

DOI 10.37800/RM2020-1-22

MPHTI 76.29.48

## ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, С.В. Волкова<sup>1</sup>, М.З. Абитова<sup>1</sup>, В.Б. Шустова<sup>2</sup>

1 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
Россия, Москва  
2 ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic»  
Россия, Москва

### АННОТАЦИЯ

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на многочисленные исследования и не снижающееся количество эндометриоза и связанной с ним инфертильности, изучение эндометриоз-ассоциированного бесплодия не теряет своей актуальности, а особенности состояния эндометрия представляются центральными и предиктивными факторами, определяющими успех преодоления бесплодия.

#### ЦЕЛЬ

Отразить молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриозе, ассоциированным с бесплодием, расширить представления о его патогенезе, обосновать теоретические аспекты применения гормональной предимплантационной подготовки эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref и пр.) за последние 1–16 лет.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ.

На модели изменения рецептивности эндометрия рассмотрены механизмы резистентности к прогестерону и гиперпродукции эстрогенов в качестве ключевых эндометриальных факторов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, дано теоретическое обоснование применения гормональной терапии с целью предимплантационной подготовки скомпрометированного эндометрия.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Несмотря на большое количество публикаций не существует единого мнения и одинаковых подходов к определению рецептивности эндометрия и его роли в имплантационных нарушениях при эндометриозе, а также четких представлений о патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Персонализированный подход в ведении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием позволит привести к единому знаменателю множество факторов, влияющих на репродукцию, и определить их потенциальную роль как в диагностике, так и в лечении конкретной пациентки.

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, рецептивность эндометрия, имплантация, резистентность к прогестерону, дидрогестерон.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Более 186 миллионов человек в мире инфертильны [1], а частота бесплодия составляет 8-12% [2]. В России уровень заболеваемости бесплодием варьирует от 15,0 до 17,4% [3], а в отдельных регионах этот показатель приближается к критическим 20% [4]. В условиях не снижающегося количества бесплодия и ухудшения демографических показателей особенно остро стоит вопрос о выявлении конкретных факторов, влияющих на фертильность, с целью разработки стратегий диагностики, профилактики и лечения ассоциированных заболеваний.

Эндометриоз признается заболеванием, часто сочетающимся с бесплодием. По статистике 30–50% женщин с эндометриозом бесплодны, а 25–50% женщин с бесплодием имеют эндометриоз [5]. Каждая 3-я пациентка, обращающаяся в центр вспомогательных репродуктивных технологий для проведения экстракорпорального оплодотворения, имеет наружный генитальный эндометриоз [6].

Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия не определен, а заболевание обусловлено мультифакторной этиологией. Согласно современным представлениям, выделяют 4 причинных фактора инфертильности

при эндометриозе: эндометриальный, ооцитарный, эмбриональный и перитонеальный [7]. Феномен эндометриального бесплодия является предметом пристального интереса исследований в области фундаментальной и прикладной медицины, однако представления о структурно-метаболических особенностях эндометрия и его роли в преодолении бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом, весьма разрозненны и неоднозначны. Вероятно, это связано со сложностью организации и функционирования эндометрия.

Эндометрий – уникальная ткань человеческого организма, претерпевающая циклические изменения под воздействием стероидных гормонов, чтобы обеспечить «плодородную» почву для имплантации бластоцисты и формирования в последующем плаценты. Вызывает удивление осознание того, что человеческий эндометрий за короткий период времени подвергается острому воспалительному процессу, десквамации, эпителизации с последующей регенерацией и трансформацией, восстанавливается без рубцов и патологического фиброобразования, к чему не способны другие ткани организма [8]. Регуляция этих процессов достигается за счет сложных структурно-метаболических изменений, под воздействием иммунных, молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к изменению уровня половых стероидов и их эффектов на эндометриальную ткань.

В научной литературе широко используется термин «рецептивность эндометрия», под которым понимают комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, характеризующими его способность к имплантации и вынашиванию беременности [9]. Считается, что изменение рецептивности эндометрия является важным механизмом в генезе репродуктивных неудач. Отечественные ученые единодушны во мнении, что в основе патогенеза трудновывяемых форм бесплодия, равно как и низкой эффективности их преодоления, зачастую лежат морфо-функциональные нарушения в эндометрии, приводящие к дефектам его рецептивности. В связи с этим не так давно был введен новый термин «эндометриальное бесплодие», который отражает изменения рецептивности гистологически нормального эндометрия в период «окна имплантации» [10].

В исследованиях Lessey В.А. и соавт. (2002, 2013, 2014, 2017 гг.), посвященных изучению роли эндометриального фактора в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, было показано, что молекулярная дисрегуляция, приводящая к нарушению рецептивности эндометрия, негативно влияет на фертильность у женщин с эндометриозом [11-14]. Современные данные свидетельствуют о том, что эутопический эндометрий у женщин, страдающих эндометриозом, отличается преимущественно функциональными, а не структурными характеристиками. Предполагают, что очаги эндометриоза способны активировать пути передачи сигналов путем эпигенетической модуляции экспрессии генов в эутопическом эндометрии, вызывая локальную гиперпродукцию эстрогенов и воспаление, препятствующих осуществлению своих ключевых функций главному гормону беременности – прогестерону [15]. Таким обра-

зом, молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия играют важную роль в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, а локальный гормональный дисбаланс является ключевым механизмом в развитии и поддержании этого заболевания.

## РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ

В настоящее время выделяют группы морфологических и молекулярных маркеров, характеризующих рецептивность эндометрия, а также уровни рецептивности эндометрия – генетический, протеомный и гистологический. К морфологическим характеристикам относят состояние стромы и желез эндометрия, количество и качество эндометриальных пиноподий. К молекулярным маркерам относят молекулы клеточной адгезии, цитокины, некоторые плацентарные белки, экспрессию отдельных генов, а также состояние рецепторов эндометрия к стероидным гормонам [16].

Одними из главных маркеров рецептивности признаны пиноподии – выпячивания на апикальных поверхностях мембран эпителия эндометрия, возникающие в период «окна имплантации», – количество и качество которых оценивают с целью прогнозирования вероятности имплантации. Известно, что при патологических состояниях эндометрия, ассоциированных с такими внутриматочными заболеваниями как гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, аденомиоз, хронический эндометрит и другие происходит нарушение формирования пиноподий и как следствие снижение рецептивности эндометрия.

