

Обзор
УДК: 618.39-021.3
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-53-57>

Современные представления о нарушении рецептивности эндометрия при привычном невынашивании

Т.А. Базиева¹, И.М. Ордиянц¹, Б.А. Джабраилова¹, Р.У. Тунгузбиева²

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

²Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, Медицинский институт, Грозный, Россия

Автор, ответственный за переписку: Таиса Абурашидовна Базиева, amira_94_94@mail.ru

Аннотация. Причиной 75% всех неудачных имплантаций является нарушенная рецептивность эндометрия. Большая часть изученных маркеров «окна имплантации» регулируется эстрадиолом и прогестероном. Стероидные гормоны участвуют в связывании молекулярных маркеров со специфическими ядерными рецепторами и любое нарушение в экспрессии стероидных рецепторов может привести к нарушению морфофункциональных свойств эндометрия и его рецептивности. Существуют три уровня рецептивности — генетический, протеомный, морфологический. Согласно генетическим исследованиям, в период «окна имплантации» происходит повышение экспрессии около 395 генов параллельно со снижением экспрессии других 186 генов, различных протеаз, молекул клеточной адгезии и матричных белков в 10 раз. К протеомным маркерам, которые влияют на рецептивность эндометрия, относят различные факторы роста, цитокины, молекулы клеточной адгезии, интегрины. Одним из главных маркеров морфологического уровня рецептивности являются пиноподии. За последние 20 лет изучено большое количество молекулярных маркеров рецептивности эндометрия и расширено представление о механизмах имплантации. Но, несмотря на это, не найден идеальный маркер для оценки рецептивности эндометрия при нарушении фертильности. Для наиболее точной и эффективной диагностики и снижения частоты ранних репродуктивных потерь, необходимо проводить исследование на всех трёх уровнях рецептивности эндометрия.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, репродуктивные потери, привычное невынашивание, беременность.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Базиева Т.А., Ордиянц И.М., Джабраилова Б.А., Тунгузбиева Р.У. Современные представления о нарушении рецептивности эндометрия при привычном невынашивании. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(4):53-57. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-53-57

Modern ideas about the violation of endometrial receptivity in recurrent miscarriage

T.A. Bazieva¹, I.M. Ordiyants¹, B.A. Dzhabrailova¹, R.U. Tunguzbieva²

¹Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

²A.A. Kadyrov Chechen State University Medical Institute, Grozny, Russia

Corresponding author: Taisa A. Bazieva, amira_94_94@mail.ru

Abstract. The cause of 75% of all implantation failures is impaired endometrial receptivity. Most of the implantation window markers studied are regulated by estradiol and progesterone. Steroid hormones are involved in the binding of molecular markers to specific nuclear receptors and any disturbance in steroid receptor expression can lead to impaired endometrial morphofunctional properties and receptivity. There are three levels of receptivity: genetic, proteomic, and morphological. According to genetic studies, during the implantation window period, there is a 10-fold increase in the expression of about 395 genes along with a decrease in the expression of other 186 genes, various proteases, cell adhesion molecules, and matrix proteins. Proteomic markers that affect endometrial receptivity include various growth factors, cytokines, cell adhesion molecules, and integrins. One of the main markers of the morphological level of receptivity is the pinopodia. Over the past 20 years, many molecular markers of endometrial receptivity have been studied and the understanding of implantation mechanisms has expanded. Still, no ideal marker for the assessment of endometrial receptivity in impaired fertility has been found. It is necessary to investigate all three levels of endometrial receptivity to provide the most accurate and effective diagnosis and to reduce the incidence of early reproductive loss.

Keywords: endometrial receptivity, reproductive losses, habitual miscarriage, pregnancy.

Financing. The study had no sponsorship.

For citation: Bazieva T.A., Ordiyants I.M., Dzhabrailova B.A., Tunguzbieva R.U. Modern ideas about the violation of endometrial receptivity in recurrent miscarriage. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):53-57. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-53-57

Введение

Частота ранних потерь беременности по мнению ведущих мировых экспертов достигает 31%, но с учётом только клинически подтвержденных беременностей она ниже и составляет около 18–20%.

Патогенез привычного невынашивания беременности связан с нарушением рецептивности эндометрия. Она регулируется сложными межмолекулярными и межклеточными взаимодействиями и зависит от синхронности развития эмбриона и эндометрия.

