

© Ю. С. Крылова, И. М. Кветной,
Э. К. Айламазян

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ИМПЛАНТАЦИИ

УДК: 618.177-089.888.11-07

■ Представлены современные взгляды на рецептивность эндометрия и молекулярные механизмы регуляции имплантации. Анализируется значение сигнальных молекул как возможных маркеров для оценки параметров имплантационного окна в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

■ **Ключевые слова:** рецептивность эндометрия; окно имплантации; биомаркеры.

Бесплодный брак остается одной из важных медицинских, социальных, экономических и общегосударственных проблем. По данным ВОЗ, его частота составляет 10–15% и не имеет тенденции к снижению. Несмотря на более чем 30-летнюю историю существования методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) за последние годы значительно не меняется и остается на уровне 30–40%. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется разработкам методических подходов, направленных на повышение результативности циклов ЭКО [2]. В настоящее время особое внимание ученых сконцентрировано на исследовании эндометрия в период имплантационного окна (implantation window) и изучение новых сигнальных молекул, специфически ответственных за имплантацию бластоцисты.

Имплантационное окно представляет собой период времени, когда эндометрий максимально восприимчив к имплантации бластоцисты, в этот период происходит активное взаимодействие эмбриона и эндометрия, приводящее к имплантации бластоцисты и наступлению беременности. Наиболее часто это период 5–10 дня после овуляции, что соответствует 20–24 дням 28-дневного менструального цикла [1, 9, 55]. Для характеристики состояния эндометрия в период имплантационного окна А. Psychoyos впервые предложил использовать термин «рецептивность», или «восприимчивость», эндометрия [43].

Имплантация эмбриона в полости матки — многоэтапный процесс, регуляция которого осуществляется путем межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, а успех во многом зависит от синхронности развития эмбриона и эндометрия. В результате их взаимодействия экспрессируется большое количество сигнальных молекул, осуществляющих паракринную, аутокринную, интракринную и юкстакринную регуляцию внутри- и межклеточных взаимодействий. Эти взаимодействия модулируют дальнейшее развитие и «поведение» бластоцисты, распознавание беременности и адаптацию к ней организма матери.

При беременности, наступившей естественным путем, важную роль играет микроокружение эмбриона на разных стадиях его развития. Фолликулярная, трубная жидкости участвуют в заключительных этапах созревания ооцитов, и их секреция модулируется присутствием эмбриона [42].

В программах ВРТ при контролируемой гиперстимуляции яичников осуществляется забор, оплодотворение ооцитов и культивирование эмбрионов *in vitro*. Это исключает воздействие микроокружения и часто приводит к неполноценности преимплантационного эмбриона. Однако в настоящее время разработаны методики, позволяющие получать эмбрионы высокого качества путем культивирования в средах, содержащих факторы роста и цитокины, а также при ко-культивировании

с клетками эндометрия матери [3]. Из этого следует, что имплантация зависит от трех факторов: качества эмбриона, функциональной зрелости-рецептивности эндометрия и состояния репродуктивной функции женского организма в целом.

В случае переноса в полость матки эмбрионов хорошего качества и исключения всех явных причин, препятствующих благополучному завершению программы, неудачу ЭКО расценивают как нарушение на этапе имплантации эмбриона [22]. В 1945 году P. Viganò и соавт. провозгласили следующий постулат, ставший впоследствии афоризмом: «Бластоциста может виртуально имплантироваться в любом месте человеческого организма, кроме неререцептивного эндометрия». Удивительно, но имплантация действительно может наступить в любой ткани человеческого тела без предварительной подготовки этой ткани, однако в эндометрии имплантация возможна только в период «окна имплантации».

Имплантация протекает в три фазы: присоединения (apposition), сцепления (adhesion) и вторжения (invasion). Начало процесса имплантации имеет строго фиксированный момент — это «вылупление» бластоцисты из блестящей оболочки (хетчинг). Исчезновение блестящей оболочки «обнажает» рецепторы и освобождает выход различных сигнальных молекул, которые вовлекаются в последующие этапы имплантации. Во время первой фазы имплантации (apposition) клетки эмбриона ориентируются относительно эндометрия, на наружной мембране бластоцисты образуются многочисленные микроворсинки, в результате чего начинается «диалог» между эмбрионом и эндометрием. Эти взаимоотношения являются основой для синхронизации созревания эндометрия и развития эмбриона [1, 55]. Вторая фаза имплантации (adhesion) характеризуется тесным контактом трофобласта с маточным эпителием и формированием тесных функциональных взаимоотношений. Последующая стадия вторжения трофобласта (invasion) завершает процесс имплантации и характеризуется глубоким проникновением бластоцисты в эпителий матки. Синцитиотрофобласт эмбриона вторгается между эпителиальными клетками и прорастает в сторону базального слоя. Над погружившейся в толщу эндометрия бластоцистой происходит полное смыкание покровного эпителия [2, 33, 47, 52, 55].

