

ОБЗОРЫ

УДК 618.145

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-6-13

ЭНДОМЕТРИОЗАССОЦИИРОВАННОЕ БЕСПЛОДИЕ: ВЕРСИИ И КОНТРВЕРСИИ

И.М. Ордянец¹, З.В. Зюкина¹, Д.С. Новгин¹,
Б.А. Джабраилова¹, Д.Р. Асагрян²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия;

² ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, г. Москва, Россия

В современной гинекологии проблема репродуктивных нарушений занимает ведущие позиции. В настоящее время не существует однозначного мнения и единых подходов к определению рецептивности эндометрия, изменение которой играет одну из главных ролей в имплантационных нарушениях. В данной статье представлена актуальная информация о молекулярно-генетических характеристиках эндометрия, а также на модели изменения рецептивности эндометрия освещены некоторые аспекты патогенеза бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ).

В мировой литературе опубликовано множество статей, касающихся изучения экспрессии генов при эндометриозе. По данным различных авторов, количество дифференциально экспрессирующихся генов при эндометриозе варьирует от нескольких генов до сотен. Было доказано, что даже если в отдельном гене произошла мутация, то его функция может выполняться в полном объеме благодаря компенсаторным механизмам. Подобная компенсация обеспечивается работой сигнальных путей – каскадов белок-белковых взаимодействий, осуществляющих передачу сигнала внутри клетки. Известно, что степень активации внутриклеточных сигнальных путей является более качественным маркером патологического процесса, нежели экспрессия генов.

Сравнение эутопического и эктопического эндометрия по различным параметрам является одним из направлений современных исследований в области эндометриоза. Выявлено, что образцы эндометрия указанных локализаций схожи по морфологическим признакам, но это не привело к созданию единого диагностического теста. В связи с этим актуальным является поиск статистически обоснованных новых критериев ранней диагностики эндометриоза с применением малоинвазивных или неинвазивных методов исследования, которые также позволили бы прогнозировать рецидив заболевания и улучшить качество прогнозирования эндометриозассоциированного бесплодия.

Ключевые слова: эндометриозассоциированное бесплодие, рецептивность эндометрия, микроРНК, стероидные рецепторы, экспрессия генов.

Введение. На основании аналитического обзора литературы становится очевидным, что наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) до сих пор является недостаточно изученным и контрверсионным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. Распространенность НГЭ достигает 10–15 %, т.е. НГЭ наблюдается у более чем 190 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет по всему миру [1]. Наиболее крупное исследование

распространенности НГЭ было проведено А. Sargia-Santamera et al. Оно включало 28 660 652 женщины и показало, что объединенный уровень заболеваемости составляет 1,36 на 1000 человеко-лет (95 % ДИ: 1,09–1,63), для интегрированных информационных систем на уровне населения, основанных на выписках из больниц, – 3,53 на 1000 человеко-лет (95 % ДИ: 2,06–4,99), а для когортных – 1,89 на 1000 человеко-лет (95 % ДИ: 1,42–2,37) [2].

По данным А.М. Герасимова и соавт., сведения о распространенности данного заболевания в различных исследованиях отличаются в 30–40 раз [3]. Вероятно, это отчасти связано с тем, что реальных случаев НГЭ больше, поскольку данное заболевание либо протекает в скрытой форме, либо, наоборот, характеризуется разнообразной выраженной симптоматикой, что увеличивает время диагностического поиска. При этом золотым стандартом диагностики НГЭ до сих пор считается лапароскопия [4].

НГЭ признан заболеванием, часто сочетающимся с бесплодием. На сегодняшний день отсутствует тенденция к снижению распространенности эндометриозассоциированного бесплодия. По одним из последних данных, 25–50 % женщин с бесплодием имеют НГЭ, а 30–50 % женщин с НГЭ бесплодны [5]. Каждая 3-я пациентка с НГЭ, по статистике, обращается в центр вспомогательных репродуктивных технологий для экстракорпорального оплодотворения [6]. Известно, что доля эндометриозассоциированного бесплодия имеет расовые и географические особенности: в Корее НГЭ страдают около 20–30 % женщин с бесплодием [7], в России же НГЭ выявляется у 57 % женщин, которые ранее были подвержены лапароскопии по поводу бесплодия [8].

Цель обзора. Изучить современные представления о рецептивности эндометрия при эндометриозассоциированном бесплодии на основании анализа современной научной литературы.