Данные по характеру изменений пиноподий в эндометрии у женщин с эндометриозом и бесплодием противоречивы. Так, в исследовании Парамоновой Н.Б. и соавт. (2018 г.), отмечено уменьшение количества клеток поверхностного эпителия, содержащих зрелые пиноподии в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой, имеющих трубно-перитонеальную причину бесплодия [17]. В пилотном исследовании Da Broi M.G. и соавт. (2017 г.) при ультраструктурной оценке эутопического эндометрия у женщин с бесплодием и эндометриозом, а также без него, не было обнаружено статистически значимых различий между группами в отношении наличия и стадии развития пиноподий, что указывает на отсутствие существенных структурных изменений в эндометрии у бесплодных женщин с эндометриозом во время окна имплантации [18]. Стоит отметить, что в этом исследовании выборка была меньше, чем в работе отечественных авторов и кроме того, не все ученые придерживаются мнения о том, что пиноподии являются специфическим маркером рецептивности эндометрия [19, 20]. Таким образом, контраверсионно положение о том, что при эндометриоз-ассоциированном бесплодии имеются структурные изменения в эндометрии и для уточнения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

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. Данный механизм обеспечивается разными классами молекул, наиболее важные из них – цитокины.

**LIF** (Leukemia Inhibitory Factor) является полифункциональным цитокином, принадлежащим к семейству интерлейкина-6 (ИЛ-6), который относят к маркерам рецептивности эндометрия. В 1992 году Stewart C.L. и соавт. впервые продемонстрировали, что у самок мышей, лишенных функционального гена LIF, бластоцисты не могут имплантироваться и развиваться в эндометрии [21], что послужило толчком к проведению дальнейших исследований. В последующих работах было продемонстрировано, что LIF, индуцируемый эстрадиолом (E2), экспрессируется в железистом и покровном эпителии эндометрия преимущественно во время «окна имплантации», а усиление его экспрессии инициирует процесс децидуализации и имплантации [22]. В настоящее время раскрыты и некоторые патогенетические аспекты влияния этого маркера на репродукцию. LIF индуцирует передачу сигналов в железистом эпителии через специфический рецептор LIFR, который связывается с гликопротеином 130 (gp130) и активирует STAT3 посредством фосфорилирования [23]. **STAT3** (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) – это сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, обеспечивающий ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста. Активированный фосфо-STAT3 (pSTAT3) взаимодействует с передачей сигналов от рецептора прогестерона PGR, способствуя успешной имплантации и децидуализации [24]. Кроме того, в поверхностном эпителии эндометрия LIF регулирует несколько важных сигнальных путей, таких как передача сигналов IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1), Wnt/ $\beta$ -catenin, FGF (фактор роста фибробластов) и ERK-MAPK, которые инициируют каскад изменений, влияющих на полярность клеток эпителия, эпителиально-мезенхимальные взаимодействия, ангиогенез, децидуализацию стромальных клеток и ингибирование пролиферации клеток [24].

При эндометриозе, ассоциированным с бесплодием, было продемонстрировано снижение экспрессии LIF в железистом эпителии, что негативно влияет на рецептивность эндометрия, а значит ухудшает имплантацию [17, 25, 26]. Напротив, в работе Kim B.G. и соавт. (2015 г.) было отмечено усиление экспрессии STAT3 [27]. Активация STAT3 представляется центральной в воспалительных процессах, происходящих в эндометрии у женщин с эндометриозом. Yoo J.Y. и соавт. (2016 г.) продемонстрировали, что одним из возможных механизмов повышения активности STAT3 при эндометриозе является подавление белкового ингибитора активированного STAT3 (PIAS3) [28]. Таким образом, показана важная роль LIF в качестве диагностического маркера успешности имплантации и патогенетического фактора при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

**Интегрины** – это трансмембранные гликопротеины, которые взаимодействуют с внеклеточным матриксом и передают различные межклеточные сигналы. Интегрин  $\alpha\beta 3$  при вступлении в связь со своим рецептором, остеопонтином, потенцирует адгезию трофобласта эмбриона, что способствует имплантации. Пик выработки интегрин  $\alpha\beta 3$  четко совпадает с наличием зрелых пиноподий [29]. Исследования экспрессии интегрин  $\alpha\beta 3$  при эндометриоз-ассоциированном бесплодии немногочисленны и противоречивы. Интересно отметить, что впервые роль интегрин  $\alpha\beta 3$  в имплантации в 1992 году показал Lessey V.A. и соавт. [30]. Несколькими годами позже группа ученых под руководством Lessey V.A. (1994 г.) показали, что экспрессия этого интегрин в эндометрии при эндометриозе, сочетанным с бесплодием, снижается [31]. В отечественных исследованиях также была выявлена взаимосвязь снижения или полного прекращения экспрессии интегрин  $\alpha\beta 3$  у женщин с эндометриозом [17, 32]. Но парадоксально отметить, что в других современных работах, как правило, были выявлены незначительные колебания или даже повышение экспрессии интегрин  $\alpha\beta 3$  [26, 32, 33]. Таким образом, роль интегринов как маркеров рецептивности при эндометриоз-ассоциированном бесплодии не ясна и требует дальнейшего уточнения.

**Гликоделин А** является гликопротеином, экспрессируемым в секреторном и децидуализированном эндометрии и оказывает иммуносупрессивное влияние на эндометрий, необходимое для имплантации и сохранения беременности. Уровень гликоделина А в эндометрии находится под влиянием прогестерона и увеличивается во время беременности [34]. В исследовании Парамоновой Н.Б. и соавт. (2018 г.), было выявлено снижение экспрессии гликоделина А в поверхностном эпителии эндометрия у женщин с эндометриозом, что может играть важную роль в изменении иммунотолерантности фетоплацентарной системы и приводить к нарушению имплантации или невынашиванию беременности [17]. Снижение экспрессии гликоделина А в период «окна имплантации» в эндометрии по сравнению со здоровым были продемонстрированы и в работе Focarelli R. и соавт. (2018 г.) [35].

