

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.14-002

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).603-618

Поступила в редакцию / Received 25.10.2025

ГРНТИ 76.29.48

Специальность ВАК 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 11.11.2025

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОМЕТРИОЗА, СВЯЗАННЫЕ С РЕЦЕПТИВНОСТЬЮ ЭНДОМЕТРИЯ

Ткаченко А. А., Вашукова Е. С., Тапильская Н. И., Глотов А. С.

*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия)*

Аннотация. Эндометриоз – широко распространенное гинекологическое заболевание, часто ассоциированное с нарушением фертильности, в основе которого лежит, в том числе, нарушение рецептивности эндометрия. Целью данного исследования была системная оценка связи между транскриптомными изменениями при эндометриозе и молекулярными процессами, определяющими рецептивное состояние эндометрия. Для системного, гипотезанезависимого сравнения использовался анализ главных компонент с последующей оценкой их значимости для предсказания рецептивного статуса эндометрия с помощью методов машинного обучения и биологической интерпретацией с помощью анализа обогащения. Анализ дифференциальной экспрессии показал ограниченное сходство состояний на уровне отдельных генов, в то время как системный подход с использованием машинного обучения идентифицировал три главных компонента как наиболее информативные для предсказания рецептивного статуса. Анализ обогащения показал, что эти компоненты ассоциированы с биологическими процессами, критически важными для имплантации: ремоделированием внеклеточного матрикса, фокальными адгезиями, Wnt-сигналингом, иммунным ответом, а также функционированием цилий. В результате моделирования нами установлено, что данный подход не только подтверждает известные механизмы, связанные с установлением рецептивности эндометрия, но и позволяет обнаружить новые факторы, ассоциированные как с рецептивностью, так и с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, рецептивность эндометрия, секвенирование РНК

Для цитирования: Ткаченко А. А., Вашукова Е. С., Тапильская Н. И., Глотов А. С. Особенности патогенетических механизмов эндометриоза, связанные с рецептивностью эндометрия // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 603–618. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).603-618

Research Article

FEATURES OF THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH ENDOMETRIAL RECEPTIVITY

Tkachenko A. A., Vashukova E. S., Tapilskaya N. I., Glotov A. S.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology (Saint-Petersburg, Russia)

Abstract. Endometriosis is a highly prevalent gynecological disease that is often associated with impaired fertility, one of its underlying mechanisms being altered endometrial receptivity. The aim of this study was to systematically assess the relationship between transcriptomic changes in endometriosis and the molecular processes determining the receptive state of the endometrium. For a hypothesis-free, system-level comparison, principal component analysis was applied, followed by evaluation of the predictive significance of the resulting components for endometrial receptivity status using machine learning methods and their biological interpretation through enrichment analysis. Differential expression analysis revealed limited similarity between the conditions at the level of individual genes, whereas the system-level machine learning approach identified three principal components as the most informative for predicting endometrial receptivity. Enrichment

analysis demonstrated that these components are associated with biological processes critical for implantation, including extracellular matrix remodeling, focal adhesions, Wnt signaling, immune response, and ciliary function. Modeling results indicate that this approach not only confirms known mechanisms involved in the establishment of endometrial receptivity but also enables the identification of novel factors associated with both receptivity and endometriosis.

Keywords: *endometriosis, endometrial receptivity, RNA sequencing*

For citation: Tkachenko A. A., Vashukova E. S., Tapilskaya N. I., Glotov A. S. Features of the pathogenetic mechanisms of endometriosis associated with endometrial receptivity // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 603–618. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).603-618

Введение

Эндометриоз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, обусловленное эктопическим разрастанием ткани эндометрия и проявляющееся у пациенток болевым синдромом и нарушениями фертильности. Данная патология отличается высокой распространенностью и, по различным оценкам, выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста. Существенным клиническим следствием эндометриоза является снижение фертильности: от 30 до 50% женщин, обращающихся за лечением по поводу бесплодия, страдают этим заболеванием [1].

Нарушение репродуктивной функции при эндометриозе обусловлено комплексом взаимосвязанных механизмов, среди которых важное место занимают изменения рецептивности эндометрия. В настоящее время представлены отдельные работы, посвященные изучению рецептивности эндометрия при эндометриозе [2, 3]. Они исследуют связь рецептивности и эндометриоза на уровне экспрессии генов, а также исследуют роль длинных некодирующих РНК в децидуализации. Особая роль в этих исследованиях отводится изучению и обсуждению отдельных генов, для которых показана связь с рецептивностью эндометрия. Однако для углубленного изучения механизмов различных, но патогенетически близких состояний, перспективным представляется системный подход, основанный на выявлении факторов вариабельности для одного фенотипа и их последующем переносе на другой фенотип. В настоящем исследовании была использована методика, предложенная в работе [4], где авторы выполнили трансляционное моделирование болезни Альцгеймера с использованием факторов вариабельности, ассоциированных с патогенезом сахарного диабета 2-го типа. Такой подход позволяет выявлять общие биологические механизмы, лежащие в основе различных патологических и физиологических состояний. Задачами настоящего исследования является изучение факторов вариабельности транскриптома эндометрия при эндометриозе, которые могут влиять на формирование рецептивности эндометрия.

Важно отметить, что настоящее исследование является гипотеза независимым, поскольку для анализа состояния эндометрия используется вся доступная информация, полученная при сравнении образцов с эндометриозом и контроля, а не отдельные, заранее отобранные гены.

Материалы и методы

Используемые данные

Для исследования были использованы данные в открытом доступе. Наборы данных секвенирования мРНК (RNA-seq) были получены из базы данных Gene Expression Omnibus (GEO). Поиск осуществлялся с использованием следующего запроса: (("endometriosis" [MeSH Terms] OR endometriosis [All Fields]) AND "Homo sapiens" [porgn] AND "Expression profiling by high throughput sequencing" [Filter] – для эндометриоза и ("endometrial receptivity"[All Fields]) AND "Homo sapiens"[porgn] AND "Expression profiling by high throughput sequencing"[Filter] для поиска сравнений рецептивного состояния эндометрия. Первичные результаты поиска были подвергнуты ручному отбору с учетом следующих критериев: 1) технология – RNA-seq; 2) тип ткани – эндометрий; 3) дизайн исследования предусматривал прямое сравнение либо между образцами эндометриоза и контроля, либо между образцами эндометрия в рецептивной и нерецептивной фазе. Отобранные наборы данных представлены в таблице 1.

