

¹ Российский университет медицины

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

³ Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁶ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Новое в эндометриоз-ассоциированном бесплодии

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян², С.Г. Исаева⁵, М.Д. Юрканова⁵, К.С. Курбатова¹, Ц.Н. Геворкян⁶

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Новое в эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 36–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-36-46

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. Оно поражает до 10% фертильных женщин. Около 25–50% бесплодных женщин страдают эндометриозом, а у 30–50% пациенток с эндометриозом диагностируется бесплодие. Механизмы бесплодия, обусловленного эндометриозом, до конца не изучены. Особый интерес в данном аспекте представляет исследование влияния эндометриоза на здоровую ткань яичников и репродуктивную функцию женщины. Поиск соответствующих публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и библиотеке Кокрейна по ключевым словам: endometriosis, fertility, pathophysiology, endometrioma, ovarian reserve, surgery. В работу были включены оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, а также клинические рекомендации на русском и английском языках. Показано, что эндометриоз, в частности эндометриома, негативно влияет не только на овариальный резерв, снижая количество фолликулов, но и на их качество. В настоящее время известна роль морфологических изменений, а также нарушения стероидогенеза, обусловленных эндометриомой яичников, в снижении овариального резерва. Особое внимание уделяется изменениям в интрафолликулярной среде – преобладанию провоспалительных цитокинов в фолликулярной жидкости, окислительному стрессу, перегрузке железом, а также активно изучаемому ферроптозу гранулезных клеток. Кроме того, освещается роль микроРНК в патогенезе бесплодия, связанного с эндометриозом. В настоящий момент вопрос предпочтений в выборе хирургического или консервативного подхода к лечению остается открытым. Операция на яичниках должна быть обоснована строгими показаниями, поскольку существует высокий риск снижения овариального резерва из-за избыточного удаления здоровой ткани, термического повреждения во время проведения гемостаза. Цель работы – проанализировать влияние эндометриоза на овариальный резерв, механизмы негативного воздействия заболевания на состояние яичников на основании актуальных данных литературы, а также предпочтительные методы хирургического лечения эндометриоза при бесплодии.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, эндометриома яичников, качество ооцитов, микроРНК, хирургия

Введение

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки, обычно с сопутствующим воспалительным процессом и окислительным стрессом. Оно поражает 5–10% фертильных женщин с наибольшей распространенностью в возрастной группе

20–40 лет [1]. Заболевание может проявляться различными симптомами, в частности хронической тазовой болью, бесплодием, диспареунией, дисменореей [2].

Эндометриоз классифицируют на три подтипа: поверхностный перитонеальный, эндометриома яичников и глубокий инфильтрирующий эндометриоз [3, 4].



Наиболее распространенной формой заболевания является эндометриома яичника, на которую приходится от 17 до 44% случаев [5]. Это кистозное образование, возникающее из эктопической ткани эндометрия внутри яичника, содержащее густую, коричневую, похожую на смолу жидкость, которую можно назвать «шоколадной кистой» [6, 7].

У 25–50% женщин с бесплодием диагностируют эндометриоз, а у 30–50% пациенток с эндометриозом – бесплодие [5, 8].

Патофизиология бесплодия, связанная с эндометриозом, объясняется механическими факторами (тазовые спайки, анатомические искажения органов репродуктивной системы, влияющие на процесс зачатия), плохим качеством яйцеклеток, нарушенным развитием эмбрионов, сниженной функцией и подвижностью сперматозоидов, окислительным стрессом в полости таза, восприимчивостью эндометрия, а также иммунными, генетическими и эпигенетическими нарушениями [8].

На сегодняшний день наиболее исследуемой причиной бесплодия при эндометриозе является сокращение овариального резерва [9, 10]. Его истощение сопровождается существенным уменьшением размеров яичников и запасов фолликулов, что ассоциируется с несовершенными характеристиками яйцеклеток и бездетностью. Однако механизмы бесплодия, обусловленного эндометриозом, до конца не изучены [11].

В настоящее время особое внимание уделяется влиянию эндометриомы яичников на фертильность женщины [12]. В одних исследованиях выдвигалась гипотеза о снижении частоты овуляции в пораженных гонадах, в других был сделан вывод, что у пациенток с эндометриомой функция яичников сохраняется [9]. Тем не менее появляется все больше молекулярных, гистологических и морфологических доказательств, что эндометриома негативно влияет на функцию яичников [12].

Высказывалось предположение, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) эффективны в преодолении бесплодия, связанного с эндометриозом. Тем не менее современные данные весьма противоречивы. Сообщается, что у пациенток с эндометриозом более низкие показатели клинической беременности и более высокие показатели выкидышей [13]. V.Y. Radzinsky и соавт. [14] установили, что эндометриома негативно влияет на количество извлеченных яйцеклеток, качество эмбрионов и частоту имплантации в цикле ВРТ. Кроме того, в недавних исследованиях более высокая распространенность анеуплоидии наблюдалась среди эмбрионов, полученных у женщин с эндометриомой [15]. Все это может быть связано с влиянием заболевания как на рецептивность эндометрия, так и на качество фолликулов.

Вопрос снижения не только количества, но и качества ооцитов у пациенток с эндометриозом остается открытым. Первые сообщения о причинах изменения репродуктивной функции и влияния эндометриоза на качество фолликулов появились

в 1976 г. в монографии Л.В. Адамян. Она описала дегенеративные ооциты, обнаруженные при морфологическом исследовании у пациенток с эндометриозом [16]. Оценка влияния эндометриоза на качество ооцитов как с клинической, так и с биологической точки зрения имеет важное значение, поскольку в определенной степени именно такое влияние может быть связано с неблагоприятными исходами беременности, что с большей частотой наблюдается у пациенток с эндометриозом [17].

Поскольку применение ВРТ у пациенток с эндометриозом основано на аутологичном фолликулогенезе, влияние заболевания на качество фолликулов и ооцитов не может быть проигнорировано и требует детального изучения, особенно у пациенток с эндометриомой яичника.

Цель – изучить влияние эндометриоза на овариальный резерв, оценить механизмы негативного влияния заболевания на состояние яичников на основании анализа актуальных данных литературы.

Материал и методы

В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и библиотеке Кокрейна осуществлен поиск работ по ключевым словам: endometriosis, fertility, pathophysiology, endometrioma, ovarian reserve, surgery. Кроме того, были использованы источники международных сообществ ESHRE, CNGOF, NIC. В работу включены оригинальные статьи, систематические обзоры и метаанализы, а также клинические рекомендации на английском и русском языках.