Благодаря экспрессии большого количества сигнальных молекул, осуществляющих паракринную, аутокринную, интракринную и юстакринную регуляцию внутри- и межклеточных взаимодействий, происходит развитие и «поведение» бластоцисты, распознавание беременности и последующая адаптация к ней организма матери.

Прошло более 70 лет с момента появления морфологического исследования эндометрия, но для оценки рецептивности эндометрия у женщин с репродуктивными потерями этого недостаточно и требуется поиск новых молекулярных маркеров.

Нарушение рецептивности эндометрия занимает существенное место в генезе репродуктивных неудач [1]. Для успешной имплантации эндометрия необходимо взаимодействие на всех трёх уровнях регуляции (генетическом, протеомном и гистологическом) [2, 3]. Для того, чтобы полноценно оценить функцию эндометрия, необходимо одновременно с рецепторами к половым стероидам оценивать ещё и разнообразие белки [1].

Хронический эндометрит сопровождается расстройством рецептивности эндометрия и включает в себя повреждение поверхностного эпителия, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации» с последующей гиперэкспрессией Эра [4]. Фиброз стромы может приводить к асинхронности рецепторного аппарата и нарушению секреторной трансформации эндометрия. Всё это нарушает предгравидарную перестройку эндометрия и приводит к формированию привычного невынашивания или бесплодию [5].

Молекулярно-генетические методы исследования

Под действием стероидных гормонов происходит изменение транскрипционной активности генов, что приводит к образованию пиноподий, изменению их морфологического строения, появлению эпителиальных клеток, повышенной секреции факторов роста и экспрессии других молекулярных маркеров рецептивности эндометрия.

Paramonova N.B., Kogan E.A. для оценки транскрипционной активности генов используют количественное определение соответствующих мРНК. Нозерн-блот анализ (англ. Northern blot) позволяет определять и изучать единичные молекулы мРНК [6,7].

МикроРНК и их гены-мишени также играют важную роль в имплантации и росте эмбриона. МикроРНК-145 (miRNA-145), это нерегулярная микроРНК при повторных неудачах имплантации, которая выполняет такие физиологические функции, как дифференцировка, пролиферация клеток и миграция/инвазия в клетку [8].

Ряд авторов предполагает, что рецептивность эндометрия зависит только от уровня прогестерона и

различных факторов роста (LIF, рецептора фактора, ингибирующего лейкемию (LIFR), и интегрин $\alpha V\beta 3$).

Угнетение генов HOXA 10 приводит к уменьшению количества пиноподий. Они регулируют пролиферацию стромальных клеток эндометрия и морфогенез эпителиальных клеток. Эмбрион и эндометрий осуществляют сигнальное взаимодействие в месте образования пиноподий. Кроме того, на пиноподиях экспрессируются факторы роста, которые осуществляют ключевую роль в развитии бластоцисты и имплантации [9].

Вместе с тем Li L. и соавт. (2022) в своих исследованиях показали, что пиноподии не являются точными маркерами окна имплантации [10].

По данным ряда авторов, формирование новых тканей часто сопровождается образованием неоваскуляризации и иммунной регуляцией. Toll-Like Receptor 4 (TLR4) широко экспрессируется в материнско-плодовом интерфейсе и является одновременно мембранным рецептором и активатором ядерного фактора Карра-В (NF- κ B). TLR4 регулирует через NF- κ B выработку факторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α (TNF α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), что влияет на имплантацию эмбрионов и физиологическую среду матки [11].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — цитокин, способствующий ангиогенезу, который регулирует проницаемость сосудов и способствует пролиферации эндотелиальных клеток.

Фактор ингибитора лейкемии (LIF) является широко активным плейотропным цитокином, который оказывает регулирующее воздействие на эндоклеточную массу, клетки трофобласта и эпителиальные клетки эндометрия эмбрионов во время имплантации зародыша [12,13].

При иммуногистохимическом окрашивании эндометрия выявлено, что в норме содержание LIF в железистом и поверхностном эпителии эндометрия выше, чем в строме. Содержание LIF в эпителиоцитах увеличивается в среднюю и позднюю секреторную фазу, когда число пиноподий максимально.

Обнаружено, что при хроническом эндометрите экспрессия LIF преобладает в строме эндометрия [14].

Рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1) участвует в рекрутировании макрофагов и ангиогенезе в месте имплантации. Макрофаги обладают высоким потенциалом пластичности и могут изменять свои функции в зависимости от изменения микроокружения в тканях. С учётом функции и фенотипа макрофаги могут быть классифицированы на активированный тип M1 и альтернативно активированный тип M2. Баланс между макрофагами M1 и M2 в середине секреторной фазы имеет решающее значение для процесса эмбриональной имплантации.

