

УДК 618.177-089.888.11

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.157><https://elibrary.ru/OJKQIT>

## Возможности применения метода одноэтапной хирургической активации яичников у пациенток с диагнозом «бесплодие» на фоне первичной яичниковой недостаточности

Анна Михайловна Богданова<sup>1,3✉</sup>, Виктория Сергеевна Глушкова<sup>1</sup>, Елена Владимировна Квашнина<sup>2</sup>, Эдуард Леонидович Мамин<sup>3</sup>, Андрей Владимирович Ураков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия

✉ 79122408573@yandex.ru

### Аннотация

**Введение.** Актуальность проблемы бесплодия в современном мире не вызывает сомнений, что является основанием для активного развития и внедрения новых хирургических методов лечения этого заболевания.

**Цель** — показать метод активации *in vitro* (IVA) аутоотраспантированной фолликулярной ткани яичников как потенциально перспективную терапию бесплодия для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников при частично сохранившемся их резерве.

**Материалы и методы.** Материалы содержат проанализированные 67 источников литературы, из которых 10 русскоязычных, 57 англоязычных.

**Результаты и обсуждение.** Анализ научно-практических данных исследований позволит оценить успешность применения одноэтапной хирургической активации яичников и IVA последних с использованием аутоматериала, коркового слоя яичников женщин, которым ранее диагностировано бесплодие на фоне первичной яичниковой недостаточности (МКБ-10 — E28.3/9. Дисфункция яичников). В настоящем литературном обзоре рассмотрена и проанализирована роль влияния антимюллерового гормона на результативность и эффективность лечения с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий, а также формирование преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. На фоне преждевременной недостаточности яичников актуально детальное рассмотрение эндометриоза различной локализации (МКБ-10 — N80.0–80.9).

**Заключение.** Таким образом, лечение методом IVA аутоотраспантированной фолликулярной ткани яичников является потенциально перспективной терапией бесплодия для пациенток с преждевременной недостаточностью яичников при частично сохранившемся их резерве.

**Ключевые слова:** стимуляция яичников, бесплодие, беременность, дисфункция яичников, вспомогательные репродуктивные технологии, антимюллеровый гормон, эндометриоз

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Возможности применения метода одноэтапной хирургической активации яичников у пациенток с диагнозом «бесплодие» на фоне первичной яичниковой недостаточности / А. М. Богданова, В. С. Глушкова, Е. В. Квашнина [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 157–173. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.157>. EDN: <https://elibrary.ru/OJKQIT>.

## Possibilities of Using the Method of One-Stage Surgical Activation of the Ovaries in Patients Diagnosed with Infertility Due to Primary Ovarian Failure

Anna M. Bogdanova<sup>1,3</sup>✉, Victoria S. Glushkova<sup>1</sup>, Elena V. Kvashnina<sup>2</sup>, Eduard L. Mamin<sup>3</sup>, Andrey V. Urakov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Center for Rehabilitation of Reproductive Function Disorders "Partus", Ekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia

✉ 79122408573@yandex.ru

### Abstract

**Introduction.** The relevance of the problem of infertility in the modern world is beyond doubt, which is the basis for the active development and introduction of new surgical methods for the treatment of this disease.

**Objective** — to show the method of in vitro activation (IVA) of autotransplanted ovarian follicular tissue as a potentially promising infertility therapy for patients with premature ovarian insufficiency with partially preserved ovarian reserve.

**Materials and methods.** The materials contain 67 analyzed literature sources, of which 10 are Russian-language sources and 57 are English-language sources.

**Results and discussions.** The analysis of scientific and practical research data will allow evaluating the success of single-stage surgical activation of the ovaries and IVA of the latter using an automaterial, the cortical layer of the ovaries, in women who had previously been diagnosed with infertility on the background of primary ovarian insufficiency (ICD-10 — E28.3/9. Ovarian dysfunction). This literature review examines and analyzes the role of the effect of anti-müllerian hormone on the effectiveness and effectiveness of assisted reproductive technology treatment, as well as on the formation of premature ovarian insufficiency in women of reproductive age. Against the background of premature ovarian insufficiency, a detailed examination of endometriosis of various localization is relevant (ICD-10 — N80.0–80.9).

**Conclusion.** Thus, IVA treatment of autotransplanted ovarian follicular tissue is a potentially promising infertility therapy for patients with premature ovarian insufficiency with partially preserved ovarian reserve.

**Keywords:** ovarian stimulation, infertility, pregnancy, ovarian dysfunction, assisted reproductive technologies, anti-Müllerian hormone, endometriosis

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

**For citation:** Bogdanova AM, Glushkova VS, Kvashnina EV, Mamin EL, Urakov AV. Possibilities of using the method of one-stage surgical activation of the ovaries in patients diagnosed with infertility due to primary ovarian failure. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):157–173. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.157>. EDN: <https://elibrary.ru/OJKQIT>.

© Богданова А. М., Глушкова В. С., Квашнина Е. В., Мамин Э. Л., Ураков А. В., 2025

© Bogdanova A. M., Glushkova V. S., Kvashnina E. V., Mamin E. L., Urakov A. V., 2025

### Список сокращений

АМГ — антимюллеров гормон

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

**Akt** — протеинкиназа B (*англ.* protein kinase B)

**DOR** — сниженный овариальный резерв (*англ.* decreased ovarian reserve, DOR)

**Foxo3** — белок O3 семейства Fox (*англ.* forkhead box protein O3)

**ILs** — интерлейкины (*англ.* interleukins)

**IVA** — активация in vitro (*англ.* in vitro activation)

**MPs** — металлопротеиназы (*англ.* metalloproteinases)

**PI3K** — фосфатидилинозитол-3-киназа (*англ.* phosphatidylinositol 3-kinase)

**POR** — слабый ответ яичников (*англ.* poor ovarian response)

**PRLPs** — пролактиновые рецепторы (*англ.* prolactin receptors)

**PTEN** — гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10 (*англ.* phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)

**RANTES** — цитокин, синтезируемый нормальными Т-лимфоцитами (*англ.* regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted)