Данные экспрессии для отобранных наборов были скачаны в виде количеств прочтений, сгенерированных NCBI. Процедура обработки данных представлена в [5] и включает в себя картирование прочтений на геном человека версии GCA_000001405.15 с использованием HISAT2. Образцы с процентом картирования больше 50% обрабатывались с помощью Subread featureCounts для оценки количества прочтений каждого гена.

Таблица 1. Используемые данные из Gene Expression Omnibus

Идентификатор GEO	Ссылка на статью	Количество образцов	Параметры сравнения
GSE153740	[6]	8	Эндометриоз–контроль
GSE135485	–	58	Эндометриоз–контроль
GSE98386	[7]	40	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия
GSE252280	[8]	73	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия
GSE158958	[9]	10	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия
GSE106602	[10]	70	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия

Анализ дифференциальной экспрессии и проекция главных компонент

Для проекции сравнения наборов данных для «рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия» и «эндометриоз–контроль» проводили анализ главных компонент объединенных данных из GSE153740 и GSE135485. Для объединения данных использовали коррекцию бэтч-эффекта при помощи программы ComBat-seq [11]. Далее данные экспрессии генов были скорректированы при помощи метода variance

stabilizing transformation, реализованного в пакете DESeq2 [12]. Для проекции использовали первые главные компоненты, которые совокупно объясняли 80% вариабельности в сравнении образцов с эндометриозом и контролей.

Объединенные наборы данных также были использованы для анализа дифференциальной экспрессии генов при помощи программного пакета DESeq2. В качестве значимо дифференциально экспрессированных генов выбирали гены с отсечкой FDR, рассчитанного по методу Бенджамини-Хохберга $< 0,05$.

Для оценки прогностической ценности метода главных компонент в отношении рецептивного статуса эндометрия были построены модели на основе трех методов: least absolute shrinkage and selection operator (LASSO), random forest, а также рекурсивный отбор признаков. Из полученных моделей были извлечены наиболее информативные признаки: наиболее значимые признаки в randomForest (критерий – среднее снижение коэффициента Джини) и рекурсивном отборе признаков (для отбора использовался классификатор randomForest и 5-кратная кроссвалидация) а также ненулевые коэффициенты для классификации LASSO. Затем эти признаки были использованы для анализа обогащения групп генов при помощи GSEA [13, 14].

Результаты и обсуждение

В результате проведенного поиска были отобраны шесть общедоступных наборов данных RNA-seq из репозитория Gene Expression Omnibus. Из них два набора содержали данные для эндометриоза, а четыре – для рецептивности эндометрия, совокупно составляющие 64 и 193 образца соответственно.

Для каждого из состояний («эндометриоз против контроля» и «рецептивная против нерецептивной фазы эндометрия») был проведен анализ дифференциальной экспрессии генов. Для пары данных эндометриоз/контроль на основе наборов данных GSE153740 и GSE135485 было идентифицировано 30 статистически значимых дифференциально экспрессированных гена (ДЭГ). Из них 18 генов были с повышенной, а 12 – с пониженной экспрессией в группе эндометриоза (рисунок 1А, таблица 2) по сравнению с контрольной группой. При сравнении рецептивное/нерецептивное состояние эндометрия мы обнаружили 9014 ДЭГ. Экспрессия 5063 генов была повышена в рецептивной фазе, тогда как 3951 ген был подавлен (рисунок 1Б, дополнительная таблица 1). Корреляция между изменениями экспрессии в двух исследованных состояниях составила 0.2573 (рисунок 1В).

Таблица 2. Значимо дифференциально экспрессированные гены для пары данных «эндометриоз/контроль». Изменение экспрессии генов представлено в виде логарифма кратного изменения экспрессии

Название гена	Изменение экспрессии	p-значение с поправкой на множественные сравнения
<i>LOC107985467</i>	-3,024495781788073	0,04895283279942514
<i>KLHDC8A</i>	4,407687932634271	0,037643981577407906
<i>POTEF</i>	-3,2428706736687842	0,0036051582334994843
<i>GALNT5</i>	-3,2545598343721953	0,029513035902638
<i>CALCRL-AS1</i>	-3,0614741670382712	0,039777711703410205
<i>LSAMP-AS1</i>	-5,515355966490155	0,006985453428258917
<i>LOC107986170</i>	4,41367504197232	0,024739129619374255
<i>CLDN1</i>	2,5892065620954177	0,0485600774891898
<i>ADH1B</i>	3,9863914964574456	4,971317900515699e-7
<i>SFRP2</i>	6,645004915579859	3,2826066113941226e-5
<i>C7</i>	3,796164766553774	0,005844389426732068
<i>H2BC14</i>	-4,834677127185556	0,021870995763038296
<i>H3C11</i>	-4,881733846494832	0,0025970555255478253
<i>TBX18</i>	4,178747827772561	0,010156405855521994
<i>HTR1E</i>	-5,4542520301171065	0,035705086445989326
<i>FNDC1-AS1</i>	-6,810309257444753	0,040966747826655756
<i>PDK4</i>	2,414114198354076	9,94461466507795e-4
<i>LOC105375673</i>	-25,230488423350522	3,5678050729860363e-4
<i>PRUNE2</i>	2,565649464902136	0,004494261945360254
<i>CELF2-AS2</i>	-4,206812272946557	0,005844389426732068
<i>MKX</i>	3,9773954327655705	0,012580671328335371
<i>OR52N2</i>	-4,993397179771046	0,017943272002856933
<i>TUBA1A</i>	-1,2766811141861487	0,04895283279942514
<i>NR1H4</i>	6,816200483261244	0,006985453428258917
<i>LOC105370443</i>	-6,2179197856585775	3,0133344921015116e-4
<i>LOC105370786</i>	-5,07239316481823	0,033262630895342225
<i>LOC105372318</i>	4,58955682246463	0,004494261945360254
<i>NFATC2</i>	-2,0760110248587846	0,004204087762469929
<i>LOC101928389</i>	-5,079452573843612	0,005844389426732068
<i>LOC107985684</i>	-3,404389619533106	0,0036051582334994843