Влияние эндометриоза на качество и количество ооцитов за счет морфологических изменений

На данный момент изучение фиброза привлекает внимание многих исследователей. Фиброз, связанный с эндометриомой, характеризуется сверхактивацией миофибробластов и избыточным отложением тканей внеклеточного матрикса. Показано, что фиброз, обусловленный эндометриомой, способствует образованию рубцов и повреждает окружающие ткани коры яичников, что приводит к снижению овариального резерва и дисменорее [18].

В недавних исследованиях продемонстрирована роль эктопических стромальных клеток эндометрия в фиброзе, ассоциированном с эндометриомой [19]. Данные клетки являются предшественниками миофибробластов в очагах эндометриомы, их дифференцировка характеризуется повышенной экспрессией альфа-гладкомышечного актина (альфа-ГМА), высвобождением цитокинов и патологической продукцией внеклеточного матрикса. Методы лечения, направленные на TGF-бета-индуцированную дифференцировку эктопических стромальных клеток эндометрия в миофибробласты, могут стать значимыми стратегиями для устранения прогрессирования фиброза, обусловленного эндометриомой, и связанных с ним симптомов [20, 21].

В 2024 г. Y. Gong и соавт. показали, что сверхэкспрессия лизинацетилтрансферазы 14 в эктопических

стромальных клетках эндометрия играет ключевую роль в опосредовании TGF-бета-ассоциированных пролиферативных эффектов. Это достигается за счет стимуляции синтеза альфа-ГМА и белков внеклеточного матрикса [21].

В другом исследовании в яичниках с эндометриозом наблюдались усиление фиброза с потерей специфичной для кортекса стромы и более низкая плотность фолликулов по сравнению с контралатеральными здоровыми яичниками ($6,3 \pm 4,1/\text{мм}^3$ против $25,1 \pm 15,0/\text{мм}^3$) [22].

В исследовании A. Takeuchi и соавт. чрезмерная активация примордиальных фолликулов была предложена в качестве механизма истощения фолликулярного резерва при эндометриозе яичников [23]. Активация примордиальных фолликулов считается необратимым процессом и приводит к истощению фолликулярного запаса. Сигнальные пути PI3K/Pten/Akt/FOXO3 и PI3K/Akt/mTOR являются наиболее изученными регуляторами активации примордиальных фолликулов во время первоначального набора. Авторы продемонстрировали, что количество примордиальных фолликулов уменьшается, в то время как количество первичных, вторичных, антральных и растущих фолликулов увеличивается в яичниках с эндометриозом. Этот эффект опосредован активацией пути PI3K-Pten-Akt-Foxo3. Помимо влияния на фолликулы у женщин с эндометриозом обнаружен повышенный уровень апоптоза клеток гранулезы, однако конкретный предполагаемый механизм, приводящий к потере клеток, пока не установлен [23].

В одном из недавних исследований также установлено, что концентрация белков, участвующих в апоптотических путях, значительно увеличена в кортикальной ткани, окружающей небольшие эндометриотические кисты (менее 3 см), по сравнению с тканями, окружающими другие доброкачественные кисты [24].

Помимо количества ооцитов огромное значение при эндометриозе имеет их качество. Качество яйцеклеток отражается на морфологии яйцеклетки и ее способности завершить процессы созревания и оплодотворения [25]. В настоящее время основным методом оценки качества ооцитов и эмбрионов является исследование на основании морфологических критериев. Его основной недостаток – субъективность и, как следствие, недостаточная точность.

Согласно данным патоморфологических исследований, у женщин с эндометриозом отмечаются различные диморфизмы ооцитов, включая потерю кортикальных гранул, утолщение *zona pellucida*, снижение количества и качества цитоплазматических митохондрий и децентрализация хроматина [25]. Y. Wu и соавт. в ретроспективном когортном исследовании оценивали влияние эндометриоза на качество и количество яйцеклеток, качество эмбрионов и уровень живорождения при проведении ЭКО/ИКСИ [26]. Установлено, что у женщин с эндометриозом значительно более низкие показатели

количества антральных фолликулов (КАФ), анти-мюллера гормона (АМГ), индекса чувствительности яичников, скорости созревания яйцеклеток и оплодотворения, частоты бластоцист, количества извлеченных яйцеклеток и доступных эмбрионов соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Данные этого исследования подтвердили вывод, что эндометриоз негативно влияет на качество и количество яйцеклеток, но не на общие исходы беременности, у женщин, проходящих курс ЭКО/ИКСИ. Авторы отметили также, что хирургическое удаление эндометриоза перед ЭКО/ИКСИ может частично улучшить созревание яйцеклеток и частоту оплодотворения, но не исход беременности. Однако в ряде публикаций утверждается, что качество яйцеклеток у женщин с эндометриозом не снижается. Так, в крупном ретроспективном исследовании с участием 596 женщин наличие глубоких поражений эндометриоза или эндометриом не оказывало неблагоприятного воздействия на морфологию яйцеклеток [27]. При этом у женщин с эндометриозом было извлечено меньше яйцеклеток метафазы II, отмечались меньшее общее количество эмбрионов, количество эмбрионов высшего качества и более низкая совокупная частота клинических беременностей, что авторы объяснили более низким выходом яйцеклеток.

Систематический обзор и метаанализ восьми исследований влияния эндометриоза на репродуктивные результаты экстракорпорального оплодотворения подтвердили, что у женщин с эндометриозом получено меньшее количество яйцеклеток и ооцитов метафазы II по сравнению с женщинами без них. Однако других различий в репродуктивных результатах не установлено. Авторы сделали вывод, что ЭКО/ИКСИ является эффективным методом ВРТ у женщин с эндометриозом [28]. Кроме того, недавнее проспективное когортное исследование, в котором женщин с эндометриозом (основная группа) сравнивали с женщинами с трубным или необъяснимым бесплодием (контрольная группа), не выявило различий в средней частоте оплодотворения независимо от возраста [29].

Что касается оценки эмбрионов, имеющиеся данные весьма противоречивы. Группа французских и американских ученых в исследовании оценивали 1880 бластоцист, полученных от 305 женщин с эндометриозом. От 3798 женщин контрольной группы получено 23 054 бластоцисты. Результаты исследования показали, что частота обнаружения анеуплоидных эмбрионов у женщин с эндометриозом аналогична таковой у женщин контрольной группы [30]. Это может быть обусловлено влиянием эндометриоза на процесс созревания яйцеклетки и приобретения ею способности к оплодотворению, описанного H. Dongue и соавт. [31].

Систематический обзор, опубликованный в 2024 г., был посвящен морфокинетике эмбрионов, проанализированной методом покадрового мониторинга у женщин с эндометриозом. Покадровый мониторинг позволяет осуществлять непрерывный



и неинвазивный мониторинг морфокинетики эмбрионов во время процедуры ЭКО и может быть полезен при оценке эмбрионов у женщин с эндометриозом. Чтобы определить, различаются ли морфокинетические показатели эмбрионов у пациенток с эндометриозом и без него, авторы обзора проанализировали пять исследований. Исследования показали в целом более низкие морфокинетические параметры эмбрионов у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой независимо от тяжести эндометриоза. Однако, по мнению авторов, из-за небольшого количества доступных исследований, содержащих в основном ретроспективные данные, достоверность выводов и возможность их применения в клинической практике требуют дальнейшей оценки [32].