В 2005 году впервые было предположено участие в имплантации эпидермального **фактора роста 8 глобул молочного жира (MFG-E8)**, по-другому именуемого лактогерином, в связи с его повышенной экспрессией в период «окна имплантации» [36]. В последующем было установлено, что MFG-E8 преимущественно секретируется поверхностным эпителием эндометрия, является белком клеточной адгезии, участвует в воспалительных процессах и регулируется TNF- $\alpha$  в эндометрии человека, а блокирование этого белка нарушает процесс имплантации [37]. Также *in vitro* была продемонстрирована роль пролактина, секретируемого стромальными клетками эндометрия, в модуляции экспрессии MFG-E8 [38]. Учитывая вышеописанные характеристики MFG-E8, в 2017 году Schmitz C.R. и соавт. впервые исследовали экспрессию этого белка у женщин с бесплодием и эндометриозом. Было выявлено, что такие пациенты имеют повышенную экспрессию MFG-E8 в эндометрии во время предполагаемого «окна имплантации», сниженную экспрессию основного маркера рецептивности - LIF, при практически не меняющихся уровнях интегрин  $\alpha\beta 3$  [26]. Таким образом, MFG-E8 представляется новым и интересным маркером рецептивности эндометрия при

эндометриоз-ассоциированном бесплодии, но механизм его действия и потенциальная роль не определены, что требует дальнейшего изучения.

**НОХА-10** – это ген, кодирующий транскрипционные факторы, участвующие в росте, дифференциации и рецептивности эндометрия. Экспрессия НОХА-10 значительно возрастает в среднюю и позднюю секреторную фазу менструального цикла. Под влиянием НОХА-10 происходит образование пиноподий, интегрин  $\alpha\beta 3$  и ИПФРСБ-1 [29]. Было продемонстрировано, что мутация гена *Noxa10* у мышей приводит к бесплодию из-за невозможности имплантации бластоцисты, но оказалось, что имплантация этих же эмбрионов возможна в эндометрии мышей без мутации. У человека мутаций в этом гене не обнаружено, но отмечено снижение частоты имплантации при низкой экспрессии этого гена в секреторную фазу менструального цикла [39]. Özcan С. и соавт. (2019 г.) оценили экспрессию НОХА-10 в эктопическом и эутопическом эндометрии у фертильных женщин без эндометриоза и у фертильных и инфертильных женщин с эндометриозом. Было обнаружено, что экспрессия гена НОХА-10 в эндометрии у женщин с эндометриозом значительно снижена по сравнению с женщинами без эндометриоза, а у пациентов с эндометриозом и бесплодием уровень экспрессии гена НОХА-10 был значительно ниже, чем в группе пациентов с эндометриозом, но без бесплодия. Снижение экспрессии коррелировало со степенью тяжести заболевания как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии [40]. Celik и соавт. (2015 г.) обнаружили, что лапароскопическая резекция эндометриомы увеличивала экспрессию НОХА-10 в эутопическом эндометрии, что свидетельствует об улучшении восприимчивости эндометрия к имплантации [41]. Таким образом, НОХА-10 является важным геном, регулирующим фертильность, и надежным маркером рецептивности эндометрия.

Важно отметить, что на сегодняшний день вопрос о маркерах рецептивности эндометрия остается открытым и дискуссионным в связи с большим количеством противоречий и отсутствием убедительной доказательной базы, а исследования, пытающиеся пролить свет на этот вопрос, носят преимущественно экспериментальный характер. Но, например, иммуногистохимическое исследование эндометрия, используемое для оценки его рецептивности, успешно применяется в диагностике эндометриального фактора бесплодия у пациентов, проходящих лечение в центрах вспомогательных репродуктивных технологий, что подтверждает важное не только теоретическое но и практическое значение таких исследований.

### РОЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ

Сигнальные пути, модулирующие экспрессию прогестерона (P4) и эстрадиола (E2), в основном индуцируются через их родственные ядерные рецепторы - рецептор прогестерона (PGR) и рецепторы эстрогена (ESR1 и ESR2). Эти пути преимущественно регулируются в эпителиально-стромальном компартменте эндометрия. E2 индуцирует пролиферацию эпителия в одноименную фазу менструального цикла, а P4 ингибирует E2 и позво-

ляет стромальным клеткам начать процесс децидуализации во время секреторной фазы. Когда строго регулируемый баланс передачи сигналов P4 и E2 нарушается, возникает резистентность к прогестерону и гиперпродукция эстрогенов, приводящая к острому воспалительному процессу, что играет важную роль в развитии и поддержании заболевания, и негативно влияет на функциональное состояние эутопического эндометрия, что впоследствии отражается на репродукции [42].

### ПРОГЕСТЕРОН И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Экспрессия PGR индуцируется действием E2 через ESR1, но, в свою очередь, PGR ингибирует экспрессию ESR1 и формируется обратная связь. Такое взаимодействие между гормональными системами прогестерона и эстрогена имеет решающее значение для нормального функционирования эндометрия и для уравнивания часто противоположных действий систем P4 / PGR и E2 / ESR. Считается, что дифференциальные эффекты прогестерона на эпителиальные и стромальные клетки эндометрия обусловлены специфическими различиями в экспрессии и функции его рецепторов PR-A и PR-B. Эти рецепторы присутствуют в эпителии эндометрия во время пролиферативной фазы и увеличиваются в соответствии с уровнями эстрогена, что согласуется с индукцией экспрессии PGR эстрогеном. Позднее в секреторной фазе уровни PR-A снижаются, тогда как уровни PR-B остаются постоянными в эпителиальных клетках, что позволяет предположить, что преимущественно этот рецептор участвует в контроле секреции желез. В стромальных клетках, напротив, преобладает экспрессия PR-A в течение менструального цикла, что, вероятно, отражает необходимость в длительной передаче сигналов P4 - PR-A в этом компартменте для поддержания беременности [43].

Существует большое количество сигнальных путей, индуцируемых прогестероном. Рассмотрим наиболее важные из них.

Одной из центральных мишеней для PGR, является **ИНН** (фактор роста индийского ежа), который индуцируется в эпителии и оказывает паракринное действие на строму. Важно отметить, что ИНН индуцирует экспрессию фактора транскрипции **COUPTEFII** (стромального куриного овальбумина), который одновременно ингибирует индуцированную эстрогенами пролиферацию эпителия, чтобы обеспечить возможность имплантации, а также индуцирует **BMP2** (костный морфогенетический белок 2) в строме, что влияет на ее децидуализацию. В свою очередь BMP2 индуцирует **WNT4** - члена 4 семейства Wnt - лиганда, необходимого для успешной имплантации и децидуализации [44].

