

DOI 10.37800/RM2020-1-17

MPHTI 76.29.48

## ПРИЧИНЫ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, С.В. Волкова<sup>1</sup>, М.З. Абитова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
Россия, Москва<sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека  
Россия, Москва

### АННОТАЦИЯ

В данной статье обсуждаются причины и механизмы возникновения бесплодия при эндометриозе в рамках версий и контраргументов. Выделено четыре основных фактора эндометриоз-ассоциированного бесплодия: трубно-перитонеальный, овариальный, эмбриональный и эндометриальный. Учитывая противоречивость научных данных, отмечена необходимость дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие

Учитывая, что симптомы эндометриоза были описаны еще в 1690 г. [1] и по прошествии 330 лет до сих пор нет единого мнения о причинах и механизмах развития этого уникального заболевания, которое называют «болезнью-загадкой и эпидемией XXI века», то в ассоциации с бесплодием эта проблема приобретает еще более масштабное значение.

Истинные причины и механизмы бесплодия, вызванного эндометриозом, в полной мере не известны, вопросы о вкладе того или иного фактора крайне дискуссионны, а ответы носят контраргументный характер. С целью структуризации данных мы выделяем четыре причинно-значимых фактора эндометриоз-ассоциированного бесплодия: трубно-перитонеальный, овариальный, эмбриональный и эндометриальный. Возможно, как их сочетание, так и изолированные формы.

Трубный и перитонеальный факторы

В части случаев причиной бесплодия при эндометриозе является непроходимость маточных труб, обусловленная анатомическими изменениями в полости малого таза за счет спаечного процесса. Существует и контраргументное мнение о наличии нарушений функциональной активности маточных труб при эндометриозе [2]. Но в связи с немногочисленными работами, посвященными этой теме, данный фактор не столь сильно принимается во внимание в качестве веской причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Интересна связь между степенью поражения органов малого таза эндометриозом и влиянием на фертильность. Во многих наблюдениях отмечается следующая зависимость: чем выраженнее степень поражений, тем хуже вероятность спонтанного зачатия [3]. Контраргументом выступают изолированные «малые» формы перитонеального эндометриоза, которые, казалось бы, вряд ли способны влиять на фертильность. Но в свете современных исследований поверхностный перитонеальный эндометриоз

признается одним из главных факторов риска эндометриоз-ассоциированного бесплодия [4], а долгие годы мучающая ученых загадка: как один единственный очаг эндометриоза на брюшине может вызвать бесплодие при отсутствии других факторов, – на наш взгляд, практически разгадана.

Ответ кроется в том, что эндометриоз, признанный хроническим воспалительным заболеванием, ассоциируемым с нарушенным иммунным статусом, способен изменять состав перитонеальной жидкости, тем самым ухудшая качество ооцитов, сперматозоидов, эмбрионов и способность blastocysts к имплантации. Эндометриозидные перитонеальные импланты сперва индуцируют острую воспалительную реакцию, которая связана с рекрутингом и активацией подмножества T-хелперов и регуляторных T-клеток (Treg), продуцирующих большое количество медиаторов воспаления [5]. Окислительный стресс выступает кофактором в данном процессе, запускающая аномальную продукцию цитокинов через индукцию ядерного фактора каппа-легкой цепи-энхансера активированных B-клеток (NF-κB), что способствует усилению роста эндометриозидных гетеротопий [6]. Длительная активация перитонеальных макрофагов цитокинами приводит к переходу в хроническое воспаление и способствуют образованию адгезивных поражений на брюшине [7].

Небезызвестный факт, что огромная роль в патогенезе эндометриоза принадлежит гормональным факторам, но существует контраргументный вопрос: как в данном случае объяснить продолжение роста и прогрессирования эндометриоза у овариоэктомизированных животных? Ответ кроется во врожденной иммунной системе [8].

Микробные патогены распознаются Toll-подобными рецепторами, которые экспрессируются на макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, натуральных киллерах и эпителиальных клетках женского репродуктивного тракта [9]. Активируют данные рецепторы эндотоксины и

липополисахариды грамотрицательных бактерий, что через каскады реакций индуцирует все тот же транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B, который в свою очередь активирует транскрипцию контролируемых генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [10]. Таким образом, развитие и прогрессирование эндометриоза запускается и поддерживается путем повышения концентрации липополисахаридов в менструальной крови, которая ретроградно попадает в брюшную полость и становится источником ежемесячно повторяющейся активации врожденного иммунитета [8], а агрессивная перитонеальная жидкость становится ключевым фактором нарушения фертильности у больных эндометриозом.

### ОВАРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР

Причины бесплодия, обусловленного овариальным фактором эндометриоза, заключаются прежде всего в снижении овариального резерва и нарушениях фолликулогенеза, а отсюда ухудшении качества ооцитов и эмбрионов.

Морфологические изменения, затрагивающие нормальную ткань яичника, инициированные эндометриозом, характеризуются низкой плотностью распределения и ускорением процессов атрезии фолликулов, изменениями стромального компартмента, а также фиброзирующей деформацией коркового вещества [11]. Описанные выше метаболические процессы, изменяющие состав перитонеальной жидкости, можно экстраполировать и на влияние токсического содержимого эндометриом на фолликулярный аппарат яичника. Действительно, в окружающем эндометриому корковом слое имеет место повышение уровня маркеров оксидативного стресса, медиаторов воспаления, цитотоксических веществ, протеолитических ферментов, увеличение синтеза коллагена и фибронектина, а также ремоделирование коллагенового матрикса [12].

У женщин с эндометриозом отмечаются повышенные уровни цитокинов в фолликулярной жидкости, что негативно влияет на процессы созревания ооцитов [13,14]. Напротив, выявленное отсутствие значимых различий в уровне цитокинов, породило контраверсионное мнение о не столь важном значении воспалительной микросреды в нарушении качества ооцитов и эмбрионов [15]. В связи с этим необходимо сосредоточить внимание на роли половых стероидов и окислительного стресса.

Овариальный резерв – отражение репродуктивного потенциала женщины. Считается, что эндометриомы могут влиять на резерв яичника двумя способами: нарушением кровообращения в корковом веществе за счет его сдавления кистой и, следовательно, потерей фолликулов; и/или воспалительной микросредой, инициируемой кистой, приводящей к повреждению фолликулов [16]. Но в результате масштабного многофакторного анализа эндометриоза не оказалась статистически значимой как фактор риска бесплодия [4], что представляет контраверсию о ее пагубном воздействии на репродуктивный потенциал у неоперированных пациенток. В подтверждение этому в мета-анализе было показано, что женщины с эндометриозом *in situ* имеют сходное количество антральных фолликулов (КАФ) по сравнению с женщинами без эндо-

метриоза [17]. Но стоит отметить, что при эндометриозе подсчет КАФ не обладает высокой прогностической ценностью в связи со снижением качества получаемых сонографических изображений за счет фиброзивно-адгезивных деформаций, нарушающих нормальную анатомию органов малого таза, поэтому результаты мета-анализа оказались контраверсионными.

Более надежным и простым способом оценки овариального резерва является определение уровня антимюллерового гормона (АМГ) в сыворотке крови. В последнем систематическом обзоре и мета-анализе (2018) было продемонстрировано значительное снижение уровня АМГ у неоперированных женщин с эндометриозом [18]. Несмотря на наличие единичных контраверсионных публикаций об отсутствии снижения уровня АМГ у женщин с эндометриозом кистами яичников, ни разу не подвергавшихся хирургическому лечению [19], этой глобальной работой, на наш взгляд, поставлена точка в вопросе негативного влияния эндометриоза на овариальный резерв. В связи с этим снижение и так обедненного овариального резерва при эндометриозах в результате их хирургического удаления не вызывает сомнений и подтверждено многочисленными исследованиями [20], но вопросы патогенеза до сих пор остаются нерешенными.

### ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ФАКТОР

Существуют мнения о том, что бесплодие при эндометриозе может быть связано со снижением качества эмбрионов. Действительно, отмечается более низкое количество и качество извлекаемых ооцитов и получаемых в результате ЭКО эмбрионов, а также более медленное формирование бластоцисты [21]. Морфокинетические профили эмбрионов от пациенток с эндометриозом изменены, что указывает на негативное влияние заболевания на их качество [22], и наиболее часто наблюдаются анеуплоидии [23].

Основной причиной снижения качества эмбрионов считается несбалансированное окислительно-восстановительное состояние, которое приводит к их генетической нестабильности. Окислительный стресс препятствует развитию эмбрионов и вызывает эмбриотоксичность и тератогенез [24], а у женщин с эндометриозом отмечается сниженная антиоксидантная активность [25].

Значимость эмбрионального фактора бесплодия при эндометриозе поставлена под сомнение убедительными контраверсионными исследованиями, не выявившими принципиальных отличий в эмбрионах и их способности к имплантации в когорте пациенток с эндометриозом и без него [26].

