

УДК 618.14-002-07:616-091

НОСЕНКО О.М., КОСЮГА О.М.

Одеський національний медичний університет

**РОЛЬ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МАТКИ У РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ**

Труднощі клініко-інструментальної діагностики аденоміозу є причиною недостатнього вивчення його впливу на перебіг і результати вагітності. **Мета дослідження** – визначити деякі можливі морфофункціональні маткові чинники репродуктивних порушень у хворих на аденоміоз. **Матеріали і методи дослідження.** Під наглядом перебувало 102 жінки з аденоміозом і безпліддям, 20 жінок, які народили, з аденоміозом без викиднів в анамнезі та 30 умовно гінекологічно здорових фертильних жінки. Оцінений протеомний профіль еутопічного ендометрія в день передбачуваного вікна імплантації (гомеобоксний ген 10 (HOXA10), лейкемію інгібіторний фактор (LIF), розчинний глікопротеїн 130 (sgp130), інтерлейкін-6 (IL-6)) і експресія натуральних кілерних клітин (NK-клітин). Обстежена і прооперована 31 пацієнтка репродуктивного віку, з яких 15 жінок – з приводу больової форми аденоміозу, 16 – цервікальної інтраепітеліальної неоплазії III стадії або раку шийки матки I стадії без явищ генітального ендометріозу. У передопераційному періоді проводилася сонографічна реєстрація скорочувальної активності субендометріальних шарів міометрія на 21-22-й день менструального циклу. У видалених матках досліджена експресія окситоцинових рецепторів. **Результати дослідження і їх обговорення.** У безплідних жінок з аденоміозом в день очікуваного вікна імплантації в еутопічному ендометрії виявлено зниження експресії HOXA10 в стромі у 1,52 ( $p < 0,01$ ) і у залозах в 1,46 разу ( $p < 0,01$ ), LIF у залозах – у 1,12 ( $p < 0,01$ ) і sgp130 – у 2,52 ( $p < 0,01$ ), а також підвищення секреції у залозах IL-6 у 1,99 ( $p < 0,01$ ) раза; підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія NK-клітинами CD56+ в 11,84 ( $p < 0,01$ ) і CD16+ – в 23,45 раза ( $p < 0,01$ ). У прооперованих жінок зареєстрована підвищена та дискоординувана перистальтична активність матки, підвищена експресія окситоцинових рецепторів і зниження співвідношення цервіко-фундальних і фунда-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації в 5,59 раза ( $p < 0,01$ ). **Висновки:** в основі репродуктивних порушень при аденоміозі лежать зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія і підвищена інфільтрація його NK-клітинами в день очікуваного вікна імплантації, підвищена експресія окситоцинових рецепторів в міометрії, підвищена та дискоординувана перистальтична активність матки.

**Ключові слова:** аденоміоз, матка, ендометрій, маткова з'єднувальна зона, морфофункціональні зміни, репродуктивні порушення.

Аденоміоз, один з основних різновидів генітального ендометріозу, займає вагоме місце в структурі гінекологічної захворюваності і представляє актуальну проблему сучасної гінекології та акушерства [1-3]. Генітальний ендометріоз вражає кожен десяту жінку репродуктивного віку, а поширеність аденоміозу серед хворих на ендометріоз коливається в межах від 20 % до 70 % [7, 18]. Однак, незважаючи на це, раніше існуючі дослідження внаслідок труднощів клініко-інструментальної діагностики аденоміозу приділяли недостатньо уваги його впливу на перебіг та результати вагітності.

Протягом останніх років в кількох дослідженнях повідомлялося про кореляцію між ендометріозом і основними акушерськими негативними наслідками, такими як викидень, передчасний розрив навколоплідних оболонок та передчасні пологи,

малий для гестаційного віку плід, гестаційна гіпертензія, прееклампсія, гестаційний діабет, акушерські кровотечі, передлежання плаценти [7, 16]. Потрібне вивчення безпосереднього впливу аденоміозу на характер перебігу вагітності з виключенням впливу ембріонального фактору.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – визначити деякі можливі морфофункціональні маткові чинники репродуктивних порушень у хворих на аденоміоз.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Під наглядом перебувало 102 жінки з аденоміозом і безпліддям групи А, 20 жінок, які народили, з аденоміозом без викиднів в анамнезі групи Б та 30 умовно гінекологічно здорових фертильних жінок групи К, які проходили лікування на клінічних

базах Одеського національного медичного університету за період з 2014 по 2019 роки.