Дисрегуляция стероидогенеза, опосредованная эндометриозом

Стероидогенез в яичниках представляет собой последовательный процесс образования эстрогенов из андрогенов, протекающий в тека-клетках и клетках гранулезы. Некоторые молекулярные исследования подтверждают негативное влияние эндометриоза на рост, стероидогенную активность и функцию гранулезных клеток [33]. Огромное значение имеют вырабатываемые клетками гранулезы паракринные факторы, которые стимулируют активность ароматазы P450 – ключевого фермента стероидогенеза, необходимого для синтеза 17-бета-эстрадиола (E2). E2 имеет решающее значение для развития фолликула и яйцеклетки, которая в дальнейшем будет способна достичь стадии зрелой метафазы II и быть оплодотворенной [34]. Показано, что у пораженных эндометриозом женщин снижаются уровень экспрессии ароматазы P450 в гранулезных клетках и концентрация эстрогена в культуральных средах гранулезных клеток [35].

Снижение E2 у пациенток с эндометриозом может быть опосредовано рядом факторов. Гранулезные клетки обеспечивают ресурсы, необходимые для формирования яйцеклеток, контролируют рост фолликулов. Последний процесс контролируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) и лютеинизирующим гормоном (ЛГ), которые воздействуют на соответствующие рецепторы клеток кумулюса и пристеночных (муральных) гранулезных клеток. Именно ФСГ воздействует на муральные гранулезные клетки, стимулируя синтез эстрогена и пролиферацию гранулезы. ФСГ и E2 стимулируют клетки гранулезы к созданию рецепторов к ЛГ.

Негативное влияние эндометриоза на нормальную физиологию клеток гранулезы подробно описано рядом исследователей. Например, в работе L. Shi и соавт. (2022) при секвенировании гранулезных клеток пациенток с эндометриозом и клеток здоровых женщин выявлена повышенная экспрессия генов сигнального пути белков WNT, который связан с пролиферацией, гибелью и миграцией клеток [36]. Помимо изменений в концентрации E2 особое внимание уделяется нарушению ответа тканей на прогестерон. Прогестероновые рецепторы A и B

(PR-A и PR-B соответственно) считаются противоположными системами для клеток-мишеней, контролирующими чувствительность к прогестерону. Чувствительность к прогестерону обратно пропорциональна соотношению PR-A/PR-B.

В нескольких исследованиях при эндометриотических поражениях наблюдалось ослабление экспрессии PR-B [37]. Исследование V.A. Flores и соавт. показало, что у пациенток с эндометриозом, не реагирующих на терапию прогестинами, уровни прогестероновых рецепторов значительно ниже, чем у пациенток, реагирующих на такую терапию [38]. Сниженная экспрессия прогестероновых рецепторов при эндометриозе воспринимается как свидетельство и причина прогестеронорезистентности [37, 38].

Нарушение интрафолликулярной среды

Фолликулы являются основными функциональными единицами для возникновения и развития яйцеклеток. Фолликулярная жидкость (ФЖ) – жидкость, которая заполняет антральный отдел фолликула и представляет собой микроокружение для развития и созревания яйцеклетки, содержит важные метаболиты, такие как факторы роста, цитокины, энергетические субстраты, стероиды, липиды и холестерин. Эти метаболиты имеют решающее значение для роста и развития ооцитов [39]. Опубликовано множество исследований влияния эндометриоза на различные факторы роста, содержащиеся в ФЖ [40–42].

Цитокиновый профиль фолликулярной жидкости при эндометриозе

Цитокины представляют собой небольшие растворимые сигнальные белки, наиболее известные своими иммунорегуляторными свойствами, но все чаще признаются в качестве факторов роста, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток [42].

Интерлейкины (ИЛ) – подгруппа цитокинов, представляющих аномальный профиль при эндометриозе. Эндометриоз яичников может приводить к воспалению фолликулов и окислительному стрессу. На данный момент проведен ряд исследований уровня цитокинов в фолликулярной жидкости яичников, пораженных эндометриозом. Например, J. Yland и соавт. в 2020 г. определили повышенные уровни моноцитарного белка-хемоаттрактанта-1 (CCL2) и ИЛ-8 в фолликулярной жидкости, вырабатываемой пораженными эндометриозом яичниками [43]. CCL2 – провоспалительный цитокин, не только привлекающий воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, к месту поражения, но также стимулирующий выработку дополнительных цитокинов, включая ИЛ-2, ИЛ-6 и молекулы клеточной адгезии. ИЛ-8 также является цитокином-хемокином, его основная биологическая активность заключается в привлечении и активации нейтрофилов, а следовательно, индуцировании воспаления. Более того, ученые определили разницу в содержании ИЛ-1-бета и ИЛ-6. Авторы

также определили, что в пораженных эндометриозом яичниках образуется меньше яйцеклеток (среднее значение \pm SD = $4,6 \pm 2,3$) по сравнению с яичниками женщин контрольной группы ($7,9 \pm 5,6$).

Исследование М. Ghodsi и соавт. было посвящено определению содержания в ФЖ ИЛ-3, ИЛ-5 и ИЛ-6 [44]. В исследовании участвовали 34 женщины с эндометриозом яичников и 34 женщины контрольной группы. ИЛ-3 и ИЛ-5 имеют общую субъединицу бета-рецептора и проявляют сходную противовоспалительную биологическую активность [45]. Исследование показало статистически значимую более низкую концентрацию ИЛ-3 как противовоспалительного цитокина в образцах ФЖ женщин с эндометриозом ($p = 0,04$), что указывает на роль данного цитокина в патогенезе и прогрессировании этого хронического воспалительного состояния. Концентрация ИЛ-5 также была незначительно снижена в группе пациентов с эндометриозом. ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, который способствует инициации и развитию эндометриоза через цитокиновую сеть и преимущественно продуцируется макрофагами [46]. В значительном количестве исследований оценивали концентрацию этого цитокина и количество макрофагов в перитонеальной жидкости у женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза. Исследователи пришли к заключению, что повышенная концентрация ИЛ-6 является прогностически ценным биомаркером эндометриоза [47, 48].

М. Ghodsi и соавт. показали, что концентрация ИЛ-6 значительно повышается в ФЖ у женщин с эндометриозом [44].

