



Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

Л.М. Михалева¹, М.Р. Оразов², С.В. Волкова², М.Б. Хамошина², Т.Н. Хованская¹, В.Б. Шустова³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

³ ООО «МедИнСервис» — Центр репродукции и генетики Nova Clinic; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: расширить представления о патогенезе имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Дизайн: проспективное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 78 женщин. Основную группу составили 32 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и бесплодием, группу сравнения — 33 пациентки с НГЭ, реализовавшие свою репродуктивную функцию не более 3 лет назад от момента исследования и не имевшие в анамнезе бесплодия; группу морфологического контроля — 13 фертильных женщин без НГЭ. Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные путем пайпель-биопсии на 5–7-й день после пика концентрации лютеинизирующего гормона в крови — в период предполагаемого окна имплантации.

Результаты. При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин с НГЭ мы отметили в строме у бесплодных женщин повышение экспрессии GATA2 в 1,6 раза, GATA6 — в 1,7 раза, SF-1 — в 1,5 раза и снижение экспрессии HOXA10 в 2,9 раза (во всех случаях $p < 0,05$). При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин без НГЭ наблюдались статистически значимые ($p < 0,05$) повышение экспрессии GATA2 в строме (в 2,5 раза) и в железах (в 2,2 раза), GATA6 и SF-1 в строме (в обоих случаях в 2 раза) и снижение экспрессии HOXA10 как в строме (в 3,6 раза), так и в железах (в 2,8 раза).

Заключение. В основе патогенеза имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии лежат нарушения рецептивности эндометрия, которые вызваны aberrантной экспрессией транскрипционных факторов, влияющих на локальный гормональный баланс.

Ключевые слова: эндометриоз-ассоциированное бесплодие, имплантационная несостоятельность эндометрия.

Вклад авторов: Михалева Л.М. — разработка дизайна исследования, проведение, анализ и интерпретация результатов морфологического и иммуногистохимического исследований, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Оразов М.Р. — отбор пациенток, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Волкова С.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Хамошина М.Б. — проверка и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Хованская Т.Н. — проведение морфологического и иммуногистохимического исследований, анализ, интерпретация и статистическая обработка данных; Шустова В.Б. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: 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

Pathogenesis of Implantation Incompetence of Endometrium in Endometriosis-Associated Infertility

L.M. Mikhaleva¹, M.R. Orazov², S.V. Volkova², M.B. Khamoshina², T.N. Khovanskaya¹, V.B. Shustova³

¹ Scientific and Research Centre of Human Morphology; 3 Tsiurupa Str., Moscow, Russian Federation 117418

² Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

³ MedInService LLC — Centre for Reproduction and Genetics Nova Clinic; 20 Lobachevsky Str., Moscow, Russian Federation 119415

ABSTRACT

Study Objective: To expand the idea of the pathogenesis of implantation incompetence of endometrium in women with endometriosis-associated infertility.

Study Design: open perspective comparative study.

Михалева Людмила Михайловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2086-7513. <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>. E-mail: otekan@mail.ru

(Окончание на с. 58.)



Materials and Methods. The study enrolled 78 women. The study group included 32 patients with endometriosis genitalis externa (EGE) and infertility; the comparison group included 33 patients with EGE who used their reproductive function not more than 3 years before the study and who were not diagnosed with infertility; the group of morphological control made 13 fertile women without EGE. The subject of the study was endometrium biopsy material obtained on day 5–7 of menstruation, following the peak blood concentration of luteinizing hormone during the expected implantation window.

Study Results. When patients with endometriosis-associated infertility were compared to fertile women with EGE, we noted increased expression of GATA2 — 1.6-fold, GATA6 — 1.7-fold, SF-1 — 1.5-fold and reduced HOXA10 expression by 2.9 times ($p < 0.05$ in all cases) in stroma of infertile women. When patients with endometriosis-associated infertility were compared to fertile women without EGE, we recorded statistically significant ($p < 0.05$) increase in expression of GATA2 in stroma (2.5-fold) and glands (2.2-fold), GATA6 and SF-1 in stroma (2-fold in both cases), and reduced HOXA10 expression both in stroma (3.6-fold) and glands (2.8-fold).

Conclusion. Pathogenesis of implantation incompetence of endometrium in endometriosis-associated infertility is caused by impaired endometrium receptivity because of aberrant expression of transcription factor affecting local hormonal balance.

Keywords: endometriosis-associated infertility, implantation incompetence of endometrium.