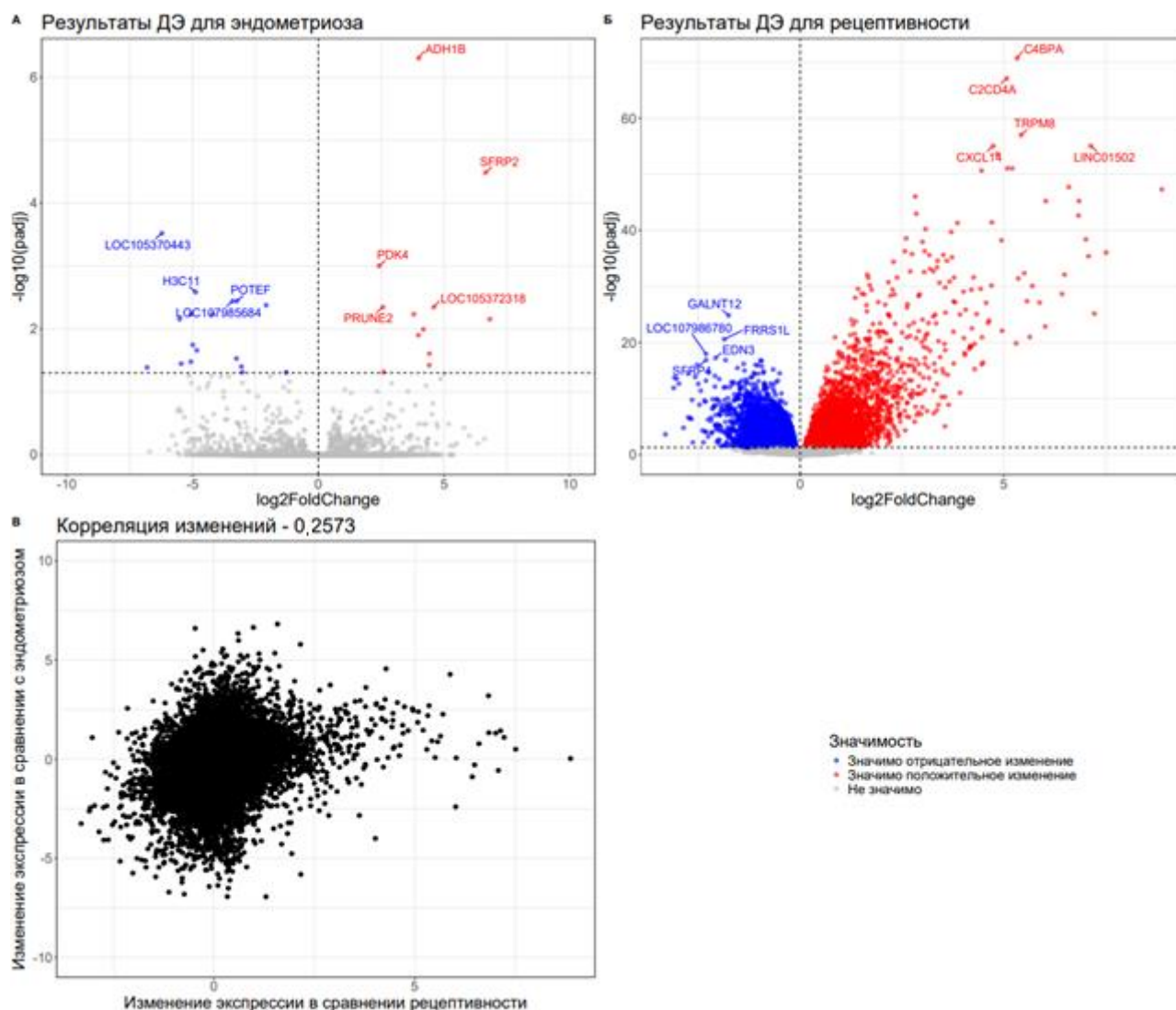


Рисунок 1. Анализ дифференциальной экспрессии для двух исследуемых контрастов.

А. Результаты анализа дифференциальной экспрессии для сравнения пары данных «эндометриоз/контроль».

Б. Результаты анализа дифференциальной экспрессии для сравнения данных «рецептивный/нерецептивный эндометрий». На панелях А и Б каждая точка представляет собой один ген, на оси Х отложены логарифмы кратного изменения экспрессии, на оси Y – отрицательный десятичный логарифм р-значения после поправки на множественные сравнения, красный цвет отражает значимое повышение экспрессии, синий – значимое снижение экспрессии.

В. График изменений экспрессии в двух исследуемых контрастах, по оси Х – логарифмированное изменение экспрессии для контраста рецептивный/нерецептивный эндометрий, по оси Y – логарифмированное изменение экспрессии для контраста эндометриоз/контроль

Среди дифференциально экспрессированных генов в двух исследованных контрастов мы обнаружили 12 пересечений (таблица 3). В 11 из 12 ДЭГ направление изменения экспрессии совпадало для контраста эндометриоз/контроль и рецептивный/нерецептивный статус эндометрия.

Таблица 3. Пересечение дифференциально экспрессированных генов из двух контрастов. Изменение экспрессии генов представлено в виде логарифма кратного изменения экспрессии

Название гена	Изменение экспрессии в контрасте эндометриоз-контроль	Изменение экспрессии в контрасте рецептивности
<i>POTEF</i>	-3,242871	-1,2395286
<i>GALNT5</i>	-3,254560	-1,9474582
<i>LOC107986170</i>	4,413675	1,0025821
<i>CLDN1</i>	2,589207	1,1502210
<i>ADH1B</i>	3,986391	0,8108895
<i>SFRP2</i>	6,645005	0,9808671
<i>H2BC14</i>	-4,834677	-1,2803933
<i>HTR1E</i>	-5,454252	-1,3714600
<i>FNDC1-AS1</i>	-6,810309	-0,7408066
<i>PRUNE2</i>	2,565649	1,2581120
<i>MKX</i>	3,977395	-0,8216826
<i>NR1H4</i>	6,816200	1,5811398

С целью исключения зависимости от среднего уровня экспрессии, характерной для данных секвенирования РНК, и снижения влияния генов с низким уровнем экспрессии оба набора данных были подвергнуты преобразованию, стабилизирующему дисперсию (variance stabilizing transformation). Далее для набора данных с контрастом эндометриоз-контроль был выполнен анализ главных компонент. Число главных компонент, которые совокупно объясняли 80% вариабельности, составило 31 (рисунок 2А). Эти компоненты были использованы для проекции данных сравнения эндометрия в рецептивной и нерецептивной фазах. Образцы из этого сравнения показаны в координатах двух первых главных компонент на рисунке 2Б.

Для оценки значимости главных компонент из сравнения «эндометриоз/контроль» для предсказания рецептивного статуса эндометрия мы использовали рекурсивный отбор признаков, случайный лес и LASSO. Все три метода идентифицировали компоненты 8, 11 и 19 как важные для разделения эндометрия по признаку рецептивности. Дополнительно компоненты 6 и 13 были определены как важные двумя из трех использованных методов.