Недавние исследования, проведенные с помощью транскриптомного и цистромного анализов в масштабах всего генома, открыли новое понимание модификаторов передачи сигналов прогестерона [45]. Vasquez Y.M. и соавт. (2018 г.) в исследованиях *in vivo* продемонстрировали, что транскрипционный фактор **FOXO1** (Forkhead Box O1) является важным участником рецептивности эндометрия, регулирует децидуализацию его стромы, взаимодействуя с PGR. Условная абляция Foxo1 в мышинной

матке приводила к бесплодию, прежде всего, из-за сохранения целостности эпителия во время «окна имплантации», что противодействовало инвазии эмбрионов. Транскриптомика и профилирование экспрессии дополнительно выявили взаимную регуляцию PGR и FOXO1 в эндометрии во время «окна имплантации», что было подтверждено в исследованиях, проведенных на образцах эндометрия человека [46].

**FKBP52** (FK506-связывающий белок пролилизоме-раза 4) является сигнальным регулятором прогестерона, который стимулирует активность PGR. Целенаправленное выключение гена Fkbp52 у мышей приводило к неудаче имплантации в результате ослабления чувствительности к прогестерону из-за снижения его связывания с PGR [47]. Эксперименты *in vitro* по децидуализации в стромальных клетках эндометрия человека подтвердили роль FKBP52 в децидуализации и выявили NOXA10 в качестве регулятора FKBP52 в этом процессе [48].

В недавнем исследовании Rubel С.А. и соавт. (2016 г.) показали уникальную роль **GATA 2** – фактора транскрипции семейства цинковых пальцев – в качестве модулятора передачи сигналов прогестерона на мышинных моделях *in vivo* и при анализе транскриптома у человека. Gata2 был условно удален из эндометрия мыши с последующим профилированием экспрессии по всему геному и анализом иммунопреципитации хроматина. Было выявлено, что 97% генов, чувствительных к прогестерону, не могли быть индуцированы без присутствия GATA2. Таким образом, GATA2 действует как посредник и партнер в передаче сигналов прогестерона в строме эндометрия. Полученные результаты были экстраполированы и подтверждены в исследованиях человеческого эндометрия и выявлена сигнальная сеть PGR-GATA2-SOX17, регулирующая фертильность женщин [49].

**SOX17** является транскрипционным фактором, идентифицированным как мишень PGR, который играет важную роль в имплантации, развитии и функционировании желез эндометрия [44]. Wang X. и соавт. (2018 г.) показали, что SOX17 контролирует пролиферацию и дифференцировку эпителия путем регуляции передачи сигналов PGR через путь ИНН и при иммунопреципитации хроматина с массивно-параллельным секвенированием ДНК (ChIP-seq) имеются значительные совпадения между SOX17, PGR и GATA2-связанными областями [50].

**Резистентность к прогестерону как ключевой эндометриальный фактор инфертильности в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия.**

Резистентность к прогестерону – это отсутствие закономерной реакции эндометрия на его воздействие, которая возникает из-за неудачной индукции прогестероновых рецепторов и/или нарушений транскрипции аналогичного гена в присутствии биодоступного прогестерона.

При изучении различий между экспрессией PR-A и PR-B в эутопическом эндометрии при эндометриозе в большинстве исследований было обнаружено снижение PR-B, тогда как сообщения о PR-A были слишком разнородными [44]. У пациентов с эндометриозом не было выявлено зависимой от фазы менструального цикла картины экспрессии PR-A и PR-B в эутопическом эндоме-

трии в отличие от пациентов без эндометриоза [51]. В недавнем исследовании было показано, что уровни экспрессии PGR были выше у женщин с эндометриозом, перенесших хирургическое лечение, которые в последующем спонтанно забеременели по сравнению с теми, кто не достиг беременности [52]. Эти результаты подтверждают важность соотношения PR-A/PR-B в физиологии эндометрия и указывают на дисбаланс изоформ PGR при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Важную роль в механизме резистентности к прогестерону при эндометриозе играют изменения в работе медиаторов и регуляторов передачи сигналов PGR.

В некоторых исследованиях было продемонстрировано снижение экспрессии медиаторов PGR-индуцированного пути ИНН-COUPTFII-WNT4 в эутопическом эндометрии при эндометриозе, принимающих участие в регуляции пролиферации и децидуализации эндометрия, что негативно сказывается на его рецептивности [44]. Экспрессия FOXO1 снижается в эндометрии у женщин с эндометриозом, что приводит к нарушению регуляции экспрессии PGR и передачи его сигналов, однако, основываясь на данных современной литературы, трудно сделать вывод о том, какая молекула первой страдает при эндометриозе, поскольку экспрессия FOXO1 регулируется PGR [53]. Кроме того, в различных работах было обнаружено, что экспрессия FKBP52, NOXA10 и SOX17 снижается в эутопическом эндометрии [44].

Одним из интереснейших фактов, связанных с патогенезом эндометриоза, впервые описанных Dyson M.T. и соавт. (2014 г.), является переход из прогестерон-чувствительного состояния управляемого GATA2, в прогестерон-устойчивое, управляемое GATA6 на основе паттернов метилирования CpG [54].

В последнее время накопленные данные свидетельствуют о том, что эпигенетика играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе и эндометриоза. Под эпигенетикой понимают «надгеномные» механизмы, регулирующие активность генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК. Метилирование ДНК представляет собой одну из наиболее важных эпигенетических механизмов, которая заключается в добавлении метильных групп к остаткам цитозина CG (также называемых CpG) динуклеотидов ДНК.

Авторами приведенного выше исследования было показано, что GATA2 не метилирован в нормальном эндометрии, что позволяет ему адекватно выполнять свои функции, а преимущественно гиперметилирован в эктопическом эндометрии при эндометриозе. GATA6, наоборот, полностью гиперметилирован в нормальном эндометрии, а не метилирован в эктопическом. Белок GATA2 был сильно экспрессирован в стромальных клетках эндометрия, когда его едва можно было обнаружить в эктопических клетках. Напротив, выраженная экспрессия GATA6 была локализована преимущественно в ядрах стромы эктопического эндометрия, а в строме эутопического эндометрия практически не выявлялась [54].

Таким образом, предоставленные современные данные демонстрируют различные механизмы формирования резистентности к прогестерону, которые возникают в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом,

а изменения в регуляции GATA2 и GATA6 представляется потенциальным путем репрессии прогестерона в формировании репродуктивных нарушений.

**Локальная гиперпродукция эстрогенов как лидирующий эндометриальный фактор инфертильности в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия.**

Интересной особенностью эндометриоза является то, что эндометриодные стромальные клетки обладают способностью синтезировать эстрадиол из холестерина посредством активации стероидогенного каскада, что за счет гиперпродукции эстрогенов и, возникающего вследствие этого воспаления, способствует росту поражений и нарушению рецептивности эндометрия.

