

УДК 618.14-006.55-02:618.179

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-130-139>

ПАТОГЕНЕЗ АДЕНОМИОЗА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ В СВЕТЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

ЛИХАЧЕВА В.В.¹, АЗАРОВА О.В.^{2*}, РЕНГЕ Л.В.¹, МОТЫРЕВА П.Ю.³, ХОНИНА Н.А.⁴, АЙЗИКОВИЧ Б.И.⁵

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

²ООО «Эксперт», г. Новокузнецк, Россия

³АО Медицинский центр «Авиценна», г. Новосибирск, Россия

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

⁵ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Резюме

Аденомиоз — это доброкачественное гинекологическое заболевание, связанное с нарушениями фертильности, тазовой болью, аномальными маточными кровотечениями и имеющее серьезные последствия для здоровья и качества жизни женщины. Диагностика аденомиоза зачастую затруднена ввиду сопутствующих гиперпластических процессов в матке. Морфологическим критерием аденомиоза является наличие островков эндометрия в мышечном слое матки. Патогенез данного заболевания еще не выяснен окончательно и требует проведения дальнейших фундаментальных и клинических исследований. К развитию аденомиоза приводит повышенная способность некоторых клеток эндометрия к инвазии в миометрий. Предполагается влияние местного и системного иммунитета на развитие и прогрессирование патологического процесса. Данными некоторых научных исследований подчеркивается роль активации иммунных клеток и высвобождение растворимых иммунных факторов, при этом активируются как провоспалительные, так и противовоспалительные компоненты иммунной системы. У женщин с аденомиозом наблюдается дисбаланс в системе интерферонов, повышение уровня некоторых ростовых факторов, дефенсинов и хемокинов. Выявлено, что степень иммунологических системных изменений

пропорциональна тяжести клинических симптомов заболевания. Системные и местные иммунные нарушения влекут за собой неблагоприятные последствия для репродуктивной функции женщин. Так, возникающий при аденомиозе оксидативный стресс приводит к избытку свободных радикалов, которые могут повреждать эмбрион. Изменение концентрации молекул клеточной адгезии препятствует имплантации, а морфологические изменения миометрия ведут к нарушению его перистальтики и затрудняют транспорт сперматозоидов. Доказано, что изменения цитокинового профиля и уровня регуляторно-транспортных белков у женщин с аденомиозом могут служить предикторами исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. В данном обзоре представлены последние данные научной литературы об иммунологических изменениях при аденомиозе и их влиянии на репродуктивную функцию женщин.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, невынашивание беременности, воспаление, иммунитет, экстракорпоральное оплодотворение.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Источник финансирования

Источники финансирования данной работы отсутствуют.

Для цитирования:

Лихачева В. В., Азарова О. В., Ренге Л. В., Мотырева П. Ю., Хонина Н. А., Айзикевич Б. И. Патогенез аденомиоза и его влияние на фертильность в свете иммунологических изменений: обзор литературных данных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 130-139. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-130-139>

*Корреспонденцию адресовать:

Азарова Ольга Валентиновна, 654041, Россия, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 17А, E-mail: az.o@mail.ru

© Лихачева В. В. и др.

REVIEW ARTICLE

THE PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS AND ITS IMPACT ON FERTILITY: A LITERATURE REVIEW

VICTORIA V. LIKHACHEVA¹, OLGA V. AZAROVA*, LYUDMILA V. RENGE¹, POLINA YU. MOTYREVA³,
NATALIA A. KHONINA⁴, BORIS I. AYZIKOVICH⁵

¹Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation

²Medical Center "Expert", Novokuznetsk, Russian Federation

³Medical Center "Avicenna", Novosibirsk, Russian Federation

⁴Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

⁵Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Adenomyosis, an ingrowth of endometrial tissue into the uterine wall, is a benign gynecological disease associated with infertility, pelvic pain, and abnormal uterine bleeding, having serious consequences for a woman's health and quality of life. Diagnosis of adenomyosis is often challenging due to the concomitant endometrial hyperplasia. The pathogenesis of adenomyosis has not yet been fully evaluated and requires further fundamental and clinical research. Here we analyze an impact of local and systemic immunity on the development and progression of adenomyosis. Several studies highlight the role of immune cell activation and excessive release of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Women with adenomyosis exhibit an imbalance in the interferon system, elevated levels of certain growth factors, defensins, and chemokines. Immune system disorders well correlate with

the clinical symptoms of adenomyosis and entail adverse consequences for the female reproductive system. Oxidative stress that occurs in adenomyosis leads to an excess of free radicals that can damage the embryo. Alterations in cell adhesion levels prevent implantation, and morphological changes in the myometrium lead to a violation of its peristalsis and impede the sperm transport. Changes in the cytokine profile and the levels of transport proteins in women with adenomyosis may serve as predictors of the assisted reproductive technology outcomes. This review discusses the recent literature on adenomyosis and its impact on women reproductive function.

Keywords: adenomyosis, infertility, miscarriage, inflammation, immunity, in vitro fertilization.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Victoria V. Likhacheva, Olga V. Azarova, Lyudmila V. Renge, Polina Yu. Motyрева, Natalia A. Khonina, Boris I. Ayzikovich. The pathogenesis of adenomyosis and its impact on fertility: a literature review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 130-139. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-130-139>

*Corresponding author:

Dr. Olga V. Azarova, 17A, Kutuzova Street, Novokuznetsk, Russian Federation, 654041, E-mail: az.o@mail.ru

© Victoria V. Likhacheva, et al.