**TNF $\alpha$**  — фактор некроза опухоли  $\alpha$  (*англ.* tumor necrosis factor  $\alpha$ )

## Введение

Несмотря на возможности применения различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), к которым в первую очередь относится экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), в настоящее время бесплодие остается одной из самых активно изучаемых тем в сфере акушерства и гинекологии [1–9]. В 2022 г. Л. В. Адамян, доктор медицинских наук, академик Российской академии наук, главный внештатный специалист по гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, в команде с ведущими акушерами-гинекологами, репродуктологами были первыми, кто наиболее полно изучил преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ) у женщин репродуктивного возраста в России — рассмотрена эта нозологическая единица, описана корреляция между ПНЯ и аутоиммунитетом [10]. По результатам исследования Л. В. Адамян, установлена междисциплинарная значимость в решении задачи, стоящей перед каждым репродуктологом и акушером-гинекологом. На XXXIV Ежегодной международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» в своем докладе ведущий репродуктолог России указала в качестве основной причины старения яичников активацию в клетках кортикального слоя митохондриальных дисфункций, а именно оксидативного стресса. Так, по данным клинко-лабораторных исследований, у пациенток с ПНЯ в фолликулярной жидкости определялись повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-18, TNF $\alpha$ <sup>1</sup>), а также основной маркер окислительного стресса — окисленный глутатион, не участвующий в антиоксидантных реакциях. В рамках научного исследования, посвященного описанию клинического случая с применением одноэтапного хирургического метода активации яичников, имевших низкий функциональный потенциал в ответ на проводимую программу ВРТ, у пациенток с дисфункцией последних, приведена официальная статистика данных, свидетельствующая о наличии каждой 6-й пары в России с проблемой бесплодия, решение которой не определено до конца с точки зрения клинических рекомендаций [11–14].

Сниженный овариальный резерв (*англ.* decreased ovarian reserve, DOR), трактуемый как первичная яичниковая недостаточность, у женщин репродуктивного возраста является препятствием к достижению беременности в программах с использованием собственных ооцитов в связи с низкой эффективностью стимуляции функции яичников даже при

<sup>1</sup> ILs — интерлейкины (*англ.* interleukins). TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$  (*англ.* tumor necrosis factor  $\alpha$ ).

применении высоких доз гонадотропинов. ПНЯ, являющаяся крайней степенью снижения овариального резерва, определяется как гипогонадизм в возрасте у женщин до 40 лет в связи с наступлением менопаузы [15–17]. Одной из причин ПНЯ является эндометриоз [18]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе снижения овариального резерва при эндометриозе, на основании исследований *in vitro* и *in vivo* представлены тремя процессами: воспалением, оксидативным (окислительным) стрессом и накоплением тканевых ингибиторов металлопротеиназ (*англ.* metalloproteinases, MPs) [19, 20].

**Цель работы** — показать метод активации *in vitro* (*англ.* *in vitro* activation, IVA) аутоотраспантированной фолликулярной ткани яичников как потенциально перспективную терапию бесплодия для пациенток с ПНЯ при частично сохранившемся их резерве.

### Материалы и методы

Материалы содержат проанализированные 67 источников литературы, из которых 10 русскоязычных, 57 англоязычных. Методами являются анализ новейших хирургических технологий в области акушерства и гинекологии с оценкой перспективности их применения в лечении дисфункции яичников, обуславливающих высокий риск развития или наличия бесплодия у женщин репродуктивного возраста. Рассмотрена роль антимюллерового гормона (АМГ) в патогенезе развития ПНЯ.

### Результаты и обсуждение

Исследование Т. Ламла и др. (*англ.* T. Laml et al.; 2002) включало в себя выборку из 50 пациенток, участвовавших в программе ВРТ с применением одноэтапного хирургического вмешательства при клинически подтвержденной ПНЯ [21]. После проведенной операции по поводу биопсии функционально более активного яичника с иссечением коркового слоя и трансплантацией яйцеклеток ипсилатерально (гомолатерально) наряду с применением заместительной гормональной терапии наступило 4 беременности, из которых 3 закончились живорождением, что и послужило предметом к созданию метода IVA, рассматриваемого в последующих научных исследованиях в связи с отсутствием абсолютной успешности в проведении одноэтапного хирургического метода лечения бесплодия (E28.3/9. Дисфункция яичников по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) [21].

Данные одноэтапно произведенных хирургических вмешательств для восстановления функционирования яичников путем создания овариального резерва при диагнозе ПНЯ как альтернативного метода донации ооцитов представлены в научных трудах о новых возможностях хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при ПНЯ у женщин репродуктивного возраста [22–24]. Показаниями к операции являлись бесплодие, DOR, настойчивое желание реализовать репродуктивную функцию с использованием собственных ооцитов, а также отсутствие эффекта от проводимого ранее лечения, включая методы ВРТ. В рамках исследования Б. Бодэга и др. (*англ.* B. Bodega et al.) [24] с помощью комплексного лечения бесплодия с использованием одноэтапного хирургического метода активации функции яичников достигнута поставленная цель — успешное оплодотворение и наличие полноценного периода гестации, что подтверждает эффективность избранной методики борьбы с ПНЯ и бесплодием. Стоит отметить, что хирургическое вмешательство дало результат в комплексе с гормональной стимуляцией.

Неумолима и роль АМГ в развитии ПНЯ, создающей условия для применения новейших хирургических ВРТ в борьбе с женским бесплодием, что подтверждается научными

трудами, включающими в себя изучение свойств и влияний АМГ в норме и при различных гинекологических заболеваниях [25–26]. Гормон могут вырабатывать только клетки гранулезы фолликулов от преантральной стадии до стадии больших антральных фолликулов. Для определения нижнего порогового значения АМГ в диагностике овариального резерва обычно используют уровень от 0,2 до 0,5 и даже 1,0 нг/мл. Роль АМГ в фолликулогенезе первостепенна. АМГ способен защищать примордиальные фолликулы от выхода последних из покоящегося состояния. В исследованиях, описанных Чж. Тань и др. (*англ.* Zh. Tan et al.) [27], отмечено, что доминантные и атретические фолликулы содержат крайне низкие уровни АМГ. Следствием снижения концентрации выработки АМГ у женщин является более раннее, чем при среднестатистической концентрации, наступление менопаузы, что сокращает временные рамки возможностей самостоятельного оплодотворения. Как уже отмечалось, АМГ защищает гранулезу растущих фолликулов от избыточного митогенного влияния фолликулостимулирующего гормона, сохраняя его и способствуя тем самым формированию резерва яичников. По мнению Чж. Тань и др. [27], снижение уровня АМГ является одним из информативных показателей сокращения функции яичников. Снижение уровня АМГ достоверно является предиктором уменьшения количества ооцитов в циклах ЭКО, что безусловно снижает их эффективность [28, 29]. Также выявлено негативное влияние развития эндометриомы яичника на уровень АМГ. В случае развития ПНЯ уровень АМГ снижался в 4 раза по сравнению с контрольной группой пациенток одинаковых возрастных категорий [30, 31].