Contributions: Mikhaleva, L.M. — study design; analysis and interpretation of morphology and immunohistochemistry results; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Orazov, M.R. — patient selection; study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Volkova, S.V. — thematic publications reviewing; collection of clinical materials; data processing, analysis and interpretation; text of the manuscript; Khamoshina, M.B. — article review and editing; approval of the manuscript for publication; Khovanskaya, T.N. — analysis and interpretation of morphology and immunohistochemistry results; statistical data processing; Shustova, V.B. — thematic publications reviewing; clinical materials collection.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Mikhaleva L.M., Orazov M.R., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Khovanskaya T.N., Shustova V.B. Pathogenesis of Implantation Incompetence of Endometrium in Endometriosis-Associated Infertility. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 57–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61

ВВЕДЕНИЕ

Влияние эндометриоза на фертильность широко обсуждается в научной литературе, так как почти 50% женщин, страдающих этим заболеванием, бесплодны [1–3]. Одной из причин, вызывающих бесплодие при эндометриозе, считается имплантационная несостоятельность эндометрия, лежащая в основе нарушений его рецептивности.

Рецептивность эндометрия — это комплекс его структурно-функциональных параметров с четкими временными и пространственными константами, характеризующими его способность к имплантации и вынашиванию беременности [4]. Подсчитано, что нарушения рецептивности эндометрия являются причиной ~40% неудач при имплантации зуплоидных эмбрионов [5]. Считается, что две трети таких неудач обусловлены эндометриальным фактором и лишь одна треть — эмбриональным [6]. Подтверждением служат исследования биоптатов этой уникальной ткани в период предполагаемого окна имплантации, соответствующего максимальной рецептивности эндометрия. В биоптатах выявлена aberrantная экспрессия таких маркеров рецептивности, как рецепторы прогестерона и эстрогенов, интегрин, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), гликоделин А (GdA), остеопонтин (OPN), рецептор лизофосфатидной кислоты 3 (LPA3), HOXA10 и др. [7].

Следует отметить, что существует и ряд контраверсионных убеждений, основанных на выводах клинических исследований, демонстрирующих большее влияние эмбрионального и овариального факторов при неудачах преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия, опровергающих наличие функциональных изменений эутопическо-

го эндометрия при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) [6, 8, 9].

С учетом противоречивости и актуальности данной темы необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь посвященные изучению патогенеза нарушений имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин, страдающих бесплодием на фоне НГЭ.

Цель исследования: расширить представления о патогенезе имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены 65 женщин в возрасте от 29 до 40 лет (средний возраст составил $35 \pm 4,2$ года) с морфологически верифицированным НГЭ (МКБ-10: N80.1, 80.3, 80.4). Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН в 2019–2020 гг.

Основную группу составили 32 пациентки с НГЭ и бесплодием (МКБ-10: N97.8, средняя продолжительность бесплодия — $4,5 \pm 0,8$ года), имевшие *de facto* в анамнезе 2 и более безуспешные попытки переноса одного эмбриона хорошего качества в полость матки при проведении программ ВРТ. В группу сравнения вошли 33 пациентки с НГЭ, реализовавшие свою репродуктивную функцию не более 3 лет назад от момента исследования и не имевшие в анамнезе бесплодия, которые обратились для хирургического лечения тазовой боли, ассоциированной с НГЭ.

Группу морфологического контроля составили 13 фертильных женщин, имевших в анамнезе 2 и более родов

Волкова Снежана Владимировна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4330-9246. <https://orcid.org/0000-0003-2198-7927>. E-mail: dr.slupus@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Хованская Татьяна Николаевна — младший научный сотрудник ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 4330-9246. <http://orcid.org/0000-0002-5646-2605>. E-mail: zimavnebe@mail.ru

Шустова Виктория Борисовна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» — Центр репродукции и генетики Nova Clinic. 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 20. <https://orcid.org/0000-0003-4397-0042>. E-mail: shustova.vik@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 57.)

доношенными здоровыми детьми и лапароскопическое вмешательство по поводу цистаденомы яичника, в ходе которого НГЭ обнаружен не был, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлись биоптаты эндометрия, полученные путем пайпель-биопсии на 5–7-й день после пика концентрации ЛГ в крови в период предполагаемого окна имплантации.

Полученный материал после гистологической проводки в автоматическом гистопротессоре Leica ASP 30 заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Германия). Гистологические срезы толщиной 4 микрометра окрашивали гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010.

