

© Я. Н. Кравчук¹, А. С. Калугина^{1,2}¹ Кафедра репродуктивного здоровья женщин
СЗГМУ им. И. И. Мечникова;² Клиника АВА-ПЕТЕР,
Санкт-ПетербургОЦЕНКА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ
С ПОМОЩЬЮ БИОМАРКЕРОВ

УДК: 618.177-089.888.11: 618.145-07

■ **Нарушение рецептивных свойств эндометрия может послужить причиной многократных неудач при проведении программ ВРТ. В статье представлены данные по оценке рецептивных свойств эндометрия с помощью наиболее изученных биомаркеров, таких как пиноподии, лейкоцит-ингибирующий фактор, $\alpha V\beta 3$ интегрин, муцин MUC1. Проведен анализ результатов исследований влияния протоколов контролируемой овариальной стимуляции на рецептивность эндометрия.**

■ **Ключевые слова:** рецептивность; эндометрий; бесплодие.

Бесплодный брак остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем во всем мире, в решении которой вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) приобретают все большее значение. Имплантация эмбриона является сложным многоступенчатым процессом. По современным представлениям, важную роль в этом процессе играют реципрокные взаимодействия эндометрия, с одной стороны, и бластоцисты — с другой. Имплантация эмбриона контролируется цитокинами, простагландинами, факторами роста, молекулами адгезии, а также множеством других гуморальных, клеточных факторов и межклеточных взаимодействий [21, 44]. Успешность имплантации во многом зависит как от качества эмбриона, так и морфофункционального состояния эндометрия. Нарушение рецептивности наблюдается при таких заболеваниях, как эндометриоз, синдром поликистозных яичников, патологии маточных труб [2, 12, 13, 40, 59, 63]. В литературе обсуждается возможное влияние миомы матки на рецептивность эндометрия [11, 35, 37]. Нарушение рецепторного аппарата эндометрия может послужить причиной многократных неудач при проведении программ ВРТ. Поэтому в настоящее время исследователями разных стран уделяется большое внимание изучению состояния эндометрия и ведется поиск новых информативных биологических маркеров окна имплантации, позволяющих прогнозировать наступление беременности в программах ВРТ. На сегодняшний день для оценки рецепторных свойств эндометрия предложен целый ряд потенциальных биомаркеров. В данной статье будут рассмотрены некоторые из них.

К наиболее изученным биомаркерам окна имплантации относятся пиноподии. Пиноподии представляют собой микроскопические выпячивания на апикальной поверхности эпителиальных клеток эндометрия, выступающие в полость матки. Развитие пиноподий связано с подъемом уровня прогестерона в среднюю фазу секреции, а также, по некоторым данным, с экспрессией лейкоцит-ингибирующего фактора (LIF), интегрин $\alpha V\beta 3$ [15, 30, 36, 68, 70]. Кроме того, важную роль в формировании пиноподий играют гены *HOXA 10*, блокирование которых у мышей приводит к резкому уменьшению количества пиноподий [8]. В исследованиях на крысах было показано, что появление пиноподий строго соответствует короткому периоду окна имплантации [16]. Однако вопрос, могут ли пиноподии быть надежным маркером рецептивности эндометрия у человека, остается спорным [72, 75].

Bentin-Ley U. et al. в условиях *in vitro* продемонстрировали преимущественное взаимодействие эмбрионов с участками эндометрия, на которых эпителиальные клетки содержали пи-

ноподии, предполагая участие пиноподий в процессе адгезии бластоцисты [58]. В исследованиях, проведенных Psychyos A. et al., а позднее и другими авторами, появление пиноподий совпадало с непродолжительным окном имплантации [54, 61]. В связи с чем пиноподии активно выдвигались на роль достоверного маркера рецептивности эндометрия. В 2004 году Pantos et al. предприняли попытку использовать определение пиноподий в практике для улучшения клинических результатов [14]. Пациенткам с первичным бесплодием, имеющим в анамнезе 3 и более неудачные попытки переноса эмбрионов, проводили биопсию эндометрия на 6-й и 8-й дни от начала терапии прогестероном. Для каждой пациентки устанавливали день, соответствующий максимальной рецептивности, путем выявления зрелых пиноподий. В первой группе перенос донорских эмбрионов проводился в соответствии с установленным днем. Во второй группе перенос эмбрионов осуществлялся по стандартному протоколу на 5-й день от начала терапии прогестероном. В результате в группе с модифицированным протоколом роды произошли у 67% пациенток. В то время как во второй группе — только у 25%.

