

# Проблема безплідності та якості ооцитів при ендометріозі

Н. М. Рожковська, А. В. Волянчук

Одеський національний медичний університет

Ендометріоз є поширеним хронічним естроген-залежним запальним захворюванням, що порушує репродуктивну функцію жінки. Субфертильність при ендометріозі пов'язують із генетичними, анатомічними чинниками, активацією прозапальних цитокінів, матковою дисперистальтикою, порушенням імплантаційної здатності ендометрія, зниженим оваріальним резервом, особливо після хірургічних втручань при ендометріомах яєчників, а також, можливо, погіршенням якості ооцитів та ембріонів.

Аналіз сучасних відкритих баз даних PubMed, MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library продемонстрував, що наразі недостатньо доказових даних, що могли б довести або спростувати негативний вплив ендометріозу на якість ооцитів. Кількість антральних фолікулів, кількість і якість отриманих ооцитів та ембріонів, частота запліднення у пацієток з ендометріозом в одній групі досліджень не мала суттєвих відмінностей, в іншій – спостерігалось значне зменшення оваріального резерву, виходу ооцитів і кількості зрілих ооцитів. Наведено докази, що ооцити, отримані від жінок з ендометріозом, частіше мають змінену морфологію. Для них характерне невдале дозрівання *in vitro* та нижчий вміст мітохондрій, морфологічні аномалії цитоплазми, зони пеллюцида та першого полярного тільца в цитоплазмі порівняно з жінками з іншими причинами безпліддя. Отримання меншої кількості ооцитів метафази II, меншої загальної кількості ембріонів і ембріонів високої якості, нижчий кумулятивний рівень клінічної вагітності можуть бути пов'язані з нижчим виходом ооцитів, хоча чіткий клінічний вплив на настання вагітності досі не підтверджений. Відсутність консенсусу частково зумовлена використанням різних морфологічних параметрів, непрямих методів оцінювання, як-от стану гранульозних клітин, кількості фолікулярної рідини тощо, для оцінювання якості ооцитів, що ускладнюють визначення та порівняння результатів різних досліджень.

**Висновки.** Проблема безплідності при ендометріозі є комплексною та багатокомпонентною і потребує подальших досліджень щодо визначення впливу фенотипу й стадії ендометріозу, обсягу хірургічного втручання, оваріального резерву, стандартизації оцінювання якісних характеристик ооцитів та ембріонів на репродуктивні результати.

**Ключові слова:** ендометріоз, безплідність, хірургічне лікування, оваріальний резерв, якість і морфологія ооцитів, екстракорпоральне запліднення.

## The problem of infertility and oocyte quality in endometriosis

N. M. Rozhkovska, A. V. Volyanyuk

Endometriosis is a common chronic estrogen-dependent inflammatory disease that impairs a woman's reproductive function. Subfertility in endometriosis is associated with genetic and anatomical factors, activation of pro-inflammatory cytokines, uterine dysperistalsis, impaired endometrial implantation capacity, reduced ovarian reserve, especially after surgical interventions for ovarian endometriomas, and possibly impaired oocyte and embryo quality.

An analysis of current open databases PubMed, MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library showed that there is currently insufficient evidence to prove or disprove the negative impact of endometriosis on oocyte quality. The number of antral follicles, the number and quality of oocytes and embryos obtained, and the fertilisation rate in patients with endometriosis did not differ significantly in one group of studies, while in another group there was a significantly reduced ovarian reserve, oocyte yield and number of mature oocytes. Evidence suggests that oocytes obtained from women with endometriosis more often have altered morphology, they are characterized by failed *in vitro* maturation and lower mitochondrial content, morphological abnormalities in the cytoplasm, zona pellucida, and the first polar body in the cytoplasm compared to women with other causes of infertility. The lower number of metaphase II oocytes, the lower total number of embryos and high-quality embryos, and the lower cumulative clinical pregnancy rate may be associated with lower oocyte yield, although a clear clinical impact on pregnancy has not yet been confirmed. The lack of consensus is partly due to the use of different morphological parameters, indirect assessment methods, such as granulosa cell status, follicular fluid volume, etc., to assess oocyte quality, which makes it difficult to determine and compare the results of different studies.