Окислительный стресс в ткани яичников, пораженных эндометриозом

Окислительный стресс может вызывать воспаление за счет ряда механизмов, включая Толл-рецепторы и пути NF- κ B [17]. Одновременно воспаление может приводить к окислительному стрессу. Так, уровень окислительного стресса в корковом веществе яичников вокруг эндометриотических кист намного выше, чем при дермоидных кистах [49].

Анализ состава ФЖ продемонстрировал, что у пациенток с эндометриозом более высокие уровни окислительных веществ, таких как 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, активные формы кислорода (АФК), пероксинитрит-ион, оксид азота и малоновый диальдегид, и более низкие уровни антиоксидантных веществ, например пероксиддисмутазы, каталазы, витаминов А, С, Е и восстановленного глутатиона [32, 50]. С. Kupitoni и соавт. показали, что нарушение функции эндоплазматического ретикулаума, индуцированное высоким окислительным стрессом в гранулезных клетках яичников с эндометриозом, опосредует апоптоз этих клеток, приводя к дисфункции яичников у пациенток с эндометриозом [51].

При культивировании мышечных комплексов кумулюс-ооцит с жидкостью из эндометриальной кисты нарушается работа митохондрий кумулюсных гранулезных клеток, снижается содержание

антиоксиданта глутатиона, повышается уровень АФК, возрастает скорость окислительного повреждения яйцеклеток [52]. Сказанное позволяет предположить, что эндометриоз влияет на качество яйцеклеток, вызывая окислительный стресс в гранулезных клетках. В дополнение к снижению качества яйцеклеток окислительный стресс может препятствовать овуляции.

Х. Lin и соавт. обнаружили, что окислительный стресс в гранулезных клетках способен снижать экспрессию гистон-лизиновой N-метилтрансферазы (EZH2) и уровень лизина 27 в белке гистона H3 при одновременном повышении экспрессии рецептора ИЛ-1 2-го типа для подавления сигналов овуляции [53].

Реактивные формы кислорода, продукция которых инициируется окислительным стрессом, нарушают васкуляризацию коры яичников, а также способствуют развитию мейотических аномалий и хромосомной нестабильности, снижая тем самым качество ооцита [54].

Окислительный стресс и перегрузка железом

Железо является важным микроэлементом биологических процессов (транспорта и накопления кислорода в тканях, синтеза гормонов, энергетического метаболизма в митохондриях, выработки аденозинтрифосфата), однако перегрузка железом может усиливать окислительный стресс за счет реакции Фентона ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH$) [55]. Это приводит к повреждению ДНК, липидов и белков, а впоследствии к гибели клеток. Перегрузка железом может происходить из-за активированных макрофагов, вызывающих разрушение эритроцитов, которое в свою очередь возникает из-за периодических кровотечений из очагов эктопического эндометрия и ретроградных менструаций. Л.В. Адамьян и соавт. обнаружили очаги, содержащие кластеры ионов железа Fe^{2+} и Fe^{3+} в тканях эндометриоидных гетеротопий (матка, яичники, брюшина) с помощью парамагнитного резонанса. Данное явление не характерно для нормальных тканей эндометрия [56, 57]. Железо из эритроцитов является одним из хорошо известных индукторов окислительного стресса [58].

Многие исследования экспрессии железа и разновидностей гемоглобина показали присутствие гемоглобина, гема или свободного железа в эндометриоидной кисте яичника, перитонеальной жидкости или ФЖ пациенток с эндометриозом [59, 60]. Кроме того, показано, что содержание железа в фолликулах, прилегающих к эндометриоидным кистам, выше, чем в контралатеральных интактных яичниках. Общее содержание железа ранжируется по степени убывания: проксимальные фолликулы эндометриомы, дистальные фолликулы эндометриомы и фолликулы здорового яичника. Эти данные свидетельствуют о том, что железо, содержащееся в эндометриомах яичников, может свободно диффундировать из стенки кисты и достигать гранулезных клеток [61]. Концентрация трансферрина, белка, необходимого для поддержания нормального количества свободного железа, в ФЖ снижена у женщин с бесплодием,

связанным с эндометриозом [62]. Авторы также отметили, что перегрузка железом и недостаточность трансферрина вызывают избыток АФК, нарушают целостность митотического веретена, способствуя нестабильности хромосом, что может влиять на количество и созревание яйцеклеток, полученных от женщин с эндометриозом [62].

Таким образом, избыточное содержание железа в эндометриоме яичников негативно влияет на соседние клетки гранулезы через окислительный стресс посредством свободных железо-опосредованных реакций Фентона, снижая количество и качество извлекаемых яйцеклеток, что может быть связано с нарушением фертильности и неблагоприятными исходами беременности [63].

Роль ферроптоза гранулезных клеток при эндометриозе

Ферроптоз – клеточная гибель на пересечении регуляции железа и метаболизма АФК. Считается, что эндометриоз тесно связан с ферроптозом, опосредованным железозависимым окислительным стрессом [64]. Гранулезные клетки в фолликулах играют ключевую роль в созревании яйцеклеток, которое зависит от внутрифолликулярной среды. Избыток железа и дефицит трансферрина выявлены в ФЖ женщин как с бесплодием, так и с эндометриозом [62]. Гранулезно-клеточный ферроптоз, вызванный дисбалансом между концентрациями железа и трансферрина, ухудшает качество яйцеклеток и негативно влияет на репродуктивную функцию [59]. В клетках гранулезы женщин с эндометриозом повышено содержание малонового диальдегида, продуктов перекисного окисления липидов, но снижено содержание регуляторных ингибиторов ферроптоза (глутатиона и глутатионпероксидазы 4 (GPX4)) по сравнению с контрольной группой. Ферроптоз характеризуется не только функциональными (например, повышенным содержанием перекисноокисленных липидов), но и морфологическими изменениями. Митохондрии считаются важными участниками метаболизма железа и продукции АФК [65]. При ферроптозе отмечаются их набухание и изменение крист. Избыток железа в эндометриоидных кистах снижает экспрессию GPX4 и индуцирует перекисное окисление липидов, что может индуцировать ферроптоз гранулезных клеток, нарушать созревание яйцеклеток, формирование бластоцисты, а следовательно, приводить к бесплодию [66].

Роль микроРНК в развитии бесплодия при эндометриозе

МикроРНК (miR) представляют собой небольшие некодирующие РНК, способные модулировать экспрессию генов. Они взаимодействуют с матричной РНК (мРНК), подавляя трансляцию или вызывая ее деградацию. Повышенная экспрессия микроРНК вызывает подавление трансляции с мРНК, в то время как пониженная экспрессия микроРНК может привести к повышению реализации гена, продуктом которого является мРНК. Они также нацелены на процессы метилирования и ацетилования и регулируют их,

тем самым изменяя эпигеном. В отличие от других эпигенетических механизмов, микроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и встречаются как внутри-, так и внеклеточно [67].