Введение

Аденомиоз является актуальной проблемой современной медицины и характеризуется широкой распространенностью, затрудненной диагностикой, снижением качества жизни женщин, низкой эффективностью консервативного лечения, что зачастую заканчивается органо-

уносящими операциями. Это гинекологическое заболевание может сопровождаться следующими симптомами: дисменорея, диспареуния, аномальные маточные кровотечения, бесплодие, а в трети случаев протекает бессимптомно [1, 2, 3]. Аденомиоз может сочетаться с такими заболеваниями, как наружный генитальный

эндометриоз (70 %), миома матки (50 %) и гиперпластические процессы эндометрия (35 %) [4]. Среди infertильных женщин, проходящих лечение в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), распространенность аденомиоза составляет до 20–25 % [5], а у пациенток с наружным генитальным эндометриозом этот процент варьирует в пределах от 20 % до 80 % [6].

Аденомиоз – гетерогенное заболевание, включающее различные формы расположения гетеротопий: узловые, диффузные, очаговые, кистозные во внутреннем и/или внешнем слоях миометрия [7]. К настоящему времени предложены различные классификации аденомиоза [8, 9]. Согласно клинко-анатомической классификации, принятой в России на сегодняшний день, аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным, и имеет четыре стадии распространения патологического процесса [10, 11]:

I стадия – гетеротопии находятся в подслизистом слое матки;

II стадия – патологический процесс охватывает миометрий;

III стадия – гетеротопии распространяются на всю толщину миометрия, вплоть до серозного слоя матки;

IV стадия – в патологический процесс наряду с маткой включаются близлежащие органы и париетальная брюшина.

На сегодняшний день единой классификации аденомиоза не существует, поэтому необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патогенеза заболевания, а также интерпретации данных визуализации данного заболевания в соответствии с патогенетическими теориями [12, 13].

Патогенез аденомиоза

Аденомиоз характеризуется наличием эндометриальных желез и стромы в миометрии, сопровождающихся гиперплазией гладких мышц. Хотя аденомиоз был впервые описан патологом Карлом фон Рокитански еще в 1860 году [14], этиология аденомиоза остается недостаточно изученной до настоящего времени.

Внедрение магнитно-резонансной томографии дало возможность подробно исследовать зональную анатомию матки, в результате была выявлена особая зона между эндометрием и миометрием – переходная (соединительная) зона, которая представляет собой высокоспециа-

лизированную гормонально-зависимую структуру, расположенную во внутренней трети миометрия [15]. Согласно наиболее распространенной теории, аденомиоз возникает в результате инвагинации базального эндометрия в миометрий через соединительную зону. Молекулярные изменения в эутопическом эндометрии способствуют миграции и выживанию эктопических эндометриальных имплантатов.

Кроме того, выдвинута гипотеза о роли повреждения и восстановления тканей как основного механизма инвазии миометрия. Хронические перистальтические сокращения миометрия могут индуцировать непрерывные микротравмы переходной зоны, вызывая воспаление, которое, в свою очередь, способствует локальному увеличению продукции эстрогенов, замыкая порочный круг [12].

Альтернативная патогенетическая теория аденомиоза предполагает, что заболевание возникает *de novo* в результате метаплазии эмбриональных или взрослых стволовых клеток в миометрий. Внутриматочные эмбриональные мюллеровские остатки могут подвергаться метапластическим изменениям в стенке взрослой матки, что приводит к возникновению эктопической ткани эндометрия *de novo* в стенке миометрия в виде аденомиотических очагов [12].

Хроническое воспаление играет решающую роль в патогенезе аденомиоза. Наличие эктопических поражений связано с гиперпродукцией простагландинов, цитокинов и хемокинов.

Активность рецепторов эстрогенов и прогестерона при аденомиозе и локальная гиперэстрогения также являются немаловажным звеном патогенеза заболевания. Так, для аденомиоза характерно локальное повышение концентрации эстрогенов, реализованное влиянием ароматазы на предшественники андрогенов. Матричная РНК ароматазы локализована в гомогенате аденомиотической ткани, а белок ароматазы локализован в аденомиотических железах [16].

Характерная для аденомиоза гиперэкспрессия эстрогенового рецептора β (ER- β) в эндометриоидных стромальных клетках подавляет экспрессию эстрогенового рецептора α (ER- α). В свою очередь, высокое соотношение ER- β к ER- α в эндометриоидных стромальных клетках связано со снижением количества рецепторов прогестерона (PR), особенно изоформы рецептора прогестерона В (PR-B), и повышением активности циклооксигеназы-2, что способствует

резистентности к прогестерону и воспалению [16].

Отсутствие экспрессии PR при аденомиозе наглядно объясняет плохой ответ на терапию аденомиоза препаратами прогестерона.

Иммунологические изменения при аденомиозе

Данные многих клинических исследований подчеркивают наличие отклонений иммунных реакций у женщин с аденомиозом, как на системном, так и на местном уровне, включая изменения клеточного и гуморального иммунитета [2].

В матке иммунная система представлена двумя разнонаправленными механизмами. С одной стороны, важно защитить организм от инвазии патогенов посредством активации воспалительной реакции, с другой стороны, для успешной имплантации эмбриона необходим сдвиг к иммуносупрессивному состоянию. Данные функции опосредованы как врожденными, так и адаптивными компонентами иммунной системы [17]. При аденомиозе активируется ряд изменений как клеточного, так и гуморального иммунитета: изменяется как количество и соотношение макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов, натуральных киллеров, так и высвобождаемых цитокинов и факторов роста [18, 19, 20, 21].

