а также увеличение фрагментации ДНК и апоптоза клеток по сравнению с группой контроля, где использовалась перитонеальная жидкость здоровых женщин [15, 16]. Согласно результатам исследований V.S. Giorgi и соавторов, добавление антиоксидантов N-ацетилцистеина или L-карнитина в перитонеальную жидкость пациенток с эндометриозом снижает количество хромосомных аномалий и предотвращает апоптоз эмбрионов у мышей [16]. Кроме того, показано, что в перитонеальной жидкости при эндометриозе имеется ингибитор захвата яйцеклетки, который отвечает за фимбриальную недостаточность маточных труб [17].

В настоящее время идет активное изучение влияния микробиома и эстроболома (совокупность генов микробиома кишечника, кодирующих ферменты, метаболизирующие эстроген на уровень воспалительных медиаторов и эстрогенов при эндометриозе. Так, в 2021 г. M.E. Salliss и соавторы представили данные о том, что дисбиоз кишечника связан с повышением активности фермента β -глюкуронидазы, которая увеличивает уровень циркулирующих эстрогенов, а также локальное и системное воспаления за счет усиления синтеза провоспалительных цитокинов, что впоследствии может вызвать дисбиоз как влагалища, так и полости матки [18]. Однако является ли измененный микробиом причиной или все-таки следствием эндометриоза, пока неясно [19]. В недавних исследованиях установлено, что доминирование *Lactobacillus* в генитальном микробиоме неизменно связано с успешной беременностью [18, 20]. Доказательством служит исследование A. Carosso и соавторов, где сравнивали микробиом эндометрия у пациенток с бесплодием, использующих вспомогательные репродуктивные технологии. Установлено, что отсутствие *Lactobacillus* в микробиоте эндометрия значительно снизило успех имплантации у данных пациенток [21]. В другом исследовании было проведено сравнение вагинальной микробиоты у женщин с наличием и отсутствием бесплодия на фоне эндометриоза [18]. Установлено, что доминирование *Lactobacillus* было единственным микробным фактором, который приводил к успешной имплантации.

Важную роль в патогенезе имплантационных нарушений занимает хронический эндометрит, который, по литературным данным, ассоциирован с эндометриозом в 40–80 % случаев [22]. Обнаружено, что количество и распределение эндометриальных лейкоцитов претерпевают резкие изменения. Так, В-лимфоциты увеличиваются в количестве и инфильтрируют как функциональный слой эндометрия, так и базальный [22, 23]. В исследовании K. Kitaya и соавторов выявлено, что часть рекрутированных В-клеток эндометрия дифференцируются *in situ* в эндометриальные стромальные

плазмоциты, которые избыточно экспрессируют множество подклассов иммуноглобулинов, что оказывает негативное влияние на процесс имплантации эмбриона [23].

Установлено также, что при хроническом эндометрите претерпевает изменения количественный состав натуральных киллеров матки, которые при активации секретируют ангиогенные факторы и цитокины, способствуя ремоделированию спиральных артерий, создавая проинвазивную среду в эндометрии и способствуя миграции и инвазии трофобласта [24]. Однако исследование E. Giuliani и соавторов с участием 61 пациентки с эндометриозом показало, что аномальное повышение количества натуральных киллеров матки связано с большим риском развития привычного невынашивания беременности и бесплодия [25].

В дальнейшем были опубликованы данные, касающиеся изменения состава регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs), способствующих иммунологической толерантности матери к имплантации и продолжению беременности вследствие избыточного количества цитокинов при хроническом эндометрите [26]. Так, количество циркулирующих и эндометриальных Treg снижено у женщин с привычным невынашиванием беременности [27]. Согласно результатам исследования A.J. Heu-Cunningham и соавторов, в эндометрии женщин с эндометриозом количество эндометриальных Treg снижено и не меняется между пролиферативной и секреторной фазой, в отличие от здоровых женщин [26].