Многие исследования посвящены изучению роли микроРНК в бесплодии, вызванном эндометриозом. В последние десять лет при анализе микрочипов тканей эндометрия (эктопического и эутопического) было выявлено более 20 микроРНК, ассоциированных с эндометриозом, нарушение регуляции которых приводит к бесплодию [68]. Так, данные микроРНК можно классифицировать, основываясь на процессах, связанных с бесплодием. Нарушение регуляции miR-543, miR-135a/b приводит к нарушению имплантации эмбриона [69, 70]. Дисрегуляция miR-2861, miR-488, miR-141-3p, miR-205-5p, miR-138, miR-370-3p, miR-34a/b/c, miR-9, miR-451, miR-210-3p, miR-27b-3p, miR-92a обуславливает увеличение пролиферации эктопического эндометрия и уменьшение апоптоза клеток в эндометриоидных очагах [71–80]. Нарушение экспрессии miR-29c, miR-194-3p, miR-34a/b/c, miR-196a, miR-125b, miR-92a в клетках эндометрия приводит к их резистентности к прогестерону [76, 80–83]. miR-33b, miR-370-3p, miR-196a, miR-194-3p препятствуют децидуализации эндометрия [82–84].

Повышенный уровень miR-135a и miR-135b идентифицирован в ткани эндометрия пациенток с эндометриозом. Доказано, что это способствует подавлению генов, связанных с имплантацией, например NOXA10 [85]. Повышенная экспрессия miR-29c в ткани эндометрия пациенток с эндометриозом коррелирует с нарушением экспрессии белка 4, связывающего FK506 (FKBP4) (маркер децидуализации), потенциально способствуя резистентности к прогестерону [81].

T. Pei и соавт. определили, что повышенная регуляция miR-194-3p играет роль в развитии резистентности к прогестерону, подавляя уровень экспрессии прогестероновых рецепторов, и нарушает процесс децидуализации в эутопическом эндометрии [82].

Многие исследования выявили в эндометрии бесплодных женщин с эндометриозом значительное нарушение регуляции апоптоза. Например, установлено, что сниженная экспрессия miR-2861 приводит к стимуляции роста эктопических клеток эндометрия, способствуя клеточной пролиферации и ингибируя апоптоз [71]. Снижение экспрессии miR-141-3p приводит к повышению уровня BCL-2 при одновременном снижении экспрессии bax и, следовательно, к ингибированию ферроптоза эктопических очагов эндометриоза. Данный процесс происходит благодаря воздействию на крестовидный фактор 12 [72, 85, 86]. Пониженная регуляция miR-205-5p в стволовых клетках эктопического эндометрия снижает апоптоз и способствует миграции и инвазии путем нацеливания на ангиопоэтин 2 [73].

В аспекте эндометриоза важно отметить влияние экспрессии miR-138. Ее подавление приводит к инициации воспаления через сигнальный путь

NF- κ B и снижению апоптоза через сигнальный путь NF- κ B/VEGF. Эти данные также свидетельствуют о потенциальной роли микроРНК в регуляции ангиогенной активности. В исследовании подчеркивалась роль иммунной дисфункции и ингибирования апоптоза при бесплодии, связанном с эндометриозом [74]. В эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом сверхэкспрессия miR-196a усиливала передачу сигналов MEK/ERK, подавляла экспрессию прогестероновых рецепторов и ингибировала децидуализацию [83]. Кроме того, были обнаружены микроРНК, ставшие следствием измененных условий окружающей среды, таких как окислительный стресс (miR-302a) [87].

Таким образом, терапия на основе микроРНК на данный момент рассматривается как многообещающий новый таргетный метод лечения бесплодия, вызванного эндометриозом. Некоторые микроРНК также были предложены в качестве диагностических биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания, поскольку их концентрация в биологических жидкостях значительно повышается при эндометриозе [88, 89]. Сегодня известно, что микроРНК содержится в сыворотке и плазме крови, слюне [88, 90]. Оценка сигнатуры микроРНК в данных жидкостях – неинвазивная процедура, поэтому является перспективным методом диагностики эндометриоза. Наибольшим биомаркерным потенциалом обладает панель микроРНК, полученная из сыворотки крови, состоящая из miR-125-5p, miR-150-5P, miR-342-3p, miR-451a, miR-3613-5P и let-7b [89]. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли микроРНК в диагностике эндометриоза.

Методы коррекции: золотой стандарт и альтернативные методики

В настоящее время выбор хирургического или консервативного лечения эндометриомы яичников становится все более противоречивым. Варианты лечения включают выжидательное ведение, медикаментозное лечение, хирургическое вмешательство, экстракорпоральное оплодотворение или их комбинацию [91]. Выбор метода лечения зависит от многих клинических параметров, которые следует принимать во внимание (прежде всего основные симптомы и размер поражений) [92]. Выжидательная тактика сопряжена с высокими рисками, среди которых выделяют разрыв кисты и инфекционные осложнения. В недавнем исследовании показано, что диаметр эндометриомы более 8 см может служить предиктором злокачественной трансформации [93].

За последние десять лет было опубликовано множество консенсусных рекомендаций. Однако до сих пор не существует золотого стандарта лечения эндометриоза яичников из-за различных подходов, зависящих от возраста, репродуктивных планов пациентки, уровня овариального резерва, предыдущего лечения и квалификации хирурга [91].

В 2017 г. в журнале *Human Reproduction* была опубликована первая часть рекомендаций по хирургическому лечению. В документе представлены

рекомендации по техническим аспектам различных методов хирургического лечения эндометриомы. Общие рекомендации авторов сводятся к тому, чтобы «обращаться с овариальной тканью как можно более атравматично» и «помнить о риске повреждения овариального резерва». В перечень предоперационных обследований, согласно рекомендациям, обязательно должна включаться оценка уровня АМГ и КАФ [94, 95].

Основной проблемой, ограничивающей применение щадящих техник, является увеличение частоты рецидивов, описанное рядом исследователей. Однако данные исследований весьма противоречивы [94]. Так, в 2020 г. М. Candiani и соавт. опубликовали работу, посвященную сравнению частоты наступления рецидивов после применения одноэтапной CO₂-вапоризации и стандартной лапароскопической цистэктомии в течение трехлетнего наблюдения. Статистически значимой разницы между двумя группами в отношении частоты наступления рецидивов не выявлено [96]. Результаты сравнения традиционной лапароскопической цистэктомии и лазерной вапоризации были представлены в одном из недавних метаанализов. Результаты работы, включавшей анализ девяти исследований, не показали статистически значимой разницы между двумя группами в отношении частоты наступления рецидивов, а также частоты наступления клинической беременности и живорождения. При этом КАФ было выше в группе абляции [97].