**Conclusions.** The problem of infertility in endometriosis is a complex and multifaceted one and requires further research to determine the influence of phenotype and stage of endometriosis, extent of surgical intervention, ovarian reserve, standardisation of the assessment of the qualitative characteristics of oocytes and embryos on reproductive outcomes.

**Keywords:** endometriosis, infertility, surgical treatment, ovarian reserve, oocyte quality and morphology, *in vitro* fertilisation.

Ендометріоз – це доброякісне гормонозалежне захворювання, яке характеризується розростанням ендометріоїдної тканини за межами матки, що спричиняє хронічну запальну реакцію і має схильність до рецидивів навіть після «радикального» лікування [1, 2]. Відомо, що ендометріоз уражує близько 10% пред-

ставниць репродуктивного віку [3, 4] і до 40–50% жінок із безпліддям [5, 6], з яких у 17–44% діагностують ендометріому [3, 7].

Класифікації ендометріозу ґрунтуються на його локалізації та морфологічних характеристиках (фенотипах): перитонеальний (поверхневий) ендометріоз,

яєчниковий – ендометріодна кіста / ендометріома яєчника та глибокий ендометріоз [8]. Поверхневий перитонеальний ендометріоз рідко викликає виражені клінічні симптоми, виявляється на поверхні органів тазової порожнини та парієтальній очеревині. Ендометріодні ретенційні кісти яєчників, або так звані шоколадні кісти, з'являються внаслідок інвагінації поверхневого оваріального епітелію. Глибокий ендометріоз – це рідкісна форма ендометріозу, за якої ендометріодні ураження, морфологічно подібні до ендометрія, поширюються під очеревину та на її поверхню, найчастіше у вигляді фіброзних вузлів. Вони здатні проникати в суміжні структури й порушувати нормальну анатомію, тому часто потребують хірургічного лікування [9].

З близько 20 класифікацій ендометріозу, запропонованих та опублікованих до сьогодні, використовують чотири: переглянута класифікація Американського товариства репродуктивної медицини (revised American Society for Reproductive Medicine – rASRM), ENZIAN, класифікація за індексом фертильності при ендометріозі (Endometriosis Fertility Index – EFI) і нещодавно запропонована класифікація Американської асоціації гінекологічних лапароскопістів (American Association of Gynecologic Laparoscopists – AAGL), яка дає кращу оцінку рівня складності хірургічного втручання порівняно із системою rASRM [10–13].

Найбільш уживаними в роботі хірургів-лапароскопістів є rASRM, EFI, а також до- та інтраопераційна класифікація ендометріозу та супутнього спайкового процесу за Enzian [13]. За класифікацією rASRM розрізняють чотири стадії ендометріозу на основі тяжкості, розміру, глибини, локалізації та кількості уражень: I стадія – 1–5 балів, II – 6–15 балів, III – 16–40 балів та IV стадія – понад 40 балів.

Ендометріоз є складним, багатофакторним захворюванням із невизначеною етіологією, який нерідко називають «хворобою теорій». Загально визнаною теорією щодо джерела ектопічної ендометріозної тканини є теорія Семпсона про ретроградну менструацію. Вона полягає в тому, що менструальна кров, яка містить клітини ендометрія, потрапляє через відкриті маткові труби в черевну порожнину, де ці клітини імплантуються [14]. Після імплантації розвиток ураження відбувається внаслідок неоангіогенезу, макрофагальної активації [15]. Але ця теорія не пояснює розвиток глибокого та екстрагенітального ендометріозу, що може виникати у зв'язку з лімфатичним «метастазуванням» [16].