Высказывается версия о том, что важным фактором в патофизиологии бесплодия, связанного с эндометриозом и хроническим эндометритом, играет аномальная маточная активность, которая в момент имплантации может помешать адгезии и имплантации эмбриона. В частности, женщины с хроническим эндометритом также демонстрируют измененные паттерны маточных сокращений во время как перивуляторной, так и лютеиновой фазы цикла [22]. Кроме того, установлено, что эндометриоз связан со специфической моделью маточных сокращений в ретроградном направлении под влиянием высокого уровня эстрогенов, потенцирующих сверхэкспрессию циклооксигеназ (ЦОГ-2) и, как следствие, повышенную концентрацию простагландина E2 [28].

На современном этапе исследований патогенеза имплантационных нарушений при эндометриозе большое внимание уделяется снижению рецептивности эндометрия во время окна имплантации. Так, при эндометриозе отмечается отставание гистологической трансформации эндометрия вследствие резистентности к прогестерону. Согласно исследованию V.A. Lessey, вследствие повышенной концентрации эстрогенов снижается уровень интегрина $\alpha\upsilon\beta 3$, участвующего в прикреплении бластоцисты к эндометрию [29]. Обнаружено, что уровень L-селектина, способствующего на ранних этапах взаимодействию бластоцисты со стенкой матки, снижается у пациенток с эндометриозом и необъяснимым бесплодием [30]. Исследование J.M. Franasiak и соавторов показало, что экспрессия лейкоцист-ингибирующего фактора в эндометрии снижена у женщин с эндометриозом, что свидетельствует о наличии имплантационной несостоятельности [31, 32]. У пациенток с эндометриозом отмечается аномальная экспрессия пиноподий, что ассоциировано со снижением уровней лейкоцист-ингибирующего фактора, прогестерона и интегрина $\alpha\upsilon\beta 3$ [7, 33]. В других работах также указывается, что у больных хроническим эндометритом наблюдается нарушение созревания пиноподий к моменту окна имплантации [34].

Заключение. Механизмы развития бесплодия при эндометриозе многогранны. Формируя множественные двусторонние связи между собой, они приводят к развитию целого комплекса изменений, негативно влияющих на все ключевые звенья развития и поддержания беременности. Патогенез имплантационных нарушений при эндометриозе неразрывно связан с его основными проявлениями: воспалением, гормональными нарушениями и изменениями микробиома. Совокупное воздействие этих проявлений выражается в негативном влиянии на гаметогенез, нарушении процессов имплантации и инвазии бластоцисты, изменении паттернов маточных сокращений и ухудшении рецептивности эндометрия.

