



Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом. Обзор литературы

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², М.Б. Хамошина¹, Э.К. Баринава¹, М.В. Царегородцева^{3,4},
И.В. Бесман³, В.Ю. Ибрагимова³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница №36 им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Бесплодие стремится стать еще одной пандемией современного мира. По некоторым оценкам частота бесплодных пар колеблется от 10 до 25% (от 48 до 180 млн). Такие пары сталкиваются с неблагоприятными последствиями для физического и психического здоровья, финансовыми трудностями, серьезной социальной стигмой, повышенным риском домашнего насилия и нестабильностью в браке. Аденомиоз является распространенным гинекологическим заболеванием с неясной этиологией, которое влияет на репродуктивное здоровье женщины. Изменения функций эндометрия и восприимчивости на фоне аденомиоза имеют отрицательный репродуктивный потенциал. Современные методы лечения не достигли высоких показателей в преодолении бесплодия. Поэтому изучение причин формирования инфертильности крайне важно и обзор современных исследований по данному вопросу представляется актуальным.

Цель. На основании анализа научных публикаций рассмотреть этиологию и патогенез развития бесплодия, связанного с аденомиозом.

Результаты. Рассмотрены механизмы развития бесплодия, связанного с аденомиозом, и варианты лечения.

Ключевые слова: бесплодие, аденомиоз.

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Баринава Э.К., Царегородцева М.В., Бесман И.В., Ибрагимова В.Ю. Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом. Обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (3): 34–40.

DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219

Infertility associated with adenomyosis. Literature review

Mekan R. Orazov^{✉1}, Lyudmila M. Mikhaleva², Marina B. Khamoshina¹, Ebecha K. Barinova¹,
Marina V. Tsaregorodtseva^{3,4}, Irina V. Besman³, Vafa Yu. Ibragimova³

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

³ Inozemtsev City Clinical Hospital №36, Moscow, Russia;

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]omekan@mail.ru

Abstract

Background. Infertility tends to become one more modern pandemic. According to some estimates, the percentage of infertile couples varies between 10–25% (48–180 million). Such couples face adverse effects on their physical and mental health, financial hardship, serious social stigma, increased risk of domestic violence, and marital instability. Adenomyosis is a common gynecological disorder of unclear etiology that affects female reproductive health. Alterations in endometrial function and susceptibility that are associated with adenomyosis negatively affect the reproductive potential. Current treatments have not achieved good results in combating infertility, that is why it is extremely important to study the causes of infertility, and the review of current research in this area seems relevant.

Aim. To explore etiology and pathogenesis of infertility associated with adenomyosis by reviewing scientific papers.

Results. The review addresses mechanisms underlying the development of infertility associated with adenomyosis and treatment options.

Key words: infertility, adenomyosis.

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Barinova E.K., Tsaregorodtseva M.V., Besman I.V., Ibragimova V.Yu. Infertility associated with adenomyosis. Literature review. Clinical review for general practice. 2023; 4 (3): 34–40. DOI: 10.47407/kr2023.4.3.00219

Эпидемиология

Бесплодие определяется как отсутствие беременности после 12 мес регулярного незащищенного секса [1]. По данным World Health Organization Infertility (2022 г.), известно, что во всем мире 48 млн пар и около 186 млн человек живут с бесплодием [2]. Данные статистики показывают, что частота бесплодных супружеских пар в Европе составляет 10%, в США – 8–15%, в Канаде – 17%, в России – 8–21%. К сожалению, в ближайшее время

снижения тенденции не предвидится [3]. В 25–40% клинических случаев бесплодные женщины страдают эндометриозом. Из них около 55% случаев диагностируется во время лапароскопической операции, проводимой с целью уточнения причины развития инфертильности [3]. По некоторым данным, частота наружного генитального эндометриоза и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста составляет от 5–70% [4]. Аденомиоз является эстрогензависимым хроническим

воспалительным заболеванием, характеризующимся наличием эндометриальных желез и стром в пределах миометрия, вызывающих увеличение матки в результате реактивного гиперпластического изменения окружающего миометрия [5].