Однако имеется множество публикаций, подтверждающих сомнению ценность пиноподий в роли маркера «окна имплантации». Так, Ordi J. et al. при исследовании биоптатов эндометрия, полученных от здоровых женщин в трех последовательных циклах на 7-й день после овуляции, показали, что наличие и выраженность пиноподий может значительно отличаться от цикла к циклу [75]. В ряде исследований было показано, что пиноподии могут присутствовать всю среднюю и позднюю фазы секреции, однако претерпевая циклические морфологические изменения [68, 72]. Пиноподии были обнаружены у женщин, страдающих бесплодием [4, 27, 70, 72]. При сравнении количества пиноподий, обнаруженных в биоптатах эндометрия, полученных от пациенток с бесплодием, обусловленным эндометриозом I–II стадии, идиопатическим бесплодием и пациенток, прошедших хирургическую стерилизацию, составивших контрольную группу, статистически значимого различия найдено не было [27]. Схожие результаты были получены и другими авторами [4]. Mikolajczyk M. et al. не удалось выявить корреляционной связи между формированием пиноподий и экспрессией LIF [51]. Таким образом, значимость пиноподий для определения рецептивности эндометрия остается недоказанной.

Для оценки способности эндометрия к имплантации у пациенток с бесплодием широко используется определение экспрессии $\alpha V\beta 3$ ин-

тегрина. Интегрины относятся к молекулам адгезии, они представлены семейством гетеродимерных трансмембранных гликопротеинов, выполняющих множество функций в клетке, в том числе в эндометрии. Рядом авторов было показано, что экспрессия $\alpha V\beta 3$ интегрина совпадает с «открытием» окна имплантации и имеет устойчивую корреляционную связь с гистологической картиной эндометрия [45]. Lessey B. et al. при иммуногистохимическом исследовании биоптатов эндометрия, полученных в первом триместре у 112 пациенток, показали, что экспрессия $\alpha V\beta 3$ интегрина сохраняется при беременности и распространяется на децидуальные клетки [31]. Также Lessey B. et al. выявили значительное снижение экспрессии $\alpha V\beta 3$ интегрина у пациенток с бесплодием, обусловленным эндометриозом легкой степени [31]. Позднее было обнаружено снижение экспрессии в эндометрии $\alpha V\beta 3$ интегрина при наличии гидросальпинксов. Хирургическая коррекция в объеме тубэктомии приводила к восстановлению экспрессии данного маркера. При этом другие вмешательства, включающие неосальпингостомию, лигирование и аспирацию, оказались менее эффективными в этом отношении [40]. В литературе описаны попытки использования определения $\alpha V\beta 3$ интегрина в качестве предиктора успешности программ ВРТ [26, 55, 43]. В исследовании, проведенном Thomas K. et al., экспрессия $\alpha V\beta 3$ интегрина была статистически значимо выше у пациенток с успешным результатом лечения. Однако беременности были получены у нескольких пациенток при отсутствии экспрессии данного маркера [26]. Схожие результаты были получены Revel A. et al. в 2005 году [43]. Так, частота наступления беременности в программах ВРТ была почти в два раза выше у пациенток с нормальной экспрессией $\beta 3$ интегрина.