Кроме того, важно рассмотреть корреляцию между наличием эндометриоза и снижением овариального резерва в яичниках пациенток. Как уже было сказано, потенциально в снижении овариального резерва играют роль воспаление, ингибирование тканевой МР и оксидативный стресс. Так, воспаление может быть причиной чрезмерного оксидативного стресса, способного привести к фиброзу коры яичников, а в дальнейшем снижению овариального резерва и повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ооцитов во время и после фолликулогенеза. Оксидативный стресс, вызванный избытком активных форм кислорода и дисбалансом антиоксидантов в микроокружении фолликула (гранулезные клетки), считается важным фактором индукции старения фолликула. При отсутствии должной базовой эксцизионной репарации возникает риск повреждения молекулярной структуры ДНК. Также при эндометриозе, локализованном в яичнике, обнаружено накопление тканевых ингибиторов МР, что нарушает обычную ферментативную среду и соотношение матриксных МР к тканевым ингибиторам МР (<1) в брюшной полости и приводит к неблагоприятному воздействию на функцию женских гонад и качество ооцитов [32–34]. Стоит отметить, что гиперактивированный путь PI3K-PTEN-Akt-Foxo3<sup>1</sup> (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты; это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, отвечающий за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм) и уменьшенное количество примордиальных фолликулов наблюдались при моделировании эндометриоза в мышинной популяции. Для сравнения доля примордиальных фолликулов восстанавливалась при использовании ингибитора пути PI3K-PTEN-Akt-Foxo3, указывая на прямую корреляцию в нарушении развития фолликулов и созревания ооцитов при эндометриозе

<sup>1</sup> PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа (*англ.* phosphatidylinositol 3-kinase). PTEN — гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10 (*англ.* phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10). Akt — протеинкиназа В (*англ.* protein kinase B). Foxo3 — белок O3 семейства Fox (*англ.* forkhead box protein O3).

вследствие преждевременной активации примордиальных фолликулов [35]. Перенасыщенная железом фолликулярная жидкость увеличивает риск бесплодия, связанного с эндометриозом, вызывая ферроптоз гранулезных клеток и нарушение дифференцировки ооцитов со снижением овариального резерва в последующем [36].

В поиске решения терапии эндометриозассоциированной инфертильности в обзоре Х. Дунге и др. (*англ.* H. Dongye et al.; 2021) [37] рассмотрен патогенез этой нозологической формы. При анализе работы нами сформулировано заключение — нарушение регенерации эпителиально-слизистого слоя эндометрия является одной из ведущих причин (триггеров) развития бесплодия вследствие дефицита рецепторного аппарата эпителия для антигеносредствованной адгезии трофобласта, гипоксического состояния эмбрионального ложа, неполноценности процессов спирализации артерий с последующей децидуализацией [37]. Дж. Бонавина и Х. С. Тейлор (*англ.* G. Bonavina and H. S. Taylor; 2022) [32] заключили, что эндометриоз является многофакторным и системным заболеванием, которое оказывает плейотропное прямое и косвенное воздействие на процессы оплодотворения и инвазии трофобласта. Сложные взаимодействия между подтипом эндометриоза, характером болевого синдрома, воспалением, измененной анатомией таза, спайками, нарушенными резервом или функцией яичников и нарушенной восприимчивостью к эндометрию, а также системными эффектами заболевания лежат в основе бесплодия, связанного с эндометриозом. Популяция инфертильных женщин с эндометриозом неоднородна, и различные фенотипы пациентов могут наблюдаться в клинической обстановке, что затрудняет установление точного диагноза и единого механизма бесплодия, связанного с эндометриозом, что подтверждает его полиморфизм [38]. Кроме того, клиническое лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, может быть осложнено фактором расового многообразия.

Современные разработки направлены на поиск инновационных неинвазивных диагностических инструменты, которые позволяют воздействовать на конкретные дисфункциональные изменения в процессе оплодотворения и инвазии. В настоящее время лечение должно подбираться персонализировано в соответствии с клинической ситуацией и предполагаемым уровнем нарушений.

Основным звеном патогенеза являются сложная дерегулированная гормональная сигнализация, агрессивное провоспалительное цитологическое микроокружение, которые стимулируют начало, поддерживают прогрессирование заболевания. Ранее описанная и предложенная Дж. Эй. Сэмпсоном (*англ.* J. A. Sampson) в 1927 г. теория ретроградной менструации широко признана как патогенетическая гипотеза эндометриоза [39]. Жизнеспособная ткань эндометрия мигрирует (эктопия) в органы малого таза через фаллопиевы трубы во время менструации, адгезируется на перитонеальных мезотелиальных клетках, пролиферирует и, наконец, инвазируется в ткани органов малого таза. Ретроградная менструация — это физиологический процесс, происходящий примерно у 90% женщин. В фазу десквамации выявлена ткань витального эндометрия. Тем не менее аспекты различия в его морфогистологическом, гормональном и биологическом составе по сравнению с эктопированным эндометрием здоровых женщин все еще остаются на этапе исследования. Рефлюкс, по-видимому, усиливается у женщин с эндометриозом; возможно, обусловлен действием простагландинов, которые могут провоцировать дезорганизованное сокращение миометрия. Кроме того, эндометриальный рефлюкс намного чаще диагностируется у женщин с врожденными аномалиями шейки матки, вызывающими обструкцию и нарушение оттока десквамированного эпителия. Гистофизиологическая ткань эндоме-

трия, помещенная в брюшную полость при биологических тестированиях, соответствует развитию морфологии заболевания *in vivo*, включая пробы с воздействием на эктопированный эндометрий; это говорит о том, что аномальный эндометрий не является предпосылкой для начала и развития эндометриоза. По данным обзора Х. Морено-Сепульведы и др. (англ. J. Moreno-Sepulveda et al.), ранний возраст менархе, длительная продолжительность и обильные менструальные выделения являются эпидемиологическими факторами риска развития эндометриоза [28]. Анатомическое преобладание эндометриоза справа дополнительно поддерживает эту теорию. Эта асимметрия ассоциирована как с физиологическим процессом внутрибрюшинной циркуляции по часовой стрелке, так и анатомическим фактором — наличием сигмовидной кишки. Гипотеза о целомической метаплазии и остатках Мюллера основана на концепции поражений, возникающих *in situ* из эмбриологических остатков или вследствие метаплазии [40]. Основываясь на гипотезе об остатках Мюллера (так называемом мюллерианозе), можно сказать, что эндометриоз является следствием aberrантной миграции и дифференциации эмбриональных клеточных колоний, происходящих из протоков Мюллера во время органогенеза. Эта гипотеза может объяснить наличие эндометриоза у плода в период эмбриогенеза и подростков до или вскоре после менархе. В эмбриологических исследованиях подтверждается наличие остатков Мюллера в тупиковой области, области утеросакральных и медиальных широких связок. В качестве альтернативы клетки — как зародышевого эпителия яичников, так и брюшины — могут подвергаться метаплазии Мюллера и дифференцироваться в эндометрий, что объясняет наличие эндометриоза в яичниках, сигмовидной толстой кишке, червеобразном отростке или более дистальных участках, таких как диафрагма и плевра, хотя возможна и прямая инфильтрация через диафрагмальные фенестрации.