У групах А, Б та К проводили біопсію еутопічного ендометрія на 21-22-й день менструального циклу, в період очікуваного вікна імплантації, за допомогою аспіраційної пайпель-кюретки.

При оцінці протеомного профілю еутопічного ендометрія вивчали експресію гомеобоксного гену 10 (НОХА10), лейкемію інгібіторного фактору (LIF), розчинного глікопротеїну 130 (sgp130), інтерлейкіну-6 (IL-6). Імуногістохімічне забарвлення НОХА10 в ендометрії виконували за допомогою моноклональних антитіл (МАТ) до НОХА10 (sc-17159, Santa Cruz Biotechnology, США). При кількісній оцінці НОХА10 використовували формулу  $H\text{-score} = \sum P_i (i + 1)$ , де інтенсивність НОХА10 ядерного фарбування мала значення 0, 1, 2 або 3 (жоден, слабкий, помірний, сильний), і  $P_i$  – відсоток забарвлених ядер для кожної інтенсивності. Рівень імуногістохімічного забарвлення LIF в ендометрії визначали з використанням мишачих МАТ проти LIF (J-14F:SC-80159, Santa Cruz Biotechnology Inc., США). Імунозабарвлення sgp130 проводили з первинними козячими поліклональними антитілами (ПАТ) анти-gp130 (BAF 228, що поставляється 50 мкг / мл, R&D Systems); IL-6 – з первинними кролячими антитілами (code No CXH1-066LS, що поставляються як кролячий IgG 20 мкг/мл; Cambridge Bioscience, Великобританія). При оцінці ендометріальної експресії LIF, sgp130 і IL-6 підраховували позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин по відношенню не менше, ніж у 1000 клітинних елементів стромі або залоз.

Дослідження вмісту в ендометрії природніх кілерних клітин (НК-клітин) проводили з використанням мишачих рідинних МАТ до антигенів CD16 (Product Code: NCL-L-CD16, клон 2H7, «Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Великобританія) та до CD56 (Product Code: Product Code: NCL-L-CD56-504, клон CD564, «Novocastra™ Liquid Mouse Monoclonal Antibody», Великобританія). Підраховували кількість клітин з пофарбованою в коричневий колір цитолеммою на тисячу стромальних клітин.

Обстежена і прооперована у обсязі гістеректомії 31 пацієнтка репродуктивного віку, з яких 15 жінок – з приводу больової форми аденоміозу, 16 – з приводу цервікальної інтраепітеліальної неоплазії III (CIN III) або раку шийки матки I стадії без

явищ генітального ендометріозу (група КІ). Зразки операційних матеріалів, що містили ендометрій і маткову з'єднувальну зону (МЗЗ), були вирізані з істмічних і фундальних областей передньої стінки матки після її розтину в сагітальній площині. Вивчали експресію окситоцинових рецепторів за допомогою кролячих ПАТ (розведення 1:100, bs-1314R, Bioss, Китай). Реєстрація передопераційної скоротливої активності субендометріальних шарів міометрія досліджуваних жінок проводилася при сонографії в сагітальній проекції матки з фіксованим відеозаписом всього сканування. Направленість перистальтичних хвиль (цервіко-фундальні, фундо-цервікальні) диференціювалася за методикою Е.А. Lyons (1991) на 21-22-у добу менструального циклу.

Вивчення гістологічних препаратів в світлі проводили на мікроскопі Olympus AX70 (Японія) з цифровою відеокамерою Olympus DP50, з'єднаною з персональним комп'ютером. Мікрофотографування і морфометрію виконували з використанням програми «ANALYSIS Pro 3.2» (SoftImaging, Німеччина).