Несмотря на многолетние исследования патогенез эндометриозассоциированного бесплодия до конца не определен. В настоящий момент выделяют 4 причинных фактора инфертильности при НГЭ: эндометриальный, ооцитарный, эмбриональный и перитонеальный [9]. Феномен эндометриального бесплодия является предметом пристального внимания исследователей в области фундаментальной и прикладной медицины, однако консенсус в вопросе о структурно-метаболических особенностях эндометрия до сих пор не достигнут [10]. Причиной этого явилось несколько значимых факторов: использование различных методов диагностики эндометри-

оза, различных классификаций, наличие ограничений в дизайне и гетерогенность исследуемых групп.

И.В. Пономаренко и соавт. пришли к заключению, что в основе патогенеза трудно выявляемых форм бесплодия и низкой эффективности их преодоления обычно лежат морфофункциональные нарушения в эндометрии, которые приводят к дефектам его рецептивности [11]. Современные исследования демонстрируют тот факт, что эндометриозассоциированный эндометрий у женщин с НГЭ отличается в основном функциональными, а не структурными изменениями. Авторы высказывают предположение, что эндометриозассоциированные гетеротопии способны активировать пути передачи сигналов посредством эпигенетической модуляции экспрессии генов в эндометрии, вызывая тем самым локальную гиперпродукцию эстрогенов и воспаление, которые препятствуют прогестерону в осуществлении своих ключевых функций [12].

Наиболее дискуссионным и недостаточно изученным моментом следует считать рецептивность эндометрия – понятие, не имеющее четких структурно-метаболических характеристик и не связанное с конкретным симптомокомплексом.

Имплантационная несостоятельность эндометрия лежит в основе нарушений его рецептивности [13]. В свою очередь изменение рецептивности эндометрия является важным механизмом в генезе репродуктивных неудач [14]. Регуляция эндометриальных процессов достигается благодаря сложным структурно-метаболическим изменениям под воздействием молекулярно-генетических, иммунных и эпигенетических механизмов, приводящих к изменению уровня стероидных гормонов и их влияния на эндометриальную ткань.

В мировой литературе опубликовано большое количество статей, касающихся изучения экспрессии генов при эндометриозе, ассоциированном с бесплодием. Известно, что во время окна имплантации при эндометриозассоциированном бесплодии наблюдается снижение таких критически значимых молекул для имплантации эмбриона, как LIF, НОХА-10, гликоделин А и аберрантные инте-

грины [10]. Вместе с тем контroversионно положение о том, что при эндометриозе, ассоциированном с бесплодием, имеются структурные изменения в эндометрии, поэтому для уточнения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Важным маркером рецептивности эндометрия является VEGF, возрастающая экспрессия которого при НГЭ имеет общую патогенетическую ось с нарушением экспрессии ряда микроРНК, а именно: miR-29c, miR-33b, miR-199a-5p и miR-210 [15]. Вероятно, изменение экспрессии перечисленных выше микроРНК приводит к формированию эндометриоидного фенотипа, а последующий патогенетический каскад в виде изменения экспрессии miR-145 и miR-451 участвует в формировании эндометриозассоциированного бесплодия [15].

Участниками стероидогенеза являются транскрипционные факторы GATA6 и SF-1, повышенная экспрессия которых при НГЭ вызывает нарушение локального гормонального баланса за счет индукции эстрогензависимых провоспалительных каскадов, изменяющих стероидный фон эндометрия, необходимый для успешной имплантации, в период его максимальной восприимчивости к бластоцисте [13]. Являясь одним из транскрипционных факторов, регулирующих прогестеронзависимый сигнальный путь имплантационной состоятельности эндометрия, GATA2 характеризует прогестерон-устойчивое состояние рецепторов. Однако его высокая экспрессия, которая специфична для эндометриозассоциированного бесплодия, дезрегулирует данный путь [13].

Те сигнальные пути, которые модулируют экспрессию прогестерона (P4) и эстрадиола (E2), индуцируются преимущественно через их родственные ядерные рецепторы – рецептор прогестерона (PGR) и рецепторы эстрогена (ESR1 и ESR2). E2 в свою очередь индуцирует пролиферацию эпителия в одноименную фазу менструального цикла, а P4 ингибирует E2 и тем самым позволяет 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. Вышеуказанные изменения приводят к острому воспалительному процессу, что играет важную роль в развитии и поддержании заболевания и негативно влияет на функциональное состояние эндометрия, а это впоследствии отражается на репродукции [16]. Стоит отметить, что ингибирующее действие PGR на рецепторы к эстрогену (ESR1) обычно преобладает в эндометрии во время окна рецептивности, в то время как у пациенток с НГЭ наблюдается увеличение ESR1 в средней секреторной фазе [17].