Однако не во всех исследованиях удалось подтвердить информативность интегринов в качестве биомаркеров рецептивности [18, 34, 46, 75]. В исследовании, проведенном Hii L. и Rogers P., значимого изменения в экспрессии $\alpha V\beta 3$ интегрина в клетках железистого эпителия в течение менструального цикла как у пациенток с эндометриозом, так и у пациенток контрольной группы, не имеющих данного заболевания, установлено не было [34]. Кроме того, статистически значимого различия в экспрессии данного биомаркера в клетках железистого эпителия у пациенток обеих групп найдено не было. Creus M. et al. также не удалось выявить различия в экспрессии интегринов у пациенток с эндометриозом и пациенток с другими причинами бесплодия [46]. Экспрессия интегринов у пациенток, спонтанно забеременев-

ших в течение года, и пациенток с сохранившимся бесплодием была схожей. Ordi J. et al. в 2003 году показали, что экспрессия $\alpha V\beta 3$ интегрина в течение нескольких менструальных циклов характеризуется значительной вариабельностью [75]. Acosta et al. выявили асинхронность появления пиноподий и экспрессии $\alpha V\beta 3$ интегрина. Так, пиноподии определялись с 20–21-го дня и сохранялись до 28-го дня менструального цикла. Экспрессия $\alpha V\beta 3$ в поверхностном и железистом эпителии начиналась с 22 дня, то есть через 48 часов после появления пиноподий [23]. Схожие результаты были получены и другими авторами. В исследовании, проведенном Thomas K. et al., достоверного различия в экспрессии $\alpha V\beta 3$ между группой пациенток с мужским фактором бесплодия, группой пациенток с другими причинами бесплодия, включающую трубно-перитонеальный фактор, бесплодие, обусловленное эндометриозом, идиопатическое бесплодие и контрольной группой фертильных женщин найдено не было [25].

В более позднем исследовании, Surrey E. et al. изучали информативность определения экспрессии $\alpha V\beta 3$ интегрина для прогнозирования эффективности применения супердлинного протокола у пациенток с эндометриозом [18]. Частота наступления клинической беременности, частота имплантации значимо не различались независимо от того, проводилось ли предварительное лечение агонистами ГнРГ или нет как в группе с положительной экспрессией интегрина, так и в группе с отрицательной экспрессией. Однако отрицательные результаты могли быть связаны с малой выборкой.

Важную роль в регуляции имплантации играет широкий спектр цитокинов. Одним из них является лейкоemia-ингибирующий фактор, относящийся к семейству интерлейкина-6. Доказательством влияния LIF на процесс имплантации послужил тот факт, что у мышей, гомозиготных по дефектному гену LIF, имплантация эмбрионов не происходит [65]. Влияние LIF на процесс имплантации реализуется посредством связывания цитокина с рецептором LIF-R с последующей активацией различных сигнальных путей.

Несмотря на то, что данные об экспрессии LIF на протяжении пролиферативной и ранней секреторной фазы несколько противоречивы, значительное повышение экспрессии данного фактора в среднюю и позднюю секреторную фазу многократно подтверждено различными исследователями [48, 50]. LIF экспрессируется в поверхностном железистом эпителии и строме эндометрия. Однако в отличие от эпителия в строме эндометрия изменения экспрессии данного фактора на протяжении менструального цикла не наблюдаются.

Для пациенток с бесплодием, особенно имеющих в анамнезе повторяющиеся неудачные попытки ЭКО, характерно нарушение экспрессии LIF, что также подтверждает важную роль данного фактора в процессе имплантации. Кроме того, мутации гена LIF могут быть причиной повторяющихся неудачных попыток ЭКО [47, 49]. При исследовании эксплантатов эндометрия пациенток с идиопатическим бесплодием секреция LIF в секреторную фазу повышалась незначительно по сравнению с пролиферативной [33]. Аналогично концентрация LIF в смывах из полости матки была значимо ниже у пациенток с идиопатическим бесплодием по сравнению с контрольной группой фертильных женщин [73]. Данная методика определения LIF была предложена для оценки вероятности наступления беременности [69]. Схожие результаты были получены и другими авторами [7]. Однако, по данным Mikolajczyk M. et al., различия экспрессии LIF между пациентками с эндометриозом I–II стадии и контрольной группой фертильных женщин найдено не было [52]. Serafini P. et al. продемонстрировали, что пациентки с высоким уровнем экспрессии LIF в период окна имплантации имеют большую вероятность наступления беременности по сравнению с пациентками с низкой экспрессией данного фактора [22]. Снижение экспрессии в эндометрии LIF было обнаружено у пациенток с бесплодием при наличии гидросальпинксов. При этом оперативное лечение в объеме тубэктомии приводило к восстановлению экспрессии данного маркера [64]. Проводились исследования по улучшению рецептивности эндометрия путем назначения рекомбинантного LIF человека (r-hLIF). Однако по данным, полученным Brinsden et al., терапия r-hLIF в течение лютеиновой фазы после переноса эмбриона у пациенток с повторяющимися неудачными попытками не привела к улучшению клинических результатов [62].