Одержані результати обробляли за допомогою методів аналітичної та варіаційної статистики: визначали середнє значення (М), похибку стандартного відхилення (SEM); частоту подій; t-критерій – для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних вибірок;  $\chi^2$ -критерій – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення стохастичної залежності між показниками.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок групи А склав  $28,23 \pm 0,28$  роки, групи Б –  $29,15 \pm 0,64$ , групи К –  $27,50 \pm 0,46$  і статистично значимо між групами не відрізнявся. Розподіл пацієток у групах за масо-ростовими характеристиками також був гомогенним: індекс маси тіла у безплідних жінок з аденоміозом склав  $22,29 \pm 0,34$  кг/м<sup>2</sup>, у плідних осіб з аденоміозом –  $23,10 \pm 0,85$ , у жінок контрольної групи –  $23,20 \pm 0,38$  кг/м<sup>2</sup>. Тривалість безпліддя у групі А дорівнювала  $5,15 \pm 0,363$  років.

При оцінці протеомного профілю еутопічного ендометрія встановлено, що імунозабарвлення НОХА10 відмічалось як в стромі, так і в залозах, було переважним в стромальних клітинах. У жінок групи А з аденоміозом та репродуктивними

порушеннями експресія НОХА10 в стромі складала  $434,64 \pm 9,42$  %, в залозах  $-171,51 \pm 4,36$  %; у жінок з аденоміозом, у яких в анамнезі бажана вагітність закінчилася пологами і не було викиднів, –  $446,13 \pm 21,88$  і  $222,94 \pm 11,67$  %, у умовно гінекологічно здорових жінок без аденоміозу, у яких в анамнезі бажана вагітність закінчилася пологами, –  $660,27 \pm 11,54$  і  $250,61 \pm 6,92$  %. Отже, експресія НОХА10 в стромі еутопічного ендометрія у безплідних жінок з аденоміозом в 1,52 ( $p < 0,01$ ) і у фертильних жінок з аденоміозом в 1,48 рази ( $p < 0,01$ ) була менша за таку у жінок контролю, тоді як в залозах статистично значимо була менша в 1,46 рази ( $p < 0,01$ ) лише у групі А. Отримані дані співпадають з даними С.Р. Fischer et al. (2011) про те, що у жінок з аденоміозом експресія НОХА10 значимо нижча у середню секреторну фазу порівняно з фертильним контролем [14].

А. Winship et al. (2015) в опитах на мишах встановили, що LIF відіграє важливу роль у вторгненні трофобласту *in vivo* і може полегшити перехресний зв'язок між трофобластом і децидуальними імунними клітинами, щоб забезпечити адекватне ремоделювання спіральних артерій [15]. У проведеному дослідженні імунозабарвлення LIF спостерігалось в цитоплазмі залоз ендометрія з переважною локалізацією в апікальній частині, в поверхневому епітелії, незначно – в стромі. У дослідженні була оцінена тільки епітеліальна експресія LIF в ендометрії. Hscore LIF в еутопічному ендометрії осіб з безпліддям та аденоміозом складав  $250,60 \pm 3,69$  %, у фертильних жінок з аденоміозом –  $264,49 \pm 8,97$  %, в контролі –  $280,81 \pm 3,53$  %. Експресія LIF в еутопічному ендометрії серед пацієнток з аденоміозом була зниженою лише у безплідних жінок відносно показників контрольної групи відповідно в 1,12 ( $p < 0,01$ ). За даними літератури, LIF діє на клітини, зв'язуючись з гетерогенним рецептором LIF, який складається з двох трансмембранних білків LIF-R і gp130 [4]. LIF є проміжною ланкою у взаємодії між материнськими децидуальними лейкоцитами і трофобластом, який занурюється. Протягом вікна імплантації ембріон активно бере участь у встановленні контакту з ендометрієм, він експресує специфічний LIF-R. Процес ембріонально-ендометріальної взаємодії є спільним: ембріон продукує м-РНК LIF, в той час як ендометрій експресує gp130 та функціональна активність LIF-R також зростає. С.Ф. Yen et al. (2017) [11] показали значне зниження експресії LIF-R та зменшення активації

подальшої передачі сигналів, що сильно вказує на робочу модель того, як LIF може впливати на ендометрій пацієнток з аденоміозом. Ці молекулярні зміни підтримують знижену швидкість імплантації, зареєстровану у пацієнток з аденоміозом.