Одним из новых направлений в молекулярной биологии является метаболомика – наука, которая позволяет помочь в ранней диагностике и прогнозе многих заболеваний. Ещё в 1971 г. Linus Pauling et al. была выдвинута идея применения метаболитического профиля в диагностике заболеваний [18]. Метаболом – это совокупность всех метаболитов, которые являются конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [19]. При этом метаболиты также выступают в качестве коммуникаторов между насыщенным информацией геномом и функциональным фенотипом [20].

Существует множество маркеров для определения рецептивности эндометрия, одними из которых являются стероидные рецепторы и их метаболиты. Несмотря на многочисленные исследования эндометриоидных образцов методом масс-спектрометрии исследований эндогенных метаболитов на данный момент немного. К метаболитам эстрогенов относятся: 2-гидроксиэстрон (2-OHE1); 2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2); 4-гидроксиэстрон (4-OHE1); 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1); 2-метоксиэстрон (2-OMeE1); 4-метоксиэстрон (4-OMeE1). Однако на сегодняшний день все еще недостаточно известно о роли метаболитов эстрогенов при НГЭ.

В то время как в исследованиях Н.В. Скляр и соавт. продемонстрировано, что у женщин при бесплодии метаболизм эстрогенов происходит по пути образования метаболитически активного 16 α -ОН-эстрогена и коррелирует с недостаточностью функции желтого тела [21],

в ходе исследования Nhung Le et al. было установлено, что уровень эстрогенов и их метаболитов (17 β -эстрадиол, 16-кето-17 β -эстрадиол, эстриол, 2-гидроксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрон) в моче у пациенток с НГЭ был значительно выше, чем в контрольной группе, а наличие НГЭ в значительной степени влияло на концентрацию этих метаболитов [22]. Стоит отметить, что в данном исследовании для количественного определения метаболитов эстрогенов использовалась жидкостная хроматография / тандемная масс-спектрометрия. Тем не менее скрининговый метаболомный анализ биологических жидкостей и тканей при НГЭ на сегодняшний день вовсе не проводился.

В 2018 г. в Китае у пациенток с эндометриозом ассоциированным бесплодием при различных локализациях эндометриозных гетеротопий изучались метаболиты аминокислот, при этом было выявлено, что уровни метаболитов пурина, включая инозин, ксантозин, гуанозин и гипоксантин, были значительно повышены в эндометрии, в то время как содержание мочевой кислоты как конечного продукта метаболизма пурина было значительно

снижено [23]. Авторы показали, что накопление этих метаболитов пурина и снижение уровня мочевой кислоты в эндометрии может быть тесно связано с подавленной экспрессией пуриновой нуклеозидфосфорилазы, достаточный уровень которой отвечает за апоптоз клеток во время процесса имплантации [23].

Заключение. Итак, вопрос о маркерах рецептивности эндометрия остается открытым, контроверсионным и дискуссионным из-за большого количества противоречий и отсутствия убедительной доказательной базы, а исследования, которые пытаются пролить свет на этот вопрос, носят преимущественно экспериментальный характер.

Создание новых, статистически обоснованных критериев ранней диагностики НГЭ с применением неинвазивных или малоинвазивных методов обследования, позволяющих прогнозировать рецидив заболевания в первую очередь на доклиническом этапе, позволит снизить число пациенток с распространенной формой эндометриоза и повысить реализацию репродуктивной функции в данной когорте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ордянец И.М., Новгинов Д.С.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Зюкина З.В., Асатрян Д.Р., Джабраилова Б.А.

Статистическая обработка данных: Ордянец И.М., Зюкина З.В., Джабраилова Б.А.

Анализ и интерпретация данных: Ордянец И.М., Новгинов Д.С.

Написание и редактирование текста: Ордянец И.М., Зюкина З.В., Асатрян Д.Р.