Ряд исследований указывает на системные иммунные нарушения. При исследовании иммунных клеток в периферической крови женщин с аденомиозом описан дисбаланс между циркулирующими Т-хелперами 17 (Th17) и регуляторными Т-клетками (Treg) в сторону повышения Th17, а также низким уровнем Treg. Клетки Th17 играют ключевую роль в противомикробном ответе организма, а также в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний человека. Соотношение Th17/Treg было выше в образцах у женщин с диффузной и очаговой формами аденомиоза и положительно коррелировало с уровнем онкомаркера СА-125 и с тяжестью дисменореи [22].

Другими авторами обнаружены более высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-17А и ИЛ-6 типа Th17, которые оказывают сильное провоспалительное и хемотаксическое действие, усиливая миграцию нейтрофилов к очагам воспаления [23, 24]. Также авторами отмечены повышенные уровни циркулирующих фрагментов комплемента C3 и C4. Исследова-

ние показывает, что C1, C3 и C5, а также фактор комплемента В были значительно повышены в сыворотке женщин с аденомиозом, по сравнению с контрольной группой [24].

В противовес этому в другом исследовании [22] у женщин с аденомиозом сообщалось об увеличении факторов, участвующих в подавлении иммунитета. Так, обнаружена более высокая экспрессия противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в образцах очагового или диффузного аденомиоза. Кроме того, высокие уровни в сыворотке крови цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-37, которые оказывают ингибирующее действие на врожденный и адаптивный иммунный ответ, наряду с более низкими уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31 и ИЛ-3 и фактора некроза опухоли (ФНО) были обнаружены в двух исследованиях у пациенток с аденомиозом [18]. Другое исследование показало снижение уровня остеоопонтина, являющегося провоспалительным цитокином, который также выполняет регулируемую функцию при очаговом аденомиозе [18, 19].

Макрофаги играют ключевую роль, как во врожденных, так и в адаптивных иммунных реакциях, участвуя в фагоцитозе, презентации антигена Т-клеткам и секреции цитокинов/хемокинов. Циркулирующие моноциты покидают кровоток, мигрируют в ткани для поддержания гомеостаза и вызывают воспаление. Они дифференцируются в макрофаги после воздействия местных факторов роста и провоспалительных цитокинов [25]. Из множества функций, выполняемых этими клетками, макрофаги играют важную роль в возникновении и поддержании аденомиоза, вызывая хроническое воспаление и ремоделирование тканей [26].

В нормальной эндометрии макрофаги составляют примерно 10 % от общей популяции иммунных клеток эндометрия [27]. В ряде исследований оценивали количество макрофагов в эндометрии женщин с аденомиозом посредством экспрессии ими рецепторов CD68 или CD163, и у большинства было обнаружено повышение уровня концентрации последних в эутопическом и/или эктопическом эндометрии [17, 28, 29, 30, 31].

Также изучалась корреляция между увеличением числа макрофагов и тяжестью аденомиоза [29, 30]. Значительно увеличенная популяция макрофагов в эутопическом эндометрии у женщин с неудачной имплантацией была обнаруже-

на при «тяжелом» диффузном аденомиозе [30], что согласуется с данными и другого исследования, где увеличение количества макрофагов в эутопическом и эктопическом эндометрии прямо коррелировало с тяжестью дисменореи [29].

Представляет огромный интерес изучение влияния клеток иммунной системы на профиль половых стероидных гормонов у женщин с аденомиозом [5]. Результаты одного из исследований демонстрируют, что иммунореактивность PR-B и белка IkBa (белок, который ингибирует NF-kB — универсальный ядерный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) была значительно снижена как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии, по сравнению с нормальным эндометрием. Кроме того, снижение PR-B и повышение ядерной иммунореактивности p65 в эктопическом эндометрии были статистически значимо связаны с тяжестью дисменореи у женщин с аденомиозом [16].

Данными исследователями также отмечено, что в клетках миометрия человека PR-B играет противовоспалительную роль, противодействуя активации NF-kB и экспрессии циклооксигеназы COX-2. Снижение экспрессии PR-B, обладающего противовоспалительным действием, в сочетании с NF-kB может еще больше усугубить воспаление и способность к инвазии, а также усилить дисменорею [17].

Таким образом, результаты научных исследований демонстрируют, что у женщин с аденомиозом имеют место иммунологические изменения, как на системном, так и на местном уровнях. Одновременно с присутствием некоторых маркеров воспаления при аденомиозе также показано увеличение противовоспалительных факторов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Кроме того, степень иммунологических системных изменений пропорциональна тяжести клинических симптомов заболевания. В целом эти результаты отражают наличие существенных изменений системного и местного иммунитета при аденомиозе, связанных с нарушением баланса между провоспалительными и противовоспалительными факторами в эутопическом и эктопическом эндометрии [17].

Аденомиоз и фертильность

Взаимосвязь между бесплодием и аденомиозом активно обсуждается. Эта патология обнаруживается примерно у 25 % бесплодных

женщин, преимущественно с повторяющимися репродуктивными потерями, повторной неудачей имплантации, у пациенток, проходящих лечение в программах ВРТ, и у женщин с выявленным наружным генитальным эндометриозом [2, 32]. В ряде случаев аденомиоз может являться единственной причиной бесплодия и требует применения вспомогательных репродуктивных технологий [32, 33]. Нередко аденомиоз протекает бессимптомно и выявляется только при появлении проблем с зачатием или вынашиванием беременности.