IL-6 має ангиогенний і мітогенний ефекти і виконує важливі функції в репродуктивній фізіології, включаючи ранні події, пов'язані з імплантацією. Експресія мРНК IL-6 значно виражена в стромальних клітинах ендометрія при аденоміозі [8]. У нашому дослідженні експресія IL-6 була найбільш інтенсивною в клітинах залозистого і поверхневого епітелію, тому у дослідженні оцінювали епітеліальне забарвлення IL-6. Імуногістохімічне забарвлення цитоплазми залозистого епітелію МАТ проти IL-6 було більше у безплідних жінок з аденоміозом ( $447,15 \pm 3,47$  %), ніж у фертильних осіб з аденоміозом ( $241,68 \pm 7,37$  %) у 1,85 рази ( $p < 0,01$ ) і у жінок контрольної групи ( $224,66 \pm 3,47$  %) – у 1,99 ( $p < 0,01$ ). Експресія IL-6 в еутопічному ендометрії статистично не відрізнялася між групами Б і К. IL-6 є одним з найважливіших медіаторів гострої фази запалення. Надлишкова продукція IL-6 викликає пошкодження тканин внаслідок аутоімунної реакції. IL-6 зв'язується на поверхні клітини з гетеродімерним рецепторним комплексом, так званним рецептором цитокінів I типу, який складається з двох трансмембранних білків: рецептора IL-6 і gp130 [15].

Експресія в еутопічному ендометрії gp130, рецептора LIF і IL-6, виявлялася переважно в цитоплазмі епітеліальних клітин залоз, а також зустрічалася в ендотелії судин. Hscore gp130 порівнював у групі А  $311,52 \pm 4,67$  %, у групі Б –  $397,42 \pm 13,48$  % і у групі К –  $786,27 \pm 9,88$  %. Тобто, експресія gp130 в еутопічному ендометрії безплідних пацієнток з аденоміозом була зниженою відносно аналогічного показника контрольної групи у 2,52 рази ( $p < 0,01$ ), а у фертильних пацієнток з аденоміозом – у 1,98 ( $p < 0,01$ ). Характерною рисою було більш виражене зменшення експресії gp130 у жінок з аденоміозом і безпліддям у 1,28 ( $p < 0,01$ ), ніж у плідних осіб з аденоміозом.

За останні 20 років доведено участь великої кількості різних імунологічних чинників в процесах запліднення, імплантації та плацентациї. Імунологічні взаємовідносини між матір'ю і плодом розглядають як двосторонній комунікаційний процес: з одного боку, презентація фетальних антигенів, а з іншого – розпізнавання і реагування на ці антигени

материнської імунної системи. Імплантація ембріона супроводжується посиленням продукції прозапальних цитокінів за рахунок залучення лейкоцитів і різкою зміною клітинного складу в децидуалізованому ендометрії, в якому основну популяцію складають NK-клітини, в результаті чого їм відводять головну роль в нормальному розвитку вагітності на ранніх термінах. Функції NK-клітин в людській децидуальній оболонці чітко не визначені, але зміна їх числа, субпопуляцій асоціюється з нездатністю до імплантації, з ранніми викиднями і порушеннями внутрішньоматкового зростання. Кілька досліджень показали збільшення числа NK-клітин у жінок з рецидивуючими втратами вагітності [5, 9, 19-20]. При оцінці імунореактивності еутопічного ендометрія у жінок з аденоміозом ми вивчали кількість і розподіл CD56+NK-клітин і CD16+NK-клітин. В обох групах пацієток з аденоміозом в день очікуваного вікна імплантації спостерігалася підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія порівняно з пацієтками контрольної групи CD56+NK-клітинами і CD16+NK-клітинами, але серед жінок групи А з аденоміозом і безпліддям (84,52±5,37 і 45,12±2,45 %) вміст імунопозитивних клітин був вищий, ніж в групі Б (25,22±4,32 і 13,65±1,29 %) відповідно в 3,35 (p<0,01) і в 3,31 (p<0,01), а порівняно з контролем (7,14±0,25 і 1,92±0,08 %) – в 11,84 (p<0,01) і в 23,45 рази (p<0,01). Вміст CD56+NK-клітин і CD16+NK-клітин в ендометрії жінок групи Б також перевищував аналогічний вміст у пацієток групи К, але значно менше, – в 3,53 (p<0,01) і в 7,09 (p<0,01) рази. Слід зробити акцент на те що, в еутопічному ендометрії жінок з аденоміозом реєстрували нерівномірний вміст NK-клітин в одному полі зору і різних ділянках препарату ендометрія. В окремих ділянках NK-клітин безпосередньо контактували з клітинами залозистого епітелію, місцями спостерігалася інтраепітеліальне розташування CD56+позитивних NK-клітин. Більш характерною була структурна колокалізація NK-клітин з судинами і стромальними елементами. Для безплідних жінок з аденоміозом було притаманне більш інтенсивне імунозабарвлення як CD16+-, так і CD56+імунопозитивних NK-клітин на P+6 день.