Возможное влияние эндометриоза яичников на качество ооцитов все еще обсуждается и подробно проанализировано в работе Х. Дунге и др. (2021) [37]. Глубокое понимание влияния заболевания на качество ооцитов имеет решающее значение, поскольку методы сохранения фертильности являются центральным звеном в патогенетической терапии при консультировании женщин. Лишь в нескольких исследованиях подтверждено влияние эндометриоза на эмбриологическую компетентность. Заболевание не влияет на морфологию эмбрионов. Женщины с эндометриозом имеют сопоставимую высококачественную частоту эмбрионов, скорости расщепления и образования эмбрионов независимо от стадии заболевания. Результаты нескольких метаанализов, анализирующих эффективность ЭКО, вызывают споры из-за высокой неоднородности включенных исследований. В крупном когортном исследовании 3 818 эмбрионов на стадии расщепления выявлены аналогичная скорость оплодотворения и качество эмбрионов, несмотря на уменьшение сроков вынашивания беременности [41, 42], и наоборот, в одном ретроспективном анализе с использованием *time-lapse*-технологии показано изменение относительной кинетики в эмбрионах от пациенток с эндометриозом, что свидетельствует о низком качестве эмбрионов. Наконец, с точки зрения донорства ооцитов снижение показателей беременности и имплантации наблюдается, когда ооциты поступают от доноров с эндометриозом, что подтверждает влияние эндометриоза на качество эмбриона. Напротив, у реципиентов донорских ооцитов не было никакой разницы, основанной на наличии или отсутствии эндометриоза. Реципиенты программ донорства ооцитов относительно старше по сравнению с большинством женщин с эндометриозом, планирующих беременность. При уменьшении овариального резерва яичников и менопаузе эндометриоз обычно регрессирует [43].

Дерегуляция стероидогенеза и изменения внутрифолликулярной микро среды являются основными патофизиологическими процессами, исследуемыми в контексте эндометриоза [43]. Простагландин  $E_2$  имеет решающее значение для созревания фолликула и компетентности ооцитов. Фолликулярная жидкость также играет важную роль в репродуктивной деятельности ооцитов. Изменения в нормальной физиологии клеток, такие как повышенный апоптоз и дерегуляция молекулярных путей, участвующих в развитии эндометриоза, хорошо изучены. Гранулезные клетки женщин с эндометриозом характеризуются пониженной экспрессией ароматазы цитохрома P450, ключевого фермента в производстве эстрогена. Аналогичным образом некоторые данные также указывают на измененную секрецию прогестерона из гранулезных клеток, что негативно влияет на нормальное созревание ооцитов. Симметричные более низкие уровни простагландина  $E_2$  и более высокие уровни прогестерона по сравнению с контрольными значениями обнаружены в фолликулярной жидкости пациентов с эндометриозом. Кроме того, показано, что фолликулярная жидкость подвергается окислительному стрессу. Дисбаланс в активных формах кислорода и антиоксидантных системах в микро среде ооцитов может способствовать аномальному развитию ооцитов, вызывая повреждение ДНК, что приведет к снижению качества ооцитов. В другом исследовании криоконсервированные человеческие ооциты, подвергшиеся воздействию эндометриоидной жидкости от пациентов с поздними стадиями заболевания, имели чрезмерную клеточную фрагментацию полученных эмбрионов, что может привести к нарушению развития эмбрионов путем индукции апоптоза в окружающих бластомерах или изменения деления бластомеров.

Также предполагается, что измененный системный и перитонеальный иммунный и воспалительный профили, которые характеризуют женщин с эндометриозом, напрямую влияют на состав фолликулярной жидкости [44]. Сообщается об измененных уровнях провоспалительных цитокинов и факторов роста (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-12, IL-6, RANTES<sup>1</sup>) в фолликулярной жидкости у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольными значениями. Фолликулярная жидкость высвобождается в брюшную полость при каждой овуляции. В исследованиях показано повреждение веретена деления и хромосом после инкубации мышиных и бычьих ооцитов в метафазе II как с перитонеальной, так и фолликулярной жидкостями, полученными от бесплодных женщин с эндометриозом. Снижение частоты имплантации у нормальных кроликов наблюдается при переносе перитонеальной жидкости от кроликов с хирургически индуцированным эндометриозом.

На транспорт гамет также влияют воспалительная микро среда, анатомические искажения и фаллопиевый дисперистальгизм, связанный с эндометриозом [45]. Эндометриоидная провоспалительная микро среда перитонеальной жидкости также может влиять на функцию сперматозоидов путем индуцирования фрагментации ДНК сперматозоидов, нарушения проницаемости или целостности их мембраны, снижения подвижности, нарушения взаимодействия сперматозоидов и аномальной акросомной реакции.

Эндометриоз и гиперпролактинемия — сочетанные состояния, потенциально способные привести к бесплодию в качестве следствия действия гормонального статуса. Целью исследования Д. Мейксел и др. (англ. D. A. Meixell et al.) было описать текущие представления о возможных взаимосвязях между пролактином и (или) гиперпролактинемией и бесплодием, ассоциированным с эндометриозом [46]. В экспериментальных исследова-

<sup>1</sup> RANTES — цитокин, синтезируемый нормальными Т-лимфоцитами (англ. regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted).

ниях экспрессии пролактина, действующего в качестве цитокина, и взаимосвязи пролактина и эндометриальной ткани, а также клинических исследованиях гиперпролактинемии и бесплодия, связанного с эндометриозом, предполагается возможная патогенетическая роль пролактина в развитии бесплодия, связанном с эндометриозом. Основательно изучен факт бесплодия у пациенток с эндометриозом и DOR, нарушением развития фолликулов и низким качеством ооцитов и эмбрионов — это может быть связано с овуляторной дисфункцией, вызванной гиперсекреторным состоянием пролактина. В связи с этим бесплодие с ассоциированным гиперсекреторным состоянием пролактина и эндометриозом без обструкции труб помимо центральных дефектов секреции пролактина включает в себя нарушение фолликулярного развития и овуляторной дисфункции с низким качеством ооцитов и эмбрионов и тяжелыми дефектами лютеиновой фазы. По данным Х. Мунрос и др. (исп. J. Munrós et al.; 2019), при сравнении уровня пролактина в сыворотке крови после стимуляции овуляции некоторые бесплодные женщины с эндометриозом демонстрируют большую способность к базальной и стимулируемой секрециям пролактина, чем нормальные фертильные женщины, где следствием являются более тяжелые дефекты лютеиновой фазы в результате связи гиперпролактинемии и эндометриоза [47]. Тем не менее результаты исследований не являются однородными, т.к. имеются данные об отсутствии корреляции уровня пролактина с эндометриозом без окклюзии труб в качестве фактора развития бесплодия, что позволяет сосредоточиться на снижении резерва яичников и при эндометриозе, о чем свидетельствует повышенный фолликулостимулирующий гормон и более низкий АМГ по сравнению с референсными значениями.