Хронічний запальний процес за участю макрофагів, нейтрофілів, НК-клітин, дендритних клітин і Т-клітин зумовлює розвиток віддалених вогнищ ендометріозу [17], а інвагінація целомічного епітелію в кору яєчника є моделлю розвитку ендометріоми [18, 19].

Нормальна взаємодія прогестеронових та естрогенових сигналів в ендометрії є критично важливою для регуляції менструального циклу, імплантації та вагітності. Естрогени забезпечують проліферативну фазу, а прогестерон викликає секрецію та децидуалізацію ендометрія. Порушення цих процесів у поєднанні зі станом відносної гіперестрогенії спричинює розвиток ендометріозних уражень [20].

Важливу роль у формуванні ендометріозу відіграють і епігенетичні порушення, у тому числі внаслідок дії несприятливих факторів навколишнього середовища, метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти, ацетилювання, транскрипції рибонуклеїнової кислоти, ремоделювання хроматину [21]. Вивчення ролі стовбурових клітин у розвитку ендометріозу може пояснити патогенез усіх трьох фенотипів ендометріозу та його позаматкову локалізацію поза черевною порожниною [22].

З метою оцінювання факторів безплідності та якості ооцитів при ендометріозі проведено аналіз відкритих баз даних PubMed, MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, Cochrane Library.

### Вплив ендометріозу на фертильність жінки

Ендометріоз є складним системним захворюванням, яке може негативно впливати на репродуктивне здоров'я та якість життя жінок [23]. Причинно-наслідковий зв'язок між ендометріозом і безпліддям був встановлений шляхом застосування принципів, що ґрунтуються на доказах [24]. Велике когортне дослідження жінок віком до 35 років продемонструвало, що пацієнтки з ендометріозом вдвічі частіше страждають від безпліддя, ніж досліджувані без ендометріозу [25]. Вважається, що ендометріоз створює запальне середовище в ділянці малого таза, яке є токсичним для яйцеклітин, сперматозоїдів й ембріонів, що заважає природному заплідненню [26]. Окрім цього, ускладнювати процес природного запліднення можуть асоційовані з ендометріозом спайковий процес органів малого таза, порушення прохідності маткових труб, овуляторна дисфункція, зниження оваріального резерву та порушення сприйнятливості ендометрія, супутній аденоміоз [27].

Яєчник є найпоширенішою локалізацією ендометріозу. Оваріальний резерв (запас примордіальних фолікулів яєчника) є одним з основних прогностичних факторів фертильності та значною мірою залежить від віку жінки [26, 27]. Наразі не існує специфічного клінічного інструменту, який точно прогнозує резерв яєчників, хоча найчастіше використовуваними показниками їхньої функції є підрахунок кількості антральних фолікулів під час ультразвукового дослідження та рівень антимюллерового гормону (АМГ) у сироватці крові [25–27]. Менструальний цикл, приймання оральних контрацептивів не впливають на концентрацію АМГ.

Патофізіологічний механізм зниження резерву яєчників при ендометріозі залишається неясним, хоча існує все більше молекулярних, гістологічних і морфологічних доказів того, що ендометріоми яєчників чинять шкідливий вплив на оваріальну функцію. Деякі дослідження показали, що ендометріоми негативно впливають на якість і кількість ооцитів, руйнуючи нормальну анатомію, погіршуючи кровопостачання та іннервацію, а місцеве запалення та токсичний вміст ендометріоми яєчника призводить до втрати ооцитів і поганої якості ембріона [27, 28]. Ендометріома не має справжньої капсули, через що відбувається обмін вмістом кісти з прилеглою здоровою тканиною яєчника, що зумовлює окиснювальний стрес у життєздатних клітинах і потенційно пошкодження здорової тканини, апоптоз

ооцитів і некроз у ранніх фолікулах яєчників [29]. Хронічний фіброз призводить до прогресивного зниження резерву фолікулів яєчників і якості ооцитів, порушення васкуляризації, а на пізніх стадіях – до зниження дозрівання фолікулів та атрезії ранніх фолікулів [30].