Проведене вивчення експресії окситоцинових рецепторів у видалених в секреторну фазу менструального циклу матках з аденоміозом у жінок репродуктивного віку виявило цитоплазматичне імунозабарвлення окситоцинових рецепторів у корицевий колір. При аденоміозі експресія оксито-

цинових рецепторів в МЗЗ дна матки в секреторній фазі була значимо вище в 1,28 рази порівняно з контрольними показниками (0,177±0,005 проти 0,138±0,004 ум.од., p<0,01).

Передопераційне дослідження перистальтичної активності матки засвідчило, що у середині лютеїнової фази у жінок з аденоміозом реєструвалися статистично значимі відмінності від жінок без аденоміозу. У контролі у середині лютеїнової фази спостерігалися більш активні цервіко-фундальні хвилі (1,51±0,05 хвиль/хв.) і менш інтенсивні фундо-цервікальні хвилі (0,12±0,01 хвиль/хв.) (p<0,01). Співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у групі КІ склало 12,58. При аденоміозі у середині лютеїнової фази інтенсивність цервіко-фундальних хвиль дорівнювала 2,43±0,03 хвиль/хв., а фундо-цервікальних хвиль – 1,08±0,02 хвиль/хв. (p<0,01). Співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль було у жінок з аденоміозом 2,25. Зниження співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації при аденоміозі в 5,59 раз, можливо, є одним з важливих чинників репродуктивних розладів: причому, як безпліддя, так і невиношування вагітності. Статистично значуще збільшення контрактильності матки у пацієток з аденоміозом у порівнянні з жінками, які не страждають на цю хворобу, можна пояснити підвищеною кількістю окситоцинових рецепторів при аденоміозі. Проведення кореляційного аналізу показало, що контрактильність матки у середині лютеїнової фази має пряму кореляційну залежність з експресією окситоцинових рецепторів в МЗЗ дна матки. Закон цієї відповідності найкраще апроксимується поліноміальною залежністю (1):

$$y=13,343x^2+4,998x+0,482, R^2=0,62. (1)$$

Отримані дані узгоджуються з даними літератури, за якими частота перистальтичної активності при аденоміозі подвоюється на ранній і середній стадії менструального циклу в порівнянні з жінками без аденоміозу [10]. При цьому, частота перистальтичної активності подібна частоті, що реєструється у здорових жінок з внутрішньовенною ін'єкцією окситоцину [13]. Крім того, звісно, що міюцити з МЗЗ та зовнішній міометрій мають відмінні ультраструктурні особливості у пацієток з та без аденоміозу. Якщо в нормі реєструються циклічні зміни ультраструктури міюцитів МЗЗ, то у пацієток з аденоміозом циклічні зміни міюцитів МЗЗ не спостерігаються, що сприяє репродуктивним

порушенням при цій патології [21].