Несмотря на многочисленность исследований, посвященных патогенезу эндометриоза, в которых авторы пытаются вскрыть самые тонкие, ультраструктурные и биохимические механизмы этой болезни, механизмы формирования и эндометриоза, и бесплодия при эндометриозе до сих пор неоднозначны. Однако понимание патогенеза любого заболевания или состояния – это не хаотичное перечисление возможных факторов, а логичная и доказанная последовательность звеньев всего патологического процесса. К сожалению, сегодня такую последовательность для эндометриоза и тем более эндометриоз-ассоциированного бесплодия представить все еще невозможно – слишком много контраверсионных данных и мнений.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Женское бесплодие: клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2021. 3 с.
2. Mascarenhas M. N., Flaxman S. R., Voerma T., Vanderpoel S., Stevens G. A. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys // *PLoS medicine*. 2012. Vol. 9, no. 12. P. 1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
3. Boedt T., Vanhove A. C., Vercoe M. A., Matthys C., Dancet E., Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2021. Vol. 4, no. 4. P. 008189. doi: 10.1002/14651858.CD008189.pub3.
4. Walker M. H., Tobler K. J. Female Infertility. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2021. P. 3.
5. Senapati S., Sammel M. D., Morse C., Barnhart K. T. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database // *Fertility and sterility*. 2016. Vol. 106, no. 1. P. 164–171. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037.
6. Оразов М. Р., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Михалева Л. М., Волкова С. В., Абитова М. З. Причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия // *Репродуктивная медицина*. 2020. Т. 2, № 8. С. 43.
7. Калинина Е. А., Колотовкина А. В., Коган Е. А., Адамян Л. В. Рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозассоциированным бесплодием (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2012. Т. 4. С. 55–62.
8. Orazov M. R., Radzinsky V. Y., Khamoshina M. B., Kostin I. N., Toktar L. R., Kavteladze E. V., Shustova V. B., Hitanava Y. S., Minaeva A. V. The efficacy of combined management of endometriosis-associated infertility // *International journal of pharmaceutical research*. 2019. Vol. 11, no. 3. P. 1001–1006. doi: 10.31838/ijpr/2019.11.03.100.
9. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses // *Human reproduction update*. 2020. Vol. 26, no. 1. P. 73–102. doi: 10.1093/humupd/dmz034.
10. Khan K. N., Kitajima M., Inoue T., Fujishita A., Nakashima M., Masuzaki H. 17 β -estradiol and lipopolysaccharide additively promote pelvic inflammation and growth of endometriosis // *Reproductive sciences*. 2015. Vol. 22, no. 5. P. 585–594. doi: 10.1177/1933719114556487.
11. Lin Y. H., Chen Y. H., Chang H. Y., Au H. K., Tzeng C. R., Huang Y. H. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies // *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, no. 8. P. 2385. doi: 10.3390/ijms19082385.
12. Lu J., Wang Z., Cao J., Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction // *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2018. Vol. 16, no. 1. P. 80. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5.
13. Liu Y. Y., Liu Y. K., Hu W. T., Tang L. L., Sheng Y. R., Wei C. Y., Li M. Q., Zhu X. Y. Elevated heme impairs macrophage phagocytosis in endometriosis // *Reproduction*. 2019. Vol. 158, no. 3. P. 257–266. doi: 10.1530/REP-19-0028.
14. Оразов М. Р., Радзинский В. М., Хамошина М. Б., Кавтеладзе Е. В., Шустова В. Б., Цораева Ю. Р., Новгинов Д. С. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности // *Трудный пациент*. 2019. Т. 17, № 1-2. С. 6–12.
15. Máté G., Bernstein L. R., Török A. L. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? // *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 725. doi: 10.3389/fendo.2018.00725.
16. Giorgi V. S., Da Broi M. G., Paz C. C., Ferriani R. A., Navarro P. A. N-Acetyl-Cysteine and L-Carnitine Prevent Meiotic Oocyte Damage Induced by Follicular Fluid From Infertile Women With Mild Endometriosis // *Reproductive sciences*. 2016. Vol. 23, no. 3. P. 342–351. doi: 10.1177/1933719115602772.
17. Suginami H., Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture // *Fertility and sterility*. 1988. Vol. 50, no. 4. P. 648–653. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60200-5.