Муцины представляют собой семейство высокогликозилированных протеинов с большой молекулярной массой. Наиболее изученным является MUC-1. Гену, кодирующему MUC-1, присущ полиморфизм. Вариации в аллелях касаются исключительно числа повторов и не затрагивают саму нуклеотидную последовательность повтора, напрямую коррелируя с полиморфизмом на уровне белка. MUC-1 был определен в эндометрии. В течение менструального цикла наблюдаются колебания экспрессии MUC-1. В исследованиях на мышах, крысах, свиньях было обнаружено снижение экспрессии MUC-1 в период окна имплантации. В связи с чем предполагалась ингибирующая роль MUC-1 в процессе имплантации. Однако при исследовании эндометрия пациенток

было обнаружено повышение экспрессии данного фактора в периимплантационный период [6]. Horne A. et al. в 2002 году с помощью сканирующей электронной микроскопии в комбинации с иммуногистохимическим исследованием эндометрия удалось обнаружить MUC-1 только на поверхности реснитчатых клеток. При этом MUC-1 на поверхности клеток, лишенных микроворсинок, а также на поверхности пиноподий не определялся [5]. При исследовании процесса имплантации в условиях *in vitro* MUC-1 в эпителии под фиксированной бластоцистой и в ближайшей окружности не обнаруживался [38]. Было сделано предположение, что факторы на поверхности бластоцисты или секретируемые самой бластоцистой вызывают локальную потерю MUC-1 [67]. У пациенток с повторными потерями беременности экспрессия MUC-1 в среднюю лютеиновую фазу снижена по сравнению с группой фертильных женщин. При сравнении полиморфизма MUC-1 у пациенток с повторными имплантационными потерями было обнаружено повышение частоты носительства короткого варианта аллеля MUC-1 по сравнению с контрольной группой [53]. Таким образом, первичное бесплодие, связанное с нарушением имплантации, может быть обусловлено полиморфизмом гена MUC-1, приводящим к образованию белка со сниженным количеством повторяющихся последовательностей из 20 аминокислот.

Также к биомаркерам, потенциально участвующим в имплантации, относятся трофинин, лиганд L-селектина, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста и многие другие. Однако их роль в оценке рецептивности эндометрия изучена недостаточно. Современные исследования в области иммунологии, протеомики, эпигенетики значительно расширяют список потенциальных биомаркеров, ассоциированных с окном имплантации [3, 9, 10, 17, 29, 32, 39, 41, 60, 66, 74]. Появление геномных биочипов расширило представление о характере экспрессии генов в течение менструального цикла, причем в некоторых исследованиях был обнаружен определенный спектр генов, экспрессируемых в середине секреторной фазы. Diaz-Gimeno P. et al. в 2011 году разработали диагностический метод оценки рецептивности эндометрия, основанный на применении биочипов [1]. Возможность использования более узкого набора генов, временно экспрессируемых в соответствии с фазой рецептивности, делает технологию менее затратной по сравнению с применением биочипов для оценки полного спектра экспрессируемых генов. Однако дальнейшие исследования необходимы для демонстрации ценности данного диагностического подхода в клинической практике.

По многим данным, контролируемая овариальная стимуляция (КОС) негативно сказывается на рецептивности эндометрия. Так, Chen Q. et al. проводили оценку экспрессии $\beta 3$ интегрина и LIF у пациенток с мужским фактором бесплодия в стимулированном цикле с использованием агонистов ГнРГ и р-ФСГ по длинному протоколу и фертильных женщин в натуральном цикле [20]. В результате исследования была выявлена более низкая экспрессия указанных маркеров в стимулированных циклах по сравнению с натуральными как в группе пациенток с высоким ответом, так и с умеренным. При этом экспрессия LIF в железистом эпителии у пациенток с высоким ответом была ниже по сравнению с пациентками с умеренным ответом. Рядом авторов было продемонстрировано, что КОГ приводит к более раннему образованию пиноподий по сравнению с натуральным циклом [24, 28]. Однако в более позднем исследовании при оценке экспрессии пиноподий у одной и той же пациентки в натуральном и стимулированном цикле различия найдено не было [70]. При изучении экспрессии $\beta 3$ интегрина в среднюю лютеиновую фазу были получены противоречивые результаты. Так, КОС приводила как к снижению, так и к повышению экспрессии $\alpha V\beta 3$ интегрина [70, 71].