Кроме того, сообщается о стрессе, высоком уровне тревоги, депрессии и других психических расстройствах у бесплодных женщин с эндометриозом, а также влиянии на секрецию пролактина лекарств, используемых для лечения перечисленных расстройств [48].

Нарушения сна и стресс также могут быть связаны с более высоким уровнем пролактина в сыворотке крови, что является дополнительным этиологическим фактором в развитии бесплодия [49]. Это подтверждает теоретическое предположение в ранее упомянутом исследовании [49] о том, что изменения циркадного ритма выработки пролактина с увеличенным и длительным ночным пиком также могут способствовать развитию бесплодия у пациенток с эндометриозом [50]. Основная задача исследования А.С. Молоткова и М.И. Ярмолинской [50] заключалась в поиске основной причины и вероятных следствий нарушения циркадных ритмов выработки гормона. Гиперпролактинемия индуцирует развитие эндометриоза, или же само развитие эндометриоза увеличивает экспрессию и выброс пролактина на местном и (или) системном уровне.

Важным вопросом для клинической практики является возможное влияние повышенного уровня пролактина в сыворотке крови на болевую импульсацию, связанную с эндометриозом. Пролактин регулирует активность ноцицепторов и вызывает гипералгезию при состояниях, сопровождающихся болевыми симптомами [51]. Существует вероятность того, что повышенный уровень пролактина в сыворотке крови у женщин с эндометриозом может способствовать формированию боли в области органов малого таза путем дерегуляции экспрессии рецепторов к пролактину. Это подтверждается результатами доклинических исследований, которые продемонстрировали способность высокого уровня пролактина в сыворотке крови или, возможно, повторяющихся волнообразных его высвобождений сенсibilизировать ноцицептивные нейроны и способствовать механизму возникновения боли.

Клинически важным вопросом является наличие некоторых неоднозначных факторов, которые могут косвенно повлиять на взаимосвязь между гиперпролактинемией и бесплодием, связанным с эндометриозом. Эта патология связана с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, целиакия, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника. Системная гиперпролактинемия описывается при печеночной и почечной недостаточности — состояниях, которые могут осложнить некоторые из вышеперечисленных аутоиммунных заболеваний, при которых часто присутствует эндометриоз (например, системная красная волчанка). Имеются данные, что наличие гиперпролактинемии коррелирует с наличием первичного или субклинического гипотиреоза, которые могут послужить факторами, способствующими бесплодию у пациенток с эндометриозом и без него [52]. Подобная связь наблюдается также при наличии стресса, нарушениях сна и приеме некоторых лекарственных препаратов, используемых для лечения тревоги или депрессии (анксиолитических и антидепрессивных средств), часто встречающихся у пациенток с бесплодием, связанным с эндометриозом, каждое из которых способно опосредовать гиперпролактинемия. Однако ни о одном из имеющихся приведенных клинических исследований о влиянии пролактина и (или) гиперпролактинемии на эндометриоз и бесплодие, связанное с эндометриозом, не сообщается об упомянутых факторах в качестве критериев исключения.

В то же время возможное влияние пролактина на развитие бесплодия у пациентов с эндометриозом заключается не только во влиянии системного повышенного уровня пролактина или скрытой гиперпролактинемии, но и повышении уровня на локальном уровне, поскольку локальный пролактин действует как цитокин, митоген и иммуномодулятор, к чему эндометриодная ткань имеет повышенную восприимчивость. Повышенный пролактин также может оказывать модулирующее воздействие на метаболическую или эндокринную и иммунную системы. Считается, что эндометриоз является хроническим воспалительным и гормонозависимым заболеванием, в развитии и прогрессировании которого иммунная система (системно и локально в эндометрии, тазовых эндометриозных поражениях и перитонеальной жидкости) играет центральную роль в этиологии, патофизиологии заболевания и связанными с ней болевыми симптомах, развитии бесплодия и негативных исходах беременности [53]. Действие местного пролактина на эндометриодную ткань связано с наличием в ней пролактиновых рецепторов (*англ.* prolactin receptors, PRLRs). Однако результаты исследований воздействия пролактина на системном и локальном уровнях не являются однозначными. В некоторых работах выявлена низкая экспрессия PRLRs в эндометриодной ткани в среднефолликулярной фазе по сравнению с нормальным эндометрием [51]. В то же время авторы исследования продемонстрировали, что блокада PRLRs с помощью антител полностью ингибирует эндометриоз, и пришли к выводу, что усиленная локальная сигнализация, опосредованная пролактином, при эндометриодных поражениях может способствовать развитию эндометриоза [54].

Результаты других экспериментальных исследований также подтверждают роль местного пролактина в развитии эндометриоза [55]. Эти данные свидетельствуют о том, что клетки эндометрия имеют иную структуру экспрессии гена PRLR, нежели таковые в норме, что может быть следствием факта распространения эндометрия за пределами матки, в других органах и тканях с измененной концентрацией гормонов и других факторов, важных для экспрессии пролактина или стероидных рецепторов. Наличие и количество про-

лактин, стероидных рецепторов в эндометриоидной ткани — не единственная проблема. Реакция на гормоны в эндометриоидной ткани также важна. Нормальный менструальный цикл зависит от строго регулируемых эстрогенов, прогестеронов и других гормонов и их сигнальных механизмов. Любое нарушение баланса нарушает сложную регуляцию, и при неоднократных измененных циклах эти изменения накапливаются, что приводит к необратимому или едва обратимому и излечимому состоянию. Существует также возможность существования неизвестного фактора или нарушенного сигнального пути, который может препятствовать секреции гипофизом пролактина или его локальному действию, что в то же время отвечает за субфертильность или бесплодие у некоторых пациенток с эндометриозом.

Согласно представленным исследованиям, местный пролактин, действующий в качестве аутокринного или паракринного фактора, является более основательной причиной в развитии эндометриоза и аденомиоза, нежели уровни пролактина в сыворотке крови. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить точную роль повышенных PRLRs, а также связанный с ними механизм развития патогенеза эндометриоза и аденомиоза.

Эффект терапии гиперпролактинемии и непосредственное влияние лекарств, снижающих уровень пролактина, действующих на патогенез эндометриоза, являются дополнительными аспектами для детального изучения. Результаты клинических исследований о влиянии лекарственных средств, снижающих уровень пролактина, свидетельствуют о возможном благотворном эффекте агонистов дофамина при эндометриозе или аденомиозе [56]. Тем не менее такое лечение не является рутинным, вследствие чего необходимы дальнейшие исследования для выяснения использования агонистов дофамина при лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [57]. В то же время известно, что агонисты рецепторов дофамина II, такие как бромокриптин и хинаголид, не способны блокировать выработку экстрагипофизарного пролактина из-за различного использования промотора для синтеза гипофиза и вне его в ряде экспериментов биологического характера. Новые стратегии лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, основанные на его связи с пролактином, такие как использование антител к PRLRs и антагонистов PRLRs, изучаются, но подтвержденные клинические исследования еще предстоит провести [58].