Эндометрий в естественном цикле претерпевает ряд морфологических, клеточных и молекулярных изменений, необходимых для «открытия» имплантационного окна и формирования рецептивного состояния эндометрия, обеспечивающего процесс имплантации. В настоящее время выделено большое число биологически активных

веществ: факторов роста, цитокинов, молекул адгезии, компонентов межклеточного вещества, характер выработки которых так или иначе изменяется в зависимости от этапа трансформации эндометрия и параметров имплантационного окна.

Трансформация эндометрия в периимплантационный период происходит под действием ряда регулирующих факторов. Центральная регуляция осуществляется гипоталамусом и гипофизом. Помимо гонадотропных гормонов, функция яичников связана с гормонами надпочечников и щитовидной железы. Периферическая гормональная регуляция репродуктивной функции осуществляется половыми стероидами: андрогенами, эстрогенами и прогестинами.

Пролиферация и дифференциация эндометрия контролируется стероидными гормонами яичника. Основные эффекты эстрогенов и прогестина на клетки-мишени осуществляются посредством внутриклеточных гормонов-рецепторов. Доказано, что решающая роль в воздействии на эндометрий отводится не собственно стероидным гормонам, циркулирующим в периферическом кровотоке, а определяется их взаимодействием с функционально полноценными рецепторами ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам. Благодаря наличию рецепторов — «молекул узнавания», клетка-мишень способна с высокой точностью отличить самую малую концентрацию тропных гормонов во внеклеточной жидкости [51]. Эстрадиол одновременно с пролиферацией клеток эпителия стимулирует развитие секреторного аппарата клетки и синтез собственных рецепторов, а также рецепторов прогестерона и андрогенов, посредством взаимодействия с которыми и осуществляется многогранный его эффект. Прогестерон не только не усиливает синтез собственных рецепторов, но, напротив, подавляет его так же, как и синтез рецепторов эстрадиола. Следовательно, количество определенного вида рецепторов зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов [4, 5].

В настоящее время выявлено два подтипа рецептора эстрогенов (ЭР), известных как ЭР- α и ЭР- β , которые имеют сходную первичную структуру белков, но контролируются разными генами. Наивысший уровень экспрессии β -рецептора обнаруживается в эпителиальных клетках эндометрия в преовуляторном периоде, а также в клетках стромы и эндотелиоцитах в позднюю секреторную фазу. Экспрессия α -рецепторов максимальна в течение перiovуляторного периода. Стоит отметить, что в стенках сосудов эндометрия экспрессируется исключительно ЭР- β , а в периваскулярных

клетках стромы отмечается экспрессия как ЭР-β, так и ЭР-α, что указывает на связь β-рецепторов эстрогенов с активным ангиогенезом [32]. ЭР-β принимает участие в процессах децидуализации, необходимых для имплантации, и «созревания» шейки матки в течение беременности. При беременности происходит переключение экспрессии с ЭР-α на ЭР-β, необходимое для поддержания беременности. Роды наступают после исчезновения экспрессии ЭР-β [46]. Прогестерон подавляет экспрессию ЭР-α, но одновременно увеличивает экспрессию ЭР-β. В исследованиях было показано, что в клетках железистого эпителия экспрессия ЭР-β ассоциирована с секреторной функцией, в то время как экспрессия ЭР-α связана с процессами пролиферации клеток [53].

Рецептор прогестерона (PR) состоит из двух лиганд-связывающих форм, отличающихся N-концами и происходящих от одного гена [34]. Предполагается, что влияние прогестерона на эндометрий в секреторную фазу цикла и в ранние сроки беременности осуществляется главным образом посредством его воздействия на подтип А-рецепторов, расположенных в клетках стромы эндометрия [48]. Общим результатом действия прогестерона во вторую фазу цикла является прогрессирующая дифференцировка стромальных клеток в децидуальные, которые обладают уникальными способностями регулировать инвазию трофобласта и местные иммунные реакции. Весь этот процесс завершает подготовку эндометрия к приему бластоцисты и ведет к выработке большого количества биологически активных сигнальных молекул, таких как факторы роста, цитокины, нейропептиды.

Активация окна имплантации также характеризуется ультраструктурными изменениями в морфологии эпителиальных клеток [38]. Покровный эпителий матки первым контактирует с бластоцистой, в результате чего в нем происходят морфологические и молекулярные изменения, обеспечивающие восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона. В период имплантации в нем образуются микровыпячивания (пиноподии) на апикальной поверхности эпителия. Они появляются в середине секреторной фазы менструального цикла, этот процесс связан с наивысшей концентрацией прогестерона в крови. Появление пиноподий соответствует по времени началу окна имплантации, которое появляется в период максимальной рецепторной активности эндометрия [10, 44]. В естественном цикле полное развитие пиноподий происходит на 6–9-й день после овуляции (19–22-й день менструального цикла). При контролируемой стимуляции яичников в циклах ЭКО полностью развитые пиноподии появляю-