Для биологической интерпретации отобранных компонент нами был проведен анализ обогащения категорий Gene Ontology (GO) с помощью метода Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). Результаты обогащения для главных компонент 8, 11 и 19 в виде карты обогащения представлены на рисунке 3, для компонент 6 и 13 – на дополнительном рисунке 1. В компоненте 8 обогащено 859 категорий, тогда как в компонентах 11 и 19 – 11 и 39, соответственно. Компоненты 6 и 13 продемонстрировали обогащение 542 и 58 категорий GO.

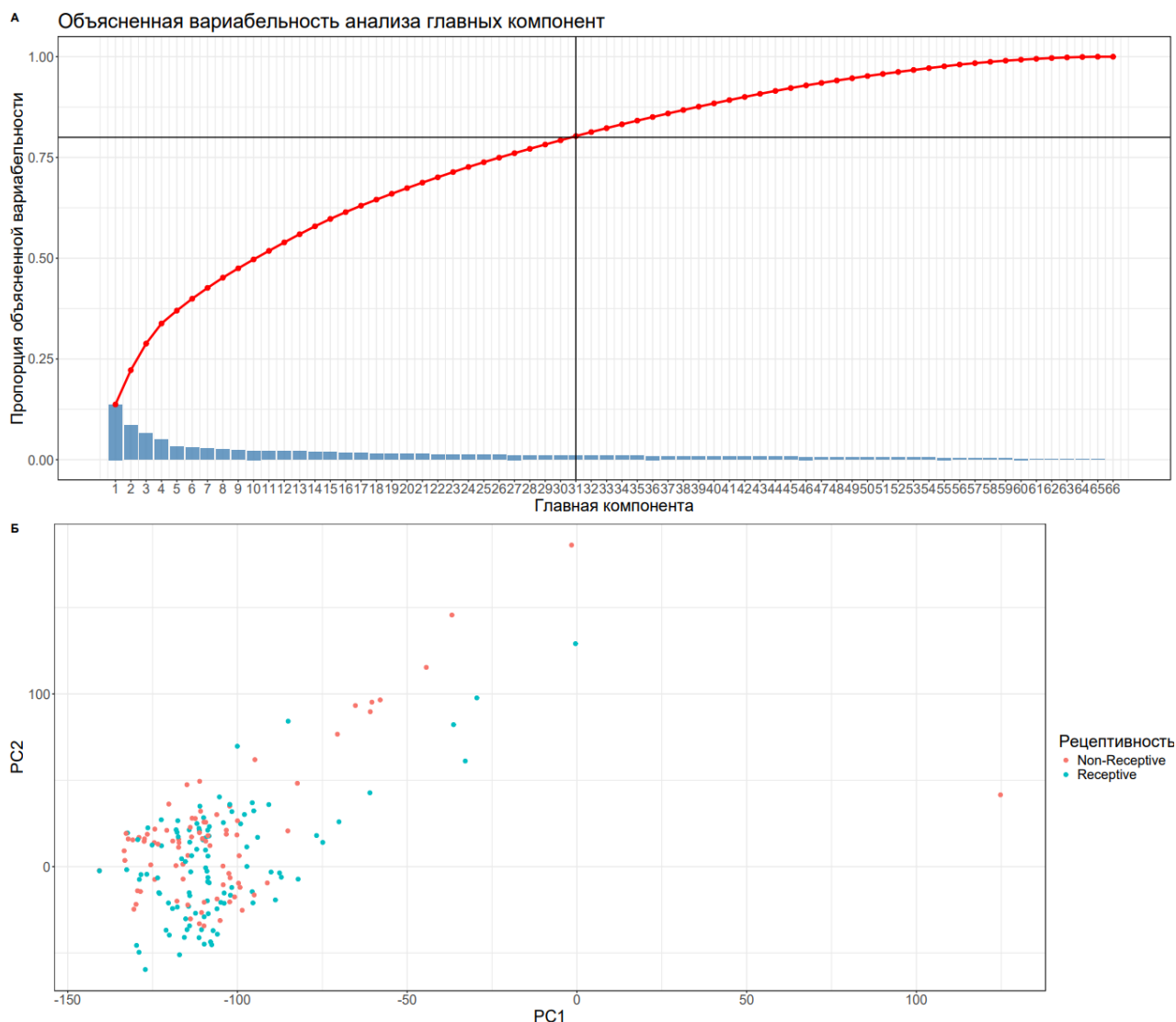


Рисунок 2. Анализ главных компонент для контраста эндометриоз/контроль и проекция образцов из контраста рецептивный/нерецептивный эндометрий.

А. График собственных значений главный компонент для контраста эндометриоз/контроль. Ось X – главные компоненты, ось Y – пропорция вариабельности. Столбики на графике отражают пропорцию объясненной вариации, красная линия показывают кумулятивную пропорцию объясненной вариабельности. Прямые линии показывают главную компоненту, где кумулятивная объясненная вариабельность достигает 80%.

Б. Проекция образцов из контраста рецептивный/нерецептивный эндометрий. Оси соответствуют первым двум главным компонентам из панели А. Цвета точек соответствуют образцам из разных групп (розовые – нерецептивный эндометрий, голубые – рецептивный)