В исследовании было продемонстрировано, что у пациенток в группе с дефектной восприимчивостью эндометрия по сравнению с контрольной группой соотношение M1/M2 снижено.

Некоторые исследования также показали, что во время имплантации активированные макрофаги M1 продуцируют воспалительные цитокины и медиаторы, такие как IL-6, IL-1 β , TNF- α и оксид азота, вызывая провоспалительные реакции и способствуя прикреплению эмбриона к децидуе. Эти результаты подтверждают важность

баланса поляризации макрофагов для эмбриональной имплантации [15,16].

Роль стероидных гормонов в регуляции имплантации эндометрия.

«Маркеры имплантации (LIF, интегрин $\alpha\beta 3$, E-каттерины, HOX гены, пиноподии) регулируются прямым или опосредованным влиянием половых гормонов через их рецепторы, поэтому для того, чтобы определить «окно имплантации» и прогнозировать наступление беременности используется иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии».

MacLean J.A., Hayashi, K. показали, что выработке медиаторов, необходимых для наступления беременности, способствует прогестерон, связываясь с рецепторов и тем самым стимулируя экспрессию генов. К 20–22 дню менструального цикла рецепторы к половым гормонам в эпителиальных клетках стромы эндометрия исчезают и повышается содержание прогестерона и эстрадиола в крови.

Однако важное значение имеет не только количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону, но и

их функциональная полноценность и соотношение. В секреторной фазе экспрессия эстрогеновых рецепторов α снижается, а эстрогеновых рецепторов β - повышается [17,18, 19, 20].

Эхографические признаки рецептивного эндометрия

В период имплантационного окна главными сонографическими критериями рецептивного эндометрия являются равномерная трехслойная структура, наличие правильных перистальтических волн от внутреннего зева к устьям маточных труб и наличие субэндометриального кровотока по данным ЦДК [21].

Заключение

Представленные в обзоре литературы данные важны для понимания сложных и многоэтапных молекулярно-биологических процессов зачатия, действие которых реализуется в эндометрии и опосредует его рецептивность. Несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день не существует уникального маркера прогнозирования оценки рецептивности эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Морозкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):135-142. Aganezov S.S., Aganezova N.V., Morotskaya A.V., Ponomarenko K.Y. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):135-142. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD663135-142>
2. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):187-92. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000173>
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27-32. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.128>
4. Zhang X, Li Y, Chen X, Jin B, Shu C, et al. Single-cell transcriptome analysis uncovers the molecular and cellular characteristics of thin endometrium. *FASEB J*. 2022;36(3):e22193. <https://doi.org/10.1096/fj.202101579R>
5. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):90-97. Ponomarenko K.Y. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(4):90-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD66490-97>
6. Кибанов М.В., Махмудова Г.М., Гохберг Я.А. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(1):12-25. Kibanov M.V., Makhmudova G.M., Gokhberg Y.A. In search for an ideal marker of endometrial receptivity: from histology to comprehensive molecular genetics-based approaches. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):12-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-005>
7. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018;80(3):11-18. Paramonova N.B., Kogan E.A., Kolotovkina A.V., Burmenskaia O.V. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Arkhiv Patologii*. 2018;80(3):11-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol201880311-18>
8. Niknafs B, Shokrzadeh N, Reza Alivand M, Bakhtiar Hesam Shariati M. The effect of dexamethasone on uterine receptivity, mediated by the ERK1/2-mTOR pathway, and the implantation window: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(1):47-58. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i1.10408>
9. Андреева М.В., Шевцова Е.П., Заболотнева К.О., Лютая Е.Д., Сивко Т.С. Современный взгляд на проблему неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):6-11. Andreeva M.V., Shevtsova E.P., Zabolotneva K.O., Lyutaya E.D., Sivko T.S. Modern view of the problem of missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):6-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-3-6-11>
10. Li L, Kou Z, Fu Y, Liang L, Liu L, Zhang X. Clinical outcomes