В 1860 г. патологоанатомом Карлом фон Рокитанским был впервые описан аденомиоз как *genitalis interna* [6]. Спустя 50 лет терминология Рокитанского была поддержана. Впервые термин «аденомиоз матки» был предложен Франклом в 1925 г., и нынешнее определение аденомиоза, которое широко используется сегодня, было введено Bird и соавт. [7]. По данным некоторых источников, аденомиоз называют «неуловимым заболеванием» [8]. В одном исследовании, в Калифорнии, в котором приняли участие 80 тыс. пациенток, было выявлено, что после хирургического лечения (гистерэктомии) гистологически подтвержденный аденомиоз встречался намного чаще у латиноамериканских пациенток, чем представителей европеоидной расы [9]. В другом американском исследовании, которое проходило в Нью-Йорке, патологическое сочетание лейомиомы с аденомиозом после гистерэктомии встречалось чаще у чернокожих женщин в сравнении с латиноамериканскими [10]. В популяционном исследовании в северо-восточной Италии выявили, что частота встречаемости эндометриоза намного выше (1,14%), чем аденомиоза (0,18%) [11].

Наиболее распространенными клиническими симптомами являются меноррагия (до 50%), дисменорея (30%) и метроррагия (20%), диспареуния и бесплодие [12]. Аденомиоз может сопровождаться другими эстроген-зависимыми доброкачественными заболеваниями, такими как эндометриоз (70%), миома матки (50%) и гиперплазия эндометрия (35%). В ретроспективном анализе 945 пациенток, перенесших гистерэктомию, была обнаружена значимая положительная корреляция между прогрессированием аденомиоза и историей предшествующего аборта, беременностей и возникновением лейомиомы. Напротив, не было никакой корреляции с курением, нормальными родами, кесаревым сечением, гиперплазией эндометрия или эндометриозом яичников [13]. С улучшением методов диагностики появляется все больше доказательств о том, что аденомиоз является одной из причин infertility [14]. По литературным данным, сообщается о распространенности аденомиоза у бесплодных пациенток в диапазоне от 7 до 28% [15]. L. Yan и соавт. (2014 г.) отметили, что 27% пациенток, страдающих бесплодием, имели в сопутствующих заболеваниях аденомиоз [16]. J. Puente и соавт. и S. Sharma и соавт. опубликовали данные о частоте аденомиоза у бесплодных женщин, которая составила 24,4%, особенно у тех, кто страдал от повторяющихся выкидышей и рецидивирующих неудач имплантации [17, 18].

Этиология и патогенез аденомиоза

Точная этиология аденомиоза в настоящее время неясна. До недавнего времени высокий риск аденомиоза

был связан с большим количеством родов, самопроизвольными или индуцированными абортами, хирургическими травмами, курением и гиперплазией эндометрия. В настоящее время аденомиоз диагностируется с возрастающей частотой у бесплодных пациенток, что может быть связано с лучшими методами визуализации. Интересно, что аденомиоз был зарегистрирован у 60% женщин в постменопаузе на длительной терапии тамоксифеном. Поэтому следует сделать вывод, что заболевание является эстрогензависимым и может быть реактивировано в постменопаузе в случаях ранее существовавших поражений [19].

Роль инвагинации в патогенезе аденомиоза

Одна из теорий, предложенная С. Bergeron и соавт., гласит, что аденомиоз представляет собой инвазию базального эндометрия в миометрий через измененную или отсутствующую JZ (зона соединения – область, представляющая внутренний миометрий) [20]. Инвагинация и распространение в миометрий могут быть связаны с более высокой экспрессией рецепторов эстрадиола в очагах аденомиоза. Другая теория, сформулированная G. Leyendecker и соавт., касается «аутоотравматизации» матки, что приводит к механизму TIAR (Tissue Injury and Repair) как основной причине аденомиоза [21]. По мнению авторов, высокое внутриматочное давление, особенно во время менструаций, может вызвать разрыв архиометрия преимущественно в роговой области матки. Механизм TIAR вызывает порочный круг гиперэстрогенной активности и экспрессии ароматазы P450, которая также может возникать после хирургических вмешательств в полости матки. Многие макромолекулы, такие как гормоны, цитокины и антигены, могут играть роль в патогенезе аденомиоза. Гиперэстрогенная среда способствует экспрессии интерлейкина (ИЛ)-10, оказывающего влияние на поддержание иммуносупрессии, усиливая рост аденомиотических очагов. ИЛ-1 и ИЛ-6 опосредуют воспалительную реакцию COX2- и PGE2-зависимыми путями. Аномальное скопление активных форм кислорода наблюдается при аденомиозе в связи с присутствием ROS (reactive oxygen species), производных оксида азота [22].