#### Висновки

Важливими чинниками репродуктивних порушень у жінок з аденоміозом є: зміни протеомного профілю еутопічного ендометрія в день очікуваного вікна імплантації, як то зниження експресії HOXA10 в стромі у 1,52 ( $p < 0,01$ ) і у залозах в 1,46 рази ( $p < 0,01$ ), LIF у залозах – у 1,12 ( $p < 0,01$ ) і sgp130 – у 2,52 ( $p < 0,01$ ), а також підвищення секреції у залозах IL-6 у 1,99 ( $p < 0,01$ ) рази; підвищена інфільтрація еутопічного ендометрія NK-клітинами CD56+ в 11,84 ( $p < 0,01$ ) і CD16+ в 23,45 рази ( $p < 0,01$ ), що приводить до змін імунних механізмів імплантації та виношування вагітності; підвищена та дискоординувана перистальтична активність матки, внаслідок ремоделювання в міометрії епітеліо-мезенхімальних співвідношень, підвищеної експресії окситоцинових рецепторів і зниження співвідношення цервіко-фундальних і фундо-цервікальних хвиль у період очікуваного вікна імплантації в 5,59 рази. Контрактильність матки з аденоміозом в середню секреторну фазу менструального циклу має пряму кореляційну залежність від експресії окситоцинових рецепторів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П. Оптимізація діагностики і ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції / Ю.П. Вдовиченко, І.П. Гніп, В.Д. Воробій // Здоровье женщины. – 2015. – № 6. – С. 149–151.
2. Возрастные особенности маточной перистальтики у бесплодных женщин с аденомиозом, миомой матки и их сочетанием / И.З. Гладчук, Н.Н. Рожковская, Н.Д. Гарбузенко, Н.А. Стамова // Здоровье женщины. – 2016. – Т. 3, № 109. – С. 149–152.
3. Каминский В.В. Альтернатива гормональным и нестероидным противовоспалительным средствам в лечении вторичной дисменореи, обусловленной аденомиозом / В.В. Каминский, Е.В. Прокопович. Здоровье женщины. – 2018. – № 4. – С. 66-70.
4. Крылова Ю.С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю.С. Крылова, И.М. Кветной, Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 2. – С. 63-74.
5. Носенко Е.Н. Иммунная реактивность эндометрия у пациенток с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе / Е.Н. Носенко, А.И. Саенко, И.Г. Постолок // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 157-159.
6. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes / U. Leone Roberti Maggiore, S. Ferrero, G. Mangili [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2016. – Vol. 22. – P. 70-103.
7. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition / A. Hashimoto, T. Iriyama, S. Sayama [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2017. – P. 1-6.
8. Are cytokine levels in serum, endometrial tissue, and peritoneal fluid a promising predictor to diagnosis of endometriosis-adenomyosis? / K. Özçelik, M. Çapar, M. Gazi Uçar [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 569-572.

9. Backström E. Activation of natural killer cells: underlying molecular mechanisms revealed / E. Backström, K. Kristensson, H.G. Ljunggren // Scand. J. Immunol. – 2004. – Vol. 60, № 1-2. – P. 14-22.
10. Contractile reactivity of human myometrium in isolated non-pregnant uteri / O.N. Richter, C. Bartz, J. Dowaji [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 36–45.
11. Decreased Endometrial Expression of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Disrupts the STAT3 Signaling in Adenomyosis During the Implantation Window / C.F. Yen, S.K. Liao, S.J. Huang [et al.] // Reprod. Sci. – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. 1176-1186. doi: 10.1177/1933719116681515.
12. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? / K. Mekaru, H. Masamoto, H. Sugiyama [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 172. – P. 36-39.
13. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra / G. Leyendecker, G. Kunz, M. Noe [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4, № 5. – P. 752–62.
14. Fischer C.P. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis / C.P. Fischer, U. Kayisili, H.S. Taylor // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, № 3. – P. 1133-1336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.060.
15. Leukemia Inhibitory Factor (LIF) Inhibition during Mid-Gestation Impairs Trophoblast Invasion and Spiral Artery Remodelling during Pregnancy in Mice / A. Winship, J. Correia, J.G. Zhang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 10:e0129110. doi: 10.1371/journal.pone.0129110.
16. Obstetrical complications in women with endometriosis: a cohort study in Japan / T. Harada, F. Taniguchi, K. Onishi [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11: e0168476.
17. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF / L. Benaglia, G. Candotti, E. Papaleo [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – Vol. 31. – P. 2730-2736.
18. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis / N. Di Donato, G. Montanari, A. Benfenati [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 181. – P. 289-293.
19. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage / E. Tuckerman, S.M. Laird, A. Prakash, T.C. Li // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 2208-13.
20. The prognostic value of uNK cell count and histological dating in the mid-luteal phase of women with reproductive failure / B. Liu, N. Mariee, S. Laird [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 181. – P. 171-175. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.010.
21. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis / Y. Zhang, L. Zhou, T.C. Li [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 1469-77.