### Хірургічні методи лікування при ендометріоз-асоційованому безплідді

Хірургічне лікування ендометріозу пов'язане з можливістю ураження яєчників. Це викликало серйозне занепокоєння щодо хірургічного втручання як методу лікування, у результаті чого були зроблені різні спроби мінімізувати пов'язане з цим пошкодження тканини яєчників. Техніка видалення ендометрію може спричинити хірургічне ушкодження нормальної тканини яєчника, а видалення надмірної тканини яєчника разом зі стінками кісти яєчника може призвести до втрати фолікулів. Електрична коагуляція паренхіми яєчника, що залишилася після видалення стінки кісти, може спричинити термічне пошкодження, що призведе до зниження рівня АМГ відразу після операції. Подальше пошкодження тканини яєчника може вплинути на судинні структури, порушуючи кровообіг [31, 32]. Факторами, які впливають на зниження функції яєчників через 1 тиждень після операції, є: запалення, набряк, пошкодження судин та ішемія [33]. Довготривале прогресивне зниження, яке спостерігається після цього, можна пояснити порушенням васкуляризації [33–35].

Переважає думка, що хірургічне втручання з приводу ендометрію значно зменшує оваріальний резерв, що проявляється зниженням рівня АМГ у сироватці крові, який залишався низьким протягом 3–6 міс. [36, 58]. Дані досліджень підтверджують зниження післяопераційних показників АМГ [36, 57–59], особливо при двобічних ендометріомах. Більш щадний вплив на оваріальний резерв було продемонстровано при використанні шовної техніки на відміну від вапоризації та цистектомії. Великі ендометріюми (діаметром понад 7 см) супроводжуються гіршими показниками АМГ, а решта доброякісних утворень яєчників не відзначаються таким зменшенням оваріального резерву, хоча дані різних авторів нерідко суперечливі [37, 38].

Наводяться дані, що при лікуванні мінімального та легкого ендометріозу (ASRM I та II) використання лапароскопічної хірургії (висічення або абляції ендометріозних уражень) може покращити частоту спонтанної вагітності та живонародження порівняно з вичікувальним лікуванням [39]. У випадках помірного та тяжкого (ASRM III або IV) ендометріозу хірургічне втручання може бути ефективним для лікування тазових спайок, які можуть перешкоджати репродуктивним результатам [40]. Однак бракує рандомізованих контрольованих досліджень наслідків післяопераційної вагітності у цих пацієнток, тому надійного консенсусу ще не досягнуто. У безплідних жінок з ендометріозом кумулятивна ймовірність вагітності через 3 роки після операції становила 47% (ті особи, які пройшли цикли екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), були виключені з цього аналізу), і не було істотної різниці в частоті настання вагітності згідно зі стадіями ASRM [41]. Ураховуючи ці результати, у жінок із безпліддям із по-

мірним або важким ендометріозом клініцисти можуть розглядати хірургічне втручання як альтернативу очікувальному лікуванню. У таких випадках клініцисти повинні враховувати можливість зниження функції яєчників після хірургічного лікування, і пацієнтки мають бути поінформовані про цю можливість.

Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу, найбільш успішним для настання вагітності було хірургічне лікування, у той час як аспірація, склеротерапія та допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) мали меншу ефективність [42].