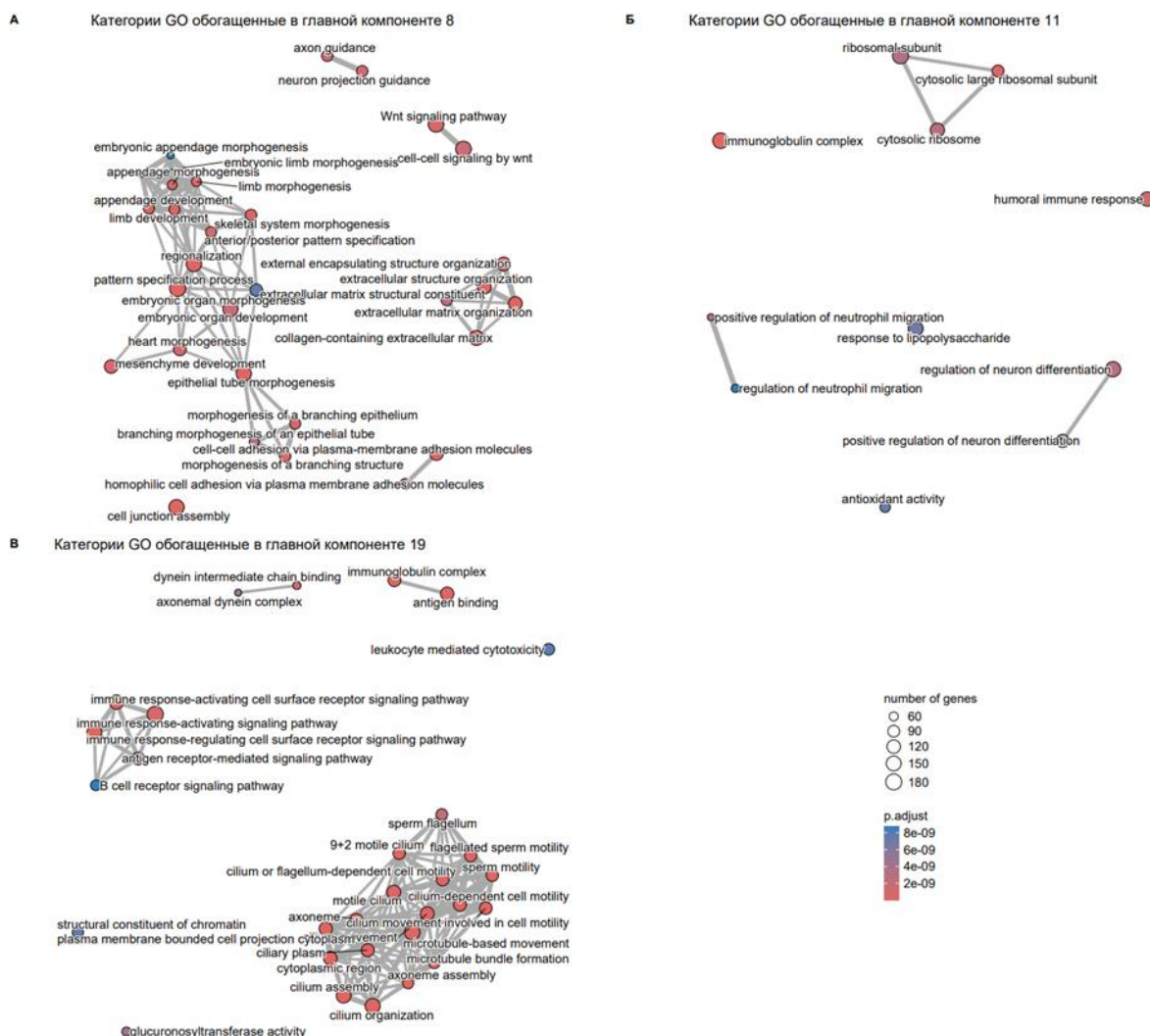


Рисунок 3. Карта обогащения категориями GO для главных компонент, выбранных в качестве наиболее важных для предсказания рецептивного статуса эндометрия.

А. Карта обогащения для компоненты 8.

Б. Карта обогащения для компоненты 11.

В. Карта обогащения для компоненты 19. Размер точки соответствует количеству генов в категории, цвет точки – р-значение с поправкой на множественные сравнения. Линии между точками отражают семантическое сходство между категориями

Изучение рецептивности эндометрия при эндометриозе является одним из наиболее актуальных направлений в современной репродуктологии, имеющим как фундаментальное, так и важнейшее практическое значение. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе нарушения рецептивности при эндометриозе, позволит перейти от стандартизированного подхода к персонализированному лечению в том числе в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это открывает путь к преодолению имплантационных потерь — ключевой проблемы бесплодия при эндометриозе — и значительному повышению шансов на успешное наступление беременности.

В нашем исследовании была предпринята попытка оценить связь транскриптомных особенностей, ассоциированных с эндометриозом, с формированием рецептивного состояния эндометрия. Несмотря на обширные данные о нарушении рецептивности и смещении окна имплантации при эндометриозе (рассмотрено для многих омиксных технологий в обзоре [15], а также наличие разработанных методов оценки рецептивности [16, 17], в опубликованной литературе отсутствуют работы, в которых вариабельность, выявленная при данном сравнении, анализировалась бы в масштабе всего транскриптома, а не отдельных генов.

На первом этапе мы провели анализ дифференциальной экспрессии генов, сравнивая образцы эндометриоза с контролем, а также образцы эндометрия в рецептивной и нерецептивной фазах, используя общедоступные транскриптомные данные.

Сравнение экспрессии для рецептивного-нерецептивного эндометрия выявило большой список дифференциально экспрессированных генов и для генов с самыми сильными изменениями экспрессии релевантность подтверждается существующей литературой. Например, ген *C4BPA* входит в панель для рецептивности [16]. Также ген *C4BPA* это хороший маркер для того, чтобы отличать женщин с повторными неудачами имплантации от здоровых [18], при таковых экспрессия этого гена понижена. Наши результаты показывают, что экспрессия *C4BPA* повышена в рецептивном эндометрии. Для гена *CXCL14* по данным литературы можно проследить связь между рецептивностью и эндометриозом - есть исследование, где данный ген экспрессируется в кластере нормальных клеток [19], а наши результаты показывают повышение его экспрессии в эндометрии рецептивной стадии. Проведенный нами анализ дифференциальной экспрессии генов также согласуется со статьей [20], где экспрессия гена *EDN3*, кодирующего эндотелин 3, снижалась в секреторной фазе по сравнению с пролиферативной фазой. Кроме того, ген *EDN3* был включен в список генов, экспрессия которых согласовано снижается в рецептивном эндометрии [21]. Для гена *SFRP4* (secreted frizzled-related protein 4) кодирующего модулятор сигналинга Wnt, показано, что его экспрессия понижена в эндометриальной карциноме, а стабильная оверэкспрессия его продукта *SFRP4* блокирует рост эндометриальных раковых клеток [22].

Сравнение образцов эндометриозом с контролем выявило 30 дифференциально экспрессированных генов, для части из которых ранее уже была показана ассоциация с формированием рецептивности эндометрия. Меньшее количество статистически значимых ДЭГ в этом контрасте связано с ограниченным размером когорты и, как следствие, меньшей мощностью анализа. Однако нам удалось идентифицировать несколько биологически релевантных генов-кандидатов.

Среди них особого внимания заслуживает ген *SFRP2*, экспрессия которого значимо повышена при эндометриозе. Данный ген функционально связан с обоими изучаемыми в нашей работе состояниями: его роль в рецептивности эндометрия

опосредована белком Menin, который снижает экспрессию *SFRP2* посредством метилирования гистонов [23], а его роль в неопластических процессах связана с особенностями метилирования промотора [24].