ся на 18–20-й день (забор яйцеклеток проводится на 14-й день), что свидетельствует о преждевременном созревании в сравнении с естественными циклами [18]. Появление пиноподий — строго контролируемый процесс. Созревание пиноподий совпадает с резким снижением степени иммуноокрашивания на рецепторы прогестерона в эпителии и с образованием плато концентрации прогестерона в крови. Интересные данные были получены при изучении ультраструктуры поверхностного эпителия человеческого эндометрия и экспрессии ряда сигнальных молекул. Была выявлена корреляция экспрессии лейкемия ингибирующего фактора (leukemia inhibitory factor LIF), а также его рецептора и присутствия пиноподий на поверхности человеческого эндометрия. При этом максимальная экспрессия цитокина и рецептора совпадала со стадией расцвета пиноподий, что соответствовало предполагаемому периоду имплантации бластоцисты. LIF выделяется в виде своей трансмембранной формы в полость матки, где он взаимодействует с специфическими LIF-рецепторами: LIF-R и gp130 на поверхности бластоцисты [13]. Также было определено что, пик выработки интегрина αvβ3 и остеопонтина четко совпадает с наличием зрелых пиноподий [30]. Наличие инсулин-связывающего фактора роста также было обнаружено в люминальном эпителии в период зрелых пиноподий. Связь созревания пиноподий с экспрессией факторов роста и других биологически активных веществ предполагает их непосредственное участие в механизме имплантации.

Появление в эндометрии трансмембранного эпителиального муцина — MUC1 ограничивает временные рамки «окна имплантации». В эндометрии человека были обнаружены только MUC1 и в меньшей степени MUC6. У человека уровень мРНК MUC1 повышается в эндометрии начиная с пролиферативной фазы и снижается в поздней секреторной фазе [57]. Пик продукции MUC1 совпадает с периодом максимальной рецептивности эндометрия и образует особый барьер между бластоцистой и эндометрием с целью предотвращения адгезии бластоцисты к поверхностному эпителию, не отвечающему «нормальным» характеристикам [56]. С помощью сканирующей электронной микроскопии в сочетании с иммуногистохимией было выявлено, что MUC1 локализуется на реснитчатых клетках и отсутствует на маточных пиноподиях и поверхности клеток, не снабженных ресничками [6]. Также было выявлено снижение экспрессии MUC1CD и повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой фертильных женщин [37].

Готовность эндометрия к имплантации бластоцисты определяется не только его рецепторной полноценностью, но и активностью процессов апоптоза. Началу запуска апоптоза в железах и строме предшествует снижение концентрации 17 β -эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Показано, что можно экспериментально моделировать запуск процессов апоптоза в эндометрии животных путем блокады стероидных гормонов. Снижение количества рецепторов к эстрогену и прогестерону в маточном эпителии приводит к росту апоптотического индекса в этих тканях. Одним из механизмов ускорения апоптоза в эндометрии является ишемия. Важным регулятором апоптоза при ишемии является фактор некроза опухолей альфа (TNF α). Показано участие апоптотических изменений эндометрия в ходе нормального процесса имплантации мышинных эмбрионов [4]. В течение имплантации эмбриона наблюдали развитие морфологических признаков апоптоза в клетках эпителия матки, прогрессирующего по мере роста трофобласта. Вероятно, такое биологическое явление, как апоптоз, необходимо для нормального протекания стадий адгезии бластоцисты и инвазии трофобласта в ходе физиологической имплантации.

Будет ли клетка жить или погибнет при воздействии апоптотического стимула, зависит от соотношения экспрессии антиапоптотических (Bcl-2) и проапоптотических (BAX, Fas/FasL) белков. Bcl-2-ген определяет, подвергнется ли клетка апоптозу. Считается, что Bcl-2 ингибирует апоптоз в эндометрии человека во время пролиферативной фазы МЦ. Белок BAX — член семьи Bcl-2, способствует некрозу клеток и противостоит эффекту Bcl-2. Fas (CD95) и Fas-лиганд (FasL) — белки, принадлежащие к суперсемейству фактора некроза опухолей. Клетки, содержащие Fas, подвергаются апоптозу при взаимодействии с FasL. Ингибирование Fas-индуцированного апоптоза посредством Bcl-2 во время пролиферативной фазы МЦ предполагает, что Bcl-2 может контролировать Fas/FasL — путь апоптоза. Контроль процессов апоптоза может осуществляться стероидами как непосредственно, так и опосредованно, путем регуляции экспрессии в эндометрии местно вырабатываемых медиаторов — факторов роста и цитокинов [8]. Морфологические изменения, наблюдаемые в клетках при апоптозе, являются конечным результатом активации специфических ферментов, известных как каспазы. Эти ферменты модулируют апоптоз и служат иммуногистохимическими маркерами апоптоза. У человека выявлено более 14 различных каспаз, некоторые из них связаны с апоптозом (каспазы-2, -3 и -10). Активация каспазы-3 явля-

ется критическим моментом в процессе апоптоза. При этом гибель клетки необратима. Значительное снижение апоптоза в поздней секреторной, менструальной и ранней пролиферативной фазах МЦ наблюдается у женщин с эндометриозом. Повышенные уровни растворимого FasL в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом способствуют повышению апоптоза иммунных клеток, содержащих Fas, приводя к снижению их нейтрализующей активности. Таким образом, способность клеток избежать некроза связана с увеличением экспрессии антиапоптотических и уменьшением экспрессии проапоптотических факторов. Поврежденная чувствительность эндометриальной ткани к спонтанному апоптозу приводит к имплантации и росту эндометрия в участках эктопии [16].