18. Salliss M. E., Farland L. V., Mahnert N. D., Herbst-Kralovetz M. M. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain // *Human reproduction update*. 2021. Vol. 28, no. 1. P. 92–131. doi: 10.1093/humupd/dmab035.
19. Оразов М. Р., Токтар Л. П. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 6, № 3. С. 29–37.
20. Оразов М. Р., Радзинский В. Е., Волкова С. В., Хамошина М. Б., Михалева Л. М., Абитова М. З., Шустова В. Б. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием // *Гинекология*. 2020. Т. 22, № 3. С. 15–20. doi: 10.26442/20795696.2020.3.200174.
21. Carosso A., Revelli A., Gennarelli G., Canosa S., Cosma S., Borella F., Tancredi A., Paschero C., Boatti L., Zanotto E., Sidoti F., Bottino P., Costa C., Cavallo R., Benedetto C. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study // *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2020. Vol. 37, no. 9. P. 2315–2326. doi: 10.1007/s10815-020-01878-4.
22. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R., de Ziegler D., Ayoubi J.M. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2021. Vol. 115, no. 3. P. 546–560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
23. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T., Taguchi S., Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis // *American journal of reproductive immunology*. 2014. Vol. 72, no. 4. P. 386–391. doi: 10.1111/aji.12277.
24. Robson A., Harris L. K., Innes B. A., Lash G. E., Aljunaidy M. M., Aplin J. D., Baker P. N., Robson S. C., Bulmer J. N. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB journal*. 2012. Vol. 26, no. 12. P. 4876–4885. doi: 10.1096/fj.12-210310.
25. Giuliani E., Parkin K. L., Lessey B. A., Young S. L., Fazleabas A. T. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *American journal of reproductive immunology*. 2014. Vol. 72, no. 3. P. 262–269. doi: 10.1111/aji.12259.
26. Hey-Cunningham A. J., Riaz A., Fromm P. D., Kupresanin F., Markham R., McGuire H. M. Circulating and Endometrial Regulatory T Cell and Related Populations in Endometriosis and Infertility: Endometriosis Is Associated with Blunting of Endometrial Cyclical Effects and Reduced Proportions in Moderate-Severe Disease. *Reproductive sciences*. 2022. Vol. 29, no. 1. P. 229–242. doi: 10.1007/s43032-021-00658-4.
27. Ghaebi M., Abdolmohammadi-Vahid S., Ahmadi M., Eghbal-Fard S., Dolati S., Nouri M., Talebi M., Hamdi K., Marofi F., Aghebati-Maleki L., Jadidi-Niaragh F., Dopour M., Yousefi M. T cell Subsets in Peripheral Blood of Women with Recurrent Implantation Failure. *Journal of reproductive immunology*. 2019. Vol. 131. P. 21–29. doi: 10.1016/j.jri.2018.11.002.
28. Pinto V., Matteo M., Tinelli R., Mitola P. C., De Ziegler D., Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2015. Vol. 103, no. 4. P. 1049–1052. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
29. Lessey B. A., Castelbaum A. J., Sawin S. W., Buck C. A., Schinnar R., Bilker W., Strom B. L. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994. Vol. 79, no. 2. P. 643–649. doi: 10.1210/jcem.79.2.7519194.
30. Margarit L., Gonzalez D., Lewis P. D., Hopkins L., Davies C., Conlan R. S., Joels L., White J. O. L-Selectin ligands in human endometrium: comparison of fertile and infertile subjects. *Human reproduction*. 2009. Vol. 24, no. 11. P. 2767–2777. doi: 10.1093/humrep/dep247.
31. Franasiak J. M., Holoch K. J., Yuan L., Schammel D. P., Young S. L., Lessey B. A. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus anβ3 testing in women with unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2014. Vol. 101, no. 6. P. 1724–1731. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
32. Stewart C. L., Kaspar P., Brunet L. J., Bhatt H., Gadi I., Köntgen F., Abbondanzo S. J. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*. 1992. Vol. 359, no. 6390. P. 76–79. doi: 10.1038/359076a0.
33. Оразов М. Р., Хамошина М. Б., Михалева Л. М., Волкова С. В., Абитова М. З., Шустова В. Б., Хованская Т. Н. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент*. 2020. Т. 18, № 1. С. 6–15.
34. Парамонова Н. Б., Коган Е. А., Колотовкина А. В., Бурменская О. В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018. Т. 80, № 3. С. 11.

References

1. Female infertility: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2021, 3 p. (In Russ.).
2. Mascarenhas M. N., Flaxman S. R., Boerma T., Vanderpoel S., Stevens G. A. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*. 2012; 9 (12): 1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.