#### REFERENCES

1. Vdovichenko Yu.P., Gniyp IP, Voroby VD. Optimization of diagnosis and endoscopic treatment of adenomyosis and disorders of reproductive function. Health of a woman. 2015;6:149-151.
2. Gladchuk IZ, Rozhkovskaya NM, Garbuzenko ND, Stamova ON. Age-related characteristics of uterine peristalsis in infertile women with adenomyosis, uterine myoma, and their combination. Woman's health. 2016;3(109):149-152.
3. Kaminsky VV, Prokopovich EV. An alternative to hormonal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of secondary dysmenorrhea due to adenomyosis. Woman's health. 2018;4:66-70.
4. Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EC. Endometrial receptivity: molecular mechanisms of implant regulation. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2013; LXII( 2):63-74.

5. Nosenko OM, Saenko AI, Postolyuk IG. Immune reactivity of the endometrium in patients with unsuccessful attempts at assisted reproductive technology in history. *Taurian Medical Biological Journal*. 2012;15:2, ч. 2 (58):157-159.
6. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016; 22: 70-103.
7. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017:1-6.
8. Özçelik K, Çapar M, Gazi Uçar M, Çakır T, Özçelik F, Tuyan İlhan T. Are cytokine levels in serum, endometrial tissue, and peritoneal fluid a promising predictor to diagnosis of endometriosis-adenomyosis? *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(4):569-572.
9. Backström E1, Kristensson K, Ljunggren HG. Activation of natural killer cells: underlying molecular mechanisms revealed. *Scand J Immunol*. 2004;60(1-2):14-22.
10. Richter ON, Bartz C, Dowaji J, Kupka M, Reinsberg J, Ulrich U, et al. Contractile reactivity of human myometrium in isolated non-pregnant uteri. *Hum Reprod*. 2006;21(1):36-45.
11. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, Tabak S, Arcuri F, Lee CL, et al. Decreased Endometrial Expression of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Disrupts the STAT3 Signaling in Adenomyosis During the Implantation Window. *Reprod Sci*. 2017;24(8):1176-1186. doi: 10.1177/1933719116681515.
12. Mekaru K, Masamoto H, Sugiyama H, Asato K, Heshiki C, Kinjyo T et al. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 172: 36-39.
13. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herberth M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*. 1998; 4(5): 752-62.
14. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1133-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.060.
15. Winship A, Correia J, Zhang JG, Nicola NA, Dimitriadis E. Leukemia Inhibitory Factor (LIF) Inhibition during Mid-Gestation Impairs Trophoblast Invasion and Spiral Artery Remodelling during Pregnancy in Mice. *PLoS One*. 2015;10(10):e0129110. doi: 10.1371/journal.pone.0129110.
16. Harada T, Taniguchi F, Onishi K, Kurozawa Y, Hayashi K, Harada T, et al. Obstetrical complications in women with endometriosis: a cohort study in Japan. *PLoS One*. 2016;11:e0168476.
17. Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, Pagliardini L, Leonardi M, Reschini M, et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod*. 2016; 31: 2730-2736.
18. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;18:289-293.
19. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2208-13.
20. Liu B, Mariee N, Laird S, Smith J, Li J, Li TC. The prognostic value of uNK cell count and histological dating in the mid-luteal phase of women with reproductive failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:171-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.010.
21. Zhang Y, Zhou L, Li TC, Duan H, Yu P, Wang HY. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(4):1469-77.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МАТКИ В РАЗВИТИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С АДЕНОМИОЗОМ

НОСЕНКО Е.Н., КОСЮГА О.Н.