Кроме того, мы подтвердили данные о повышенной экспрессии клаудина 1 при эндометриозе [25]. Учитывая, что клаудин 4 является маркером рецептивного эндометрия, а все клаудины (семейство из 18 белков, формирующих плотные контакты) играют ключевую роль в клеточной адгезии и онкопрогрессии [26], выявленные изменения вполне возможно указывают на нарушение функции эндометрия при эндометриозе.

У образцов с эндометриозом снижена экспрессия длинной некодирующей РНК антисмысловой по отношению к гену *CALCRL* (calcitonin receptor-like receptor), который кодирует рецептор адреномедуллина. Экспрессия гена *Calcr1* повышена при беременности у свиней [27]. Ген *CALCLR* также важен для развития плаценты [28].

Многие дифференциально экспрессированные гены из контраста эндометриоз/контроль связаны с различными неопластическими процессами. Ген *PRUNE2* главным образом ассоциирован с различными видами рака, например, показано, что он является супрессором рака простаты [29]. Ген *PDK4* кодирует киназу 4 пируватдегидрогеназы, который также является важным регулятором различных видов рака [30, 31]. Ген *ADH1B* в опубликованных работах был вовлечен в регуляцию эктопического эндометрия [32].

Пересечение списков ДЭГ между двумя исследуемыми состояниями оказалось небольшим и составило всего 12 генов. Однако для 11 из них направление изменения экспрессии было согласованным для обоих состояний. В их число вошли следующие гены: *POTEF*, *GALNT5*, *LOC107986170*, *CLDN1*, *ADH1B*, *SFRP2*, *H2BC14*, *HTR1E*, *FNDC1-AS1*, *PRUNE2* и *NR1H4*. Ген *MKX* оказался единственным, демонстрирующим разнонаправленные изменения. Такое небольшое пересечение не позволяет сделать вывод о существенном сходстве молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования рецептивности эндометрия и патогенеза эндометриоза, исключительно на основании пересечения списка генов, поэтому такое сравнение может требовать более продвинутой методики. Этот вывод дополнительно подтверждается результатами корреляционного анализа, который не выявил сильной связи между их транскриптомными особенностями. В связи с этим мы сосредоточились на задаче определения того, какие молекулярные сигнатуры, ассоциированные с эндометриозом, могут быть связаны с процессом установления рецептивного статуса эндометрия и на втором этапе работы применили более системный подход с главными компонентами.

Для системного и гипотеза независимого сравнения изменений транскриптома при эндометриозе и в рецептивном эндометрии относительно нерецептивного мы провели анализ главных компонент для контраста эндометриоз/контроль, выбрали главные компоненты, которые объясняют 80% вариативности и спроецировали

данные контраста рецептивного-нерецептивного эндометрия на данные главные компоненты. Далее мы использовали методы машинного обучения для оценки важности главных компонент. Анализ с помощью LASSO, случайного леса и рекурсивного отбора признаков показал, что компоненты 8, 11 и 19 оказываются среди важных предикторов рецептивного статуса эндометрия. Для понимания процессов, которые отражены в этих главных компонентах мы провели анализ обогащения этих компонент с помощью GSEA.

Анализ обогащения показал связь главной компоненты 8 с 859 категориями Gene Ontology. В контексте рецептивности эндометрия особый интерес представляют категории, связанные с внеклеточным матриксом (BKM). Это подтверждается данными научной литературы, где подчеркивается ключевая роль ремоделинга BKM в подготовке эндометрия к имплантации [33]. В наших данных эта закономерность нашла прямое отражение в значимом обогащении категории collagen fibril organization. Коллагены, будучи ключевыми структурными компонентами BKM, претерпевают динамическое ремоделирование в течение менструального цикла: плотная сеть коллагеновых волокон в пререцептивной фазе деградирует для разрыхления стромы, что облегчает инвазию эмбриона в период окна имплантации [34]. Другим критически важным процессом, выявленным в анализе, является обогащение категорий, связанных с фокальными адгезиями (Focal adhesions). Эти белковые комплексы, связывающие цитоскелет клетки с компонентами BKM (например, через интегрины), служат ключевыми сенсорами механических и биохимических сигналов микроокружения. Преобразование этих сигналов регулирует поведение клеток эндометрия, необходимое для приобретения рецептивного фенотипа [33]. Кроме того, анализ выявил обогащение сигнального пути Wnt, который, как ранее было показано, играет важную регуляторную роль в процессе имплантации [22].

Главная компонента 11 характеризуется обогащением 11 категорий GO. Двумя главными группами категорий при этом являются пути, связанные с рибосомами, а также иммунный ответ. Роль иммунитета широко обсуждается в литературе как для эндометриоза [35], так и для эндометриальной рецептивности [36, 21] и нарушений имплантации [37]. Роль рибосомальных путей может быть связана с запуском синтеза белка при смене статуса ткани.

Для главной компоненты 19 мы обнаружили обогащение 39 категорий GO. Многие из этих категорий также связаны с иммунным ответом. Кроме того, для этой главной компоненты ярко выражено обогащение нескольких категорий, имеющих отношение к функционированию цилий. Цилии непосредственно связано с функционированием эндометрия и обогащение этой категории наблюдалось в работе, исследующей тонкую организацию эндометрия [38].

Заключение

В настоящем исследовании нами была предпринята попытка оценить роль молекулярных изменений, ассоциированных с эндометриозом, в формировании рецептивности эндометрия на основе общедоступных транскриптомных данных. Результаты работы во многом подтверждают данные литературы об изменениях экспрессии генов при эндометриозе и в процессе формирования рецептивного статуса. Показано, что при эндометриозе нарушены ключевые процессы, необходимые для успешной имплантации. В частности показано, что такие биологические пути, как перестройка внеклеточного матрикса, иммунный ответ, Wnt-сигналинг, активация синтеза белка связывают патологические процессы при эндометриозе и физиологический переход эндометрия в рецептивное состояние. Таким образом, работа вносит вклад в понимание молекулярных механизмов бесплодия при эндометриозе и открывает новые возможности для разработки терапии, направленной на преодоление нарушений имплантации. Важно отметить, что исследование основано на общедоступных данных, и его выводы требуют экспериментальной валидации для уточнения причинно-следственных связей.

Благодарности

Работа выполнена в рамках темы ПНИ №1024062500021-3-3.2.2. «Создание инновационных подходов в области вспомогательных репродуктивных технологий человека с применением биобанкирования и импортозамещающих генетических, регенеративных и эмбриологических платформ».