Таким образом, эмбриональный фактор как причина эндометриоз-ассоциированного бесплодия, является достаточно привлекательным для проведения научных исследований, в связи с малым количеством накопленных данных и потенциальным влиянием на фертильность, но не лишенным контраверсий.

### ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР

Феномен эндометриального бесплодия является предметом пристального интереса исследований в области фундаментальной и прикладной медицины, однако пред-

ставления о структурно-метаболических особенностях эндометрия и его роли в преодолении бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом, весьма разрозненны и неоднозначны [27].

Современные данные свидетельствуют о том, что эндометрий при эндометриозе имеет особые характеристики. Установленная молекулярно-генетическая дисрегуляция на фоне измененного рецепторного профиля эндометрия приводит к нарушению его рецептивности, детерминируя неудачи имплантации [28-30].

При эндометриозе, ассоциированном с бесплодием, во время «окна имплантации» наблюдается снижение таких критически значимых молекул для имплантации эмбриона, как LIF (фактор ингибирующий лейкемию – инициирует процесс децидуализации и имплантации), HOXA-10 (ген, кодирующий транскрипционные факторы, участвующие в росте, дифференциации и рецептивности эндометрия), гликоделин А (обладает иммуносупрессивным влиянием на эндометрий, необходимым для имплантации и сохранения беременности) и интегрин (потенцируют адгезию трофобласта эмбриона, способствуя имплантации) [27]. Кроме того, очень важную роль в рецептивности эндометрия играют локальные гормональные факторы и их взаимодействие со стероидными рецепторами, дисрегуляция которых отмечается при эндометриозе.

Существуют и контраверсионные мнения о роли эндометриального фактора в реализации нарушений репродуктивной функции при эндометриозе. У женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после программы ЭКО не было выявлено различий в частоте наступления беременности и ее прерывания на малых сроках [31]. Кроме того, пациентки с эндометриозом, получавшие донорские ооциты от здоровых женщин, не имели статистически значимых различий в частоте наступления беременности. Напротив, у пациенток, которые получали ооциты от женщин с эндометриозом, показатели имплантации были значительно ниже [32]. Трудности в преодолении бесплодия при тяжелом эндометриозе с помощью донорских ооцитов от здоровых женщин не базировались на снижении имплантации [33]. Данные факты подчеркивают то, что эндометриоз-ассоциированное бесплодие вызвано не причинами нарушений рецептивности эндо-

метрия, а, вероятнее всего, овариальным и/или эмбриональными факторами.

Взгляд на маркеры рецептивности эндометрия остается контраверсионным. Учитывая сложность организации как самого эндометрия, так и процесса имплантации подвергается критике использование единичных маркеров для оценки его рецептивности в виду их малой информативности [34]. В связи с этим необходим комплексный подход. Благодаря тесту ERA (endometrial receptivity analysis) появилась возможность анализировать сразу 238 генов, ответственных за восприимчивость эндометрия к имплантации [35]. После исследования эндометрия с помощью ERA у женщин с эндометриозом не было обнаружено каких-либо изменений его рецептивности [36], что послужило важным доводом в опровержении значимости эндометриального фактора как причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Учитывая контраверсионность данной темы, важно отметить, что в последнем систематическом обзоре и мета-анализе было сделано ясное заключение: эффективность применения ни отдельных маркеров, ни комплексного анализа генов (ERA) с целью оценки рецептивности эндометрия не доказана [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С медицинских и социально-экономических позиций эндометриоз-ассоциированное бесплодие является проблемой глобального масштаба, пролить свет на загадки которой пытается каждый ученый, причастный к данному вопросу. К сожалению, на современном уровне развития науки имеет место большое количество противоречивых и дискуссионных исследований, неоднозначность как причин, так и механизмов развития бесплодия при эндометриозе, а также версии и контраверсии о вкладе того или иного фактора в формирование репродуктивных нарушений. В данном случае мы можем лишь парировать словами Сократа: «В споре рождается истина», – а мир продолжает создавать целые фонды и консорциумы, чтобы оптимизировать направления для будущих исследований с целью поиска ответов на контраверсионные вопросы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. How old is endometriosis? Late 17th and 18th century description of the disease. *Fertil Steril.* 1999; 72: 10-4.
2. Стрижаков А.Н. Современные аспекты этиологии и патогенеза различных форм генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 1980; 10:13–17 [Strizhakov A.N. Sovremennyye aspekty etiologii i patogeneza razlichnyh form genital'nogo endometrioza. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1980; 10:13–17 (In Russian)].
3. Sun TT, Chen SK, Li XY et al. Fertility Outcomes After Laparoscopic Cystectomy in Infertile Patients with Stage III-IV Endometriosis: a Cohort with 6-10 years of Follow-up. *Adv Ther.* 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11968545>.
4. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31(8): 1765-75.
5. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 795976.
6. Nanda A, K T, Banerjee P, Dutta M et al. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Ann Lab Med.* 2020; 40(5): 390-397.
7. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (об-