Одной из групп исследователей было показано, что очаговая форма аденомиоза чаще ведет к первичному бесплодию, чем диффузная [34]. Аденомиомы, в основном подслизистые и интрамуральные, которые анатомически изменяют полость эндометрия, могут блокировать устья маточных труб и как следствие, препятствовать миграции сперматозоидов или эмбрионов [35].

Другой предполагаемый механизм взаимосвязи аденомиоза с нарушением фертильности – изменение перистальтики миометриальной части переходной зоны. В нормальных условиях перистальтика переходной зоны важна для транспортировки сперматозоидов [35, 36]. Кроме того, инвагинация эндометрия в переходной зоне при аденомиозе отрицательно влияет на этот механизм, поскольку гипертрофированные мышечные волокна способствуют выраженной перистальтике и повышению давления в эндометрии [37]. В этом случае дисперистальтика также ухудшает успешный исход программы ВРТ [36].

Влияние аденомиоза на фертильность может реализовываться также и на морфологическом уровне: миоциты при аденомиозе структурно отличаются гипертрофией, имеют ядра и митохондрии неправильного размера и чрезмерные отложения миелина, что может вызвать нарушение ритма сокращения миометрия и влиять на транспорт сперматозоидов [36, 37].

Ряд исследований также продемонстрировали изменения экспрессии рецепторов половых гормонов у пациенток с аденомиозом [38, 39]. Так, повышенная экспрессия ароматазы в эндометриальной среде при аденомиозе может иметь отрицательное влияние как на естественное зачатие, так и на успешность программ ВРТ. Положительный эффект терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-Гн-РГ) и даназолом на восстановление фертильно-

сти пациенток с аденомиозом может быть как раз связана со снижением экспрессии ароматазы P450 в эндометрии [32]. Однако существуют контраргументы данные об отсутствии положительного эффекта лечения а-Гн-РГ на частоту наступления беременности у инфертильных пациенток с аденомиозом [40]. Кроме того, показано, что ИЛ-6 способен увеличивать экспрессию эстрогеновых рецепторов в эндометрии при аденомиозе, подобно ароматазе P450 [2].

Концентрация адгезивных молекул, таких как интегрины, селектины и кадгерины, экспрессируемые эндометрием здоровых женщин, обычно повышается в период окна имплантации, что обуславливает взаимодействие эмбриона с эндометрием, тогда как снижение уровня этих молекул при аденомиозе может быть причиной неудач ВРТ даже при хорошем качестве эмбрионов [41, 42].

Доказано, что провоспалительные цитокины активируют выработку фактора ингибирования лейкозных клеток (leukemia inhibitory factor, LIF), однако их избыточная продукция, которая отмечается при аденомиозе, подавляет синтез LIF клетками эндометрия, существенно уменьшая рецептивность эндометрия к имплантации бластоцисты [43]. Было показано, что преграждающая подготовка препаратами гестагенов повышает уровень L-селектина и LIF [42, 43] у женщин с аденомиозом перед проведением программ ВРТ и увеличивает шансы на наступление беременности.

Еще один возможный механизм, приводящий к ухудшению репродуктивных исходов, — это воспалительный процесс, сопровождающий аденомиоз. Хроническое воспаление является одной из причин бесплодия; клетками-посредниками являются местные макрофаги, которые, продуцируя провоспалительные и хемотаксические цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-10, фактор, индуцируемый гипоксией (HIF- α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), каталазы, помимо прочего, препятствуют процессу имплантации [36]. Показано, что эндометриодные гетеротопии оказывают влияние на взаимодействие децидуальной оболочки с трофобластом и хорионом с ранних сроков беременности, в результате чего запускаются механизмы ранних и поздних репродуктивных потерь [15, 43]. Основными причинами акушерских осложнений при аденомиозе могут служить нарушения гестационного ремоделирования спи-

ральных артерий и инвазии трофобласта [12]. Аденомиоз-ассоциированные изменения во внутреннем слое миометрия и переходной зоне матки были подробно описаны [44], однако необходимы дальнейшие многоцентровые исследования о влиянии аденомиоза на развитие акушерских синдромов.

Опубликованы работы, посвященные влиянию иммуномодуляторных белков, таких как лактоферрин и альфа-2-макроглобулин, на патологические процессы при бесплодии [45, 46]. Показано, что лактоферрин, который продуцируется эпителиальными клетками и депонируется в гранулах нейтрофилов, активно влияет на синтез цитокинов и представляет собой важный компонент иммунитета слизистых, модулирует созревание Т- и В-лимфоцитов, контролирует реакции оксидативного стресса и воспалительный ответ [47]. Иммуномодулятор альфа-2-макроглобулин является ингибитором протеиназ, противовоспалительным реактантом, модулирует синтез цитокинов и обеспечивает их транспортировку к клеткам-мишеням [48]. Было высказано предположение, что изменения цитокинового профиля и регуляторно-транспортных белков у женщин с аденомиозом могут служить предикторами исходов программ ВРТ [45].