Список литературы / References

1. Ou Y., Wang H., Zhou C., Chen Y., Lyu J., Feng M., Huang X. Endometriosis-associated infertility: Multi-omics insights into pathogenesis and precision therapeutics // *Frontiers in endocrinology*. 2025. 16. 1613334. DOI: 10.3389/fendo.2025.1613334
2. Xiang R., Chen P., Zeng Z., Liu H., Zhou J., Zhou C., Jintao Peng J., Zeng H. Transcriptomic analysis shows that surgical treatment is likely to influence the endometrial receptivity of patients with stage III/IV endometriosis // *Frontiers in endocrinology*. 2022. 13. 932339. DOI: 10.3389/fendo.2022.932339
3. Cai H., Lang J. Long non-coding RNA LINC01960-201 hinders decidualization of endometrial stromal cells in endometriosis: Relevance to endometrial receptivity // *Molecular medicine reports*. 2022. 26 (6). 366. DOI: 10.3892/mmr.2022.12883
4. Ball B. K., Park J. H., Bergendorf A. M., Proctor E. A., Brubaker D. K. Translational disease modeling of peripheral blood identifies type 2 diabetes biomarkers predictive of Alzheimer's disease // *NPJ systems biology and applications*. 2025. 11 (1). 58. DOI: 10.1038/s41540-025-00539-5
5. NCBI-generated RNA-seq count data // NCBI (National Center for Biotechnology Information): website. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/info/rnaseqcounts.html> (Accessed: 24.10.25).

6. Bane K., Desouza J., Shetty D., Choudhary P., Kadam S., Katkam R. R., Fernandes G., Raj Sawant R., Dudhedia U., Warty N., Chauhan A., Chaudhari U., Gajbhiye R., Sachdeva G. Endometrial DNA damage response is modulated in endometriosis // *Human reproduction*. 2021. 36 (1). 160–174. DOI: 10.1093/humrep/deaa255
7. Altmäe S., Koel M., Vösa U., Adler P., Suhorutšenko M., Laisk-Podar T., Kukushkina V., Saare M., Velthut-Meikas A., Krjutškov K., Aghajanova L., Lalitkumar P. G., Gemzell-Danielsson K., Giudice L., Carlos Simón C., Salumets A. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers // *Scientific reports*. 2017. 7 (1). 10077. DOI: 10.1038/s41598-017-10098-3
8. Zhang W. B., Li J., Li Q., Lu X., Chen J.-l., Li L., Chen H., Fu W., Chen J.-c., Lu B.-j., Wu H., Sun X.-x. Endometrial transcriptome profiling of patients with recurrent implantation failure during hormone replacement therapy cycles // *Frontiers in endocrinology*. 2024. 14. 1292723. DOI: 10.3389/fendo.2023.1292723
9. Giacomini E., Scotti G. M., Vanni V. S., Lazarevic D., Makieva S., Privitera L., Signorelli S., Cantone L., Bollati V., Murdica V., Tonon G., Papaleo E., Candiani M., Viganò P. Global transcriptomic changes occur in uterine fluid-derived extracellular vesicles during the endometrial window for embryo implantation // *Human reproduction*. 2021. 36 (8). 2249–2274. DOI: 10.1093/humrep/deab123
10. Suhorutshenko M., Kukushkina V., Agne Velthut-Meikas A., Altmäe S., Peters M., Mägi R., Krjutškov K., Koel M., Codoñer F. M., Martinez-Blanch J. F., Vilella F., Simón C., Salumets A., Laisk T. Endometrial receptivity revisited: endometrial transcriptome adjusted for tissue cellular heterogeneity // *Human reproduction*. 2018. 33 (11). 2074–2086. DOI: 10.1093/humrep/dey301
11. Zhang Y., Parmigiani G., Johnson W. E. ComBat-seq: batch effect adjustment for RNA-seq count data // *NAR genomics and bioinformatics*. 2020. 2 (3). lqaa078. DOI: 10.1093/nargab/lqaa078
12. Love M. I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 // *Genome biology*. 2014. 15 (12). 550. DOI: 10.1186/s13059-014-0550-8
13. Wu T., Hu T., Xu S., Chen M., Guo P., Dai Z., Feng T., Zhou L., Tang W., Zhan L., Fu X., Liu S., Bo X., Yu G. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data // *Innovation (Cambridge (Mass.))*. 2021. 2 (3). 100141. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100141
14. Korotkevich G., Sukho V., Budin N., Shpak B., Artyomov M. N., Sergushichev A. Fast gene set enrichment analysis // *bioRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/060012
15. Wu C., Sun Y., Yang D., Peng H. Advances in endometrial receptivity and embryo implantation by multi-omics techniques // *Animals and zoonoses*. 2025. 1 (3). 286–294. DOI: 10.1016/j.azn.2025.05.001
16. Meltsov A., Saare M., Teder H., Paluoja P., Arffman R. K., Piltonen T., Laudanski P., Wielgoś M., Gianaroli L., Koel M., Peters M., Salumets A., Krjutškov K., Palta P. Targeted gene expression profiling for accurate endometrial receptivity testing // *Scientific reports*. 2023. 13 (1). 13959. DOI: 10.1038/s41598-023-40991-z
17. Opuchlik K., Pankiewicz K., Pierzyński P., Sierdziński J., Aleksejeva E., Salumets A., Issat T., Laudański P. Factors influencing endometrial receptivity in women with recurrent implantation failure // *BMC women's health*. 2025. 25 (1). 15. DOI: 10.1186/s12905-024-03531-z
18. Kurmanova G., Ashirbekov Y., Kurmanova A., Mamedaliyeva N., Moshkalova G., Anartayeva G., Salimbayeva D., Tulesheva A. Altered expression of C4BPA and CXCL1 genes in the endometrium of patients with recurrent implantation failure after

in vitro fertilization and thin endometrium // *Diagnostics*. Switzerland. 2024. 14 (17). DOI: 10.3390/diagnostics14171967

19. Huang X., Lukanxuan Wu L., Pei T., Liu D., Liu C., Luo B., Xiao L., Li Y., Wang R., Ouyang Y., Zhu H., Huang W. Single-cell transcriptome analysis reveals endometrial immune microenvironment in minimal/mild endometriosis // *Clinical & experimental immunology*. 2023. 212 (3). 285–295. DOI: 10.1093/cei/uxad029

20. Keator C. S., Mah K., Ohm L., Slayden O. D. Estrogen and progesterone regulate expression of the endothelins in the rhesus macaque endometrium // *Human reproduction*. 2011. 26 (7). 1715–1728. DOI: 10.1093/humrep/der115