Литература

1. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1244–1256. DOI: 10.1056/NEJMra1810764.
2. Sarria-Santamera A., Orazumbekova B., Terzic M., Issanov A., Chaowen C., Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare (Basel).* 2020; 9 (1): 29. DOI: 10.3390/healthcare9010029.
3. Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В., Красильникова А.К., Полумисков Д.М., Абдуллаева Л.Х., Фадеева Е.В., Двойнова И.Ю. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. *Гинекология.* 2021; 23 (2): 184–189. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200783.
4. Клинические рекомендации «Эндометриоз». 2020. URL: sudact.ru (дата обращения: 01.12.2022).
5. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., Welkenhuysen M., Fieuws S., D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2020; 127 (1): 107–114.

6. *Краснопольская К.В.* Лечение бесплодия при эндометриозе: взгляд репродуктолога. Москва; 2019: 28–80.
7. *Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R., Park H.-T., Song J.-Y., Kim H., Lee D.-Y., Lee E.-J., Kim M.-R., Oh S.-T.* Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61 (5): 553–564. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.553.
8. *Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Дубровина С.О., Калугина А.С., Киревнина Л.В., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Левкович М.А., Дубровина С.О. (ред.), Беженаря В.Ф. (ред.)*. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352.
9. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавталадзе 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. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230.
10. *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; 18 (1–2): 23–32. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10005.
11. *Маржеская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И., Берлев И.В., Малек А.В.* Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018; 67 (3): 64–73. DOI: 10.17816/JOWD67364-73.
12. *Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., Мельников Е.А., Калимуллина Г.Н., Купцова А.И.* Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. *Гинекология.* 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477.
13. *Михалева Л.М., Оразов М.Р., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Хованская Т.Н., Шустова В.Б.* Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (6): 57–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61.
14. *Шуришалина А.В., Демуря Т.А.* Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология.* 2011; 7 (2): 9–13.
15. *Украинец Р.В., Корнева Ю.С.* Роль VEGF и микроРНК в формировании эндометриозного фенотипа клеток эндометрия. *Молекулярная медицина.* 2021; 19 (4): 10–14. DOI: 10.29296/24999490-2021-04-02.
16. *Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N.* Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96 (6): 623–632.
17. *Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е., Таурова М.Б.* Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: патогенез и возможности гормональной терапии в подготовке к ЭКО. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022; 21 (2): 90–98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-90-98.
18. *Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P.* Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1971; 68: 2374–2376.
19. *Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L.* Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis. Colon & Rectum.* 2009; 52 (3): 520–525.
20. *Li J., Guan L., Zhang H., Gao Y., Sun J., Gong X., Li D., Chen P., Liang X., Huang M., Bi H.* Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018; 16 (1): 42. DOI: 10.1186/s12958-018-0360-z.
21. *Скляр Н.В., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Шолохов Л.Ф., Олифиренко Т.Л.* Особенности метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и различным статусом фертильности. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2009; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-metabolizma-estrogenov-u-zhenschin-s-miomoy-matki-i-razlichnym-statusom-fertilnosti> (дата обращения: 01.12.2022).
22. *Le N., Cregger M., Brown V., Loret de Mola J., Bremer P., Nguyen L., Groesch K., Wilson T., Diaz-Sylvester P., Braundmeier-Fleming A.* Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS ONE.* 2021; 16 (12): e0261362. DOI: 10.1371/journal.pone.0261362.
23. *Киселев М.А., Ретина Н.Б.* Неинвазивная диагностика эндометриоза: обзор современных биомаркеров периферической крови и эндометрия. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2020; 28 (3): 371–376.

Авторский коллектив

Ордианц Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6г; e-mail: ordiyantc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Зюкина Зоя Викторовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6г; e-mail: zoya.zukina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>.

Новгинов Дмитрий Сергеевич – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6г; e-mail: novginov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7184-8469>.

Джабраилова Бирлант Абубакаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6г; e-mail: belladzhairailova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3589>.

Асатрян Дарья Рубеновна – клинический ординатор 1 курса, ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. 125824, Россия, г. Москва, пр. 2-й Боткинский, 5, корп. 1; e-mail: asterdasha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>.

Образец цитирования

Ордианц И.М., Зюкина З.В., Новгинов Д.С., Джабраилова Б.А., Асатрян Д.Р. Эндометриозассоциированное бесплодие: версии и контрверсии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 3: 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-6-13.

**ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED INFERTILITY:
VERSIONS AND COUNTERVERSIONS**

**I.M. Ordiyants¹, Z.V. Zyukina¹, D.S. Novginov¹,
B.A. Dzhairailova¹, D.R. Asatryan²**

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow, Russia

Reproductive disorders rank as rather challenging problems in modern gynecology. At present, there is no unequivocal opinion and unified approaches to endometrial receptivity. The change in this complex process causes implantation disorders. The article provides up-to-date information on the molecular and genetic characteristics of the endometrium and on endometrium receptivity models. It also touches upon the pathogenesis of female infertility, associated with external genital endometriosis (EGE).

Numerous foreign and domestic articles consider gene expression in endometriosis. According to the published data, the number of differentially expressed genes in endometriosis varies significantly. It has been proven that if mutations occur in a single gene, its function can still be performed due to compensatory mechanisms. Such compensation is provided by the work of signaling pathways – cascades of protein-protein interactions that transmit signals inside the cell. It is known that the degree of activation of intracellular signaling pathways is a better marker of a pathological process than gene expression.

Comparison of eutopic and ectopic endometrium is one of the promising lines of endometriosis research. It is revealed that the abovementioned endometrial samples are similar in morphological characteristics, but this fact has not led to the creation of a single diagnostic test. Thus, it is relevant to search for new statistically valid criteria for early diagnosis of endometriosis using minimally invasive or non-invasive research methods that would also allow predicting the disease recurrence and improve the quality of predicting endometriosis associated infertility.

Key words: endometriosis associated infertility, endometrial receptivity, miRNA, steroid receptors, gene expression.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Ordiyants I.M., Novginov D.S.

Literature search, participation in the research study, data processing: Zyukina Z.V., Asatryan D.R., Dzhabrailova B.A.

Statistical data processing: Ordiyants I.M., Zyukina Z.V., Dzhabrailova B.A.

Data analysis and interpretation: Ordiyants I.M., Novginov D.S.

Text writing and editing: Ordiyants I.M., Zyukina Z.V., Asatryan D.R.

References

1. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1244–1256. DOI: 10.1056/NEJMra1810764.
2. Sarria-Santamera A., Orazumbekova B., Terzic M., Issanov A., Chaowen C., Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare (Basel).* 2020; 9 (1): 29. DOI: 10.3390/healthcare9010029.
3. Gerasimov A.M., Malyshkina A.I., Kuligina M.V., Krasil'nikova A.K., Polumiskov D.M., Abdullaeva L.Kh., Fadeeva E.V., Dvoynova I.Yu. Chastota vstrechaemosti i struktura naruzhnogo genital'nogo endometrioza u gospitalizirovannykh bol'nykh [Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (2): 184–189. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200783 (in Russian).
4. *Klinicheskie rekomendatsii «Endometrioze»* [Endometriosis: Clinical practice guideline]. 2020. URL: sudact.ru (accessed: December 01, 2022) (in Russian).
5. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., Welkenhuysen M., Fieuws S., D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2020; 127 (1): 107–114.
6. Krasnopol'skaya K.V. *Lechenie besplodiya pri endometrioze: vzglyad reproduktologa* [Infertility treatment in endometriosis: Reproductologist's opinion]. Moscow; 2019: 28–80 (in Russian).
7. Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R., Park H.-T., Song J.-Y., Kim H., Lee D.-Y., Lee E.-J., Kim M.-R., Oh S.-T. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61 (5): 553–564. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.553.
8. Artymuk N.V., Bezhenar' V.F., Berlim Yu.D., Vovkochina M.A., Dubrovina S.O., Kalugina A.S., Kirevnikova L.V., Kruglov S.Yu., Kuz'mina N.S., Levkovich M.A., Dubrovina S.O. (ed.), Bezhenarya V.F. (ed.). *Endometrioze. Patogenez, diagnostika, lechenie* [Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 352 (in Russian).
9. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Kavteladze E.V., Pukhal'skaya I.F., Shustova V.B., Chitanava Yu.S. Effektivnost' lecheniya besplodiya, obuslovlennogo retsiviruyushchim naruzhnym genital'nym endometrioze [Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis]. *Ginekologiya.* 2019; 21 (1): 38–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190230 (in Russian).
10. Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., Volkova S.V., Abitova M.Z., Shustova V.B., Khovanskaya T.N. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioze-assotsirovannom besplodii [Molecular and genetic characteristics of endometrium in endometriosis associated infertility]. *Trudnyy patsient.* 2020; 18 (1–2): 23–32. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10005 (in Russian).
11. Marzhevskaya V.V., Prisyazhnaya T.S., Zhamoydik V.I., Berlev I.V., Malek A.V. Molekulyarno-geneticheskie osnovy endometrioza: diagnosticheskiy potentsial nasleduemykh i ekspressiruemykh faktorov [Molecular-genetic background of endometriosis: Diagnostic potential of heritable and expressed factors]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2018; 67 (3): 64–73. DOI: 10.17816/JOWD67364-73 (in Russian).
12. Gabidullina R.I., Koshel'nikova E.A., Shigabutdinova T.N., Mel'nikov E.A., Kalimullina G.N., Kuptsova A.I. Endometrioze: vliyaniye na ferti'l'nost' i iskhody beremennosti [Endometriosis: Impact on fertility and pregnancy outcomes]. *Ginekologiya.* 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200477 (in Russian).
13. Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Khovanskaya T.N., Shustova V.B. Patogenez implantatsionnoy nesostoyatel'nosti endometriya pri endometrioze-assotsirovannom besplodii [Pathogenesis of endometrial implantation incompetence of endometrium in endometriosis associated infertility]. *Doktor.Ru.* 2021; 20 (6): 57–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61 (in Russian).
14. Shurshalina A.V., Demura T.A. Morfofunktsional'nye perestroyki endometriya v «okno implantatsii» [Morphological and functional endometrium rearrangements during the “implantation window”]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 7 (2): 9–13 (in Russian).

15. Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. Rol' VEGF i mikroRNK v formirovaniy endometrioidnogo fenotipa kletok endometriya [The role of VEGF and microRNA in the formation of the endometrioid phenotype of endometrial cells]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19 (4): 10–14. DOI: 10.29296/24999490-2021-04-02 (in Russian).
16. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96 (6): 623–632.
17. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Orekhov R.E., Tairova M.B. Endometrioz-assotsirovannoe besplodie: patogenez i vozmozhnosti gormonal'noy terapii v podgotovke k EKO [Endometriosis associated infertility: Pathogenesis and possibilities of hormone therapy in preparation for IVF]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022; 21 (2): 90–98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-90-98 (in Russian).
18. Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1971; 68: 2374–2376.
19. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis. Colon & Rectum*. 2009; 52 (3): 520–525.
20. Li J., Guan L., Zhang H., Gao Y., Sun J., Gong X., Li D., Chen P., Liang X., Huang M., Bi H. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16 (1): 42. DOI: 10.1186/s12958-018-0360-z.
21. Sklyar N.V., Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Sholokhov L.F., Olifirenko T.L. Osobennosti metabolizma estrogenov u zhenshchin s miomoy matki i razlichnym statusom fertill'nosti [Characteristics of estrogen metabolism in women with uterine myoma and different fertility status]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2009; 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-metabolizma-estrogenov-u-zhenshchin-s-miomoy-matki-i-razlichnym-statusom-fertill'nosti> (accessed: December 01, 2022) (in Russian).
22. Le N., Cregger M., Brown V., Loret de Mola J., Bremer P., Nguyen L., Groesch K., Wilson T., Diaz-Sylvester P., Braundmeier-Fleming A. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS ONE*. 2021; 16 (12): e0261362. DOI: 10.1371/journal.pone.0261362.
23. Kiselev M.A., Repina N.B. Neinvazivnaya diagnostika endometrioz: obzor sovremennykh biomarkerov perifericheskoy krovi i endometriya [Non-invasive diagnosis of endometriosis: Review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2020; 28 (3): 371–376 (in Russian).

Received December 31, 2022; accepted February 17, 2023.

Information about the authors

Ordians Irina Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: ordiyants@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Zyukina Zoya Viktorovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: zoya.zukina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>.

Novginov Dmitriy Sergeevich, Teaching Assistant, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: novginov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7184-8469>.

Dzhabrailova Birlant Abubakarovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6g; e-mail: belladzhabrailova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3589>.

Asatryan Dar'ya Rubenovna, Intern, Moscow City Clinical Hospital named after S.P. Botkin. 125824, Russia, Moscow, 2-y Botkinskiy Ave., 5, Bldg. 1; e-mail: asterdasha@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9997-378X>.

For citation

Ordians I.M., Zyukina Z.V., Novginov D.S., Dzhabrailova B.A., Asatryan D.R. Endometrioz-assotsirovannoe besplodie: versii i kontrversii [Endometriosis associated infertility: Versions and Counterversions]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 3: 6–13. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-6-13 (in Russian).