При подготовке материнского организма к имплантации в качестве локальных регуляторов действия стероидов, вовлеченных в циклические изменения эндометрия, выступают ростовые факторы. В периимплантационном периоде они присутствуют в эндометриальной ткани в значительных количествах [19, 27].

Считается, что динамическая выработка инсулиноподобных факторов роста (IGF-1 и -2), фактора роста фибробластов (bFGF), эпидермального фактора роста (EGF), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), факторов семейства трансформирующего фактора роста (TGF), их митотическая активность и модуляция ими дифференцировки клеток формируют восприимчивость эндометрия к имплантирующейся бластоцисте во время «окна имплантации». Действием факторов роста опосредуются специфические изменения количественного и качественного состава субпопуляций лейкоцитов, обуславливающих адекватную материнскую иммуносупрессию и эндометриальный ответ на внедрение трофобласта.

Источником большинства ростовых факторов и цитокинов являются эпителиальные клетки, макрофаги, лимфоциты. Факторы роста и цитокины представлены несколькими семействами пептидов и белков, которые вовлечены в паракринную, интракринную и аутокринную регуляцию клеточных реакций за счет связывания со специфическими рецепторами клеточной поверхности. В разные фазы менструального цикла экспрессируются различные семейства факторов роста, для которых продемонстрирована выраженная циклическая зависимость, свидетельствующая о том, что они опосредуют влияние эстрогенов и прогестерона в эндометрии.

Основную роль в пролиферации клеточных компонентов железистого эпителия эндометрия, стромы, гладкой мускулатуры и эндотелия со-

судов играют специфически экспрессированные во время пролиферативной фазы цикла EGF, IGF-1 и -2, FGF и VEGF.

IGF-1 и -2 оказывают свои биологические эффекты, связываясь с различными трансмембранными рецепторами (IGF-R) на поверхности клеток-мишеней [45]. При изучении содержания IGF-1 и IGF-2 в эпителии матки и экстрацеллюлярном матриксе во время имплантации в стадии инвазии трофобласта было установлено, что IGF-1 экспрессировался в строме и железистом эпителии, являющимися участками начального прикрепления и инвазии трофобласта. IGF-2 в значительно меньшей степени обнаруживался в базальном слое на латеральных плазматических мембранах, но определялся в более высокой, чем у IGF-1, концентрации в апикальной части клеток, что позволяет предположить его участие в стадии адгезии бластоцисты. Показано, что IGF-1 может действовать в качестве белка, защищающего материнский организм от избыточной инвазии трофобласта, а животные, нокаутные по гену IGF-1, проявляют сниженную фертильность [4, 45].

Клетки стромы эндометрия у человека и грызунов подвергаются децидуальной трансформации непосредственно перед имплантацией под влиянием метаболического сигнала со стороны бластоцисты. Реакции присоединения бластоцисты к эндометрию предшествует экспрессия эндотелиального фактора роста (EGF). Децидуальная трансформация развивается вначале в непосредственной близости к бластоцисте, затем метаболический сигнал эпителия передается строме с развитием соответствующей стромальной децидуальной реакции.

Децидуализация включает многочисленные изменения в стромальных клетках. Вначале увеличивается пролиферация мезенхимальных клеток, формируя первичную децидуальную зону. Затем пролиферируют и дифференцируются дальше расположенные мезенхимальные клетки, с образованием вторичной децидуальной зоны, которая подвергается дальнейшей дифференцировке, «освобождая» место для имплантирующегося эмбриона [4, 60]. Важными секреторными продуктами этого периода являются пролактин (PRL) и инсулин, связывающий эндотелиальный фактор роста (HB-EGF) [36]. HB-EGF является протеином из семейства EGF-подобных молекул. В ходе ряда исследований были получены данные о коэкспрессии пиноподий и HB-EGF в период имплантационного окна. Он обладает промитогенными свойствами и вырабатывается многими клетками организма. Выявлено, что этот белок стимулирует выход бластоцисты из *zona pellucida* и активизирует рост и развитие бластоцисты и трофобласта.

Экспрессия данного белка носит прогестерон-зависимый характер, определяясь в эндометрии в течение всего цикла, преобладая в пролиферативную фазу в строме, а в середине секреторной на апикальной поверхности покровного эпителия [28]. HB-EGF синтезируется как трансмембранный белок (tm-HB-EGF), который впоследствии может переходить в растворимую форму под действием протеолитических факторов или оставаться в связанной форме. Он может связывать и активировать два трансмембранных рецептора — EGF (HER1) и ErbB4 (HER4) — и выступать в качестве юкстакринного и паракринного ростового фактора различных клеток [7, 27].