Более того, сам миометрий может быть вовлечен в развитие заболевания, влияя на местные биохимические факторы, такие как цитокины и эстрогены, которые играют роль в метаплазии гладких мышц и/или трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты [23].

Метаплазия мюллеровых остатков

В дополнение к широко принятой теории инвагинации аденомиоз может возникать *de novo* в результате метаплазии перемещенных эмбриональных плюрипотентных мюллеровых остатков. Мюллеровы протоки являются первичными эмбриологическими структурами, которые во время внутриутробной жизни развиваются, образуя женские маточные пути (матка, фаллопиевы трубы и верхняя часть влагалища) [24]. Эти про-

токи состоят из поверхностного эпителия и нижележащей мезенхимы урогенитального гребня, способны дифференцироваться в эндометриальные железы и строму. Предполагается, что метапластические изменения интрамиометриальных эмбриональных плюрипотентных мюллеровых остатков в стенке взрослой матки могут привести к установлению *de novo* эктопической эндометриальной ткани в миометрии, что приводит к образованию аденомиотических поражений. Неинфильтрирующий тип глубоких эндометриоидных узлов, отличающийся от перитонеального эндометриоза, может быть следствием дифференцировки мюллера протока, по крайней мере в некоторых случаях, или результатом опухолевого процесса аденомиоза, исходящего из шейки матки. Кроме того, гистологические данные глубоких эндометриоидных узлов демонстрируют идентичные черты аденомиоза по отношению к гиперплазии гладкой мускулатуры и фиброзу [25]. Теория мюллеровской метаплазии дополнительно подтверждается сообщениями о случаях подтвержденного аденомиоза в рудиментарной стенке матки у пациенток с синдромом Рокитанского–Кустера–Хаузера [26].

Роль эндометриальных стволовых клеток/клеток-предшественников

Еще к одной гипотезе развития аденомиоза относится перенос стволовых/прогениторных клеток эндометрия в стенку матки во время менструации и их дифференцировка в клетки эндометриальной железы и стромальные клетки. Эндометриальные эпителиальные клетки-предшественники и мезенхимальные стволовые клетки (eMSCs) были идентифицированы в эндометрии и могут дифференцироваться в эндометриальные эпителиальные и стромальные фибробластоподобные клетки [27]. Исследования образцов гистерэктомии показали, что небольшие популяции как эпителиальных, так и стромальных стволовых клеток с клоногенной активностью были идентифицированы в колониеобразующих единицах эпителиальных и стромальных клеток эндометрия [28]. Предполагается, что эти стволовые клетки могут располагаться в базальном отделе эндометрия в клеточных нишах и способствовать циклическому восстановлению функционального состояния эндометрия после менструации [29]. Исследование на здоровом эндометрии показало, что наличие стволовых клеток в базальной части эндометрия является критическим фактором для регенерации после менструации, и эти клетки могут выходить за ее пределы. Взрослые стволовые клетки-предшественники могут откладываться в матке после ретроградной менструации и дифференцироваться в эндометриальные железы и строму, что приводит к развитию *de novo* интрамиометриальных эндометриальных имплантатов [30]. Женщины с эндометриозом выделяют больше базальных клеток, чем женщины без этого заболевания, во время менструации, тем самым предоставляя возможность ткани, обогащенной эндометриальными стволовыми клетками, мигрировать в эктопические

участки [31]. Тот же самый процесс дисрегуляции стволовых клеток может быть вовлечен в развитие аденомиоза.