Микроскопическое исследование осуществлялось на триокулярном микроскопе Leica DMLB (окуляры с 10-кратным увеличением) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия). В полученных микропрепаратах проводилась патоморфологическая оценка состояния эндометрия, и при отсутствии патологических процессов биоптат включали в исследование.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия осуществлялось с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирм Ventana, Cell Marque и Diagnostic BioSystems (США). Иммуногистохимическое окрашивание производилось в иммунопейнере Ventana BenchMark Ultra IHC-System (США) на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигена в СВЧ-печи с использованием соответствующих антител к стероидным рецепторам, HOXA10, GATA2, GATA6, SF-1.

Обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Распределение количественных (параметрических) переменных на нормальность проверяли при помощи критерия Шапиро — Уилка с дополнительной оценкой асимметрии, эксцесса и гистограмм. При распределении, отличном от нормального, значения количественных пере-

менных выражали в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3).

Межгрупповые различия изучали с помощью критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни (для количественных переменных при отличном от нормального распределения и для непараметрических переменных). Связь между переменными оценивали с применением критерия ранговых знаков Вилкоксона. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эутопический эндометрий в период окна имплантации у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием продемонстрировал aberrantную экспрессию исследуемых маркеров (табл.).

При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин с НГЭ мы отметили в строме у бесплодных женщин повышение экспрессии GATA2 в 1,6 раза, GATA6 — в 1,7 раза, SF-1 — в 1,5 раза и снижение экспрессии HOXA10 в 2,9 раза (во всех случаях $p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении локального гормонального баланса эндометрия из-за aberrantной экспрессии факторов, участвующих в его поддержании (GATA2, GATA6 и SF-1), и об уменьшении имплантационного потенциала эндометрия вследствие сниженной экспрессии HOXA10.

При сравнении фертильных женщин с НГЭ и без НГЭ мы выявили статистически значимое ($p < 0,05$) повышение экспрессии GATA2 в строме (в 1,6 раза) и в железах (в 1,8 раза). Согласно данным литературы, активация GATA2 необходима для содействия передаче сигналов прогестерона в строме эндометрия, что и наблюдалось в обеих группах [10]. По остальным параметрам значимых различий не было, что говорит о состоятельности имплантационного потенциала эндометрия у фертильных женщин как с НГЭ, так и без него.

При сравнении пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и фертильных женщин без НГЭ мы отметили статистически значимые ($p < 0,05$) повышение экспрессии

Таблица / Table

Результаты иммуногистохимического исследования эутопического эндометрия женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, фертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом и без него

Immunohistochemistry results for eutopic endometrium of women with endometriosis-associated infertility, fertile women with and without endometriosis genitalis externa

Транскрипционные факторы / Transcription factors, %		Основная группа / Study group	Группа сравнения / Comparison group	Группа морфологического контроля / Morphological controls
HOXA10	железы / glands	27,0 (17,0; 37,0)*	43,5 (28,3; 58,8)	75,5 (51,0; 100,0)
	строма / stroma	21,0 (13,4; 28,6)*, **	61,6 (33,3; 90,0)	
GATA2	железы / glands	13,4 (5,8; 21,0)*	11,0 (3,0; 19,0)*	6,0 (2,0; 10,0)
	строма / stroma	76,4 (52,8; 100,0)*, **	49,1 (13,2; 85,0)*	30,5 (11,0; 50,0)
GATA6	железы / glands	1,2 (1,0; 1,4)	1,1 (1,0; 1,25)	1,0
	строма / stroma	2,0 (1,1; 2,9)*, **	1,17 (1,0; 1,35)	
SF-1	железы / glands	1,2 (1,0; 1,35)	1,2 (1,0; 1,45)	1,0
	строма / stroma	2,0 (1,1; 2,9)*, **	1,3 (1,0; 1,6)	

* Отличия от группы морфологического контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs. morphological controls ($p < 0.05$).

** Statistically significant differences vs. comparison group ($p < 0.05$).

GATA2 в строме (в 2,5 раза) и в железах (в 2,2 раза), GATA6 и SF-1 в строме (в обоих случаях в 2 раза) и снижение экспрессии HOXA10 как в строме (в 3,6 раза), так и в железах (в 2,8 раза) (рис. 1–4).

Полученные данные свидетельствуют о нарушениях в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, в первую очередь за счет

Рис. 1. Сравнительная характеристика экспрессии HOXA10. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к HOXA10.

Примечание. Здесь и в рисунках 2–4: размер масштабной шкалы — 200 микрометров; А — основная группа, В — группа сравнения, С — группа морфологического контроля

Fig. 1. Comparative analysis of HOXA10 expression.