Трудности клинично-инструментальной диагностики аденомиоза является причиной недостаточного изучения его влияния на течение и результаты беременности. **Цель работы** – определить возможные морфофункциональные маточные факторы репродуктивных нарушений у больных аденомиозом. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 102 женщины с аденомиозом и бесплодием, 20 рожавших женщин с аденомиозом без выкидышей в анамнезе и 30 условно гинекологически здоровых фертильных женщины. Оценен протеомный профиль эндометрия в день предполагаемого окна имплантации (гомеобоксный ген 10 (HOXA10), лейкемию ингибирующий фактор (LIF), растворимый гликопротеин 130 (sgp130), интерлейкин-6 (IL-6)) и экспрессия натуральных киллерных клеток (НК-клеток). Обследована и прооперирована в объёме гистерэктомии 31 пациентка репродуктивного возраста, из которых 15 женщин с болевой формой аденомиоза, 16 – с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III стадии. В преоперационном периоде проводилась сонографическая регистрация сократительной активности субэндометриальных слоев миометрия на двадцать второй день менструального цикла. В удаленных матках исследована экспрессия окситоциновых рецепторов. **Результаты и обсуждение.** У бесплодных женщин с аденомиозом в день ожидаемого окна имплантации в эндометрии выявлено снижение экспрессии HOXA10 в строме в 1,52 ( $p < 0,01$ ) и в железах – в 1,46 раза ( $p < 0,01$ ), LIF в железах – в 1,12 ( $p < 0,01$ ) и sgp130 – в 2,52 ( $p < 0,01$ ), а также повышение секреции в железах IL-6 в 1,99 ( $p < 0,01$ ) раза; повышенная инфильтрация эндометрия НК-клетками CD56 + в 11,84 ( $p < 0,01$ ) и CD16+ – в 23,45 раза ( $p < 0,01$ ). У прооперированных женщин зарегистрирована повышенная и дискоординированная перистальтическая активность матки, повышенная экспрессия окситоциновых рецепторов и снижение соотношения цервико-фундальных и фундо-цервикальных волн в период ожидаемого окна имплантации в 5,59 раза ( $p < 0,01$ ). **Выводы:** в основе репродуктивных нарушений при аденомиозе лежат изменения протеомного профиля эндометрия и повышенная инфильтрация его НК-клетками в день ожидаемого окна имплантации, увеличенная экспрессия окситоциновых рецепторов в миометрии, повышенная и дискоординированная перистальтическая активность матки.

**Ключевые слова:** аденомиоз, матка, эндометрий, маточная соединительная зона, морфофункциональные изменения, репродуктивные нарушения.

## SUMMARY

### THE ROLE OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF THE UTERUS IN THE DEVELOPMENT OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN WITH ADENOMYOSIS

NOSENKO O.M, KOSYUGA O.M.

Difficulties in the clinical and instrumental diagnosis of adenomyosis is the reason for the insufficient study of its effect on the course and outcome of pregnancy. **Purpose of the work** - to determine possible morphofunctional uterine factors of reproductive disorders in patients with adenomyosis. **Materials and methods.** The study included 102 women with adenomyosis and infertility, 20 women who had given birth with adenomyosis without a miscarriage in anamnesis and 30 conditionally gynecologically healthy fertile women. It was studied the proteomic profile of the eutopic endometrium on the day of the proposed implantation window (homeobox gene 10 (HOXA10), leukemia inhibitory factor (LIF), soluble glycoprotein 130 (sgp130), interleukin-6 (IL-6), and expression of natural killer cells (NK cells) ). 31 patients of reproductive age were examined and operated in volume of hysterectomy, of which 15 women were with painful adenomyosis, 16 – with cervical intraepithelial neoplasia stage III. In the preoperative peri-

od, sonographic recording of the contractile activity of the subendometrial myometrial layers was performed on the 21-22nd day of the menstrual cycle. Expression of oxytocin receptors has been investigated in the remote uterus. **Results and discussion.** In infertile women with adenomyosis on the day of the expected implantation window in the eutopic endometrium there was a decrease in HOXA10 expression in the stroma by 1.52 ( $p < 0.01$ ) and in the glands - by 1.46 times ( $p < 0.01$ ), LIF in the glands – by 1.12 ( $p < 0.01$ ) and sgp130 – by 2.52 ( $p < 0.01$ ), as well as increased secretion in the glands of IL-6 by 1.99 ( $p < 0.01$ ) times; increased infiltration of eutopic endometrium with NK-cells CD56+ 11.84 times ( $p < 0.01$ ) and CD16+ – 23.45 times ( $p < 0.01$ ). In the operated women, an increased and disordinated peristaltic activity of the uterus, increased expression of oxytocin receptors and a decrease in the ratio of cervico-fundal and fundo-cervical waves during the period of the expected implantation window by 5.59 times ( $p < 0.01$ ) were registered. **Conclusions:** the basis of reproductive disorders in adenomyosis are changes in the proteomic profile of the eutopic endometrium and increased infiltration of it with NK cells on the day of the expected implantation window, increased expression of oxytocin receptors in the myometrium, and increased and dyscoordinated peristaltic uterus activity.

**Key words:** adenomyosis, uterus, endometrium, uterus junctional zone, morphofunctional changes, reproductive disorders.