Что касается образования аденомиотических очагов, альтернативная гипотеза включает стволоподобные «бледные клетки» в базальном эндометрии, которые активно мигрируют и, возможно, проходят через поврежденные участки в миометрий [32]. В настоящее время неясно, выделяются ли фрагменты эндометрия из базального отдела во время менструации у женщин с аденомиозом, подобным эндометриозу, сообщалось о повышенных показателях базального отторжения по сравнению со здоровыми женщинами [32]. Таким образом, потенциальная роль ретроградной менструации в имплантации эндометриальных стволовых клеток в стенку матки все еще неясна и требует дальнейшего изучения.

Роль микроРНК в аденомиозе

Растущее количество данных показывает, что ремоделирование ретроградных тканей эндометрия в эктопические эндометриоидные поражения включает множественные эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, модификация гистонов и экспрессия микроРНК [33]. Несмотря на многочисленные публикации об участии микроРНК в эндометриозе, наше понимание роли микроРНК в аденомиозе остается неясным. МикроРНК относятся к группе одноцепочечных некодирующих РНК со средним размером 22 нуклеотида. Они играют важную регулируемую роль в экспрессии генов посредством сопряжения с матричной РНК для модуляции сплайсинга, деградации и трансляции РНК [34]. Полногеномный анализ профиля экспрессии микроРНК показал, что нарушенная регуляция микроРНК играет критическую роль во время развития эндометриоза посредством модулирования прогрессии клеточного цикла, апоптоза, пути стероидогенеза, передачи сигналов гормонов, воспаления и реакции на гипоксию [33, 34].

Связь аденомиоза с бесплодием

В настоящее время аденомиоз диагностируется все чаще у бесплодных пациенток. По литературным данным, была доказана взаимосвязь между аденомиозом, первичным бесплодием и сосуществующим эндометриозом [35]. Последние исследования показывают, что аденомиоз негативно влияет на экстракорпоральное оплодотворение, беременность и уровень рождаемости, а также повышает риск выкидыша. Кроме того, аденомиоз повышает риск акушерских осложнений, таких как преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек [36]. Фертильность у пациенток с аденомиозом может быть нарушена различными механизмами: аномальные маточно-трубные гаметы, перенос эмбрионов, а также нарушение функции эндометрия и восприимчивости [12]. Увеличенная матка, анатомическое искажение и аденомиоз могут изменить форму полости матки. Это может оказать негативное

влияние на миграцию сперматозоидов, перенос эмбрионов и потенциал имплантации. Исследователи предположили связь между самопроизвольным абортом и функцией JZ (соединительная зона). Среднее значение JZ более 7 мм коррелировало с более высокой недостаточностью имплантации [37].

Гиперактивность миометрия наблюдается и при аденомиозе. Изменения в миоцитах обнаруживаются и на клеточном уровне – нарушается циркуляция кальция, что подразумевает нерегулярные мышечные сокращения, дисфункциональную гиперперистальтику матки с повышенным внутриутробным давлением и развитие гиперпластической ткани миометрия. Утолщение соединительной зоны является видимым признаком инвазии эндометрия в миометрий. Неадекватная сократимость миометрия отрицательно влияет на продвижение сперматозоидов к перитонеальному отверстию труб [12]. По данным статистики, искривление полости матки встречается у 78% пациенток с диффузным аденомиозом и в 54% случаев очагового аденомиоза и может свидетельствовать о нарушении маточно-трубного транспорта [38]. Восприимчивость эндометрия определяется как физиологические, молекулярные и гистологические явления, происходящие в течение ограниченного времени менструального цикла, что делает матку исключительно восприимчивой к прикреплению и имплантации бластоцисты (так называемое имплантационное окно). Доказательства снижения восприимчивости эндометрия и нарушения децидуализации при аденомиозе были обнаружены на молекулярном уровне. Описана anomальная функция имплантационных молекул, таких как NOXA10, LIF, MMP, ИЛ-6, ИЛ-10, цитохром P450 и RCAS1 [32]. Снижение уровня экспрессии генов NOXA10 в эндометрии в секреторную фазу снижает вероятность имплантации у женщин с аденомиозом. Аналогичным образом, сообщалось о дерегуляции ингибирующих лейкемию факторов (LIF) в промывочной жидкости матки во время имплантационного окна при аденомиозе [39]. X. Zeng и соавт. выявили, что снижение регуляции рецептора NR4A и FOXO1A в очаге аденомиоза приводит к неправильной децидуализации [40]. Могут ли эти изменения быть восстановлены прогестинами, назначаемыми во время имплантационного окна, остается неизвестным из-за отсутствия убедительных доказательств [41].