Наводяться дані, що клінічна вагітність і частота народжуваності на один цикл ЕКЗ були значно нижчими у пацієнток зі зниженим оваріальним резервом після операції з приводу ендометрію, ніж у пацієнток з ідіопатичним передчасним виснаженням яєчників [43]. У ретроспективному дослідженні результатів ЕКЗ між групою пацієнток із передчасним виснаженням яєчників без операції на яєчниках і групою зі зниженим оваріальним резервом унаслідок хірургічного лікування ендометріюми частота клінічної вагітності й показники народжуваності суттєво не відрізнялися між собою [38]. Але інші автори повідомляють, що клінічна частота вагітності за цикл (8,5 проти 20,2%) і частота народжуваності за цикл (4,2 проти 13,4%) були нижчими в групі пацієнток зі зниженим оваріальним резервом у зв'язку з хірургічним лікуванням ендометріюми, ніж у групі без операції на яєчниках [38]. У ретроспективному дослідженні С. Maignien та співавт. за участю 359 пацієнток із діагностованим ендометріозом, які пройшли цикли ЕКЗ, було проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз для визначення прогностичних факторів, які впливають на частоту вагітності [39]. Результати свідчать, що наявність в анамнезі хірургічного втручання з приводу ендометріюми (відношення шансів (ВШ) 0,39; 95% довірчий інтервал (ДІ) [0,18–0,84]), рівень АМГ < 2 нг/мл (ВШ 0,51; 95% ДІ [0,28–0,91]) і кількість антральних фолікулів < 10 (ВШ 0,27; 95% ДІ [0,14–0,53]) чинили негативний вплив на результати ДРТ. Згідно з ретроспективним дослідженням Н. Park та співавт., порівняння пацієнток, які пройшли цикли ЕКЗ без операції другої лінії з приводу рецидиву ендометріюми, з жінками, які пройшли цикли ЕКЗ після операції, показало значно більший шкідливий вплив операції другої лінії на реакцію яєчників, імплантацію та клінічну вагітність під час циклів ЕКЗ [40]. Через ризик передчасного виснаження яєчників після операції з приводу ендометріюми у вищезазначених випадках передопераційна кріоконсервація ооцитів і ембріонів може бути варіантом збереження фертильності перед оперативним лікуванням.

Що стосується результатів ЕКЗ, користь від хірургічного втручання при ендометріюмі наразі не визначена. W. Xing та співавт. повідомили в ретроспективному дослідженні, що кількість ооцитів на стадії метафази II мейозу (МІІ), отриманих під час циклів ЕКЗ, була значно нижчою у жінок, які раніше перенесли лапароскопічну цистектомію ендометріюми, ніж у досліджуваних із тазовим ендометріозом [41]. У трьох нещодавно опублікованих метааналізах, в

яких порівнювали пацієнок з операцією з приводу ендометріому в анамнезі та жінок без операції, кількість загальних ооцитів і ооцитів МПІ, отриманих під час циклів ЕКЗ, була значно нижчою в групі пацієнок після перенесеного хірургічного лікування ендометріозу, ніж у групі, в якій оперативне лікування не проводилося. Хірургічне втручання з приводу ендометріому не покращило репродуктивні результати в циклах ЕКЗ [38–43]. У випадках безпліддя, пов'язаного з прогресивною стадією ендометріозу, включно з ендометріомою, ЕКЗ можна рекомендувати негайно для досягнення вагітності, оскільки хірургічне лікування має мало переваг [44]. Проте хірургічне втручання з приводу важкого ендометріозу, включно з ендометріомою, може бути розглянуто перед ЕКЗ у деяких випадках: інтенсивно вираженому больовому синдромі, що пов'язаний з ендометріозом, а також неможливості виключити злоякісне новоутворення [45, 46]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини та ембріології 2014 р., пацієнткам із розміром ендометріому  $\geq 3$  см рекомендується лапароскопічна цистектомія яєчника перед ЕКЗ, щоб зменшити ризик інфікування під час вилучення ооцитів і полегшити доступ до фолікулів або покращити відповідь яєчників на контрольовану стимуляцію [47]. Також хірургічне втручання може розглядатися, якщо якість ооцитів і ембріонів виявилася незадовільною в циклах ЕКЗ перед операцією або у випадках повторної невдачі імплантації, а відновлення нормальної анатомії матки шляхом операції може допомогти покращити результати ЕКЗ [45].