Эффекты эстрадиола в первую очередь реализуются через его рецепторы - ESR $\alpha$  и ESR $\beta$ . Osinski M. и соавт. (2018 г.) продемонстрировали повышение экспрессии ESR $\alpha$  в эндометрии во время секреторной фазы у бесплодных женщин с эндометриозом по сравнению с фертильными при отсутствии значимых изменений в экспрессии ESR $\beta$  [55]. Другими учеными было отмечено, что уровень ESR $\beta$  обычно превышает ESR $\alpha$  при эндометриозе, в том числе и в эутопическом эндометрии [56], но учитывая малочисленность и контраверсионность этих данных требуются дальнейшие исследования.

ESR $\beta$  считается медиатором эстроген-индуцированного воспаления. Высокие уровни ESR $\beta$ , хроническая сверхэкспрессия ароматазы и COX2 (циклооксигеназа 2) поддерживают синтез эстрадиола и PGE2 (простагландин E2), который в свою очередь стимулирует экспрессию всех стероидогенных генов, что приводит к локальному синтезу эстрадиола de novo и формируется порочный круг [56].

Стромальные клетки эутопического эндометрия в норме не синтезируют эстрадиол, тогда как клетки стромы эктопического эндометрия его синтезируют. SF1 (стероидогенный фактор 1), известный также как NR5A1 (ядерный рецептор, регулирующий стероидогенез) имеет важнейшее значение в активации каскада синтеза эстрадиола, который включает в себя минимум пять стероидогенных ферментов [57]. При сайленсинге (выключении) гена GATA 6 в эктопическом эндометрии было выявлено, что его активация необходима для регуляции данного каскада. Bernardi L.A. и соавт. (2019 г.) продемонстрировали уникальную модель преобразования нормальной стромальной клетки эндометрия в эндометриозоподобную после одновременного добавления GATA6 и NR5A1, что проявлялось в активации каскада биосинтеза эстрадиола [58].

Функциональный анализ семейства GATA показал, что GATA2 регулирует ключевые гены, необходимые для гормональной дифференцировки нормальных стромальных клеток эндометрия, а в эктопическом эндометрии его активность блокирована путем метилирования соответствующего гена [59]. Напротив, GATA6 гипометилирован в эктопическом эндометрии и регулирует экспрессию генов, участвующих в метаболизме стероидов, а также подавляет GATA2 [59, 60].

Таким образом, в аспекте уникальных современных исследований роли GATA2 в механизме резистентности к прогестерону, а GATA6 – в гиперпродукции эстроге-

нов представляются потенциально перспективными для последующего изучения в эутопическом эндометрии с целью определения вклада эндометриального фактора в патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Стоит отметить, что исследования, посвященные пролиферативной и провоспалительной роли эстрогенов в патогенезе эндометриоз-ассоциированного бесплодия, в основном сосредоточены на изучении эктопического эндометрия, в котором ярко демонстрируются вышеописанные изменения. Данные о состоянии эутопического эндометрия немногочисленны и противоречивы.

**Теоретические аспекты применения гормональной предимплантационной подготовки эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии**

Лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия заключается в лапароскопическом удалении эндометриодных очагов, гормональной терапии, экстракорпоральном оплодотворении и комбинации этих методов. В связи с высокой частотой рецидивирования эндометриодных образований яичников и доказанного негативного влияния оперативного лечения на состояние овариального резерва, большинство авторов выступают в пользу программ ЭКО/ИКСИ в качестве терапии первой линии для преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия [61].

Предимплантационная подготовка эндометрия перед проведением процедуры ЭКО необходима для устранения нарушений его рецептивности, происходящих на фоне локальной гормональной дисрегуляции. Причинами таких неудач при эндометриозе можно считать резистентность прогестероновых рецепторов к эндогенному прогестерону, что выражается в недостаточности лютеиновой фазы, и локальную гиперпродукцию эстрогенов, приводящих к активации провоспалительных каскадов. Отложенное по времени развитие эндометрия является одной из главных причин снижения фертильности у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, поскольку очень важным фактором для развития и сохранения беременности является синхронность между процессами созревания эндометрия и имплантацией.

К сожалению, многие согласны с тем, что полное излечение эндометриоза на современном этапе науки невозможно, но в случаях наличия эндометриального фактора инфертильности возможно создать условия для спонтанного или стимулированного наступления беременности. С этой целью препаратами выбора являются гестагены. При подборе препарата очень важно учитывать его гестагенную активность, способность связываться с рецепторами других стероидных гормонов как причину появления нежелательных эффектов, а также отсутствие влияния на возможность овуляции.

Гестагены пролонгированного действия угнетают гипоталамо-гипофизарную функцию и подавляют овуляцию. Механизм действия дидрогестерона отличается от механизма других прогестагенов тем, что в терапевтических дозах он не подавляет овуляцию, поэтому является препаратом выбора для предимплантационной подготовки эндометрия у пациенток с эндометриозом.

Торшин И.Ю. и соавт. (2009 г.) выяснили, что дидрогестерон при своей высокой селективности к прогесте-

роновым рецепторам интактен по отношению к рецепторам других гормонов (эстрогеновым, андрогеновым, глюко- и минералокортикоидным), что обуславливает низкое количество побочных эффектов. Активация прогестероновых рецепторов управляет транскрипцией около 1800 генов, большая часть которых ответственна за подготовку эндометрия к имплантации [62]. Как показали исследования *in vitro*, дидрогестерон на 50% активнее связывается с рецепторами прогестерона, чем эндогенный гормон, поэтому он эффективен в более низких дозах и способен преодолеть резистентность к эндогенному прогестерону [61].

Поддержка лютеиновой фазы во время ЭКО в настоящее время считается рутинной практикой для способствования имплантации и улучшения показателей беременности [63]. Дидрогестерон (6-дегидро-ретропрогестерон) представляет собой ретропрогестерон, который был введен для клинического применения в пероральной лекарственной форме в 1960-х годах для лечения состояний, связанных с дефицитом прогестерона. Это открытие возродило интерес к использованию перорального дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы и была проведена III фаза исследований Lotus I и Lotus II, которая привела к утверждению перорального дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО в 2017 году [64].

Препарат доказано снижает риск спорадического и привычного самопроизвольного патологического прерывания беременности при недостаточности лютеиновой фазы, его прием целесообразен во время беременности, так как при эндометриозе риск самопроизвольного патологического прерывания беременности повышен в 1,7—3 раза [65].