Некоторые молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины, также широко изучаются при аденомиозе. Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, которые активируют сигнальные пути и опосредуют клеточные сигналы, такие как регуляция клеточного цикла, отвечающие за восприимчивость эндометрия. Anomальная экспрессия как интегрин $\beta 3$, так и матричной РНК остеопонтина, ответственного за взаимодействие трофобласта с эндометрием, обнаруживается у пациентов с аденомиозом, и предполагается, что эта anomальная экспрессия может быть ответственна за неудачу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), несмотря на хорошее качество эмбриона [42]. Интег-

рины $\beta 3$ вместе с остеопонтином участвуют в клеточно-клеточных взаимодействиях, и их правильное функционирование неизбежно связано с восприимчивостью матки. Так, в исследовании у пациенток с аденомиозом уровни $\beta 3$ и остеопонтина были статистически ниже по сравнению с группой контроля [43]. Хорошо известно, что хроническое воспаление оказывает негативное влияние на фертильность [34–38]. Наблюдается повышенная экспрессия ИЛ-1 β и кортикотропин-рилизинг-гормона в эутопическом эндометрии [44]. Кроме того, представленные данные показали различия как в клеточном, так и в гуморальном иммунитете в эндометрии с аденомиозом [45]. В некоторых исследованиях была выявлена связь между более высокой экспрессией про- и антиоксидантных цитокинов, таких как Cu, Zn-SOD и Mn-SOD, и усилением воспалительной реакции в эндометрии [46]. Другие авторы подтвердили эти результаты, изучив концентрацию оксида азота в эндометрии, активацию макрофагов, ИЛ-6 и нейротрофины [46]. Оксид азота участвует в модуляции сократимости матки во время беременности и расслаблении гладкой мускулатуры сосудов. Anomально высокий уровень свободных радикалов, таких как оксид азота, оказывает негативное влияние на транспорт спермы, имплантацию и децидуализацию [47].

Влияние различных методов лечения аденомиоза на фертильность

Как и в случае с эндометриозом, стратегия управления аденомиозом зависит прежде всего от представленных симптомов. Фармакологическое лечение аденомиоза аналогично фармакологическому лечению эндометриоза, но данные о его влиянии на фертильность остаются неубедительными. Гистерэктомия является наиболее эффективным способом достижения контроля симптомов и обеспечивает высокий уровень удовлетворенности. Однако по понятным причинам это неприемлемо для женщин, не осуществивших репродуктивные функции. Тактика ведения пациенток на данный момент не до конца сформирована. Более того, некоторые из доступных нехирургических методов лечения серьезно влияют на фертильность. Нестероидные противовоспалительные препараты широко используются при боли, связанной с эндометриозом. Однако нет клинических исследований эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов при аденомиозе [48].