- зор литературы). Проблемы репродукции. 2018; 24(2): 28-33. [Adamyan L.V., Martirosyan YA.O., Asaturova A.V. Etiopatogenez endometrioz-associirovannogo besplodiya (obzor literatury). Problemy reprodukcii. 2018; 24(2): 28-33 (In Russian)].
8. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018;17(2):125-133.
  9. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4: 499–511.
  10. Оразов М.Р. Токтар Л.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(3): 29–37. [Orazov M.R. Toktar L.R. Bakterial'naya kontaminaciya: novoe slovo v patogeneze endometrioz. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 6(3): 29–37 (In Russian)].
  11. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 1031–1037.
  12. Jwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 848595.
  13. Wu G., Bersinger N., Mueller M., Von Wolff M. et al Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2017; 34: 357-364
  14. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R et al. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33: 1363–1372.
  15. Yland J, Carvalho LFP, Beste M et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online.* 2020; 40(3): 399-408.
  16. RCOG. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility: Scientific Impact Paper No. 55. *BJOG.* 2018; 125: e19-e28.
  17. Hamdan M, Dunselman G, Li TC et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 809–825.
  18. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018; 110: 932–940.:e931.
  19. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod.* 2012; 27(11): 3294-303.
  20. Yılmaz Hanege B, Güler Çekic S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11(2): 151-157.
  21. Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z, Kulda V, Topolcan O. Follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone, insulin-like growth factor 1 and leptin in women with fertility disorders. *Syst Biol Reprod Med.* 2018; 64: 220–223.
  22. Freis A., Dietrich J.E., Binder M. et al. Relative Morphokinetics Assessed by Time-Lapse Imaging Are Altered in Embryos From Patients With Endometriosis. *Reprod. Sci.* 2018; 25: 1279–1285.
  23. Juneau C, Kraus E, Werner M et al. Patients with endometriosis have aneuploidy rates to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil Steril.* 2017; 108: 284–8.
  24. Máté G, Bernstein LR, Török AL. 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? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 725.
  25. Da Broi MG, Jordão AA, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev.* 2018; 85: 128–36.
  26. Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC et al. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(2). pii: E83.
  27. М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 1(18): 23-32. [M.R. Orazov, M.B. Hamoshina, L.M. Mihaleva i dr. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-associirovannom besplodii. *Trudnyj pacient.* 2020; 1(18): 23-32. (in Russian)].
  28. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Seminars in reproductive medicine.* 2013; 31: 109–24.
  29. Lessey BA, Young SL. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. *Seminars in reproductive medicine.* 2014; 32: 365–75.
  30. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial Receptivity in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis It is affected, let me show you why. *Fertil Steril.* 2017; 108(1): 19–27.
  31. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 152–6.
  32. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725–9.
  33. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III – IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74: 31–4.



34. Miravet-Valenciano J, Ruiz-Alonso M, Gomez E, Garcia-Velasco JA. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertil Steril*. 2017; 108: 28–31.
35. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alama P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60.
36. Garcia-Velasco JA, Fassbender A, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Thomas DH, Simon C. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 647–54
37. Craciunas L, Gallos I, Chu J et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(2): 202-223.