Immunohistochemical staining with anti-HOXA10 antibodies.

Note. Here and in figures 2–4: step scale is 200 micron; A is the study group; B is the comparison group; C is the morphological controls

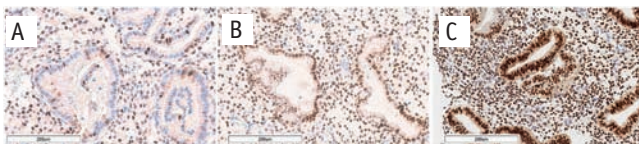


Рис. 2. Сравнительная характеристика экспрессии GATA2. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к GATA2

Fig. 2. Comparative analysis of GATA2 expression.

Immunohistochemical staining with anti-GATA2 antibodies

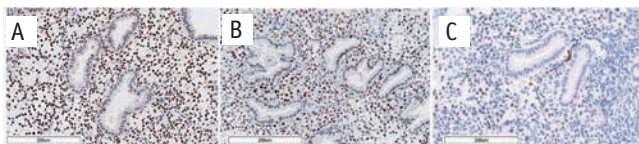


Рис. 3. Сравнительная характеристика экспрессии GATA6. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к GATA6

Fig. 3. Comparative analysis of GATA6 expression.

Immunohistochemical staining with anti-GATA6 antibodies

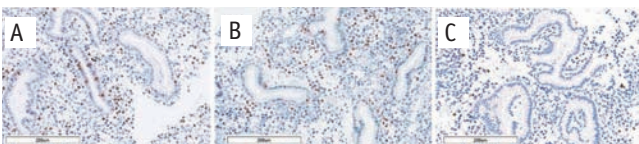
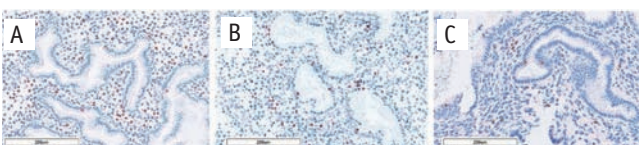


Рис. 4. Сравнительная характеристика экспрессии SF-1. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к SF-1

Fig. 4. Comparative analysis of SF-1 expression.

Immunohistochemical staining with anti-SF-1 antibodies



более выраженного снижения имплантационного потенциала эндометрия, на что указывает уменьшение экспрессии HOXA10 не только в стромальном компартменте, но и в железах, наряду с aberrантной экспрессией транскрипционных факторов GATA6 и SF-1, участвующих в стероидогенезе, и GATA2, являющегося регулятором прогестерон-зависимого сигнального пути и децидуализации. Их чрезмерная активация наблюдается именно при НГЭ и, по нашему мнению, вносит вклад в реализацию нарушений стероидного профиля эндометрия, а значит, ухудшает его восприимчивость к имплантации бластоцисты.

Стоит отметить, что в доступной литературе на момент нашего исследования не обнаружено ни одной работы, в которой методом иммуногистохимии изучали бы экспрессию GATA2, GATA6 и SF-1 в эутопическом эндометрии женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Существуют единичные работы, посвященные оценке экспрессии данных транскрипционных факторов при эндометриозе, но преимущественно в клетках эктопического эндометрия, без уточнения наличия или отсутствия бесплодия [11–13].

ОБСУЖДЕНИЕ

Переход эндометрия в период окна имплантации в максимально восприимчивое состояние — результат взаимодействия в первую очередь эстрогена и прогестерона, являющихся «вершиной айсберга» сложных сигнальных каскадов, участие в которых принимают различные факторы роста и транскрипции, цитокины и многие другие биологически активные вещества.

В некоторых исследованиях показано, что молекулярная дезрегуляция, приводящая к нарушению рецептивности эндометрия за счет aberrантной экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, негативно влияет на фертильность женщин с НГЭ [14, 15]. Накапливается все больше данных, свидетельствующих об изменении преимущественно функциональных характеристик эутопического эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Предполагают, что очаги эндометриоза способны активировать пути передачи сигналов через эпигенетическую модуляцию экспрессии генов в эутопическом эндометрии, вызывая локальный гиперэстрогенизм и эстроген-индуцированное воспаление, препятствующие осуществлению ключевых функций главного гормона беременности — прогестерона [16, 17].

В ряде зарубежных работ продемонстрирована высокая специфичность для эндометриоза таких транскрипционных факторов, как GATA2, GATA6, SF-1, а для оценки рецептивности эндометрия — HOXA10 [11–13, 18]. При подробном изучении механизмов, описанных в небольшом количестве исследований, мы обнаружили связь данных факторов в едином патогенезе, заключающемся в формировании резистентности к прогестерону.