Оральные контрацептивы используются при лечении аденомиоза для уменьшения менструального кровотечения путем децидуализации и последующей атрофии эндометрия. Медикаментозная терапия оральными контрацептивами обеспечивает удовлетворительный долгосрочный контроль боли у 2/3 женщин с симптоматическим эндометриозом или аденомиозом. Однако нет опубликованной информации о влиянии терапии оральными контрацептивами на последующее улучшение фертильности [13]. Диеногест является высокоселективным прогестином IV поколения, про-

изводным 19-норстероидов. Диенгест обладает прямым ингибирующим действием на рост эндометриоза и на цитокины (ИЛ-8) [49]. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) являются наиболее изученными из всех фармакологических вариантов лечения аденомиоза и последующего бесплодия. Действие аналогов ГнРГ протекает в две фазы: во-первых, возникает так называемый эффект вспышки. В первую очередь, стимуляция и высвобождение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона первоначально увеличивают биосинтез и секрецию эстрогенов. Во-вторых, стойкое связывание с рецептором ГнРГ вызывает понижение регуляции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона, что приводит к подавлению биосинтеза и секреции эстрогенов яичников.

Нужно отметить, что использование аналогов ГнРГ для лечения аденомиоза значительно сократилось за последние годы в связи с большим количеством побочных эффектов (остеопороз, приливы, вагинальная атрофия и депрессивное настроение). Учитывая наличие рецепторов ГнРГ в участках аденомиоза аналоги ГнРГ оказывают прямое антипролиферативное действие в миометрии, что уменьшает воспалительную реакцию и ангиогенез, а также индуцирует апоптоз в тканях. Это может оказать благоприятное влияние на имплантацию [19]. По результатам исследований у бесплодных пациенток с аденомиозом после лечения ГнРГ зарегистрирован высокий показатель клинической беременности в сравнении с альтернативной терапией [32]. Х. Ноу и соавт. пришли к выводу, что аденомиоз оказывает негативное влияние на результаты ЭКО и что сверхдлинный протокол агонистами ГнРГ обеспечивает лучший репродуктивный результат у этих пациенток [50, 51]. В отличие от большинства исследований по этому вопросу, систематический обзор и метаанализ, выполненный М. Cozzolino и соавт., дали различные результаты [52]. Авторы проанализировали исходы беременности у пациенток с нелеченым аденомиозом и хирургическим или медикаментозным лечением аденомиоза. После операции авторы наблюдали повышенную частоту естественного зачатия у женщин с аденомиозом. Напротив, лечение ГнРГ не привело к лучшим результатам ЭКО [52].

В последние годы растет интерес к внутриматочной системе с левоноргестрелом для лечения женщин с аде-

номиозом. Однако такая тактика ведения возможна только у женщин, планирующих длительную контрацепцию или завершивших репродуктивную функцию [12]. Н. Маia и соавт. доказали положительный эффект внутриматочной системы у женщин с обильным менструальным кровотечением на фоне аденомиоза [53]. Аденомиомэктомия – органосохраняющая операция, выполняемая на фоне тяжелого течения аденомиоза при нереализованной репродуктивной функции. По статистическим данным, после аденомиомэктомии клиническая беременность наступала в 30%, а также уменьшились симптомы дисменореи и гиперменореи [54]. Лапараскопический доступ при очаговом аденомиозе увеличивает шансы на естественное зачатие [55]. К. Nirgianakis и соавт. обнаружили, что аденомиоз был связан со снижением клинической частоты беременности и высоким риском выкидыша после вспомогательных репродуктивных технологий [56]. Эндovasкулярная хирургия, используемая при лечении аденомиоза, показала высокую эффективность. Однако стоит помнить, что эмболизация питающих артерий имеет ряд осложнений: преждевременная недостаточность яичника, снижение восприимчивости эндометрия. Такой метод лечения рекомендуется пациенткам, которые выполнили свои репродуктивные функции [57].