#### Вплив ендометріозу на якість ооцитів та ембріонів

Можливий вплив ендометріому яєчника на якість ооцитів, яка визначається їх морфологічними характеристиками, а також і на якість ембріонів, є предметом дискусій [46, 47]. Відсутні доказові дані щодо впливу ендометріозу на якість ооцитів, хоча повідомляється про зменшення кількості зрілих ооцитів, порушення їх морфологічних характеристик [6, 46, 48–50]. Виявлено високу частоту неповного дозрівання, порушення вмісту мітохондрій [48, 51], збільшення внутрішньоклітинних аномалій [52]. Інші автори не знайшли доказів суттєвого зниження якості ооцитів у жінок з ендометріозом, хоча кількість ооцитів, якісних ембріонів і клінічної вагітності була меншою [53]. Результати кількох метааналізів, в яких оцінюють ЕКЗ, є суперечливими через високу гетерогенність

досліджень [54, 55]. Одне нещодавнє велике когортне дослідження, яке включало 3818 ембріонів на стадії розщеплення, виявило схожий рівень запліднення та якість ембріонів, попри зниження рівня життєздатної вагітності. І навпаки, у ретроспективному аналізі із застосуванням технології сповільненої зйомки спостерігали змінену відносну кінетику в ембріонах пацієнок з ендометріозом [56].

З етичних міркувань якість ооцитів зазвичай вивчали опосередковано за допомогою неінвазивних процедур, як-от оцінювання кумулюсних клітин, що оточують ооцити, та/або аналізу фолікулярної рідини. Однак немає впевненості, що ці підходи справді відображають якість і функціональну здатність ооцита [51]. Морфологію ооцитів оцінюють шляхом аналізу кумулюсних клітин, дозрівання ядер, а також зовнішнього вигляду цитоплазми та позацитоплазматичних структур. Ооцит з «ідеальною» морфологією має відповідати критеріям ядерного дозрівання та мати нормальний розмір, цитоплазму, товщину оболонки й перивітеліновий простір. Однак більшість досліджень, що оцінюють якість ооцитів при ендометріозі, головним чином зосереджені на рівні незрілості ооцитів, отриманих під час пункції фолікулів (тобто ооцитів, які не можна використовувати надалі), а не на морфологічному аспекті зрілих ооцитів, придатних для ЕКЗ [51].

Суперечливість даних досліджень, імовірно, зумовлена впливом хірургічних втручань [57, 58], консервативного ведення пацієнок з ендометріозом [59], різномірністю морфологічних параметрів, що вивчаються (вміст фолікулярної рідини, кількість гранульозних клітин, якість ембріона) [60, 61], невеликою кількістю досліджень [61, 62]. Отже, значний інтерес становить вивчення впливу ендометріозу й наслідків його хірургічного лікування на якість ооцитів, імплантації та частоти вагітності.

#### ВИСНОВКИ

Проблема безплідності при ендометріозі є комплексною та багатокомпонентною і потребує подальших досліджень щодо визначення впливу фенотипу та стадії ендометріозу, обсягу хірургічного втручання, оваріального резерву, стандартизації методів оцінювання якісних характеристик ооцитів й ембріонів на репродуктивні результати.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Відомості про авторів

**Рожковська Наталя Миколаївна** – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 764-63-50. *E-mail:* nrozhkovska@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7860-3272

**Волянюк Аліна Володимирівна** – Одеський національний медичний університет; тел.: (097) 570-76-81. *E-mail:* alinka98@ukr.net

ORCID: 0009-0008-8286-3198

#### Information about the authors

**Rozhkovska Natalia M.** – Odesa National Medical University; tel.: (067) 764-63-50. *E-mail:* nrozhkovska@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7860-3272