В исследованиях на мышах Ruan H. также показали, что овариальная стимуляция приводит к снижению экспрессии $\beta 3$ интегрина и LIF, а также к снижению частоты имплантации по сравнению с контрольной группой, не получавшей терапию. Однако в группе мышей, получавшей агонисты ГнРГ, все перечисленные параметры были выше по сравнению как с группой, в которой стимуляция проводилась с применением антагонистов ГнРГ, так и с группой, получавшей только гонадотропины сыворотки жеребых кобыл (СЖК) [56]. Схожие результаты были получены Pan Y. et al. [57]. Экспрессия LIF в группах мышей, в которых проводилась суперовуляция с использованием агонистов ГнРГ или только гонадотропинов СЖК, была ниже по сравнению с контрольной группой. При этом экспрессия LIF в группе мышей, получавшей агонисты ГнРГ, была выше, по сравнению с группой, получавшей только гонадотропины. Zhang C. et al. при изучении экспрессии LIF и формирования пиноподий в исследовании на мышах получили следующие результаты [19]. В группах мышей, в которых проводилась стимуляция суперовуляции (группа А), наблюдалось нарушение развития пиноподий по сравнению с контрольной группой мышей, не получавших терапию (группа D), а также группами мышей, в которых в стимулированном цикле проводилась терапия прогестероном с целью

поддержки лютеиновой фазы (группа В) или прогестероном в сочетании с эстрадиолом (группа С). Экспрессия LIF в группах С и D значимо не различалась и была выше по сравнению с группами А и В. При этом в группе В экспрессия LIF все же была выше по сравнению с группой А. Однако в клиническом исследовании, проведенном van der Gaast M. et al., экспрессия LIF в стимулированных циклах с использованием антагонистов ГнРГ и натуральных циклах не различалась [42].

Эндометрию принадлежит одна из ключевых ролей в процессе имплантации. Поиск достоверных биомаркеров рецептивности эндометрия остается актуальной задачей, решение которой позволит повысить эффективность диагностики и лечения бесплодия.