Первооткрывателями в области применения метода ВРТ, заключавшегося в активации фолликулярной ткани в пробирке, — IVA — как новейшего способа лечения ПНЯ стали японские ученые Ю. Кавагои и К. Кавамура (*англ.* Yu. Kawagoe and K. Kawamura). В своих трудах они описали способ сохранения фертильности у пациенток с тяжелой дисфункцией яичников методом IVA [59–63]. Хирурги представили подробные сведения о лабораторной процедуре безмедикаментозной IVA фолликулов яичников у пациенток с тяжелой дисфункцией последних. Поэтапность такой методики представлена следующим образом. Изначально производится иссечение коркового вещества с примордиальными фолликулами яичника, имеющего большой овариальный резерв. В последующем этот субстрат режется на «кубики», помещаемые в дальнейшем в физиологичную для такого типа ткани среду на время, отведенное для ее активации с помощью ингибирования пути Hippo, являющегося ограничением к пролиферации клеток фолликулярной ткани. В исследованиях показано, что повреждение, вызванное фрагментацией ткани яичников при ПНЯ, может усилить полимеризацию актина и нарушить передачу сигналов Hippo, способствуя росту фолликулов. Далее активированные в культуральной среде участки донорского яичника трансплантируются в подготовленное заранее «ложе», сформированное в мозговом веще-

стве яичника реципиента. Все манипуляции выполняются в пределах одного организма, что позволяет отнести хирургическую операцию к методу аутотрансплантации. После успешно проведенных двухэтапных вмешательств хирургами предложено распространение использования этого метода в области ВРТ. Несмотря на то, что ранее методом выбора являлась криоконсервация ооцитов, являвшаяся признанным способом сохранения фертильности, она характеризовалась сохранением только ограниченного количества ооцитов. Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от двухэтапного хирургического вмешательства с применением метода IVA, даже после гиперстимуляции яичников в случае применения криоконсервации ооцитов, репродуктологи были вынуждены прибегать к рестимуляции для их накопления. Открытие метода IVA, несомненно, гарантирует высокую вероятность успеха в наступлении беременности, что и подтверждается исследованиями, подробно проанализированными в настоящем обзоре [64, 65].

На этом исследования японских ученых не приостановились — ими определено, что ПНЯ диагностируется аменореей до 40 лет. Вследствие истощения фолликулов в яичниках донорство яйцеклеток является единственным вариантом в решении вопроса о диагностированном женщине бесплодии. Стоит отметить, что, несмотря на прекращение менструальных циклов у пациенток с ПНЯ, некоторые из них все еще обладают резервом остаточных спящих фолликулов в яичниках [66].

Также М. Да Брой и др. (*англ.* M. G Da Broi et al.) [66] представили описание результатов лабораторных трансгенных испытаний на мышах, показавшие, что стимуляция овуляции путем P3K-Akt-Foxo3 позволила активировать спящий первичный фолликул [66]. На примере яичников мышей и человека продемонстрировано, что ингибиторы PTEN, а также активаторы P3K активируют спящий первичный фолликул в культурах *in vitro*. В последующих исследованиях подтвердились результаты предыдущих — определена корреляция между подавлением сигнального пути Hippo и ростом примордиальных фолликулов яичников. Сочетание этих 2 методов в подходе к применению IVA с последующей аутотрансплантацией ткани яичников стало прорывом в современной репродуктивной медицине, открыв возможность более успешного использования ВРТ и последующего наступления беременности с ее логическим завершением — рождением детей.

Одним из последних стало исследование, посвященное немедикаментозной активации фолликулов *in vitro* для лечения бесплодия у пациенток со слабым ответом яичников (*англ.* poor ovarian response, POR) на стимуляцию и DOR (К. Кавамура и др.; 2020) [67]. Изначально группа ученых обосновала целесообразность использования метода IVA в лечении бесплодия при первичной яичниковой недостаточности: «Метод IVA способствует росту остаточных яичниковых фолликулов после фрагментации яичниковой ткани, что приводит к нарушению сигнального пути Hippo, а также инкубации *in vitro* с активаторами Akt». Поскольку у пациентов со POR на стимуляцию и DOR имеется множество вторичных фолликулов, в этом исследовании проверено, будет ли нарушение сигнального пути Hippo само по себе, с использованием фрагментации коркового слоя яичников *in vitro* и последующей аутологичной трансплантацией, достаточным для стимуляции роста фолликулов. Результатами исследования стало статистически значимое у 9/11 пациентов с POR и DOR, прошедших упрощенную процедуру IVA, увеличение числа антральных фолликулов в нескольких волнах роста после лечения фолликулостимулирующим гормоном. Последующая инъекция человеческого хорионического гонадотропина позволила получить больше зрелых ооцитов для ЭКО (медианное количество антральных фолликулов до и после IVA

на овариальную стимуляцию — 1,0 против 2,6) с 68,7%-м уровнем оплодотворения и 56,9% случаев высокого качества эмбрионального развития. Ход оперативного лапароскопического вмешательства состоял из удаления коркового слоя из яичника с POR, после чего осуществлялась трансплантация корковых кубиков в туннель между корой и медуллой через разрез коркового слоя с использованием аппликатора, затем производилось сепарирование места разреза абсорбируемым барьером для предотвращения спаек яичника с окружающими тканями и потери «кубиков» с трансплантированных участков, после чего оперативное вмешательство завершилось. Результатом завершённого хирургического лечения с использованием метода IVA стали 1 естественное зачатие и 16 переносов эмбрионов у 5 пациентов, которые завершились 1 живым рождением, 2 текущими беременностями и 1 выкидышем, у 1 женщины беременность не наступила (неудачные попытки ЭКО). Кроме того, упомянутые родившая женщина, 2 пациентки с текущими беременностями и 1 с выкидышем имеют криоконсервированные эмбрионы для будущего переноса. По завершении исследования группа ученых пришла к выводу о том, что текущий подход IVA без применения медикаментозных препаратов может быть подходящим для пациентов с POR и DOR, поскольку он увеличивает количество антральных фолликулов. Процедура также устранила необходимость в двухдневной инкубации эмбрионов с лекарственными препаратами и потребовала лишь одноэтапного хирургического вмешательства. Этот подход может позволить получить большее количество ооцитов у женщин среднего репродуктивного возраста, чтобы достичь стабильно высоких показателей наступления пролонгированной беременности, завершающейся физиологичными родами.