В последние годы проведено большое количество исследований по изучению роли количественно стимулирующих факторов в регуляции фолликулогенеза, овуляции, рецептивности эндометрия и формировании плаценты.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) осуществляет регуляцию функции гранулоцитов и моноцитов, обладает антиапоптотическим эффектом, участвует в транспорте жидкости эпителием, регулирует пролиферацию клеток, положительно регулирует репликацию ДНК; ответственен за иммунный ответ в процессе имплантации. Экспрессия GM-CSF регулируется эстрадиолом и прогестероном и запускается воздействием семенной плазмы и сперматозоидов. С момента первого деления эмбрион экспрессирует рецептор к GM-CSF (GM-R α) [25]. GM-CSF регулирует ответ материнского организма на беременность, обеспечивая иммунологический баланс и успешную имплантацию, способствует программированию правильного развития плацентарных структур, обеспечивающих адекватное функционирование плаценты и имплантацию эмбрионов хорошего качества за счет баланса иммунологических реакций. Использование культуральной среды, содержащей GM-CSF, оказывает значительное воздействие на частоту имплантации и частоту рождения детей в циклах ЭКО [4, 25]. GM-CSF продуцируется NK с фенотипом CD16. NK-клетки играют важную роль в инвазии трофобласта и ремоделировании спиральных артерий. Во время децидуализации на поверхности стромальных клеток повышается экспрессия молекул HLA-I класса. Молекула HLA-I, в свою очередь, взаимодействует с киллерингибиторным рецептором (KIR) на поверхности NK-клеток, что предотвращает лизис стромальных клеток NK-клетками [54]. Отсюда следует, что отсутствие экспрессии HLA-I класса стромальными клетками может быть причиной для их атаки NK-клетками. На клетках трофобласта человека отсутствуют молекулы HLA-Ia класса

HLA-A и HLA-B, но присутствуют HLA-C, которые являются мишенью для цитотоксического действия NK. В то же время клетки трофобласта экспрессируют HLA-Ib класса HLA-E и HLA-G, которые взаимодействуют с NK-клетками эндометрия и децидуальной ткани и участвуют в процессах развития беременности. При нормальной беременности NK-клетки способствуют замещению клеток эндотелия в спиральных артериях клетками трофобласта, что позволяет спиральным артериям обеспечивать все возрастающие потребности в кровотоке. Однако при гестозах часто встречается экспрессия на децидуальных NK-клетках варианта KIR AA и на клетках трофобласта HLA-C2, что приводит к недостаточной функции NK-клеток, пониженному выделению VEGF и нарушению ремоделирования спиральных артерий. Проводились работы, в которых были исследованы KIR-рецепторы у пациенток с многочисленными неудачами ЭКО, где было выявлено отсутствие от 3 до 7 типов KIR-рецепторов [54]. Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) регулирует стероидогенез, усиливает влияние гонадотропина на клетки гранулезы. M-CSF секретируется железами эндометрия, играет важную роль в развитии плаценты. M-CSF может увеличивать число ооцитов в случаях слабого ответа на стимуляцию в циклах ВРТ [29]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) продуцируется клетками гранулезы зрелых и овулирующих фолликулов в лютеиновую фазу цикла, а также продуцируется клетками трофобласта, оказывая влияние на децидуальные макрофаги. Уровень G-CSF в фолликулярной жидкости определяет успех ЭКО в естественном цикле. Препараты, содержащие G-CSF, применяются при лечении тонкого эндометрия и привычного невынашивания [24].

Роль EGF в репродуктивной функции стала активно изучаться лишь в последние несколько лет. Предполагается, что EGF играет важную роль в росте, миграции и адгезии клеток эндометрия, а также в формировании экстрацеллюлярного матрикса в течение цикла и на ранних стадиях развития эмбриона [20]. В эмбрионе на ранних стадиях развития продемонстрировано присутствие всего семейства IL-1, включающего несколько гомологичных пептидов и их рецепторы. В эндометрии женщин семейство IL-1 присутствует в макрофагах и эндотелиальных клетках, в основном в секреторной фазе цикла. В раннем периоде беременности взаимодействие эмбрионального IL-1 и рецепторов IL-1 в эндометрии может обеспечивать распознавание и имплантацию эмбриона. IL-1 и TGF- β играют существенную роль в имплантации за счет регуляции

экспрессии стромой эндометрия тканевых ингибиторов металлопротеиназ-1 и -3, а также коллагеназы IV типа, важных для инвазии трофобласта. Предполагают, что уменьшение вязкости IV типа коллагена — главный фактор, способствующий развитию отека во внеклеточном пространстве при имплантации бластоцисты. Прогестерон редуцировал стимулирующий эффект IL-1 α в отношении металлопротеиназы-3 в секреторной фазе *in vitro* и *in vivo*. Известно, что подавление активности металлопротеиназ необходимо для сохранения стабильности ткани в инвазивных процессах при имплантации и развитии плаценты [6, 49, 59]. EGF и фактор роста фибробластов (FGF), напротив, увеличивали уровень протеолитических ферментов (MMP), продуцируемых эндометриальными стромальными клетками в процессе децидуализации *in vitro*. Успех наступления имплантации и дальнейшее развитие беременности невозможны без сложных процессов ангиогенеза, регуляция которого протекает под действием ряда ингибиторов и активаторов неоваскуляризации.