Литература

1. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature / Diaz-Gimeno P. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95, N 1. — P. 50–60.
2. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis / Lessey B. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 2. — P. 643–649.
3. Activating T regulatory cells for tolerance in early pregnancy — the contribution of seminal fluid / Robertson S.A. [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2009. — Vol. 83, N 1–2. — P. 109–116.
4. Alpha v beta 3 integrin expression and pinopod formation in normal and out-of-phase endometrial of fertile and infertile woman / Creus M. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17, N 9. — P. 2279–2286.
5. Analysis of epitopes on endometrial epithelium by scanning immunoelectron microscopy / Horne A.W. [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 292, N 1. — P. 102–108.
6. *Aplin J.D., Hey N.A., Graham R.A.* Human endometrial MUC 1 carries keratin sulphate: characteristic glycoforms in the luminal epithelium at receptivity // *Glycobiology.* — 1998. — Vol. 8, N 3. — P. 269–276.
7. Assessment of leukemia inhibitory factor and glycoprotein 130 expression in endometrium and uterine flushings: a possible diagnostic tool for impaired fertility / Tawfeek M.A. [et al.] // *BMC Womens Health* — 2012. URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/10> (дата обращения 13.08.2012).
8. *Bagot C., Kliman H., Taylor H.* Maternal Hoxa 10 is required for pinopod formation in the development of mouse uterine receptivity to embryo implantation // *Dev. Dyn.* — 2001. — Vol. 222, N 3. — P. 538–544.
9. Basal and cytokine-stimulated production of epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78) and interleukin-8 (IL-8) by cultured human endometrial epithelial and stromal cells / Bersinger N.A. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 89, suppl. 5. — P. 1530–1536.
10. Basal and steroid hormone-regulated expression of CXCR4 in human endometrium and endometriosis / Ruiz A. [et al.] // *Reprod. Sci.* — 2010. — Vol. 17, N 10. — P. 894–903.
11. *Beth W.R., Hugh S.T.* Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93, N 6. — P. 2027–2034.
12. *Cakmak H., Taylor H.S.* Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions // *Semin. Repr. Med.* — 2010. — Vol. 28, N 1. — P. 69–74.
13. *Cermik D., Selam B., Taylor H.S.* Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 1. — P. 238–243.
14. Clinical value of endometrial pinopodes detection in artificial donation cycles / Pantos K. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2004. — Vol. 9, N 1. — P. 86–90.
15. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium / Aghajanova L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79, suppl. 1. — P. 808–814.
16. Correlation of pinopod development on uterine luminal epithelial surface with hormonal events and endometrial sensitivity in rat / Singh M. [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 135, N 1. — P. 107–117.
17. Differential proteome profiling of eutopic endometrium from women with endometriosis to understand etiology of endometriosis / Rai P. [et al.] // *J. Proteome Res.* — 2010. — Vol. 9, N 9. — P. 4407–4419.
18. Does endometrial integrin expression in endometriosis patients predict enhanced in vitro fertilization cycle outcomes after prolonged GnRH agonist therapy? / Surrey E. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93, N 2. — P. 646–651.
19. Effect of estradiol supplementation during the luteal phase on mouse endometrial expression of leukaemia inhibitory factor and pinopodes in controlled ovarian stimulation cycles / Zhang C.L. [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2008. — Vol. 43, N 12. — P. 937–941.
20. Effects of ovarian stimulation on endometrial integrin $\beta 3$ and leukemia inhibitory factor expression in the peri-implantation phase / Chen Q. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 89, suppl. 3. — P. 1357–1363.
21. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment / van Mourik M. [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2009. — Vol. 85, N 1. — P. 4–19.
22. Endometrial claudin-4 and leukaemia inhibitory factor are associated with assisted reproduction outcome / Serafini P.C. [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2009. URL: <http://www.rbj.com/content/7/1/30> (дата обращения 10.05.2012).
23. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / Acosta A. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2000. — Vol. 73, N 4. — P. 788–798.
24. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocytes donors / Develioglu O.H. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 6. — P. 1040–1047.
25. Endometrial integrin expression in women undergoing IVF and ICSI: a comparison of the two groups and fertile controls / Thomas K. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18, N 2. — P. 364–369.