Кроме этого, не так давно появилось новое показание к применению дидрогестерона – эндометриоз; поэтому в данном случае его использование легитимно. Но на сегодняшний день опыт применения российскими врачами препарата в схемах, предназначенных для лечения эндометриоза, ограничен. В этой связи инициировано многоцентровое открытое наблюдательное клиническое исследование сравнения эффективности перорального применения дидрогестерона для лечения эндометриоза «ОРХИДЕЯ», которое проводится с 2018 по 2020 гг. Результаты исследования позволят получить дополнительные данные для рекомендаций по персонализации терапии эндометриоза дидрогестероном в зависимости от текущих потребностей пациентки [66].

Известно, что иммуномодулирующее действие гормонов имеет важное значение для поддержания нормальной функции эндометрия. Имеются данные, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF). Этот фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и блокирует продукцию провоспалительных цитокинов, что чрезвычайно важно при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Кроме того, прогестерон локально стимулирует продукцию протеинов, в частности, протеина Т6, который вызывает апоптоз естественных киллеров (ЕК или NK) в эндометрии. Дидрогестерон обеспечивает полную секретор-

ную активность эндометрия, не обладает андрогенным и анаболическим эффектом, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и не вызывает изменений в системе гемостаза [67]. Под влиянием прогестерона клетки эндометрия продуцируют секреторный компонент, который снижает синтез простагландинов, активно участвующих в провоспалительных каскадах скомпрометированного эндометриозом эндометрия.

Таким образом, препаратом выбора для предимплантационной подготовки эндометрия у пациенток с эндометриозом как в естественном цикле, так и в стимулированном является дидрогестерон, что обусловлено следующими факторами: легитимностью его применения как с целью коррекции недостаточности лютеиновой фазы, так и для лечения эндометриоза; хорошим профилем безопасности в связи с высокоселективным гестагенным действием и низкой частотой побочных эффектов; преодолением резистентности к прогестерону за счет более сильного связывания с его рецепторами (на 50% активнее чем эндогенный прогестерон); устранением рецептивной дисфункции эндометрия за счет контроля около 1800 генов, большая часть которых ответственна за подготовку эндометрия к имплантации; коррекцией недостаточности лютеиновой фазы и дисинхронизации эндометрия, регуляцией «окна имплантации»; блокированием патологической пролиферации; подавлением синтеза простагландинов и противовоспалительным эффектом; иммуномодулирующим действием необходимым для поддержания имплантации и последующей беременности.

В свете данного обзора потенциальным механизмом улучшения рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии при помощи дидрогестерона представляется устранение локальной гиперпродукции эстрогенов и преодоление резистентности к прогестерону за счет эпигенетической модуляции работы генов, транскрибирующих факторы, ответственные за успешную имплантацию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема репродуктивных нарушений занимает лидирующие позиции в современной гинекологии. В данном обзоре представлена актуальная информация о молекулярно-генетических характеристиках эндометрия, а также освещены некоторые аспекты патогенеза бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, на модели изменения рецептивности эндометрия. Важно отметить, что не существует единого мнения и одинаковых подходов в определении рецептивности эндометрия и его роли в имплантационных нарушениях. Вполне вероятно, что это связано с индивидуальными особенностями организма каждой женщины, что не позволяет привести множество изученных факторов к единому знаменателю. Таким образом, медицина сегодняшнего дня постулирует персонифицированный подход как в диагностике, так и в лечении мультифакториальных заболеваний, каким является эндометриоз.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M.C. Inhorn, P. Patrizio. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (4): 411–426.
2. Vander Borcht, M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018; 62: 2-10.
3. Под ред. В.Е. Радзинского. Бесплодный брак: версии и контраверсии. Москва. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 404 с. / Pod red. V.E. Radzinskogo. *Besplodnyj brak: versii i kontraversii*. Moskva. M.: GEOTAR-Media. 2018. 404 s. [in Russian]
4. Шмидт А. А., Замятнин С. А., Гончар И. С., Коровин А. Е., Городнюк И. О., Коцур А. В. Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом. *Клиническая патофизиология*. 2019; 1: 9-12. / Shmidt A. A., Zamyatnin S. A., Gonchar I. S., Korovin A. E., Gorodnyuk I. O., Kocur A. V. *Epidemiologiya besplodiya v Rossii i za rubezhom*. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2019; 1: 9-12. [in Russian]
5. Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 60: 497–502.
6. Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: Взгляд репродуктолога. М., 2019; с. 28–80. / Krasnopol'skaia K.V. *Lechenie besplodiia pri endometrioze: Vzgliad reproduktologa*. Moscow, 2019; p. 28–80. [in Russian]
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавтеладзе Е.В., Пухальская И.Ф., Шустова В.Б., Читанова Ю.С. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. *Гинекология*. 2019; 21 (1): 38–43. / Orazov M.R., Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Kavteladze E.V., Puhalskaya I.F., SHustova V.B., CHitanava YU.S. *Effektivnost' lecheniya besplodiya, obuslovlennogo recidiviruyushchim naruzhnym genital'nym endometriozom*. *Ginekologiya*. 2019; 21 (1): 38–43. [in Russian]
8. Evans J, Salamonsen LA., Winship A, Menkhorst E, Nie G, Gargett CE, Dimitriadis E. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016; 12(11): 654–667.
9. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология*. 2011;7-2:9-13. / Shurshalina A.V., Demura T.A. *Morfofunkcional'nye perestrojki endometriya v «okno implantacii»*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;7-2:9-13. [in Russian]
10. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. Национальное руководство по гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. / Pod red. Savel'evoy G.M., Suhih G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E., Manuhina I.B. *Nacional'noe rukovodstvo po ginekologii*. M.: GEOTAR-Media. 2017. [in Russian]
11. Lessey BA. Implantation defects in infertile women with endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 955: 265–80.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online*. 2012; 24(5): 496-502.
16. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(4): 90–7. / Ponomarenko K.YU. *Receptivnost' endometriya u zhenshchin s narusheniyami v reproduktivnoj sisteme*. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2017; 66(4): 90–7. [in Russian]
17. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Кологовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018; 3: 11-18. / Paramonova N.B., Kogan E.A., Kolotovkina A.V., Burmenskaya O.V. *Morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie priznaki narusheniya receptivnosti endometriya pri besplodii zhenshchin, stradayushchih naruzhnym genital'nym endometriozom*. *Arhiv patologii*. 2018; 3: 11-18. [in Russian]
18. Da Broi MG, Rocha CV Jr, Carvalho FM, Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA. Ultrastructural Evaluation of Eutopic Endometrium of Infertile Women With and Without Endometriosis During the Window of Implantation: A Pilot Study. *Reprod Sci*. 2017; 24(10): 1469-75.
19. Usadi RS, Murray MJ, Bagnell RC, Fritz MA, Kowalik AI, Meyer WR, Lessey BA. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 970–4.
20. Quinn CE, Casper RF. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*. 2009; 15(2): 229-36.
21. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Köntgen F, Abbondanzo SJ. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature*. 1992; 359 (6390): 76-9.
22. Cheng J, Rosario G, Cohen TV, Hu J, Stewart CL. Tissue-Specific Ablation of the LIF Receptor in the Murine Uterine Epithelium Results in Implantation Failure. *Endocrinology*. 2017; 158(6): 1916-28.
23. Song H., Lim H. Evidence for heterodimeric association of leukemia inhibitory factor (LIF) receptor and gp130 in the mouse uterus for LIF signaling during blastocyst implantation. *Reproduction*. 2006; 131: 341–9.
24. 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: 246–255.

25. Frasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, Schammel DP, Young SL, Lessey BA. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus  $\alpha\beta 3$  testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2014; 101(6): 1724-31.
26. Schmitz CR, Oehninger S, Genro VK, Chandra N, Lattanzio F, Yu L, Cunha-Filho JS. Alterations in expression of endometrial milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) and leukemia inhibitory factor (LIF) in patients with infertility and endometriosis. *JBRA Assist Reprod*. 2017; 21(4): 313-320.
27. Kim BG, Yoo JY, Kim TH, Shin JH, Langenheim JF, Ferguson SD. Aberrant activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) signaling in endometriosis. *Hum Reprod*. 2015; 30(5): 1069-78.
28. Yoo JY, Jeong JW, Fazleabas AT, Tayade C, Young SL, Lessey BA. Protein Inhibitor of Activated STAT3 (PIAS3) Is Down-Regulated in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Biol Reprod*. 2016; 95(1): 11.
29. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы). *Гинекология*. 2012; 4: 9-14. / Kolotovkina A.V., Kalinina E.A., Kogan E.A. Morfofunkcional'nye osobennosti endometriya u bol'nyh endometrioz-associirovannym besplodiem (obzor literatury). *Ginekologiya*. 2012; 4: 9-14. [in Russian]
30. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90:188-95.
31. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994; 79:643-9.
32. Casals G, Ordi J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Casamitjana R, Balasch J. Expression pattern of osteopontin and  $\alpha\beta 3$  integrin during the implantation window in infertile patients with early stages of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(3):805-813.
33. Demir M, Ince O, Ozkan B, Kelekci S, Sutcu R, Yilmaz B. Endometrial flushing  $\alpha\beta 3$  integrin, glycodelin and PGF2 $\alpha$  levels for evaluating endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome, myoma uteri and endometrioma. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33(9): 716-20.
34. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Морозкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(3): 135-42. / Aganezov S.S., Aganezova N.V., Morozkaya A.V., Ponomarenko K.YU. Receptivnost' endometriya u zhenshchin s narusheniyami reproduktivnoj funkcii. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2017; 66(3): 135-42. [in Russian]
35. Focarelli R, Luddi A, De Leo V, Capaldo A, Stendardi A, Pavone V, Benincasa L, Belmonte G, Petraglia F, Piomboni P. Dysregulation of GdA Expression in Endometrium of Women With Endometriosis: Implication for Endometrial Receptivity. *Reprod Sci*. 2018; 25(4):579-86.
36. Mirkin S, Arslan M, Churikov D, Corica A, Diaz JI, Williams S, Bocca S, Oehninger S. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod*. 2005;20: 2104-7.
37. Schmitz C, Yu L, Bocca S, Anderson S, Cunha-Filho JS, Rhavi BS, Oehninger S. Role for the endometrial epithelial protein MFG-E8 and its receptor integrin  $\alpha\beta 3$  in human implantation: results of an in vitro trophoblast attachment study using established human cell lines. *Fertil Steril*. 2014;101: 874-882.
38. Franchi A, Bocca S, Anderson S, Riggs R, Oehninger S. Expression of milk fat globule EGF-factor 8 (MFG-E8) mRNA and protein in the human endometrium and its regulation by prolactin. *Mol Hum Reprod*. 2011; 17(6): 360-71.
39. Du H, Taylor HS. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(1): a023002.
40. Özcan C, Özdamar Ö, Gökbayrak ME, Doğer E, Çakıroğlu Y, Çine N. HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: Does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2019; 233: 43-8.
41. Celik O, Unlu C, Otlu B, Celik N, Caliskan E. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial HOXA-10 and HOXA-11 mRNA expression. *Fertil Steril*. 2015; 104(2): 356-365.
42. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(6): 623-632.
43. Patel B., Elguero S., Thakore S., Dahoud W., Bedaiwy M., Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum. Reprod. Update*. 2015; 21: 155-173.
44. Ryan M. Marquardt, Tae Hoon Kim, Jung-Ho Shin, Jae-Wook Jeong. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15): 3822.
45. Wu SP, Li R, DeMayo FJ. Progesterone Receptor Regulation of Uterine Adaptation for Pregnancy. *Progesterone Receptor Regulation of Uterine Adaptation for Pregnancy. Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(7): 481-91.
46. Vasquez YM, Wang X, Wetendorf M, Franco HL, Mo Q, Wang T. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS Genet*. 2018;14(11): e1007787.
47. Yang H., Zhou Y., Edelhain B., Schatz F., Lockwood C.J., Taylor H.S. FKBP4 is regulated by HOXA10 during decidualization and in endometriosis. *Reproduction*. 2012; 143: 531-538.
48. Tranguch S., Cheung-Flynn J., Daikoku T., Prapapanich V., Cox M.B., Xie H., Wang H., Das S.K., Smith D.F., Dey S.K. Cochaperone immunophilin FKBP52 is critical to uterine receptivity for embryo implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 14326-31.