3. Boedt T., Vanhove A. C., Vercoe M. A., Matthys C., Dancet E., Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021; 4 (4): 008189. doi: 10.1002/14651858.CD008189.pub3.
4. Walker M. H., Tobler K. J. *Female Infertility*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021. P. 3.
5. Senapati S., Sammel M. D., Morse C., Barnhart K. T. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertility and sterility*. 2016; 106 (1): 164–171. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037.
6. Orazov M. R., Radzinsky V. E., Khamoshina M. B., Mikhaleva L. M., Volkova S. V., Abitova M. Z. Reasons for endometriosis-associated infertility. *Reproduktivnaya meditsina = Reproductive medicine*. 2020; 2 (43): 43–48. (In Russ.).
7. Kalinina E. A., Kolotovkina A. V., Kogan E. A., Adamyan L. V. Endometrial receptivity in patients with endometriosis-associated infertility (literature review). *Problemy reprodukcii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2012; 4: 55–62. (In Russ.).
8. Orazov M. R., Radzinsky V. Y., Khamoshina M. B., Kostin I. N., Toktar L. R., Kavteladze E. V., Shustova V. B., Hitanova Y. S., Minaeva A. V. The efficacy of combined management of endometriosis-associated infertility. *International journal of pharmaceutical research*. 2019; 11 (3): 1001–6. doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.03.100.
9. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Human reproduction update*. 2020; 26 (1): 73–102. doi: 10.1093/humupd/dmz034.
10. Khan K. N., Kitajima M., Inoue T., Fujishita A., Nakashima M., Masuzaki H. 17 β -estradiol and lipopolysaccharide additively promote pelvic inflammation and growth of endometriosis. *Reproductive sciences*. 2015; 22 (5): 585–594. doi: 10.1177/1933719114556487.
11. Lin Y. H., Chen Y. H., Chang H. Y., Au H. K., Tzeng C. R., Huang Y. H. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19 (8): 2385. doi: 10.3390/ijms19082385.
12. Lu J., Wang Z., Cao J., Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2018; 16 (1): 80. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5.
13. Liu Y. Y., Liu Y. K., Hu W. T., Tang L. L., Sheng Y. R., Wei C. Y., Li M. Q., Zhu X. Y. Elevated heme impairs macrophage phagocytosis in endometriosis. *Reproduction*. 2019; 158 (3): 257–266. doi: 10.1530/REP-19-0028.
14. Orazov R. M., Radzinskiĭ V. M., Khamoshina M. B., Kavteladze E. V., Shustova V. B., Tsoraeva Yu. R., Novginov D. S. Infertility associated with endometriosis: from myths to harsh reality. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2019; 17 (1-2): 6–12. (In Russ.).
15. Máté G., Bernstein L.R., Török A.L. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2018; 9: 725. doi: 10.3389/fendo.2018.00725.
16. Giorgi V.S., Da Broi M.G., Paz C.C., Ferriani R.A., Navarro P.A. N-Acetyl-Cysteine and l-Carnitine Prevent Meiotic Oocyte Damage Induced by Follicular Fluid From Infertile Women With Mild Endometriosis. *Reproductive sciences*. 2016; 23(3): 342-51. doi: 10.1177/1933719115602772.
17. Suginami H., Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertility and sterility*. 1988; 50: 648–653. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60200-5.
18. Salliss M. E., Farland L. V., Mahnert N. D., Herbst-Kralovetz M. M. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Human reproduction update*. 2021; 28 (1): 92–131. doi: 10.1093/humupd/dmab035.
19. Orazov M. R., Toktar L. R. Bacterial contamination: a new word in the pathogenesis of endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training*. 2018; 6 (3): 29–37. (In Russ.).
20. Orazov M. R., Radzinsky V. E., Volkova S. V., Khamoshina M. B., Mikhaleva L. M., Abitova M. Z., Shustova V. B. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Ginekologiya = Gynecology*. 2020; 22 (3): 15–20. doi: 10.26442/20795696.2020.3.200174. (In Russ.).
21. Carosso A., Revelli A., Gennarelli G., Canosa S., Cosma S., Borella F., Tancredi A., Paschero C., Boatti L., Zanutto E., Sidoti F., Bottino P., Costa C., Cavallo R., Benedetto C. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2020; 37 (9): 2315–2326. doi: 10.1007/s10815-020-01878-4.
22. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R., de Ziegler D., Ayoubi J. M. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2021; 115 (3): 546–560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
23. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T., Taguchi S., Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology*. 2014; 72 (4): 386–91. doi: 10.1111/aji.12277.
24. Robson A., Harris L. K., Innes B. A., Lash G. E., Aljunaidy M. M., Aplin J. D., Baker P. N., Robson S. C., Bulmer J. N. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB journal*. 2012; 26 (12): 4876–4885. doi: 10.1096/fj.12-210310.