- of personalized frozen-thawed embryo transfer timing for patients with recurrent implantation failure. *Ann Transl Med.* 2022;10(3):131.
<https://doi.org/10.21037/atm-22-161>
11. Feng R, Qin X, Li Q, Olugbenga Adeniran S, Huang F, et al. Progesterone regulates inflammation and receptivity of cells via the NF- κ B and LIF/STAT3 pathways. *Theriogenology.* 2022;186:50-59.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.04.005>
 12. Salmasi S, Sharifi M, Rashidi B. Ovarian stimulation and exogenous progesterone affect the endometrial miR-16-5p, VEGF protein expression, and angiogenesis. *Microvasc Res.* 2021;133:104074.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104074>. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32949576.
 13. Rarani FZ, Borhani F, Rashidi B. Endometrial pinopode biomarkers: Molecules and microRNAs. *J Cell Physiol.* 2018;233(12):9145-9158.
<https://doi.org/10.1002/jcp.26852>
 14. Левиашвили М.М., Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Коган Е.А. Лейкемия-ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия. *Проблемы репродукции.* 2012;(3):17-21.
Leviashvili M.M., Mishieva N.G., Nazarenko T.A., Kogan E.A. Leukemia inhibitory factor and endometrial receptivity. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2012;(3):17-21. (In Russ.).
 15. Li B, Duan H, Wang S, Wu J, Li Y. Establishment of an Artificial Neural Network Model Using Immune-Infiltration Related Factors for Endometrial Receptivity Assessment. *Vaccines (Basel).* 2022;10(2):139.
<https://doi.org/10.3390/vaccines10020139>
 16. Абу-Абдаллах М., Артымук Н.В., Сурина М.Н. Рецептивность эндометрия. Механизмы имплантации. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018;3(3):71-77.
Abou-Abdallah M., Artymuk N.V., Surina M.N. Endometrium receptivity. Markers of implantation. *Fundamental and clinical medicine.* 2018;3(3):71-77. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 36265049
 17. Царева Н.В. Маточное бесплодие при гипоплазии эндометрия. Маркеры рецептивности и «окна имплантации». *Медицинский журнал.* 2020;(3):40-45.
Tsareva N.V. Uterine infertility in endometry hypoplasia. Markers of receptivity and "windows of implantation". *Medical journal.* 2020;(3):40-45. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 43846300
 18. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(5):21-27.
Zarochentseva NV, Arshakian AK, Men'shikova NS, Titchenko IuP. Chronic endometritis: etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;13(5):21-27. (In Russ.).
 19. MacLean JA 2nd, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells.* 2022;11(4):647.
<https://doi.org/10.3390/cells11040647>
 20. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Миляева Н.М., Лаврентьева И.В. Учебное пособие: *Генетические аспекты невынашивания беременности.* Екатеринбург; 2022.
Kovalev V.V., Kudryavtseva E.V., Milyaeva N.M., Lavrentieva I.V. Training manual: *Genetic aspects of pregnancy failure.* Yekaterinburg, 2022. (In Russ.).
 21. Мелкозёрова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Михельсон А.А., Щедрина И.Д. Новые аспекты диагностики рецептивной функции эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018;18(6):73-82.
Melkozzerova O.A., Bashmakova N.V., Chistiakova G.N., Mikhelson A.A., Shchedrina I.D. New aspects of the diagnosis of endometrial receptivity in patients with reproductive failure. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;18(6):73-82. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/rosakush20181806173>

Информация об авторах

Ордиянц Ирина Михайловна, д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, ordiyantc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>

Базиева Таиса Абурашидовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, amira_94_94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8140-7261>

Джабраилова Белла Абубакаровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; belladzhabrailova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3589>

Тунгузбиева Руна Усмановна, студентка 5 курса, Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, Медицинский институт, Грозный, Россия; Tunguzbieva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7371-8406>

Information about the authors

Irina M. Ordians, Dr. Sci. (Med.), Professor; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, ordiyantc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>

Taisa A. Bazieva, postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, amira_94_94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8140-7261>

Bella A. Dzhabrailova, postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; belladzhabrailova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3589>

Runa U. Tunguzbieva, a 5th-year student of the A.A. Kadyrov Chechen State University Medical Institute, Grozny, Russia, Tunguzbieva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7371-8406>

Вклад авторов:

И.М. Ордиянц — разработка дизайна исследования;
Т.А. Базиева — получение и анализ данных, написание
текста;
Б.А. Джабраилова — обзор публикаций по теме статьи;
Р.У. Тунгузбиева — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution:

I.M. Ordiyants — development of research design;
T.A. Bazieva — data acquisition and analysis, manuscript
preparation;
B.A. Dzhabrailova — review of publications on the topic of
the manuscript;
R.U. Tunguzbieva — review of publications on the topic of
the manuscript.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 10.05.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 12.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 17.08.2022