49. Rubel CA, Wu SP, Lin L, Wang T, Lanz RB, Li X. A Gata2-Dependent Transcription Network Regulates Uterine Progesterone Responsiveness and Endometrial Function. *Cell Rep.* 2016; 17(5): 1414-25.
50. Wang X, Li X, Wang T, Wu SP, Jeong JW, Kim TH, Young SL, Lessey BA, Lanz RB, Lydon JP, DeMayo FJ. SOX17 regulates uterine epithelial-stromal cross-talk acting via a distal enhancer upstream of *Ihh*. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4421.
51. Wöflfler MM, Küppers M, Rath W, Buck VU, Meinhold-Heerlein I, Classen-Linke I. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann Anat.* 2016; 206: 1-6.
52. Moberg C., Bourlev V., Ilyasova N., Olovsson M. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and alphaB-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2015; 18: 30-7.
53. Su R.W., Strug M.R., Joshi N.R., Jeong J.W., Miele L., Lessey B.A., Young S.L., Fazleabas A.T. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: E433-E442.
54. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, Kakinuma T, Ono M, Jafari N, Dai Y, Bulun SE. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014; 10: e1004158.
55. Osiński M, Wirstlein P, Wender-Ożegowska E, Mikołajczyk M, Jagodziński PP, Szczepańska M. HSD3B2, HSD17B1, HSD17B2, ESR1, ESR2 and AR expression in infertile women with endometriosis. *Ginekol Pol.* 2018; 89(3): 125-34.
56. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1048-79.
57. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009; 360(3): 268-79.
58. Bernardi LA, Dyson MT, Tokunaga H, Sison C, Oral M, Robins JC, Bulun SE. The Essential Role of GATA6 in the Activation of Estrogen Synthesis in Endometriosis. *Reprod Sci.* 2019; 26(1): 60-9.
59. Serdar E. Bulun, Diana Monsivais, Toshiyuki Kakinuma, Yuichi Furukawa, Lia Bernardi, Mary Ellen Pavone, Matthew Dyson. *Molecular Biology of Endometriosis: From Aromatase to Genomic Abnormalities. Semin Reprod Med* 2015; 33 (03): 220-224
60. Izawa M, Taniguchi F, Harada T. GATA6 expression promoted by an active enhancer may become a molecular marker in endometriosis lesions. *Am J Reprod Immunol.* 2019; 81(2): e13078.
61. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., 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; 1-2(17): 6-12. / Orazov M.R., Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Kavteladze E.V., Shustova V.B., Coraeva YU.R., Novginov D.S. Besplodie, associirovannoe s endometriozom: ot legendy k surovoj real'nosti. *Trudnyj pacient.* 2019; 1-2(17): 6-12. [in Russian]
62. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Галицкая С.А., Юргель И.С. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. *Гинекология.* 2009; 05: 9-15. / Torshin I.YU., Gromova O.A., Suhih G.T., Galickaya S.A., YUrgel' I.S. Molekulyarnye mekhanizmy didrogesterona (Dyufaston®). Polnogenomnoe issledovanie transkripcionnyh effektov receptorov progesterona, androgenov i estrogenov. *Ginekologiya.* 2009; 05: 9-15. [in Russian]
63. Linden M. van der, Buckingham, K., Farquhar, C., Kremer, J.A., and Metwally, M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015: CD009154.
64. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, van Amsterdam P, Pexman-Fieth C, Fauser BC. Didrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38(2): 249-259.
65. Pallacks C, Hirchenhain J, Krüssel JS, Fehm TN, Fehr D. Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI. *European Journal of Obstetric, Gynecology, and Reproductive Biology.* 2017; 213: 33-38.
66. Коллектив авторов. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»)). *Проблемы репродукции.* 2018; 5: 41-44. / Kollektiv avtorov. Rezolyuciya soveshchaniya ekspertov na temu «Vozmozhnosti personalizacii gormonal'noj terapii endometrioza s ispol'zovaniem preparata didrogesteron. Utverzhdenie protokola mnogocentrovogo otkrytogo nablyudatel'nogo issledovaniya po primeneniyu didrogesterona dlya lecheniya endometrioza v Rossii (issledovanie «ORHIDEYA»)). *Problemy reprodukcii.* 2018; 5: 41-44. [in Russian]
67. Камлюк А.А. Опыт гестагенной поддержки сочетанием препаратов в циклах ЭКО. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2012; 4 (22): 143-149. / Kamlyuk A.A. Opyt gestagennoj podderzhki sochetaniem preparatov v ciklah EKO. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa.* 2012; 4 (22): 143-149. [in Russian]

## SUMMARY

## ENDOMETRIC FACTOR OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

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

1FGAOU VO "Peoples' Friendship University of Russia"  
Russia, Moscow  
2000 "MedInService" - Center for Reproduction and Genetics "Nova Clinic"  
Russia, Moscow

**BACKGROUND**

Despite numerous studies and a not decreasing amount of endometriosis and associated infertility, the study of endometriosis-associated infertility does not lose its relevance, and the characteristics of the endometrium is appeared to be central and predictive factors that determine the success of overcoming infertility.

**OBJECTIVE.**

To reflect the molecular genetic features of the state of the endometrium with endometriosis associated with infertility, expand the understanding of its pathogenesis, substantiate theoretical aspects of the use of hormonal preimplantation preparation of the endometrium in endometriosis-associated infertility.

**MATERIALS AND METHODS.**

To write this review, we searched for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (eLIBRARY, PubMed, MedLine, Crossref, etc.) over the past 1–16 years.

**RESULTS.**

The model of changes in endometrial receptivity is examined the mechanisms of resistance to progesterone and overproduction of estrogens as key endometrial factors in the pathogenesis of endometriosis-associated infertility and theoretical justification for the use of hormonal therapy for the preimplantation preparation of compromised endometrium is given.

**CONCLUSION.**

Despite the large number of publications, there is no consensus and the same approaches to determining the receptivity of the endometrium and its role in implantation disorders in endometriosis, as well as clear ideas about the pathogenesis of endometriosis-associated infertility. A personalized approach in the management of patients with endometriosis-associated infertility will lead to a common denominator of many factors affecting reproduction and determine their potential role in both the diagnosis and treatment of a particular patient.

**Key words:** *endometriosis, infertility, endometrial receptivity, implantation, progesterone resistance, dydrogesterone.*

**Сведения об авторах:**

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва. E-mail: omekan@mail.ru. Тел. 89152375292

**Радзинский Виктор Евсеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, засл. деят. науки РФ, Москва.

**Хамошина Марина Борисовна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

**Волкова Снежана Владимировна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

**Абитова Марианна Заурбиевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

**Шустова Виктория Борисовна** – акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**