Следует подчеркнуть, что на данный момент для создания убедительных рекомендаций информации недостаточно. Вопрос выбора оптимальной методики требует проведения рандомизированных клинических исследований и метаанализов для сравнительной оценки эффективности каждого метода.

Заключение

В настоящее время эндометриоз признан одним из наиболее распространенных заболеваний, связанных с бесплодием. К основным рискам при поражении яичников эндометриозом, касающимся фертильности, относят гонадотоксический эффект и снижение овариального резерва после ее удаления, что обусловлено рядом причин, в частности нарушением гормональной регуляции, изменением микроокружения и механическим воздействием самого образования. И хотя существуют опасения по поводу снижения овариального резерва после операции, следует отметить, что эндометриома сама по себе приводит к уменьшению числа фолликулов, негативно воздействуя на ткань яичника. При анализе материала, полученного на расстоянии более 1 см от эндометриомы, обнаруживается более низкая плотность ооцитов с большей распространенностью атретичных форм. Актуальным вопросом остается исследование роли микроРНК в развитии заболевания. С учетом недавних данных разрабатываются и внедряются новые диагностические модели на основании обнаружения микроРНК в сыворотке крови, а также создаются модели таргетных препаратов. В настоящее время выбор хирургического или консервативного

подхода к лечению эндометриомы яичников становится все более противоречивым. Операция на яичниках должна иметь обоснованные показания ввиду высокого риска снижения овариального резерва. Согласно рекомендациям ESHRE-2022, в случае хирургического вмешательства у женщин с эндометриомой яичников врачам следует выполнять цистэктомия вместо дренирования и коагуляции, поскольку цистэктомия снижает частоту рецидивов эндометриомы и боли, обусловленной эндометриозом. Клиницистам рекомендуется сообщать пациенткам обо всех потенциальных

рисках, связанных со снижением овариального резерва. Операции по поводу эндометриоидных кист в силу высокого риска последующего снижения овариального резерва должны выполняться только опытными и высококвалифицированными хирургами. При проведении хирургического лечения важно учитывать, что негативное влияние на здоровые фолликулы может оказывать и термическое повреждение во время осуществления гемостаза, вследствие чего предпочтение целесообразно отдавать наименее агрессивным методам остановки кровотечения. ❄

Литература

1. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES et al. An international terminology for endometriosis, 2021. *Hum. Reprod. Open.* 2021; 2021 (4): hoab029.
2. Suker A., Crump J., White L. Endometriosis: a review of recent evidence and guidelines. *Aust. J. Gen. Pract.* 2024; 53 (1–2): 11–18.
3. Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., Mueller M.D. Recurrence patterns after surgery in patients with different endometriosis subtypes: a long-term hospital-based cohort study. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 496.
4. Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (11): 666–682.
5. Alson S., Jokubkiene L., Henic E., Sladkevicius P. Prevalence of endometrioma and deep infiltrating endometriosis at transvaginal ultrasound examination of subfertile women undergoing assisted reproductive treatment. *Fertil. Steril.* 2022; 118 (5): 915–923.
6. Levy B., Barbieri R. Endometriosis: management of ovarian endometriomas. 2019.
7. Adamyan L.V., Starodubtseva N., Borisova A., et al. Direct mass spectrometry differentiation of ectopic and eutopic endometrium in patients with endometriosis. *J. Minimal. Invasive Gynecol.* 2018; 25 (3): 426–433.
8. Bonavina G., Taylor H.S. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 1020827.
9. Okobi O.E. A systemic review on the association between infertility and sexual dysfunction among women utilizing female sexual function index as a measuring tool. *Cureus.* 2021; 13 (6).
10. Wang Z.Y., Huang S.X., Yang J.D., et al. Subfertile Chinese patients with diminished ovarian reserve: an analysis of pregnancy outcomes of ART cycles. *Pakistan J. Med. Sci.* 2023; 39 (2): 338.
11. Kheil M.H., Sharara F.I., Ayoubi J.M., et al. Endometrioma and assisted reproductive technology: a review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022; 39 (2): 283–290.
12. Jiang D., Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20 (5).
13. Bishop L.A., Gunn J., Jahandideh S., et al. Endometriosis does not impact live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (2): 416–422.
14. Radzinsky V.Y., Orazov M.R., Ivanov I.I., et al. Implantation failures in women with infertility associated endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (supl 1): 27–30.
15. Yan N., Yuan X., Huang S., et al. Ovarian endometrioma increases the embryo aneuploid rate: an analysis of 7092 biopsied blastocysts from fertile monogenetic disease carriers. *BMC Women's Health.* 2023; 23 (1): 244.
16. Адамян Л.В. Репродуктивная функция у больных эндометриоидными кистами яичников до и после лечения: автореф. дис. ... канд. мед наук. М., 1977.
17. Fan W., Yuan Z., Li M., et al. Decreased oocyte quality in patients with endometriosis is closely related to abnormal granulosa cells. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1226687.
18. Nie J., Zhao C., Laganà A.S., et al. Identification of lesional attributes of dysmenorrhea severity and the serum antimüllerian hormone levels in women with ovarian endometriomas. *Fertil. Steril.* 2022; 118 (1): 191–202.
19. Zhu H., Pan Y., Jiang Y., et al. Activation of the Hippo/TAZ pathway is required for menstrual stem cells to suppress myofibroblast and inhibit transforming growth factor β signaling in human endometrial stromal cells. *Hum. Reprod.* 2019; 34 (4): 635–645.
20. Li J., Dai Y., Zhu H., et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ β -catenin pathway by paracrine production of TGF- β 1 and Wnt1. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (6): 1224–1235.
21. Gong Y., Liu M., Zhang Q., et al. Lysine acetyltransferase 14 mediates TGF- β -induced fibrosis in ovarian endometrioma via co-operation with serum response factor. *J. Transl. Med.* 2024; 22 (1): 561.
22. Kitajima M., Khan K.N., Harada A., et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2018; 10 (1): 92–102.