### Заключение

Таким образом, лечение методом IVA аутоотрансплантированной фолликулярной ткани яичников является потенциально перспективной терапией бесплодия для пациенток с ПНЯ при частично сохранившемся резерве яичников. Необходимыми условиями для успешного лечения являются учет сопутствующих заболеваний, например эндометриоза, а также тщательный контроль и коррекция гормонального статуса пациенток, участвующих в программе ВРТ.

### Список источников | References

1. Tkachenko LV, Gritsenko IA, Tikhaeva KYu, Sviridova NI, Gavrilova IS, Dolgova VA. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):73–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273>.
2. Salimova MD, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN. Modern ideas about clinical and diagnostic criteria for premature ovarian failure (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):42–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.5>.
3. Marchenko LA, Mashaeva RI. Clinical and laboratory criteria for the occult form of premature ovarian failure. *Gynecology*. 2018;20(6):73–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180069>.
4. Yuta K, Kazuhiro K. Fertility preservation in patients with severe ovarian dysfunction. *Journal of Visualized Experiments*. 2021;(169): e62098. DOI: <https://doi.org/10.3791/62098>.
5. Tomao F, Spinelli GP, Panici PB, Frati L, Tomao S. Ovarian function, reproduction and strategies for fertility preservation after breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;76(1):1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.12.005>.
6. Kim S, Lee Y, Lee S, Kim T. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2018;61(4):431–442. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.431>.
7. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue freezing: Current status. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2015;27(3):222–230. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.000000000000171>.

8. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJW. Activation of dormant follicles a new treatment for premature ovarian failure? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2016;28(3):217–222. DOI: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000268>.
9. Adamyan LV, Demytyeva VO, Asaturova AV, Stepanian AA, Smolnikova VYu, Arakelyan AS, et al. One-step surgery for activation of ovarian function in patients with premature ovarian insufficiency (POI) and “poor” ovarian response. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):58–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202605158>.
10. Adamyan LV, Pivazyan LG, Antonova AA. Autoimmunity and premature ovarian insufficiency — up-to-date. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28 (6):116–124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202228061116>.
11. Adamyan LV, Pivazyan LG. Interdisciplinary approach and the current state of the issue of premature ovarian aging (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(1):94–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20232901194>.
12. Dolgushina NV, Adamyan LV, Sheshko EL. Late reproductive age of women: Risks of reproductive function disorders (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4):99–106. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20232904199>.
13. Adamyan LV, Demytyeva VO, Asaturova AV, Nazarenko TA. One-step surgical procedure for ovarian function activation (first clinical observation). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(1):97–99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20192501197>.
14. Tan Z, Hung SW, Zheng X, Wang CC, Chung JP, Zhang T. What we have learned from animal models to understand the etiology and pathology of endometrioma-related infertility. *Biomedicines*. 2022;10(7):1483. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071483>.
15. Luddi A, Marrocco C, Governini L, Semplici B, Pavone V, Luisi S, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in endometrium: High levels in endometriotic lesions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2840. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21082840>.
16. Fachin R, Taieb J, Lozano D, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Human Reproduction*. 2005;20(4):923–927. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh688>.
17. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reproductive Biomedicine Online*. 2007;14(5):602–610. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61053-x](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61053-x).
18. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertility and Sterility*. 2008;90(3):737–743. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1293>.
19. Fraisse T, Ibecheole V, Streuli I, Bischof P, de Ziegler D. Undetectable serum anti-Müllerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2008;89(3):723.E9–723.E11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.084>.
20. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2009;24(4):867–875. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/den480>.
21. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*. 2002;8(5):483–491. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/8.5.483>.
22. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the *FMR1* premutation. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;74(5):1051–1056. DOI: <https://doi.org/10.1086/420700>.
23. Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X premutation: Into the phenotypic fold. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2002;12(3):278–283. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0959-437x\(02\)00299-x](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(02)00299-x).
24. Bodega B, Porta C, Crosignani PG, Ginelli E, Marozzi A. Mutations in the coding region of the *FOXL2* gene are not a major cause of idiopathic premature ovarian failure. *Molecular Aspects of Human Reproductive Physiology*. 2004;10(8):555–557. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gah078>.
25. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-can-didiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *The New England Journal of Medicine*. 1990;322(26):1829–1836. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199006283222601>.
26. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nature Genetics*. 2019;17:393–398. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1297-393>.
27. Tan Z, Gong X, Wang CC, Zhang T, Huang J. Diminished ovarian reserve in endometriosis: Insights from in vitro, in vivo, and human studies — a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15967. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242115967>.

28. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The effect of laparoscopic endometrioma surgery on anti-Müllerian hormone: A systematic review of the literature and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*. 2022;26(1):88–104. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060>.
29. Tan Z, Hung SW, Zheng X, Wang CC, Chung JP, Zhang T. What we have learned from animal models to understand the etiology and pathology of endometrioma-related infertility. *Biomedicines*. 2022;10(7):1483. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071483>.
30. Hayashi S, Nakamura T, Motooka Y, Ito F, Jiang L, Akatsuka S, et al. Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice. *Redox Biology*. 2020;37:101726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101726>.
31. Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):7138. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22137138>.
32. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1020827. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
33. Choi YS, Cho S, Seo SK, Park JH, Kim SH, Lee BS. Alteration in the intrafollicular thiol-redox system in infertile women with endometriosis. *Reproduction*. 2015;149(2):155–162. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0438>.
34. Paffoni A, Bolis V, Ferrari S, Benaglia L, Vercellini P, Somigliana E. The gametotoxic effects of the endometrioma content: Insights from a parthenogenetic human model. *Reproductive Sciences*. 2019;26:573–579. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719118777637>.
35. Da Broi MG, Malvezzi H, Paz CC, Ferriani RA, Navarro PA. Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis may compromise the meiotic spindles of bovine metaphase II oocytes. *Human Reproduction*. 2014;29(2):315–323. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det378>.
36. Ban Frangež H, Vrtacnik Bokal E, Štimpfel M, Divjak Budihna T, Gulino FA, Garzon S, et al. Reproductive outcomes after laparoscopic surgery in infertile women affected by ovarian endometriomas, with or without in vitro fertilisation: Results from the SAFE (surgery and ART for endometriomas) trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;42(5):1293–1300. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1959536>.
37. Dongye H, Ji X, Ma X, Song J, Yan L. The impact of endometriosis on embryo quality in *in-vitro* Fertilization/Intracytoplasmic sperm injection: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:669342. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669342>.
38. Freis A, Dietrich JE, Binder M, Holschbach V, Strowitzki T, Germeyer A. Relative morphokinetics assessed by time-lapse imaging are altered in embryos from patients with endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2018;25(8):1279–1285. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719117741373>.
39. Wu CQ, Albert A, Alfaraj S, Taskin O, Alkusayer GM, Havelock J, et al. Live birth rate after surgical and expectant management of endometriomas after *In vitro* fertilization: A systematic review, meta-analysis, and critical appraisal of current guidelines and previous meta-analyses. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019;26(2):299–311.E3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.08.029>.
40. Nankali A, Kazeminia M, Jamshidi PK, Shohaimi S, Salari N, Mohammadi M, et al. The effect of unilateral and bilateral laparoscopic surgery for endometriosis on anti-mullerian hormone (AMH) level after 3 and 6 months: A systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020;18:314–327. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01561-3>.
41. Kutlesic R, Kutlesic M, Milosevic-Stevanovic J, Vukomanovic P, Stefanovic M, Mostic-Stanisc D. Prolactin and hyperprolactinaemia in endometriosis-related infertility: Are there clinically significant connections? *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(19):5868. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13195868>.
42. Lee GJ, Porreca F, Navratilova E. Prolactin and pain of endometriosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2023;247:108435. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108435>.
43. Vannuccini S, Clemenz AS, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022;23(3):333–355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>.
44. Ciriaco P, Muriana P, Carretta A, Ottolina J, Candiani M, Negri G. Catamenial pneumothorax as the first expression of thoracic endometriosis syndrome and pelvic endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(5):1200. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051200>.
45. Eisenberg VH, Decter DH, Chodick G, Shalev V, Weil C. Burden of endometriosis: Infertility, comorbidities, and healthcare resource utilization. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1133. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11041133>.
46. Meixell DA, Mamillapalli R, Taylor HS. Methylation of microribonucleic acid Let-7b regulatory regions in endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2022;3(2):197–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2022.03.001>.
47. Munros J, Martínez-Zamora MA, Tàssies D, Reverter JC, Rius M, Gracia M, et al. Total circulating microparticle levels after laparoscopic surgical treatment for endometrioma: A pilot, prospective, randomized study comparing stripping with CO<sub>2</sub> laser vaporization. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019; 26(3):450–455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.05.014>.