Основная форма FGF (bFGF) представляет собой ангиогенный белок, являющийся митогеном для эндотелиоцитов капилляров *in vitro*, относится к числу гепаринсвязывающих и широко представлен в тканях женской репродуктивной системы. bFGF контролирует выработку ферментов, в частности коллагеназы и активатора плазминогена, способствующих вазодилатации и возникновению кровотечения. Этому фактору отводят роль ключевого регулятора ангиогенеза в матке [19]. Другим важнейшим регулятором ангиогенеза у развивающегося эмбриона признан сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Он экспрессируется клетками железистого эпителия и стромы эндометрия в ответ на воздействие эстрадиола. VEGF и mPHK VEGF выявлены в биоптатах эндометрия человека во все фазы менструального цикла.

Экспрессия VEGF в тканях матки и яичников регулируется лютеинизирующим гормоном, т.е. отражает циклическую природу овариального ангиогенеза. Мощными стимуляторами экспрессии VEGF являются гипоксия, IL-1, EGF и TGF- β . Уже с преимплантационного периода ряд факторов роста начинает проявлять эмбриотрофическую активность. Секреция TGF- β значительно увеличивается в эмбрионе овцы с 12-го по 16-й день беременности, тогда как уровень этого фактора остается стабильным в культуре эндометрия. Предполагают, что продукция TGF- β эмбрионом развивается после материнского «распознавания» беременности и совпадает по срокам с имплантацией. Показано, что семейство TGF- β играет важную роль в имплантации, обеспечивая

рецептивность эндометрия в отношении blastocysts. Децидуальный TGF- β материнского происхождения может подавлять избыточную инвазию трофобласта, поскольку продемонстрирована его способность снижать дифференциацию цитотрофобласта [62].

В последние годы интенсивно разрабатывается направление, касающееся изучения юкстакринной регуляции (при контакте клеток друг с другом) посредством TGF- α в клетках человеческого эндометрия при имплантации. Показано, что трансмембранная форма TGF- α эпителия матки воздействовала на рецептор EGF мышинной blastocysts при прямом межклеточном контакте. Индукция и пик синтеза TGF- α в мембранах эпителия матки совпадали по времени с периодом имплантации и, кроме того, были сопряжены с соответствующим ростом экспрессии рецептора EGF на blastocysts [58]. Одним из эмбриональных аутокринных ростовых факторов и факторов, поддерживающих выживание клеток, является фактор роста тромбоцитов (PDGF). Он действует в преимплантационный период через рецепторы эмбриона.

Одной из причин низкого имплантационного потенциала эмбрионов, получаемых в программах экстракорпорального оплодотворения, считают нарушение экспрессии эмбриональных рецепторов PDGF, в результате чего выживаемость эмбрионов понижается из-за дефицита аутокринной стимуляции. Предполагают, что уровень секреции PDGF может быть прогностическим маркером успешности имплантации и качества полученных эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения [35]. При имплантации в клетках эндометрия выявлена экспрессия фактора роста кератиноцитов (KGF). Последний принадлежит к семейству FGF, является выраженным паракринным регулятором, продуцируется стромальными клетками, но действует преимущественно на эпителиальные клетки эндометрия, которые имеют к нему соответствующие рецепторы. KGF является мощным митогеном, действующим как мезенхимальный медиатор роста, дифференцировки и морфогенеза эпителиальных клеток [31].

Во время фаз аппозиции и адгезии blastocysts важное значение имеет лейкоингибирующий фактор (LIF). LIF, относящийся к семейству цитокинов, оказывает влияние на дифференцировку клеток различных тканей. К семейству цитокинов также относятся ИЛ-1, ИЛ-6, цилиарный нейротрофический фактор, онкостатин М, кардиотропин-1. Все они оказывают сходное воздействие на различные типы клеток. Доказательство важной роли LIF в процессе имплантации было получено в результате исследо-

ваний нокаутных по этому гену мышей. Процессы оогенеза и оплодотворения у таких мышей не нарушены, однако образовавшиеся blastocysts не способны к имплантации.