Так, транскрипционные факторы GATA6 и SF-1 являются участниками стероидогенеза, а их повышенная экспрессия при НГЭ вызывает нарушения локального гормонального баланса за счет индукции эстроген-зависимых провоспалительных каскадов, изменяющих стероидный фон эндометрия, необходимый для успешной имплантации, в период его максимальной восприимчивости к бластоцисте. В свою очередь, GATA2, будучи одним из транскрипционных факторов, регулирующих прогестерон-зависимый сигнальный путь имплантационной состоятельности эндометрия, характеризует прогестерон-устойчивое состояние рецепторов, но его высокая

экспрессия, специфичная для эндометриоз-ассоциированного бесплодия, дезрегулирует данный путь.

Снижение экспрессии HOXA10, вызванное нарушениями регуляции сигнальных путей стероидных гормонов, отражает уменьшение имплантационного потенциала эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Таким образом, перечисленные маркеры могут быть использованы для иммуногистохимической оценки имплантационной несостоятельности эндометрия у женщин с НГЭ и бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эутопическом эндометрии женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) и неудачными попытками имплантации наблюдаются функциональные нарушения, являющиеся результатом дезрегуляции стероидных рецепторов на фоне аномальной экспрессии транскрипционных факторов, специфичных для НГЭ, которая отражает нарушения имплантационного потенциала эндометрия, что клинически детерминируется неудачами имплантации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017; 60(3): 497–502. DOI: 10.1097 / GRF.0000000000000295
2. Garcia-Fernandez J., García-Velasco J.A. Endometriosis and reproduction: what we have learned. *Yale J. Biol. Med.* 2020; 93(4): 571–7.
3. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., ред. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019. 208 с. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., eds. Infertility and endometriosis. Versions and controversies. M.: Editorial office of the journal StatusPraesens; 2019. 208 p. (in Russian)]
4. Шуршалина А.В., Демур Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в окно имплантации. *Акушерство и гинекология.* 2011; 7–2: 9–13. [Shurshalina A.V., Demura T.A. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; 7–2: 9–13. (in Russian)]
5. Harton G.L., Munné S., Surrey M. et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil. Steril.* 2013; 100(6): 1695–703. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.2002
6. Tsai H.W., Wang P.H., Hsu P.T. et al. Laser irradiation pretreatment improves endometrial preparation of frozen-thawed embryo transfer in recurrent implantation failure patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36(8): 734–8. DOI: 10.1080/09513590.2020.1712694
7. Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist. Reprod.* 2019; 23(3): 273–80. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029
8. Garcia-Velasco J.A., Fassbender A., Ruiz-Alonso M. et al. Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with endometriosis? A pilot study. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(5): 647–54. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.014
9. Da Broi M.G., Rocha C.V. Jr, Carvalho F.M. et al. Ultrastructural evaluation of eutopic endometrium of infertile women with and without endometriosis during the window of implantation: a pilot study. *Reprod. Sci.* 2017; 24(9): 1469–75. DOI: 10.1177/1933719117691142
10. Rubel C.A., Wu S.P., Lin L. et al. A GATA2-dependent transcription network regulates uterine progesterone responsiveness and endometrial function. *Cell Rep.* 2016; 17(5): 1414–25. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.093
11. Brosens I., Brosens J.J., Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod. Biomed. Online.* 2012; 24(5): 496–502. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.01.022
12. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D. et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014; 10(3): e1004158. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004158
13. Bernardi L.A., Dyson M.T., Tokunaga H. et al. The essential role of GATA6 in the activation of estrogen synthesis in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2019; 26(1): 60–9. DOI: 10.1177/1933719118756751
14. Lessey B.A., Young S.L. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(5): 365–75. DOI: 10.1055/s-0034-1376355
15. Miravet-Valenciano J., Ruiz-Alonso M., Gómez E. et al. Endometrial receptivity in eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, let me show you why. *Fertil. Steril.* 2017; 108(1): 28–31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.002
16. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М. и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 18(1–2): 23–32. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M. et al. Molecular genetic features of the state of endometrium in endometriosis-associated infertility. *Difficult Patient.* 2020; 18(1–2): 23–32. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10005
17. 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. DOI: 10.1111/aji.13078
18. Özcan C., Özdamar Ö., Gökbayrak M.E. et al. 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. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.027

Поступила / Received: 27.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2021