25. Giuliani E., Parkin K. L., Lessey B. A., Young S. L., Fazleabas A. T. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *American journal of reproductive immunology*. 2014; 72 (3): 262–269. doi: 10.1111/aji.12259.
26. Hey-Cunningham A. J., Riaz A., Fromm P. D., Kupresanin F., Markham R., McGuire H. M. Circulating and Endometrial Regulatory T Cell and Related Populations in Endometriosis and Infertility: Endometriosis Is Associated with Blunting of Endometrial Cyclical Effects and Reduced Proportions in Moderate-Severe Disease. *Reproductive sciences*. 2022; 29 (1): 229–242. doi: 10.1007/s43032-021-00658-4.
27. Ghaebi M., Abdolmohammadi-Vahid S., Ahmadi M., Eghbal-Fard S., Dolati S., Nouri M., Talebi M., Hamdi K., Marofi F., Aghebati-Maleki L., Jadidi-Niaragh F., Dopour M., Yousefi M. T cell Subsets in Peripheral Blood of Women with Recurrent Implantation Failure. *Journal of reproductive immunology*. 2019; 131: 21–29. doi: 10.1016/j.jri.2018.11.002.
28. Pinto V., Matteo M., Tinelli R., Mitola P. C., De Ziegler D., Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2015; 103 (4): 1049–1052. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
29. Lessey B. A., Castelbaum A. J., Sawin S. W., Buck C. A., Schinnar R., Bilker W., Strom B. L. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994; 79 (2): 643–649. doi: 10.1210/jcem.79.2.7519194.
30. Margarit L., Margarit L., Gonzalez D., Lewis P. D., Hopkins L., Davies C., Conlan R. S., Joels L., White J. O. L-Selectin ligands in human endometrium: comparison of fertile and infertile subjects. *Hum Reprod*. 2009; 24 (11): 2767–2777. doi: 10.1093/humrep/dep247.
31. Franasiak J. M., Holoch K. J., Yuan L., Schammel D. P., Young S. L., Lessey B. A. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus anβ3 testing in women with unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2014; 101 (6): 1724–1731. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
32. Stewart C. L., Kaspar P., Brunet L. J., Bhatt H., Gadi I., Köntgen F., Abbondanzo S. J. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*. 1992; 359 (6390): 76–79. doi: 10.1038/359076a0.
33. Orazov M. R., Khamoshina M. B., Mikhaleva L. M., Volkova S. V., Abitova M. Z., Shustova V. B., Khovanskaya T. N. Molecular and genetic features of the state of the endometrium in endometriosis-associated infertility. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2020; 1 (18): 6–15. (In Russ.).
34. Paramonova N. B., Kogan E. A., Kolotovkina A. V., Burmenskaya O. V. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2018; 80 (3): 11. (In Russ.).

Информация об авторах

М.Р. Оразов, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, e-mail: omekan@mail.ru.

С.Ш. Исенова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: saule@mail.ru.

В.Н. Локишин, доктор медицинских наук, профессор, Академик Национальной академии наук Республики Казахстан, директор международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: lokshin1958@mail.ru.

Л.П. Рылцева, студентка VI курса Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, e-mail: rylceva.lida@gmail.com.

Information about the authors

M.R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, RUDN University, Moscow, Russia, e-mail: omekan@mail.ru.

S.S. Issenova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: saule@mail.ru.

V.N. Lokshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Director, International clinical center of reproduction «PERSONA», Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: lokshin1958@mail.ru.

L.P. Ryltseva, student, RUDN University, Moscow, Russia, e-mail: rylceva.lida@gmail.com.*

*Статья поступила в редакцию 27.04.2022; одобрена после рецензирования 12.05.2022; принята к публикации 01.06.2022.

The article was submitted 27.04.2022; approved after reviewing 12.05.2022; accepted for publication 01.06.2022.