При изучении уровней цитокинов и регуляторно-транспортных белков во время проведения программ ВРТ у женщин с аденомиозом было отмечено повышение уровня интерферона- γ в фолликулярной жидкости и снижение концентрации альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови. При этом колебания уровней лактоферрина, ИЛ-8 и ФНО- α оставались минимальными независимо от результата программы ВРТ и не отличались от группы контроля [45, 49]. Концентрация интерферона- γ была повышена вне зависимости от успешности программы ВРТ, что согласуется с работами зарубежных авторов [28, 50]. Показано, что в группе незабеременевших пациенток с аденомиозом отмечена самая низкая средняя концентрация альфа-2-макроглобулина в крови — известно, что продукция данного иммуномодулятора подавляется избыточным ФНО- α [45, 49]. Выявленное отсутствие колебаний содержания цитокинов и регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови женщин с аденомиоз-ассоциированным бесплодием говорит в пользу того, что в патогенезе данного заболевания главенствующая роль отводится абберациям ангиогенеза и гиперсинтезу

факторов роста [2]. Тем не менее, собственный вклад может вносить и дефицит альфа-2-макроглобулина, модулирующего, в том числе синтез ростовых факторов [46].

Заключение

Несмотря на то, что на сегодняшний день ученые не пришли к единому мнению касательно этиологии и патогенеза аденомиоза, пополнявшего ряды гинекологических заболеваний, мало поддающихся терапии, все больше исследований подчеркивает важность иммунных изменений при данном заболевании. Изучение регуляции воспалительного процесса в эктопическом и эутопическом эндометрии дает возможность понимания механизмов нарушения имплантации и развития infertility у женщин, страдающих аденомиозом. В эутопическом эндометрии aberrantly экспрессирующиеся иммунные клетки создают неблагоприятную среду для имплантации эмбриона, что может приводить к бесплодию и неблагоприятным акушерским исходам у данных пациенток. Кроме того, при этом заболевании измененные

иммунные клетки в эутопическом эндометрии могут воздействовать на другие популяции эндометриальных клеток, содействуя распространению поражения.

Проведенные научные исследования позволили выявить ряд белков-регуляторов и цитокинов, изменения содержания которых наблюдаются при аденомиозе и могут поддаваться терапевтической коррекции. Разработка неинвазивных диагностических методик, основанных на оценке системного и местного (внутриматочного) уровня иммуно-регуляторных белков и цитокинов, станет огромным шагом в понимании патогенеза данного заболевания. Кроме того, есть надежда на разработку новых терапевтических средств для лечения аденомиоза, а также коррекции репродуктивной дисфункции путем сосредоточения внимания на иммуномодуляторах и функционально aberrantly иммунных популяциях. Важным и перспективным представляется поиск биомаркеров прогноза программ экстракорпорального оплодотворения для правильного выбора метода прегравидарной подготовки и оценки ее эффективности.

Литература:

- Antero M.F., Ayhan A., Segars J., Shih I.M. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin. Reprod. Med.* 2020;38(2-03):108-118. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718922>
- Khan K.N., Fujishita A., Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J. Clin. Med.* 2022;11(14):4057. <https://doi.org/10.3390/jcm11144057>
- Krentel H., De Wilde R.L. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine prolapse - A retrospective cohort study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2022;78:103809. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103809>
- Szubert M., Koziróg E., Olszak O., Krygier-Kurz K., Kazmierczak J., Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(3):1235. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031235>
- Zhai J., Vannuccini S., Petraglia F., Giudice L.C. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin. Reprod. Med.* 2020;38(2-03):129-143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>
- European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Rugescu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum. Reprod. Open*. 2020;2020(3):hoaa032. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
- Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M.S., Carmona F., Fraser I.S., Gordts S., Guo S.W., Just P.A., Noël J.C., Pistofidis G., Van den Bosch T., Petraglia F. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum. Reprod. Update*. 2020;26(3):392-411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>
- Van den Bosch T., de Bruijn A.M., de Leeuw R.A., Dueholm M., Exacoustos C., Valentin L., Bourne T., Timmerman D., Huime J.A.F. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53(5):576-582. <https://doi.org/10.1002/uog.19096>
- Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 615 с.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 317 с.
- Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2020. 60 с. Ссылка активна на 07.07.2024. <https://mz19.ru/upload/iblock/e3b/Endometrioz.pdf>
- Vannuccini S., Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>
- Vannuccini S., Clemenza S., Rossi M., Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022;23(3):333-355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>
- Munro M.G. Classification and Reporting Systems for Adenomyosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020;27(2):296-308. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.013>
- Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S.J., Chapron C., Guo S.W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod. Biomed. Online*. 2017;35(5):592-601. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>
- Chen Y.J., Li H.Y., Huang C.H., Twu N.F., Yen M.S., Wang P.H., Chou T.Y., Liu Y.N., Chao K.C., Yang M.H. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J. Pathol.* 2010;222(3):261-270. <https://doi.org/10.1002/path.2761>
- Bourdon M., Santulli P., Jeljeli M., Vannuccini S., Marcellin L., Doridot L., Petraglia F., Batteux F., Chapron C. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review. *Hum. Reprod. Update*. 2021;27(1):108-129. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa038>
- Fan Y., Liu Y., Chen H., Chen W., Wang L. Serum level concentrations of pro-inflammatory cytokines in patients with adenomyosis. *Biomed. Res.* 2017;28:1809-1813. <https://doi.org/10.3923/rjog.2019.28.32>
- Streuli I., Santulli P., Chouzenoux S., Chapron C., Batteux F. Serum Osteopontin Levels Are Decreased in Focal Adenomyosis. *Reprod. Sci.* 2017;24(5):773-782. <https://doi.org/10.1177/1933719116669054>
- Bourdon M., Santulli P., Chouzenoux S., Maignien C., Bailly K., Andrieu M., Millischer A.E., Doridot L., Marcellin L., Batteux F., Chapron C. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. *Reprod. Sci.* 2019;26(2):198-206. <https://doi.org/10.1177/1933719118816852>