Заключение

Одной из главных функций женского организма является репродуктивная. Аденомиоз является распространенным гинекологическим заболеванием с неясной этиологией, которое влияет на репродуктивное здоровье женщины. Изменения функций эндометрия и восприимчивости на фоне аденомиоза имеют отрицательный репродуктивный потенциал. Современные методы лечения не достигли высоких показателей в преодолении бесплодия. Сложно ответить на вопрос – является ли аденомиоз причиной бесплодия или нет. Однако совершенно точно можно сказать, что бесплодие – это мультифакториальное заболевание, которое требует дальнейшего изучения и решения данной проблемы для достижения главного результата – преодоления бесплодия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Centers for Disease Control and Prevention. The main statistics of the National Family Growth Survey are listing I. Retrieved 28 April 2020. https://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/i_2015-2017.htm#infertility
- World Health Organization Infertility. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (accessed 11.07.2022)
- Еседова А.Э., Меджидова А.М. Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/adenomioz-i-besplodie-podhody-k-lecheniyu> (дата обращения: 30.01.2023). [Esedova A.E., Medzhidova A.M. Adenomyosis and infertility. Approaches to treatment. RMZh. Mat' i ditia. 2021; 2. <https://cyberleninka.ru/article/n/adenomioz-i-besplodie-podhody-k-lecheniyu> (data obrashcheniya: 30.01.2023) (in Russian).]
- Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L et al. Hysterosalpingosonography for the diagnosis of tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29 (5): 953–63. DOI: 10.1093/humrep/deu 02
- Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *J Clin Med* 2022; 11 (14): 4057.
- Munro MG. Classification and reporting systems for adenomyosis. *J Min Invasive Gynecol* 2020; 27 (2): 296–308.
- Bulun SE et al. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update* 2021; 27 (6): 1086–97.
- Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus: its historical past and its present state of recognition. *Am J Obst Gynecol* 1962; 83 (12): 1541–63.