Перенос выделенных blastocysts нормальным по гену LIF самкам приводил к развитию у них беременности. LIF действует на клетки, связываясь с гетерогенным рецептором LIF, который состоит из двух трансмембранных белков LIF-R и gp130. LIF является промежуточным звеном во взаимодействии между материнскими децидуальными лейкоцитами и внедряющимся трофобластом. В течение окна имплантации эмбрион активно принимает участие в установлении контакта с эндометрием, экспрессируя специфические LIF-R. Процесс эмбрионально-эндометриального взаимодействия является совместным: эмбрион продуцирует м-РНК LIF, в то время как эндометрий экспрессирует gp130 и функциональная активность LIF-R также возрастает. Когда эмбрион внедряется в эпителий и достигает стромы эндометрия, начинается синтез цитокинов ИЛ-1, TNF и TGF- β , индуцируя дальнейшую секрецию LIF стромальными клетками [15]. Процесс имплантации можно представить как воспалительную реакцию, которая способствует прикреплению и инвазии эмбриона в эндометрий, обеспечивая необходимое взаимодействие с материнской сосудистой системой.

Этот процесс вызывает повышение сосудистой проницаемости в месте имплантации blastocysts. В этом процессе активно участвуют простагландины как вазоактивные факторы, выполняя важную роль в овуляции, оплодотворении и в процессах поздней беременности, ведущих к началу родовой деятельности. Простагландины являются членами семейства эйкозаноидов, которое включает PGD₂, PGE₂, PGF_{2g} и простаглицлин. Они образуются в мембране фосфолипидов в результате последовательного действия двух энзимов: цитозольной фосфолипазы А₂ и циклооксигеназы ЦОГ. В настоящее время известны три изоформы циклооксигеназы: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3. ЦОГ-2 индуцирует стимул образования факторов роста, цитокинов, онкогенов и воспаление.

Цитозольная фосфолипаза А₂ действует на мембранные фосфолипиды для выделения арахидоновой кислоты, которая в дальнейшем будет окисигенирована и восстановлена энзимами ЦОГ через простаглицлин H₂ [61]. Исследование на самках мышей с недостаточностью цитозольной фосфолипазы А₂ или энзимов ЦОГ-2 показали важную роль простаглицлинов в имплантации. Недостаток одного из энзимов вызывает нарушения синтеза простаглицлинов, что ведет к дефектам имплантации. Введение экзогенных

простагландинов может восстановить имплантацию эмбриона в нужное время. ЦОГ-1 индуцируется под действием эстрадиола и прогестерона, тогда как ЦОГ-2 — в ответ на воспалительные стимулы [14].

В течение периимплантационного периода в тканях эндометрия, помимо ростовых факторов, присутствует широкий перечень белков, проявляющих свои эффекты паракринным, юстакринным и аутокринным путем. Их функции и точная роль в процессе имплантации в настоящий момент известны не полностью. В секреторном эндометрии продемонстрирована экспрессия лептина. Лептин является ключевым сигналом жировых клеток, он передает информацию об энергетических запасах, состоянии питания и метаболических сдвигах в репродуктивной системе.

Лептин может действовать периферически в яичнике или централизованно на гипоталамус, влияя на синтез лютеинизирующего гормона (ЛН). Он оказывает воздействие через свои рецепторы и рецепторы семейства цитокинов. Ключевым звеном центрального пути, по которому лептин влияет на секрецию гонадотропина, являются пептиды — kisspeptin, neuropeptide-Y. Гипогонадотропный синдром и бесплодие, наблюдаемое в моделях на животных с тяжелыми нарушениями концентрации циркулирующего лептина или чувствительностью гипоталамуса к лептину, может частично объясняться подавлением гипоталамо-кисспептиновой системы. Является ли действие лептина на кисспептиновые нейроны прямым или опосредованным эффектом еще полностью не установлено [12, 41]. Относительно метаболизма липидов в период окна имплантации также был идентифицирован ген аполипопротеина D (APOD). Более высокое содержание APOD в эндометрии может быть связано с транспортом холестерина, вероятнее всего для синтеза стероидных гормонов.

Плацентарный белок PP14 (гликоделин) является паракринным регулятором иммунных клеток, апоптоза, адгезии и дифференцировки. PP14 имеет изоформы: GDS, GDA и GDF. GDS препятствует разрушению сперматозоидов до их вступления в канал шейки матки, где GdS удаляется. GDA и GDF ингибируют связывание сперматозоидов с zona pellucida, а GDA может защищать сперматозоиды от материнской иммунной атаки. GDF подавляет преждевременную прогестерон-индуцированную акросомальную реакцию. GDA экспрессируется как в строме, так и в эпителии и значительно уменьшает инвазивность трофобласта через уменьшение транскрипции урокиназного активатора плазминогена (uPA). GDA подавляет активность естественных

киллеров, Т-клеточную пролиферацию и хемотаксис моноцитов. Его основная физиологическая функция — обеспечение иммунологической толерантности в эмбрионально-материнском взаимодействии.