21. Potapova L., Shcherbina M. 665 The state of local immune interrelations in patients with adenomyosis. *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* 2022;270:E128 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.404>
22. Gui T., Chen C., Zhang X., Tang W., Qian R., Ma X., Cao P., Wan G. The disturbance of TH17-Treg cell balance in adenomyosis. *Fertil Steril.* 2014;101(2):506-14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.050>
23. Ota H., Maki M., Shidara Y., Kodama H., Takahashi H., Hayakawa M., Fujimori R., Kushima T., Ohtomo K. Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: a multi-center cooperative study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;167(2):481-486. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)91433-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)91433-1)
24. Xiaoyu L., Weiyuan Z., Ping J., Anxia W., Liane Z. Comparative serum proteomic analysis of adenomyosis using the isobaric tags for relative and absolute quantitation technique. *Fertil. Steril.* 2013;100(2):505-510. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.008>
25. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., Esmaili S.A., Mardani F., Seifi B., Mohammadi A., Afshari J.T., Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(9):6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
26. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010;32:593-604. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
27. Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:217-230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
28. Zhihong N., Yun F., Pinggui Z., Sulian Z., Zhang A. Cytokine Profiling in the Eutopic Endometrium of Adenomyosis During the Implantation Window After Ovarian Stimulation. *Reprod. Sci.* 2016;23(1):124-133. <https://doi.org/10.1177/1933719115597761>
29. Nie J., Liu X. Immunoreactivity of CD68, granulocyte-macrophage colony-stimulating factors receptor and vonwillebrand factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016;9(11):20856-20865.
30. Tremellen K.P., Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J. Reprod. Immunol.* 2012;93:58-63. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.12.001>
31. An M., Li D., Yuan M., Li Q., Zhang L., Wang G. Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial-mesenchymal transition-like processes in adenomyosis. *Biol. Reprod.* 2017;96(1):46-57. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.144071>
32. Mahajan N., Kaur S., Alonzo M.R. Window of implantation is significantly displaced in patients with adenomyosis with previous implantation failure as determined by endometrial receptivity assay. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018;11(4):353-358. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_52_18
33. Yoldemir T. Adenomyosis and fertility outcomes. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(6):473-474. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1773426>
34. Bourdon M., Santulli P., Oliveira J., Marcellin L., Maignien C., Melka L., Bordonne C., Millisher A.E., Plu-Bureau G., Cormier J., Chapron C. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil. Steril.* 2020;114(6):1271-1277. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.018>
35. Kissler S., Hamscho N., Zangos S., Wiegatz I., Schlichter S., Menzel C., Doeber N., Gruenwald F., Vogl T.J., Gaetje R., Rody A., Siebzehnruel E., Kunz G., Leyendecker G., Kaufmann M. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *BJOG.* 2006;113(8):902-908. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00970.x>
36. Harada T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016;71(9):557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>
37. Могильная Г.М., Куценко И.И., Симовоник А.Н. Переходная зона матки и аденомиоз. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2018;7(1):108-117. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-108-117>
38. Squillace A.L.A., Simonian D.S., Allegro M.C., Borges E. Júnior, Bianchi P.H.M., Bibancos M. Adenomyosis and in vitro fertilization impacts - A literature review. *JBRA Assist. Reprod.* 2021;25(2):303-309. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200104>
39. Sztachelska M., Ponikwicka-Tyszk D., Martínez-Rodrigo L., Bernaczyk P., Palak E., Póchłopek W., Bielawski T., Wolczyński S. Functional Implications of Estrogen and Progesterone Receptors Expression in Adenomyosis, Potential Targets for Endocrinological Therapy. *J. Clin. Med.* 2022;11(15):4407. <https://doi.org/10.3390/jcm11154407>
40. Li M., Xu L., Zhao H., Du Y., Yan L. Effects of artificial cycles with and without gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in patients with adenomyosis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):19326. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98918-5>
41. Рудякова В.С., Ермолова Н.В., Петров Ю.А. Аденомиоз как причина бесплодия. *Главврач Юга России.* 2021;80(5):73-76.
42. Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Пенжоян Г.А. Колесникова Н.В. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;5:37-44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>
43. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Колесникова Н.В., Томина О.В., Зубко Е.А. Клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь у пациенток с аденомиозом. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(2):81-91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>
44. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20(3):386-402. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt052>
45. Лихачева В.В., Азарова О.В., Третьякова Т.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В., Филимонов С.Н., Айзикович Б.И. Иммунологический профиль женщин с аденомиозом и здоровых женщин в программах экстракорпорального оплодотворения. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2021;86(3):75-81. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-75-81>
46. Лихачева В.В., Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Третьякова Я.Н., Архипова С.В., Зорина Р.М. Цитокины и регуляторно-транспортные белки в фолликулярной жидкости и сыворотке крови женщин при маточной форме бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(3):28-34.
47. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014;35(5):557-566. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.200>
48. Chiabrando G.A., Vides M.A., Sanchez M.C. Differential binding properties of human pregnancy zone protein- and alpha2-macroglobulin-proteinase complexes to low-density lipoprotein receptor-related protein. *J. Arch. Biochem. Biophys.* 2002;398(1):73-78 <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2659>
49. Зорина В.Н., Лихачева В.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Архипова С.В., Ренге Л.В., Зорин Н.А. Дисбаланс в системе «цитокиновая сеть – регуляторно-транспортные белки» при различных видах бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. *Медицинская иммунология.* 2018;20(2):203-214. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-203-214>
50. Zhu X., Niu Z., Ye Y., Xia L., Chen Q., Feng Y. Endometrium cytokine profiles are altered following ovarian stimulation but almost not in subsequent hormone replacement cycles. *Cytokine.* 2019;114:6-1110. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.002>