26. Endometrial integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome / Thomas K. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80, N 3. — P. 502–507.
27. Endometrial pinopode and alphabeta3 integrin expression is not impaired in infertile patient with endometriosis / Ordi J. [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2003. — Vol. 20, N 11. — P. 465–473.
28. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in the IVF cycles / Nikas G. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14, N 3. — P. 787–792.
29. Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle / Munro S.K. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 16, N 5. — P. 297–310.
30. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors / Stavreus-Evers A. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 76, N 4. — P. 782–791.
31. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy / Lessey B. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1994. — Vol. 62, N 3. — P. 497–506.
32. Garrido-Gomez Y., Dominguez F., Simon C. Proteomics of embryonic implantation // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 198. — P. 67–78.
33. Hambartsoumian E. Endometrial leukaemia inhibitory factor (LIF) as a possible cause of unexplained infertility and multiple failures of implantation // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 39, N 2. — P. 137–143.
34. Hii L., Rogers P. Endometrial vascular and glandular expression of integrin alpha(v)beta3 in women with and without endometriosis // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13, N 4. — P. 1030–1035.
35. Horcajadas J.A., Goyri E., Higon M.A. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 9. — P. 3490–3498.
36. Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface / Martel D. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1991. — Vol. 6, N 4. — P. 597–603.
37. Horne A.W., Critchley H.O. The effect of uterine fibroids on embryo implantation // *Sem. Reprod. Med.* — 2007. — Vol. 25. — N 6. — P. 483–490.
38. Human endometrial mucin MUC1 is upregulated by progesterone and down regulated in vitro by the human blastocyst/Meseguer M. // *Biol. Reprod.* — 2001. — Vol. 64, N 2. — P. 590–601.
39. Human endometrial receptivity: a genomic approach / Dominguez F. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online* — 2003. — Vol. 6, N 3. — P. 332–338.
40. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity / Meyer W. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12, N 7. — P. 1393–1398.
41. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in natural cycle / Haouzi D. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 24, N 1. — P. 198–205.
42. Impact of ovarian stimulation on mid-luteal endometrial tissue and secretion markers of receptivity / van der Gaast M.H. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. — 2008. — Vol. 17, N 4. — P. 553–563.
43. Implementation of integrin beta 3 level as predictor of implantation in IVF program / Revel A. [et al.] // *Fertil. Steril.* — Vol. 84, suppl. 1. — P. 144–145.
44. Inflammation and implantation / Dekel N. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2010. — Vol. 63, N 1. — P. 17–21.
45. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle / Lessey B. // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, N 1. — P. 188–195.
46. Integrin expression in normal and out-of-phase endometrial / Creus M. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13, N 12. — P. 3460–3468.
47. Kralickova M., Sima P., Rokyta Z. Role of the leukemia-inhibitory factor gene mutations in infertile women: the embryo-endometrial cytokine cross talk during implantation — a delicate homeostatic equilibrium // *Folia Microbiol.* — 2005. — Vol. 50, N 3. — P. 179–186.
48. Leukaemia inhibitory factor in human endometrium throughout the menstrual cycle / Vogiatzis D. [et al.] // *J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 39, N 2. — P. 95–102.
49. Leukaemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer / Steck T. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 112, N 1. — P. 69–73.
50. Leukaemia inhibitory factor mRNA concentration peaks in human endometrium at the time of implantation and the blastocyst contains mRNA for the receptor at this time / Charnock-Jones D.S. [et al.] // *J. Reprod. Fertil.* — 1994. — Vol. 101. — P. 421–426.
51. Mikolajczyk M., Skrzypczak J., Wirstlein P. No correlation between pinopode formation and LIF and MMP2 expression in endometrium during implantation window // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2011. — Vol. 49, N 4. — P. 615–621.
52. Mikolajczyk M., Wirstlein P., Skrzypczak J. Leukaemia inhibitory factor and interleukin 11 levels in uterine flushings of infertile patients with endometriosis // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21, N 12. — P. 3054–3058.
53. MUC 1: a genetic susceptibility to infertility? / Horne A.W. [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357, N 9265. — P. 1336–1337.
54. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14, suppl. 2. — P. 99–106.
55. Osteopontin and alphavbeta3 integrin as markers of endometrial receptivity: the effect of different hormone therapies / Casals G. [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. — 2010. — Vol. 21, N 3. — P. 349–359.
56. Ovarian stimulation with GnRH agonist, but not GnRH antagonist, partially restores the expression of endometrial integrin $\beta 3$ and leukaemia-inhibitory factor and improves uterine receptivity in mice / Ruan H. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 21, N 10. — P. 2521–2529.
57. Pan Y.M., Shi Y.F., Chen H.Z. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor and leukemia inhibitory factor on endometrium during different ovarian stimulation protocols in mice // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2008. — Vol. 37, N 3. — P. 300–303.

58. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro / Bentin-Ley U. [et al.] // Hum. Reprod.— 1999.— Vol. 14, N 2.— P. 515–520.
59. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles / Savaris R. F. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2011.— Vol. 96, N 6.— P. 1737–1746.
60. Proteome of human endometrium: identification of differentially expressed proteins in proliferative and secretory phase endometrium / Rai P. [et al.] // Proteomics Clin. Appl.— 2010.— Vol. 4, N 1.— P. 48–59.
61. *Psychoyos A., Mandon P.* Study of the surface of the uterine epithelium by scanning electron microscope. Observation in the rat at the 4th and 5th day of pregnancy // C.R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.— 1971.— Vol. 272.— P. 2723–2725.
62. Recombinant human leukemia inhibitory factor does not improve implantation and pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques in women with recurrent unexplained implantation failure / Brinsden P. R. [et al.] // Fertil. Steril.— 2009.— Vol. 91, suppl. 4.— P. 1445–1447.
63. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis / Wei Q. [et al.] // Fertil. Steril.— 2009.— Vol. 91, N 5.— P. 1686–1691.
64. Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) expression at the time of the implantation window / Seli E. [et al.] // Hum. Reprod.— 2005.— Vol. 20, N 11.— P. 3012–3017.
65. *Stewart C.* Leukaemia inhibitory factor and the regulation of preimplantation development of the mammalian embryo // Mol. Reprod. Dev.— 1994.— Vol. 39.— P. 233–238.
66. *Tang A. W., Alfirevic Z., Quenby S.* Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review // Hum. Reprod.— 2011.— Vol. 26, N 8.— P. 1971–1980.
67. *Thathiah A., Carson D. D.* MT1-MMP mediates MUC1 shedding independent of TACE/ADAM17 // Biochem. J.— 2004.— Vol. 382.— P. 363–373.
68. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility / Usadi R. [et al.] // Fertil. Steril.— 2003.— Vol. 79, N 4.— P. 970–974.
69. The assessment of LIF in uterine flushing — a possible new diagnostic tool in states of impaired fertility / Mikolajczyk M. [et al.] // Reprod. Biol.— 2003.— Vol. 3, N 3.— P. 259–270.
70. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopod formation in the human endometrium: a controlled study / Creus M. [et al.] // Hum. Reprod.— 2003.— Vol. 18, N 4.— P. 683–693.
71. The effect of gonadotrophic stimulation on integrin expression in the endometrium / Thomas K. [et al.] // Hum. Reprod.— 2002.— Vol. 17, N 1.— P. 63–68.
72. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window / Quinn C. [et al.] // Fertil. Steril.— 2007.— Vol. 87, N 5.— P. 1015–1021.
73. The production of leukemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture / Laird S. M. [et al.] // Hum. Reprod.— 1997.— Vol. 12, N 3.— P. 569–574.
74. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure / Quenby S. [et al.] // Hum. Reprod.— 2009.— Vol. 24, N 1.— P. 45–54.
75. Within-subject between-cycle variability of histological dating, alpha v beta 3 integrin expression, and pinopod formation in the human endometrium / Ordi J. // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2003.— Vol. 88, N 5.— P. 2119–2125.

Статья представлена И. М. Кветным
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

ASSESSMENT OF ENDOMETRIAL RECEPTIVITY BY BIOMARKERS

Kravchuk Y. N., Kalugina A. S.

■ **Summary:** Endometrial receptivity defect can lead to a recurrent failures in ART. Data on endometrial receptivity assessment by the most studied biomarkers, such as pinopodes, leukemia-inhibitory factor, $\alpha V\beta 3$ integrin, mucin MUC 1, are presented. Analysis of controlled ovarian stimulation protocols influence on endometrial receptivity is composed.

■ **Key words:** receptivity; endometrium; infertility.

■ Адреса авторов для переписки

Кравчук Яна Николаевна — аспирант кафедры репродуктивного здоровья женщин СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 192014, Санкт-Петербург, Маяковского ул., д. 5.
E-mail: ynkravchuk@mail.ru.

Калугина Алла Станиславовна — д. м. н., ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщин СЗГМУ им. И. И. Мечникова, заместитель главного врача по репродуктивной медицине клиники АВА-ПЕТЕР. 191186, Санкт-Петербург, Невский проспект, д. 22–24.
E-mail: Kalugina-AS@avaclinic.ru.

Kravchuk Yana Nikolayevna — postgraduate student at the department of female reproductive health, Mechnikov University. Mayakovskogo St., 5, Saint-Petersburg, Russia, 192014.
E-mail: ynkravchuk@mail.ru.

Kalugina Alla Stanislavovna — M.D., lecture at the department of female reproductive health, Mechnikov University. Deputy head doctor for reproductive medicine AVA-PETER clinic. Nevskiy prospekt, 22–24, Saint-Petersburg, Russia, 191186.
E-mail: Kalugina-AS@avaclinic.ru.