## REFERENCES

1. How old is endometriosis? Late 17th and 18th century description of the disease. *Fertil Steril*. 1999; 72: 10-4.
2. Strizhakov A.N. Sovremennyye aspekty etiologii i patogeneza razlichnyh form genital'nogo endometrioz-a. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1980; 10:13–17 [Strizhakov A.N. Sovremennyye aspekty etiologii i patogeneza razlichnyh form genital'nogo endometrioz-a. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1980; 10:13–17 (In Russian)].
3. Sun TT, Chen SK, Li XY et al. Fertility Outcomes After Laparoscopic Cystectomy in Infertile Patients with Stage III-IV Endometriosis: a Cohort with 6-10 years of Follow-up. *Adv Ther*. 2020. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11968545>.
4. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod*. 2016; 31(8): 1765-75.
5. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 795976.
6. Nanda A, K T, Banerjee P, Dutta M et al. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Ann Lab Med*. 2020; 40(5): 390-397.
7. Adamyana L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Etiopatogenez endometrioz-assotsirovannogo besplodiya (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2018; 24(2): 28-33. [Adamyana L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Etiopatogenez endometrioz-assotsirovannogo besplodiya (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2018; 24(2): 28-33 (In Russian)].
8. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2018;17(2):125-133.
9. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4: 499–511.
10. Orazov M.R. Toktar L.R. Bakterial'naya kontaminatsiya: novoe slovo v patogeneze endometrioz-a. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(3): 29–37. [Orazov M.R. Toktar L.R. Bakterial'naya kontaminatsiya: novoe slovo v patogeneze endometrioz-a. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(3): 29–37 (In Russian)].
11. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil. Steril*. 2014; 101: 1031–1037.
12. Jwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 848595.
13. Wu G., Bersinger N., Mueller M., Von Wolff M. et al. Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2017; 34: 357-364
14. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R et al. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2016; 33: 1363–1372.
15. Yland J, Carvalho LFP, Beste M et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40(3): 399-408.
16. RCOG. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility: Scientific Impact Paper No. 55. *BJOG*. 2018; 125: e19-e28.
17. Hamdan M, Dunselman G, Li TC et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015; 21: 809–825.
18. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018; 110: 932–940. e931.
19. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012; 27(11): 3294-303.
20. Yılmaz Hanege B, Güler Çekiç S, Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019; 11(2): 151-157.
21. Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z, Kulda V, Topolcan O. Follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone, insulin-like growth factor 1 and leptin in women with fertility disorders. *Syst Biol Reprod Med*. 2018; 64: 220–223.
22. Freis A., Dietrich J.E., Binder M. et al. Relative Morphokinetics Assessed by Time-Lapse Imaging Are Altered in Embryos From Patients With Endometriosis. *Reprod. Sci*. 2018; 25: 1279–1285.
23. Juneau C, Kraus E, Werner M et al. Patients with endometriosis have aneuploidy rates to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil Steril*. 2017; 108: 284–8.

24. Máté G, Bernstein LR, Török AL. 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? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 725.
25. Da Broi MG, Jordão AA, Ferriani RA, Navarro PA. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility. *Mol Reprod Dev*. 2018; 85: 128–36.
26. Sanchez AM, Pagliardini L, Cermisoni GC et al. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(2). pii: E83.
27. М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент*. 2020; 1(18): 23-32. [M.R. Orazov, M.B. Hamoshina, L.M. Mihaleva i dr. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-associirovannom besplodii. *Trudnyj pacient*. 2020; 1(18): 23-32. (in Russian)].
28. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Seminars in reproductive medicine*. 2013; 31: 109–24.
29. Lessey BA, Young SL. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. *Seminars in reproductive medicine*. 2014; 32: 365–75.
30. Lessey BA, Kim JJ. Endometrial Receptivity in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis It is affected, let me show you why. *Fertil Steril*. 2017; 108(1): 19–27.
31. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 152–6.
32. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725–9.
33. Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III – IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; 74: 31–4.
34. Miravet-Valenciano J, Ruiz-Alonso M, Gomez E, Garcia-Velasco JA. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertil Steril*. 2017; 108: 28–31.
35. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alama P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60.
36. Garcia-Velasco JA, Fassbender A, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Thomas DH, Simon C. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 647–54
37. Craciunas L, Gallos I, Chu J et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(2): 202-223.

## SUMMARY

### REASONS FOR ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

**M.R. Orazov<sup>1</sup>, V.E. Radzinsky<sup>1</sup>, M.B. Khamoshina<sup>1</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>2</sup>, S.V. Volkova<sup>1</sup>, M.Z. Abitova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>FGAOU VO "Peoples' Friendship University of Russia"  
Russia, Moscow

<sup>2</sup>FGBNU Research Institute of Human Morphology  
Russia, Moscow

This article discusses the causes and mechanisms of the occurrence of infertility in endometriosis within the framework of versions and contraversions. The magnitude of the described problem is noted not only from a medical, but also from a socio-economic perspective. Four main factors of endometriosis-associated infertility were identified: tubal-peritoneal, ovarian, embryonic and endometrial. Given the inconsistency of scientific data, the need for further research is noted.

**Keywords:** *endometriosis, infertility*