23. Takeuchi A., Koga K., Satake E., et al. Endometriosis triggers excessive activation of primordial follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104 (11): 5547–5554.
24. Di Nisio V., Rossi G., Di Luigi G., et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts. *Reprod. Biol.* 2019; 19 (3): 225–229.
25. Latif S., Saridogan E. Endometriosis, oocyte, and embryo quality. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (13): 4186.
26. Wu Y., Yang R., Lan J., et al. Ovarian endometrioma negatively impacts oocyte quality and quantity but not pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort study. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 739228.
27. Robin C., Uk A., Decanter C., et al. Impact of endometriosis on oocyte morphology in IVF-ICSI: retrospective study of a cohort of more than 6000 mature oocytes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19: 1–12.
28. Alshehre S. M., Narice B.F., Fenwick M.A., Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 303: 3–16.
29. Metzemaekers J., Lust E., Rhemrev J., et al. Prognosis in fertilisation rate and outcome in IVF cycles in patients with and without endometriosis: a population-based comparative cohort study with controls. *Facts, Views Vis. Obgyn.* 2021; 13 (1): 27.
30. Juneau C., Kraus E., Werner M., et al. Patients with endometriosis have aneuploidy rates equivalent to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (2): 284–288.
31. Dongye H., Tian Y., Qi D., et al. The impact of endometrioma on embryo quality in in vitro fertilization: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (6): 2416.
32. Cupino-Arcinue D., Seeber B., Montag M., Toth B. Does endometriosis inflict harm on embryos? A systematic review of embryo morphokinetics analysed by time lapse monitoring in women with endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 309 (4): 1191–1203.
33. Sanchez A.M., Somigliana E., Vercellini P., et al. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: from molecular alterations to clinical impact. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016; 155 (Pt A): 35–46.
34. Sreerangaraja Urs D.B., Wu W.H., Komrskova K., et al. Mitochondrial function in modulating human granulosa cell steroidogenesis and female fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): 3592.
35. Somigliana E., Li Piani L., Paffoni A., et al. Endometriosis and IVF treatment outcomes: unpacking the process. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023; 21 (1): 1–11.
36. Shi L., Wei X., Wu B., et al. Molecular signatures correlated with poor IVF outcomes: insights from the mRNA and lncRNA expression of endometriotic granulosa cells. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 825934.
37. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26 (4): 565–585.
38. Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (12): 4561–4568.
39. Asampille G., Cheredath A., Joseph D., et al. The utility of nuclear magnetic resonance spectroscopy in assisted reproduction. *Open Biol.* 2020; 10 (11): 200092.
40. Wei Y., Zhang Z., Zhang Y., et al. Nontargeted metabolomics analysis of follicular fluid in patients with endometriosis provides a new direction for the study of oocyte quality. *MedComm.* 2023; 4 (3): e302.
41. Luo T., Wang M., He Y., et al. Metabolic profile of follicular fluid in patients with ovarian endometriosis undergoing IVF: a pilot study. *Reprod. BioMed. Online.* 2024; 49 (2): 103912.
42. Han M.T., Cheng W., Zhu R., et al. The cytokine profiles in follicular fluid and reproductive outcomes in women with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2023; 89 (6): e13633.
43. Yland J., Carvalho L.F.P., 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.
44. Ghodsi M., Hojati V., Attaranzadeh A., Saifi B. Evaluation of IL-3, IL-5, and IL-6 concentration in the follicular fluid of women with endometriosis: a cross-sectional study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2022; 20 (3): 213.
45. Dougan M., Dranoff G., Dougan S. K. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation. *Immunity.* 2019; 50 (4): 796–811.
46. Han Z., Li J., Yi X., et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 in multiple diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Heliyon.* 2024.
47. Jiang J., Jiang Z., Xue M. Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (7): 571–575.
48. Samimi M., Pourhanifeh M.H., Mehdizadehkashi A., et al. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: basic science and new insights based on gene expression. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (11): 19384–19392.
49. Kobayashi H., Imanaka S., Yoshimoto C., et al. Role of autophagy and ferroptosis in the development of endometriotic cysts. *Int. J. Mol. Med.* 2024; 54 (3): 1–12.
50. Li S., Fan Y., Shu C., et al. Methyl 3, 4-dihydroxybenzoate alleviates oxidative damage in granulosa cells by activating Nrf2 antioxidant pathway. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 87.
51. Kunitomi C., Harada M., Takahashi N., et al. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol. Hum. Reprod.* 2020; 26 (1): 40–52.
52. Ren Z., Huang J., Zhou C., et al. Transferrin and antioxidants partly prevented mouse oocyte oxidative damage induced by exposure of cumulus-oocyte complexes to endometrioma fluid. *J. Ovarian Res.* 2020; 13: 1–10.

53. Lin X., Tong X., Zhang Y., et al. Decreased expression of EZH2 in granulosa cells contributes to endometriosis-associated infertility by targeting IL-1R2. *Endocrinology*. 2023; 164 (2): bqac210.
54. Park H.J., Kim H., Lee G.H., et al. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma?: a review. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2019; 62 (1): 1–10.
55. Nakamura T., Naguro I., Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2019; 1863 (9): 1398–1409.
56. Адамян Л.В., Бургова Е.Н., Микоян В.Д. и др. Нарушение электронно-транспортной цепи как проявление оксидативного стресса при эндометриозе. *Проблемы репродукции*. 2007; 13 (5): 103–107.
57. Vanin A.F., Burgova E.N., Adamyan L.V. Dinitrosyl iron complexes with glutathione suppress surgically induced experimental endometriosis in rats. *Aust. J. Reprod. Med. Infertil.* 2015; 2: 1019–1032.
58. Cacciottola L., Donnez J., Dolmans M.M. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (13): 7138.
59. Ni Z., Li Y., Song D., et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity. *Cell Death Discov.* 2022; 13 (7): 579.
60. Adamyan L., Pivazyan L., Krylova E., et al. Iron metabolism markers in peritoneal fluid of patients with endometriosis: systematic review and meta-analysis. *J. Endometr. Uterine Dis.* 2024; 100061.
61. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Маилова К.С. Роль ферроптоза в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. *История вопроса и новые данные. Проблемы репродукции*. 2023; 29 (5): 92–101.
62. Li A., Ni Z., Zhang J. et al. Transferrin insufficiency and iron overload in follicular fluid contribute to oocyte dysmaturity in infertile women with advanced endometriosis. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 391.
63. Kobayashi H., Yoshimoto C., Matsubara S., et al. Current understanding of and future directions for endometriosis-related infertility research with a focus on ferroptosis. *Diagnostics*. 2023; 13 (11): 1926.
64. Li G., Lin Y., Zhang Y., et al. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis. *Cell Death Discov.* 2022; 8 (1): 29.
65. Javadov S. Mitochondria and ferroptosis. *Curr. Opin. Physiol.* 2022; 25: 100483.
66. Li S., Zhou Y., Huang Q., et al. Iron overload in endometriosis peritoneal fluid induces early embryo ferroptosis mediated by HMOX1. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 355.
67. Ho P.T.B., Clark I.M., Le L.T.T. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (13): 7167.
68. Begum M.I.A., Chuan L., Hong S.T., Chae H.S. The pathological role of miRNAs in endometriosis. *Biomedicines*. 2023; 11 (11): 3087.
69. Yang P., Wu Z., Ma C., et al. Endometrial miR-543 is downregulated during the implantation window in women with endometriosis-related infertility. *Reprod. Sci.* 2019; 26 (7): 900–908.
70. Petracco R., Grechukhina O., Popkhadze S., et al. MicroRNA 135 regulates HOXA10 expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (12): E1925–E1933.
71. Yu H., Zhong Q., Xia Y., et al. MicroRNA-2861 targets STAT3 and MMP2 to regulate the proliferation and apoptosis of ectopic endometrial cells in endometriosis. *Pharmazie*. 2019; 74 (4): 243–249.
72. Zhang Y., Yan J., Pan X. miR-141-3p affects apoptosis and migration of endometrial stromal cells by targeting KLF-12. *Pflügers Arch.* 2019; 471: 1055–1063.
73. Zhou C.F., Liu M.J., Wang W., et al. miR-205-5p inhibits human endometriosis progression by targeting ANGPT2 in endometrial stromal cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10: 1–13.
74. Zhang A., Wang G., Jia L., et al. Exosome-mediated microRNA-138 and vascular endothelial growth factor in endometriosis through inflammation and apoptosis via the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 43 (1): 358–370.
75. Hu Z., Mamillapalli R., Taylor H.S. Increased circulating miR-370-3p regulates steroidogenic factor 1 in endometriosis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019; 316 (3): E373–E382.
76. Rezk N.A., Lashin M.B., Sabbah N.A. MiRNA 34-a regulate SIRT-1 and Foxo-1 expression in endometriosis. *Noncoding RNA Res.* 2021; 6 (1): 35–41.
77. Gao S., Liu S., Gao Z.M., et al. Reduced microRNA-451 expression in eutopic endometrium contributes to the pathogenesis of endometriosis. *World J. Clin. Cases.* 2019; 7 (16): 2155.
78. Dai Y., Lin X., Xu W., et al. MiR-210-3p protects endometriotic cells from oxidative stress-induced cell cycle arrest by targeting BARD1. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (2): 144.
79. Li L., Guo X., Liu J., et al. The role of miR-27b-3p/HOXA10 axis in the pathogenesis of endometriosis. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10 (3): 3162170.
80. Li M., Peng J., Shi Y., Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci.* 2020; 242: 117190.
81. Joshi N.R., Miyadahira E.H., Afshar Y., et al. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of microRNA-29c and FKBP4. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (1): 141–149.
82. Pei T., Liu C., Liu T., et al. miR-194-3p represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Endocrinology*. 2018; 159 (7): 2554–2562.
83. Zhou M., Fu J., Xiao L., et al. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (11): 2598–2608.