**Volyanyuk Alina V.** – Odesa National Medical University; tel.: (097) 570-76-81. *E-mail:* alinka98@ukr.net

ORCID: 0009-0008-8286-3198

## ПОСИЛАННЯ

1. Pakharenko L, Basiuha I, Zhurakivskyi V, Lasytchuk O, Kurtash N. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman*. 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
2. Tolstanova G, Lubkovska O, Gladenko S. Peculiarities of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age. *Reprod Health Woman*. 2023;(2):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279.
3. Dyndar O, Dymarska O, Oleshko V. Characteristics of the reproductive potential of women with ovarian endometrioma. *Reprod Health Woman*. 2024;(4):46-52. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308995.
4. Slobodyanik O, Demyanenko A, Kostenko O, Poladych I, Guzhevska I. Endometriosis. Is spontaneous pregnancy possible with ovarian endometriosis? *Reprod Health Woman*. 2022;(6):31-5. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267682.
5. Homer HA. Effects of endometriosis on in vitro fertilisation – Myth or reality? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2023;63(1):3-5. doi: 10.1111/ajo.13643.
6. Alshehri SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):3-16. doi: 10.1007/s00404-020-05796-9.
7. Hoyle AT, Puckett Y. Endometrioma [Internet]. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559230/>.
8. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, et al. An international terminology for endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(11):1849-59. doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.032.
9. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:71-95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.
10. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, et al. AAGL 2021 Endometriosis classification: An anatomy-based surgical complexity score. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(11):1941-50.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2021.09.709.
11. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Vermeulen L, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(4):hoab025. doi: 10.1093/hropen/hoab025.
12. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
13. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(7):1165-75. doi: 10.1111/aogs.14099.
14. Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(1):7-11. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.10.007.
15. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(2):191-8. doi: 10.1111/jog.13559.
16. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*. 2015;92(3):64. doi: 10.1095/biolreprod.114.124313.
17. Kapoor R, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Pathogenesis of endometriosis: New insights into prospective therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11700. doi: 10.3390/ijms222111700.
18. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Horné F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction*. 2019;158(2):41-7. doi: 10.1530/REP-19-0106.
19. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:879015. doi: 10.3389/fmed.2022.879015.
20. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822.
21. Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol Med Rep*. 2016;13(4):2939-48. doi: 10.3892/mmr.2016.4925.
22. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:163-74. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.109.
23. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839-52. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
24. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:25-33. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002.
25. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*. 2016;31:1475-82. doi: 10.1093/humrep/dew085.
26. Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Effects of endometriosis on assisted reproductive technology: gone with the wind. *Fertil Steril*. 2021;115(2):321-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1431.
27. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril*. 2023;119(5):727-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.018.
28. Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Viganò P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;155:35-46. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.023.
29. Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):735-51. doi: 10.1007/s10815-018-1143-3.
30. Li A, Ni Z, Zhang J, Cai Z, Kuang Y, Yu C. Transferrin insufficiency and iron overload in follicular fluid contribute to oocyte dysmaturity in infertile women with advanced endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:391. doi: 10.3389/fendo.2020.00391.
31. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):589.e1-e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029.
32. Ata B, Uncu G. Impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):235-41. doi: 10.1097/GCO.0000000000000165.
33. 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 Assist Reprod*. 2022;26(1):88-104. doi: 10.5935/1518-0557.20210060.
34. Zaporozhan VM, Gladchuk IZ, Rozhkovska NM, Gaidarzi KD. Deep endometriosis: A review of current recommendations and own data. *Coll Sci Works Assoc Obst Gynecol Ukr*. 2022;(50)2:26-36. doi: 10.35278/2664-0767.2(50).2023.274979.
35. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub3.
36. Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol*. 2019;18(4):312-22. doi: 10.1002/rmb2.12286.
37. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: Comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*. 2015;30(4):840-7. doi: 10.1093/humrep/dev029.
38. Hong SB, Lee NR, Kim SK, Kim H, Jee BC, Suh CS et al. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: Comparison with diminished ovarian reserve without ovarian surgery. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):63-8. doi: 10.5468/ogs.2017.60.1.63.
39. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M, et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):280.e1-e9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1042.
40. Park H, Kim CH, Kim EY, Moon JW, Kim SH, Chae HD, et al. Effect of second-line surgery on in vitro fertilization outcome in infertile women with ovarian endometrioma recurrence after primary conservative surgery for moderate to severe endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(6):481-6. doi: 10.5468/ogs.2015.58.6.481.
41. Xing W, Lin H, Wu Z, Li Y, Zhang Q. Effect of pelvic endometriosis, endometriomas and recurrent endometriomas on IVF-ET/ICSI outcomes. *Mater Sociomed*. 2016;28(2):91-4. doi: 10.5455/msm.2016.28.91-94.
42. Yang C, Geng Y, Li Y, Chen C, Gao Y. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(1):9-19. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.005.
43. Tao X, Chen L, Ge S, Cai L. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177426. doi: 10.1371/journal.pone.0177426.
44. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-67. doi: 10.1111/aogs.13082.

45. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril.* 2017;107(3):549-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.001.
46. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):809-25. doi: 10.1093/humupd/dmv035.
47. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F, Souza MD, Carreras R, Checa MÁ, et al. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):8. doi: 10.1186/s12958-016-0217-2.
48. Xu B, Guo N, Zhang XM, Shi W, Tong XH, Iqbal F, et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep.* 2015;5:10779. doi: 10.1038/srep10779.
49. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632. doi: 10.1093/humupd/dmz012.
50. Koval GD. Endometriosis associated with infertility: interaction of immunoendocrine disorders (literature review). *Int J Endocrinol.* 2018;14(4):383-91. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140194.
51. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.
52. Kasapoglu I, Kuspinar G, Saribal S, Turk P, Avci B, Uncu G. Detrimental effects of endometriosis on oocyte morphology in intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(3):206-11. doi: 10.1080/09513590.2017.1391203.
53. Robin C, Uk A, Decanter C, Behal H, Collinet P, Rubod C, et al. Impact of endometriosis on oocyte morphology in IVF-ICSI: retrospective study of a cohort of more than 6,000 mature oocytes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):160. doi: 10.1186/s12958-021-00798-x.
54. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):79-88. doi: 10.1097/AOG.0000000000000592.
55. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):261-78. doi: 10.1002/uog.13366.
56. 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. *Reprod Sci.* 2018;25(8):1279-85. doi: 10.1177/1933719117741373.
57. Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, Nelson SM, Izhaki I. Endometrioma surgery – a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):33-51.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.102.
58. Nankali A, Kazemina M, Jamshidi PK, Shohaimi S, Salari N, Mohammadi M, et al. The effect of unilateral and bilateral laparoscopic surgery for endometriosis on Anti-Müllerian Hormone (AMH) level after 3 and 6 months: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):314. doi: 10.1186/s12955-020-01561-3.
59. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Vignani P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):486-99. doi: 10.1093/humupd/dmv012.
60. Metzemaekers J, Lust E, Rhemrev J, Van Geloven N, Twijnstra A, Van Der Westerlaken L, et al. Prognosis in fertilisation rate and outcome in IVF cycles in patients with and without endometriosis: a population-based comparative cohort study with controls. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021;13(1):27-34. doi: 10.52054/FWVO.13.1.007.
61. Demirel C, Bastu E, Aydogdu S, Donmez E, Benli H, Tuysuz G, et al. The presence of endometrioma does not impair time-lapse morphokinetic parameters and quality of embryos: A study on sibling oocytes. *Reprod Sci.* 2016;23(8):1053-7. doi: 10.1177/1933719116630426.
62. Yuzko OM, Tofan BY. Prediction of pregnancy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Clin Exp Pathol.* 2022;21(2):65-9. doi: 10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.11.

*Стаття надійшла до редакції 02.06.2025. – Дата першого рішення 06.06.2025. – Стаття подана до друку 10.07.2025*