References:

1. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):108-118. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718922>
2. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J Clin Med.* 2022;11(14):4057. <https://doi.org/10.3390/jcm11144057>
3. Krentel H, De Wilde RL. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine prolapse - A retrospective cohort study. *Ann Med Surg. (Lond).* 2022;78:103809. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103809>
4. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1235. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031235>
5. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):129-143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>
6. European IVF-monitoring Consortium (EIM)† for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, Rugescu I, Smeenk J, Tandler-Schneider A, Vidakovic S, Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(3):hoaa032. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
7. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser

- IS, Gordts S, Guo SW, Just PA, Noël JC, Pistofidis G, Van den Bosch T, Petraglia F. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392-411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>
8. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(5):576-582. <https://doi.org/10.1002/uog.19096>
9. Jarmolinskaja MI, Ajlamazjan JeK. *Genital'nyj jendometrioz. Razlichnye grani problemy*. Saint Petersburg: Jeko-Vektor, 2017. 615 p. (In Russian).
10. Adamjan LV, Kulakov VI. *Jendometriozy: rukovodstvo dlja vrachej*. Moscow: Medicina, 1998. 317 s. (In Russian).
11. *Endometrioz. Klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo akusherov-ginekologov; 2020. 60 p. (In Russian). Available at: <https://mz19.ru/upload/iblock/e3b/Endometrioz.pdf>. Accessed: July 7, 2024.
12. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>
13. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333-355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>
14. Munro M.G. Classification and Reporting Systems for Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):296-308. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.013>
15. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):592-601. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>
16. Chen YJ, Li HY, Huang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, Chou TY, Liu YN, Chao KC, Yang MH. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J Pathol* 2010;222(3):261-270. <https://doi.org/10.1002/path.2761>
17. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, Vannuccini S, Marcellin L, Doridot L, Petraglia F, Bateau F, Chapron C. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):108-129. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa038>
18. Fan Y, Liu Y, Chen H, Chen W, Wang L. Serum level concentrations of pro-inflammatory cytokines in patients with adenomyosis. *Biomed Res*. 2017;28:1809-1813. <https://doi.org/10.3923/rjog.2019.28.32>
19. Streuli I, Santulli P, Chouzenoux S, Chapron C, Bateau F. Serum Osteopontin Levels Are Decreased in Focal Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2017;24(5):773-782. <https://doi.org/10.1177/1933719116669054>
20. Bourdon M, Santulli P, Chouzenoux S, Maignien C, Bailly K, Andrieu M, Millischer AE, Doridot L, Marcellin L, Bateau F, Chapron C. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. *Reprod Sci*. 2019;26(2):198-206. <https://doi.org/10.1177/1933719118816852>
21. Potapova L, Shcherbina M. 665 The state of local immune interrelations in patients with adenomyosis. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol*. 2022;270:E128 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.404>
22. Gui T, Chen C, Zhang Z, Tang W, Qian R, Ma X, Cao P, Wan G. The disturbance of TH17-Treg cell balance in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):506-14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.050>
23. Ota H, Maki M, Shidara Y, Kodama H, Takahashi H, Hayakawa M, Fujimori R, Kushima T, Ohtomo K. Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: a multi-center cooperative study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(2):481-486. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)91433-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)91433-1)
24. Xiaoyu L, Weiyuan Z, Ping J, Anxia W, Liane Z. Comparative serum proteomic analysis of adenomyosis using the isobaric tags for relative and absolute quantitation technique. *Fertil Steril*. 2013;100(2):505-510. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.008>
25. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari JT, Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
26. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32:593-604. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
27. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:217-230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
28. Zhihong N, Yun F, Pinggui Z, Sulian Z, Zhang A. Cytokine Profiling in the Eutopic Endometrium of Adenomyosis During the Implantation Window After Ovarian Stimulation. *Reprod Sci*. 2016;23(1):124-133. <https://doi.org/10.1177/1933719115597761>
29. Nie J., Liu X. Immunoreactivity of CD68, granulocyte-macrophage colony-stimulating factors receptor and vonwillebrand factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):20856-20865.
30. Tremellen K.P., Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol*. 2012;93:58-63. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.12.001>
31. An M, Li D, Yuan M, Li Q, Zhang L, Wang G. Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial-mesenchymal transition-like processes in adenomyosis. *Biol Reprod*. 2017;96(1):46-57. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.144071>
32. Mahajan N, Kaur S, Alonso MR. Window of implantation is significantly displaced in patients with adenomyosis with previous implantation failure as determined by endometrial receptivity assay *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(4):353-358. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_52_18
33. Yoldemir T. Adenomyosis and fertility outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(6):473-474. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1773426>
34. Bourdon M., Santulli P., Oliveira J., Marcellin L., Maignien C., Melka L., Bordonne C., Millischer A.E., Plu-Bureau G., Cormier J., Chapron C. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1271-1277. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.018>
35. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegatz I, Schlichter S, Menzel C, Doeber N, Gruenwald F, Vogl TJ, Gaetje R, Rody A, Siebzehruehl E, Kunz G, Leyendecker G, Kaufmann M. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis--a cause for infertility. *BJOG*. 2006;113(8):902-908. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00970.x>
36. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>
37. Mogilnaya GM, Kutsenko II, Simovonik AN. Transitional zone of the uterus and adenomyosis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(1):108-117. (In Russian). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-108-117>
38. Squillace ALA, Simonian DS, Allegro MC, Borges E Júnior, Bianchi PHM, Bibancos M. Adenomyosis and in vitro fertilization impacts - A literature review. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):303-309. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200104>
39. Sztachelska M, Ponikwicka-Tyszkó D, Martínez-Rodrigo L, Bernaczyk P, Palak E, Póchłópek W, Bielawski T, Wolczyński S. Functional Implications of Estrogen and Progesterone Receptors Expression in Adenomyosis, Potential Targets for Endocrinological Therapy. *J Clin Med*. 2022;11(15):4407. <https://doi.org/10.3390/jcm11154407>
40. Li M, Xu L, Zhao H, Du Y, Yan L. Effects of artificial cycles with and without gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in patients with adenomyosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):19326. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98918-5>
41. Rudyakova VS, Ermolova NV, Petrov YuA. Adenomyosis as a cause of infertility. *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2021;80(5):73-76. (In Russian).
42. Karakhalis LYu, Zhigalenko AR, Penzhoyan GA, Kolesnikova NV. Clinical and immunological changes in the treatment of adenomyosis in patients with infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;5:37-44. (In Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>
43. Kravtsova EI, Kutsenko II, Kolesnikova NV, Tomina OV, Zubko EA. Clinical and immunological aspects of early reproductive losses in patients with adenomyosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(2):81-91. (In Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>
44. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endometriometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):386-402. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt052>
45. Likhacheva VV, Azarova OV, Tretyakova TV, Renge LV, Shramko SV, Filimonov SN, Aizikov BI. Immunological profile of women with adenomyosis and healthy women iv IVF programs. *Mother and Child in Kuzbass*. 2021;86(3):75-81. (In Russian). <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-75-81>
46. Likhacheva VV, Renge LV, Bazhenova LG, Tretyakova YN, Arkhipova SV, RM. Zorina. Cytokines and regulatory transport proteins in the follicular fluid and blood serum of women with uterine infertility in in vitro fertilization programs. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(3):28-34. (In Russian).
47. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF,