9. Templeman C et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90 (2): 415–24.
10. Jean-Baptiste H et al. Characteristics associated with postoperative diagnosis of adenomyosis or combined adenomyosis with fibroids. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 122 (2): 112–4.
11. Morassutto C et al. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0154227.
12. Harada T et al. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Survey* 2016; 71 (9): 557.
13. Szubert M et al. Adenomyosis and infertility – review of medical and surgical approaches. *Int J Environmental Res Public Health* 2021; 18 (3): 1235.
14. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye N et al. Recommendations of the European Association of Urologists on Male infertility: 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62 (2): 324–32.
15. Mavrelou D et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod BioMed Online* 2017; 35 (5): 549–54.
16. Committee of Practice of the American Society of Reproductive Medicine. Management of non-obstructive azoospermia: the conclusion of the committee. *Fertil Infertil* 2018; 110 (7): 1239–45.
17. Sharma S et al. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod BioMed Online* 2019; 38 (1): 13–21.
18. Puente JM et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14 (1): 1–9.
19. Günther V et al. Impact of Adenomyosis on Infertile Patients – Therapy Options and Reproductive Outcomes. *Biomed* 2022; 10 (12): 3245.
20. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 (4): 511–21.
21. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38.
22. Stachelnska M et al. Functional Implications of Estrogen and Progesterone Receptors Expression in Adenomyosis, Potential Targets for Endocrinological Therapy. *J Clin Med* 2022; 11 (15): 4407.
23. Yen CF et al. Molecular characteristics of the endometrium in uterine adenomyosis and its biochemical microenvironment. *Reprod Sci* 2017; 24 (10): 1346–61.
24. Spencer TE et al. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Cur Topics Dev Biol* 2005; 68: 85–122.
25. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *J Clin Med* 2022; 11 (14): 4057.
26. Hoo PS, Norhaslinda AR, Reza JN. Rare case of leiomyoma and adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; 2016.
27. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22 (11): 2903–11.
28. Koike N et al. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis. *Oncol Rep* 2013; 29 (3): 861–7.
29. Hufnagel D et al. The role of stem cells in the etiology and pathophysiology of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2015; 33 (5): 333–40.
30. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility. *J Clin Med* 2022; 11 (14): 4057.
31. Wilczyński JR et al. Endometriosis Stem Cells as a Possible Main Target for Carcinogenesis of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). *Cancers* 2022; 15 (1): 111.
32. Vannuccini S et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35 (5): 592–601.
33. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (10): 1712.
34. Hirakawa T et al. miR-503, a microRNA epigenetically repressed in endometriosis, induces apoptosis and cell-cycle arrest and inhibits cell proliferation, angiogenesis, and contractility of human ovarian endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 2016; 31 (11): 2587–97.
35. Barrier BF et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 1091–4.
36. Buggio L et al. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. *Minerva Ginecol* 2017; 70 (3): 295–302.
37. Maubon A et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36 (3): 611–8.
38. Senturk LM, Imamoglu M. Adenomyosis: what is new? *Women's Health* 2015; 11 (5): 717–24.
39. Xiao Y et al. Expression of integrin $\beta 3$ and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170 (2): 419–22.
40. Zeng X et al. NR4A1 is involved in fibrogenesis in ovarian endometriosis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46 (3): 1078–90.
41. Yao MWM et al. Gene expression profiling reveals progesterone-mediated cell cycle and immunoregulatory roles of Hoxa-10 in the preimplantation uterus. *Mol Endocrinol* 2003; 17 (4): 610–27.
42. Surrey ES, Minjarez DA, Schoolcraft WB. The incidence of aberrant endometrial $\alpha v \beta 3$ vitronectin expression in a high risk infertility population: could prolonged GnRH agonist therapy play a role? *J Assist Reprod Genetics* 2007; 24: 553–6.
43. Garcia P et al. Expression of αv , $\alpha 4$, $\alpha 5$ and $\beta 3$ integrin subunits, fibronectin and vitronectin in goat peri-implantation. *Animal Reprod Sci* 2004; 80 (1–2): 91–100.
44. Carrarelli P et al. Expression of inflammatory and neurogenic mediators in adenomyosis: a pathogenetic role. *Reprod Sci* 2017; 24 (3): 369–75.
45. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (3): 386–402.
46. Оразов М.П., Радзинский В.Е., Носенко Е.Н. и др. Иммуновоспалительные предикторы синдрома тазовой боли, связанного с аденомиозом. *Гинекология и эндокринология*. 2017; 33 (Прил. S1): 44–6. [Orazov M.R., Radzinskii V.E., Nosenko E.N. i dr. Immunovospalitel'nye prediktory sindroma tazovoi boli, svyazannogo s adenomiozom. *Ginekologiya i endokrinologiya*. 2017; 33 (Pril. S1): 44–6 (in Russian).]
47. Ota H et al. Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2002; 78 (4): 804–9.
48. Nyachio A, Siristatidis CS, Vaidakis D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Sys Rev* 2019; 10.
49. Tamura H et al. The clinical outcome of Dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis. *J Ovarian Res* 2019; 12: 1–9.
50. Hou X et al. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment. *Reprod Biomed Online* 2020; 41 (5): 845–53.
51. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 483–90.e3.
52. Cozzolino M et al. The effect of uterine adenomyosis on IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci* 2022; p. 1–17.
53. Maia Jr H et al. Insertion of mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparoscopists* 2003; 10 (4): 512–6.
54. Saremi AT et al. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online* 2014; 28 (6): 753–60.
55. Colombo N et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (1).
56. Nirgianakis K et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021; 42 (1): 185–206.
57. De Bruijn AM et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Int Radiol* 2017; 28 (12): 1629–42.e1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Ljudmila M. Mikhaleva – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Marina B. Khamoshina – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Баринаова Эбеча Кебедовна – аспирантка каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН.

E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Ebecha K. Barinova – Postgraduate Student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Царегородцева Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. обособленным подразделением женской консультацией №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева», доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Ts_mv@inbox.ru

Marina V. Tsaregorodtseva – D. Sci. (Med.), Head of the separate subdivision Maternity Clinic №3 of Inozemtsev City Clinical Hospital №36, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Ts_mv@inbox.ru

Бесман Ирина Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: ibesman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6903-4987

Irina V. Besman – Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, infertility specialist, separate subdivision Maternity Clinic №3 of Inozemtsev City Clinical Hospital №36. E-mail: ibesman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6903-4987

Ибрагимова Вафа Юсифовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог обособленного подразделения женской консультации №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: vafastar@bk.ru

Vafa Yu. Ibragimova – obstetrician-gynecologist, infertility specialist, separate subdivision Maternity Clinic №3 of Inozemtsev City Clinical Hospital №36. E-mail: vafastar@bk.ru

Поступила в редакцию / Received: 12.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 05.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023