84. Zhang H., Li G., Sheng X., Zhang S. Upregulation of miR 33b promotes endometriosis via inhibition of Wnt/ β catenin signaling and ZEB1 expression. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19 (3): 2144–2152.
85. Chandrakanth A., Firdous S., Vasantharekha R., et al. Exploring the effects of endocrine-disrupting chemicals and miRNA expression in the pathogenesis of endometriosis by unveiling the pathways: a systematic review. *Reprod. Sci.* 2024; 31 (4): 932–941.
86. Huang S., Wa Q., Pan J., et al. Downregulation of miR-141-3p promotes bone metastasis via activating NF- κ B signaling in prostate cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017; 36: 1–13.
87. Bjorkman S., Taylor H.S. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. *Biol. Reprod.* 2019; 101 (6): 1167–1178.
88. Leonova A., Turpin V.E., Agarwal S.K., et al. A critical appraisal of the circulating levels of differentially expressed microRNA in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2021; 105 (5): 1075–1085.
89. Moustafa S., Burn M., Mamillapalli R., et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (4): 557.
90. Bendifallah S., Suisse S., Puchar A., et al. Salivary microRNA signature for diagnosis of endometriosis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (3): 612.
91. Muzii L., Galati G., Mattei G., et al. Expectant, medical, and surgical management of ovarian endometrioma. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (5): 1858.
92. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* 2022; 2022 (2): hoac009.
93. Dahiya A., Sebastian A., Thomas A., et al. Endometriosis and malignancy: The intriguing relationship. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021; 155 (1): 72–78.
94. Pais A.S., Flagthier C., Tebache L., et al. Impact of surgical management of endometrioma on AMH levels and pregnancy rates: a review of recent literature. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (3): 414.
95. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan E., Becker C.M., et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 1: ovarian endometrioma. *Hum. Reprod. Open.* 2017; 2017 (4): hox016.
96. Candiani M., Ottolina J., Schimberni M., et al. Recurrence rate after “one-step” CO₂ fiber laser vaporization versus cystectomy for ovarian endometrioma: a 3-year follow-up study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020; 27 (4): 901–908.
97. Adamyan L., Kasyan V., Pivazyan L., et al. Laser vaporization compared with other surgical techniques in women with ovarian endometrioma: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 308 (2): 413–425.

New in Endometriosis-Associated Infertility

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², S.G. Isaeva⁵, M.D. Yurkanova⁵, K.S. Kurbatova¹, Ts.N. Gevorkyan⁶

¹ Russian University of Medicine

² Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁶ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Endometriosis is a disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. It affects 5 to 10% of fertile women. About 25-50% of infertile women suffer from endometriosis, and 30-50% of women with endometriosis are diagnosed with infertility. The mechanisms of infertility associated with endometriosis remain largely unknown. Of particular interest within this disease is the study of the effects of endometriosis on healthy ovarian tissue and female reproductive function. An electronic search of PubMed, Scopus, Google Scholar, and Cochrane Library databases was conducted using the keywords: 'endometriosis', 'fertility', 'pathophysiology', 'endometrioma', 'ovarian reserve', 'surgery'. Original studies, systematic reviews and meta-analyses, as well as clinical guidelines published in Russian and English were included. Endometriosis, in particular endometrioma, has been shown to have a deleterious effect on ovarian reserve not only by reducing the number of follicles, but also by negatively affecting their quality. The role of morphologic changes as well as the disruption of steroidogenesis caused by ovarian endometrioma in the reduction of ovarian reserve is now known. Special attention is paid to the changes occurring in the intrafollicular environment: predominance of proinflammatory cytokines in follicular fluid, oxidative stress, iron overload, and the actively studied ferroptosis of granulosa cells. In addition, the role of microRNAs in the pathogenesis of infertility associated with endometriosis is highlighted. At the moment, the question of preference for surgical or conservative treatment approach remains an open question. Ovarian surgery should be fully justified by certain indications, as there is a high risk of decreased ovarian reserve due to excessive removal of healthy tissue, thermal damage during hemostasis. The aim of this work is to study the impact of endometriosis on the ovarian reserve, to investigate the mechanisms of the negative impact of the disease on the ovaries by analyzing the data available in the current literature, as well as to review the preferred methods of surgical treatment of endometriosis in infertility.

Keywords: endometriosis, infertility, ovarian endometrioma, oocyte quality, microRNA, surgery