48. Raffaelli R, Garzon S, Baggio S, Genna M, Pomini P, Laganà AS, et al. Mesenteric vascular and nerve sparing surgery in laparoscopic segmental intestinal resection for deep infiltrating endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;231:214–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.057>.
49. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1955;34(4):366–398. DOI: <https://doi.org/10.3109/00016345509158287>.
50. Molotkov AS, Yarmolinskaya MI. The significance of prolactin in the pathogenesis of genital endometriosis and the possibilities of dopamine agonist therapy. *Russian Bulletin of Obstetricians and Gynecology*. 2015; 15(6):42–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush201515642-47>.
51. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*. 2019;40(4):1048–1079. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
52. Hapangama DK, Drury J, Da Silva L, Al-Lamee H, Earp A, Valentijn AJ, et al. Abnormally located SSEA1+/SOX9+ endometrial epithelial cells with a basalis-like phenotype in the eutopic functionalis layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction*. 2019;34(1):56–68. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey336>.
53. Li D, Li H, Wang Y, Eldomany A, Wu J, Yuan C, et al. Development and characterization of a polarized human endometrial cell epithelia in an air-liquid interface state. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018;9(1):209. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0962-6>.
54. Ni Z, Li Y, Song D, Ding J, Mei S, Sun S, et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity. *Cell Death & Disease*. 2022;13(7):579. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05037-8>.
55. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrinology Reviews*. 2020;18(1):107–134. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv.18.1.0291>.
56. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018;46(3):156–167. (In French). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.017>.
57. Kudryavtseva EV, Geets AV, Mangileva YA, Chizhova AV, Patsyuk OV. Modern non-invasive methods for diagnosing endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):140–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147>.
58. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(2):191–198. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13559>.
59. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Spyrou M, Marcattilj V, Baldi A. Endometriosis: A retrospective analysis on diagnostic data in a cohort of 4,401 patients. *In Vivo*. 2022;36(1):430–438. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.12721>.
60. Muhaidat N, Saleh S, Fram K, Nabhan M, Almahallawi N, Alryalat SA, et al. Prevalence of endometriosis in women undergoing laparoscopic surgery for various gynaecological indications at a Jordanian referral centre: Gaining insight into the epidemiology of an important women's health problem. *BMC Women's Health*. 2021;21(1):381. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01530-y>.
61. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: Endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022(2):hoac009. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
62. Bezhenar VF, Kruglov SV, Krylova SV, Izorkina VA, Kravtsov AA. Clinical characteristics of patients and morphological features of infiltrative forms of endometriosis, as well as the results of nerve-saving methods of surgical treatment. *Ural Medical Journal*. 2019;(5):24–31. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/BLXIBK>.
63. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Salleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *The American Journal of Reproductive Immunology*. 2021;85(3):e13384. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13384>.
64. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: Aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659–667. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>.
65. Da Broi MG, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2019;23(3):273–280. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
66. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: Ethio-pathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell and Tissue Research*. 2016;364(1):1–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>.
67. Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020; 40(2):245–253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.007>.

**Информация об авторах**

**Анна Михайловна Богданова** <sup>✉</sup> — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, институт фундаментальной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; акушер-гинеколог гинекологического отделения № 1, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: 79122408573@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2819-2659>

**Виктория Сергеевна Глушкова** — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: S. Vika2003@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5788-7754>

**Елена Владимировна Квашнина** — кандидат медицинских наук, главный врач, акушер-гинеколог, репродуктолог, Центр реабилитации нарушений репродуктивной функции «Партус», Екатеринбург, Россия

E-mail: doctor.kvashnina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1143-7355>

**Эдуард Леонидович Мамин** — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, акушер-гинеколог, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: mamin\_e\_l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9557-9520>

**Андрей Владимирович Ураков** — заведующий гинекологическим отделением № 1, акушер-гинеколог, Центральная городская больница № 7, Екатеринбург, Россия.

E-mail: av\_gyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1114-1051>

**Information about the authors**

**Anna M. Bogdanova** <sup>✉</sup> — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Institute of Fundamental Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Gynecology Department No. 1, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: 79122408573@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2819-2659>

**Victoria S. Glushkova** — Specialist's Degree Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: S. Vika2003@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5788-7754>

**Elena V. Kvashnina** — Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Obstetrician-Gynecologist, Fertility Specialist, Center for Rehabilitation of Reproductive Function Disorders "Partus".

E-mail: doctor.kvashnina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1143-7355>

**Eduard L. Mamin** — Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Obstetrician-Gynecologist, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mamin\_e\_l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9557-9520>

**Andrey V. Urakov** — Head of the Gynecology Department No. 1, Obstetrician-Gynecologist, Central City Hospital No. 7, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: av\_gyn@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1114-1051>

Рукопись получена: 6 марта 2025. Одобрена после рецензирования: 8 апреля 2025. Принята к публикации: 14 мая 2025.

Received: 6 March 2025. Revised: 8 April 2025. Accepted: 14 May 2025.