21. Tapia A., Vilos C., Marín J. C., Croxatto H. B., Devoto L. Bioinformatic detection of E47, E2F1 and SREBP1 transcription factors as potential regulators of genes associated to acquisition of endometrial receptivity // *Reproductive biology and endocrinology*. 2011. 9 (1). 14. DOI: 10.1186/1477-7827-9-14

22. Carmon K. S., Loose D. S. Secreted frizzled-related protein 4 regulates two Wnt7a signaling pathways and inhibits proliferation in endometrial cancer cells // *Molecular cancer research*. 2008. 6 (6). 1017–1028. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0039

23. Xu X., Han Y., Jin K., Xu W., Zhang H., Ma Y., Li X., Wang H., Liu M., Lin X. Endometrial stromal Menin supports endometrial receptivity by maintaining homeostasis of WNT signaling pathway through H3K4me3 during WOI // *Communications biology*. 2025. 8 (1). 995. DOI: 10.1038/s42003-025-08434-9

24. Marichereda V. G., Bykova N. A., Bubnov V. V., Manasova G. S., Moskalenko T. Y., Volyanska A. G., Shevchenko I. M., Adamovska T. M. The analysis of methylation of DNA promoter of SFRP2 gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium // *Experimental oncology*. 2018. 40 (2). 109–113.

25. Gaetje R., Holtrich U., Engels K., Kissler S., Rody A., Karn T., Kaufmann M. Differential expression of claudins in human endometrium and endometriosis // *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of gynecological endocrinology*. 2008. 24 (8). 442–449. DOI: 10.1080/09513590802242694

26. Riesewijk A., Martín J., van Os R., Horcajadas J. A., Polman J., Pellicer A., Mosselman S., Simón C. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology // *Molecular human reproduction*. 2003. 9 (5). 253–264. DOI: 10.1093/molehr/gag037

27. Paudel S., Liu B., Cummings M. J., Quinn K. E., Bazer F. W., Caron K. M., Wang X. Temporal and spatial expression of adrenomedullin and its receptors in the porcine uterus and peri-implantation conceptuses // *Biology of reproduction*. 2021. 105 (4). 876–891. DOI: 10.1093/biolre/ioab110

28. Dong Y.-L., Reddy D. M., Green K. E., Chauhan M. S., Wang H.-Q., Nagamani M., Hankins G. D. V., Yallampalli C. Calcitonin gene-related peptide (CALCA) is a proangiogenic growth factor in the human placental development // *Biology of reproduction*. 2007. 76 (5). 892–899. DOI: 10.1095/biolreprod.106.059089

29. Salameh A., Lee A. K., Cardó-Vila M., Nunes D. N., Efstathiou E., Staquicini F. I., Dobroff A. S., Marchiò S., Navone N. M., Hosoya H., Lauer R. C., Wen S., Salmeron C. C., Hoang A., Newsham I., Lima L. A. Carraro D. M., Oliviero S., Kolonin M. G., Sidman R. L., Do K.-A., Troncoso P., Logothetis C. J., Brentani R. R., Calin G. A., Cavenee W. K., Dias-Neto E., Pasqualini R., Arap W. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. 112 (27). 8403–8408. DOI: 10.1073/pnas.1507882112

30. Pin F., Novinger L. J., Huot J. R., Harris R. A., Couch M. E., O'Connell T. M., Bonetto A. PDK4 drives metabolic alterations and muscle atrophy in cancer cachexia //

FASEB journal: official publication of the Federation of American societies for experimental biology. 2019. 33 (6). 7778–7790. DOI: 10.1096/fj.201802799R

31. Becker L. M., O'Connell J. T., Vo A. P., Cain M. P., Tampe D., Bizarro L., Sugimoto N., McGow A. K., Asara J. M., Lovisa S., McAndrews K. M., Zielinski R., Lorenzi P. L., Zeisberg M., Raza S., LeBleu V. S., Kalluri R. Epigenetic reprogramming of cancer-associated fibroblasts deregulates glucose metabolism and facilitates progression of breast cancer // Cell reports. 2020. 31 (9). 107701. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107701

32. Lee N.-K., Lee J.-W., Woo J.-H., Choi Y. S., Choi J.-H. Upregulation of SPI1 in Ectopic Endometrium Contributes to an Invasive Phenotype // Archives of medical research. 2023. 54 (2). 86–94. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.12.011

33. Rossi F., Luppi S., Fejza A., Giolo E., Ricci G., Andreuzzi E. Extracellular matrix and pregnancy: functions and opportunities caught in the net // Reproductive biology and endocrinology. 2025. 23 (1). 24. DOI: 10.1186/s12958-025-01348-5

34. Mylona P., Kielty C. M., Hoyland J. A., Aplin J. D. Expression of type VI collagen mRNAs in human endometrium during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy // Journal of reproduction and fertility. 1995. 103 (1). 159–167. DOI: 10.1530/jrf.0.1030159

35. Symons L. K., Miller J. E., Kay V. R., Marks R. M., Liblik K., Koti M., Tayade C. The Immunopathophysiology of endometriosis // Trends in molecular medicine. 2018. 24 (9). 748–762. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.07.004

36. Robertson S. A., Moldenhauer L. M., Green E. S., Care A. S., Hull M. L. Immune determinants of endometrial receptivity: a biological perspective // Fertility and sterility. 2022. 117 (6) 1107–1120. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.023

37. Zhao X., Zhao Y., Jiang Y., Zhang Q. Deciphering the endometrial immune landscape of RIF during the window of implantation from cellular senescence by integrated bioinformatics analysis and machine learning // Frontiers in Immunology. 2022. 13. 952708. DOI: 10.3389/fimmu.2022.952708

38. Chankeaw W., Lignier S., Richard C., Ntallaris T., Raliou M., Guo Y., Plassard D., Bevilacqua C., Sandra O., Andersson G., Humblot P., Charpigny G. Analysis of the transcriptome of bovine endometrial cells isolated by laser micro-dissection (1): specific signatures of stromal, glandular and luminal epithelial cells // BMC Genomics. 2021. 22 (1). 451. DOI: 10.1186/s12864-021-07712-0

Информация об авторах

Ткаченко Александр Анатольевич – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7985-0216, castorfiber@list.ru

Вашукова Елена Сергеевна – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6996-8891, vi_lena@list.ru

Тапильская Наталья Игоревна – доктор медицинских наук, руководитель отдела, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5309-0087, tapnatalia@yandex.ru

Глотов Андрей Сергеевич – доктор биологических наук, заведующий отделом, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7465-4504, anglotov@mail.ru