- García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014;35(5):557-566. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.200>
48. Chiabrando GA, Vides MA, Sanchez M.C. Differential binding properties of human pregnancy zone protein- and alpha2-macroglobulin-proteinase complexes to low-density lipoprotein receptor-related protein. *J Arch Biochem Biophys.* 2002;398(1):73-78 <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2659>
49. Zorina VN, Likhacheva VV, Zorina RM, Bazhenova LG, Tretyakova TV, Arkhipova SV, Renge LV, Zorin NA. Imbalance in the system "cytokine network - regulatory transport proteins" in various types of infertility during in vitro fertilization programs. *Medical Immunology.* 2018;20(2):203-214. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-203-214>
50. Zhu X, Niu Z, Ye Y, Xia L, Chen Q, Feng Y. Endometrium cytokine profiles are altered following ovarian stimulation but almost not in subsequent hormone replacement cycles. *Cytokine.* 2019;114:6-10. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.002>

Сведения об авторах

Лихачева Виктория Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: идея статьи, постановка задачи статьи, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-5637-7590

Азарова Ольга Валентиновна, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «Эксперт» (654041, Россия, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 17а).

Вклад в статью: сбор материала, написание текста статьи, подготовка к печати.

ORCID: 0000-0002-2954-7494

Ренге Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: идея статьи, постановка задачи статьи, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-7237-9721

Мотырева Полина Юрьевна, старший биолог АО Медицинский центр Авиценна (630007, Россия, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, д. 17).

Вклад в статью: сбор материала.

ORCID: 0000-0002-4810-5616

Хонина Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14).

Вклад в статью: редактирование текста.

ORCID: 0000-0002-6757-3896

Айзикович Борис Исавич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра фундаментальной медицины ИМПЗ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2).

Вклад в статью: редактирование текста.

ORCID: 0000-0003-2724-6273

Статья поступила: 05.09.2023 г.

Поступила после доработки: 21.06.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Victoria V. Likhacheva, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine (5, Novokuznetsk, Stroiteley Prospekt, 654005, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5637-7590

Dr. Olga V. Azarova, MD, Reproductologist, LLC Expert (17a, Kutuzova Street, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2954-7494

Prof. Lyudmila V. Renge, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (5, Novokuznetsk, Stroiteley Prospekt, 654005, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7237-9721

Mrs. Polina Yu. Motyрева, Senior Biologist, SC "Avicenna" (17, Communicheskaya Street, Novosibirsk, 630007, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-4810-5616

Prof. Natalia A. Khonina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Institute of Fundamental and Clinical Immunology (14, Yadrintsevskaya Street, Novosibirsk, 630099, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6757-3896

Prof. Boris I. Ayzikovich, MD, DSc, Professor, Department of Basic Medicine, Novosibirsk State University (2, Pirogova Street, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2724-6273

Received: 05.09.2023

Received in revised form: 21.06.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.