GDA увеличивает секрецию интерлейкина-6, интерлейкина-13 и GM-CSF NK-клеток. Это ведет к изменению соотношения Th1/Th2 и вызывает иммунологическую толерантность дендритных клеток и апоптоз моноцитов [26]. Гепаринсульфат протеогликан — соединение, вовлеченное в фазу адгезии при имплантации. В эндометрии человека в течение лютеиновой фазы цикла он присутствует на базальной мембране сосудов и желез. Дополнительно экспрессируется, когда стромальные клетки полностью трансформируются в предецидуальные. Рецепторы к гепаринсульфату протеогликану обнаружены на апикальной мембране поверхностных эпителиальных клеток и на внешней поверхности бластоцисты при приобретении ей адгезионной компетентности *in vitro* и *in vivo* [23].

Третий этап имплантации заключается в инвазии трофобласта между эпителиальными клетками и его прорастании в строму базального слоя. Распространение трофобласта в строму матки сопровождается лизисом базальных мембран путем активации протеолитических ферментов — сериновых протеаз, катепсинов и большей степени металлопротеиназы. Матриксные металлопротеиназы (ММП) — это ферменты, обладающие широким протеолитическим действием, они способны напрямую разрушать внеклеточный матрикс, обеспечивая тем самым инвазию эмбриона. Выделяют несколько классов ММП-секретирующихся в эндометрии: желатиназы, коллагеназы, стромелиназы. Основными энзимами имплантации являются желатиназы (ММП-2, ММП-9) и коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), обеспечивающие инвазию трофобласта в децидуальную ткань и сосудистую сеть. Инвазия является строго контролируемым процессом благодаря равновесию между действием ММП и их ингибиторов (ТИМП) [60].

Большое внимание исследователей уделяется изучению роли белка PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа) в процессах инвазии и миграции клеток. Данный белок участвует в протеолитическом каскаде, вовлеченном в физиологические и патологические процессы инвазии и ремоделирования тканей. Физиологическое увеличение экспрессии белка PAI-1 клетками стромы эндометрия в секреторную фазу менструального цикла способствует имплантации бластоцисты, ограничивает межклеточный протеолиз и снижает риск геморрагий в период инвазии трофобла-

ста. При этом чрезмерно высокий уровень белка PAI-1 связывают со снижением глубины инвазии трофобласта и нарушением имплантации [40].

Таким образом, процесс имплантации контролируется сложнейшим взаимодействием множества сигнальных и эффекторных соединений, вырабатываемых эндометрием, иммунокомпетентными клетками матери и эмбриона. Достоверными маркерами эндометриальной функции и готовности эндометрия к имплантации являются адгезионные молекулы, роль которых в регуляции имплантации стала интенсивно изучаться в последние годы.

К молекулам адгезии относятся 4 семейства белков: интегрины, кадгерины, селектины и семейство иммуноглобулинов. Интегрины — семейство трансмембранных гликопротеинов, состоящих из двух различных нековалентных цепей (α , β). Интегрины принимают участие в клеточно-матриксной и клеточно-клеточной адгезии во многих физиологически важных процессах, включая эмбриональное развитие, гемостаз, тромбоз, вторичное заживление раны, иммунные и неиммунные защитные механизмы. Интегрины, экспрессия которых возрастает в середине лютеиновой фазы, были определены как маркеры окна имплантации. Три циклоспецифических интегрин — $\alpha\beta1$, $\alpha4\beta1$ и $\alpha V\beta3$ — коэкспрессированы в эндометрии человека при гистологическом исследовании на 20–24-й день менструального цикла. Кроме того, интегрин $\alpha V\beta3$, так же как лиганд остеопонтин, был непосредственно определен с помощью иммуногистохимического метода в люминальном эпителиальном пространстве, которое первым взаимодействует с трофобластом. Принимая во внимание его экспрессию и локализацию, $\alpha V\beta3$ был предложен как потенциальный рецептор эмбрионального прикрепления. Экспрессия $\alpha V\beta3$ -интегрин регулируется в эндометрии человека посредством положительных (например EGF, HB-EGF) и отрицательных (например эстрадиол) факторов. Уровень м-РНК интегрин на 21-й день цикла может прогнозировать успех программы ЭКО. Показано отсутствие экспрессии $\beta3$ -интегрин у женщин с эндометриозом и при повторных неудачных попытках ЭКО [39].

Селектины относятся к семейству гликопротеинов, которое включает L-лейкоцитарный, P-тромбоцитарный и E-эндотелиальный селектин. Селектины играют важную роль в трансэндотелиальном движении лейкоцитов. L-селектины экспрессируются лейкоцитами и взаимодействуют с углеводородными лигандами в эндотелии. Это взаимодействие позволяет «катиться» лейкоцитам по воспаленному сосудистому эндотелию перед их адгезией и миграцией. Учитывая

эти данные, можно провести параллель между феноменом «скатывания» лейкоцитов и аппозиции бластоцисты в эндометриальный эпителий. Начальное прикрепление эмбриона к эндометрию зависит от связывания L-селектина, экспрессируемого трофобластом, с олигосахаридным лигандом эндометрия.

Селектин-адгезионная система хорошо устанавливает материнско-фетальное взаимодействие. Со стороны бластоцисты наблюдается сильная экспрессия L-селектина, а со стороны эндометрия — экспрессия олигосахаридных лигандов L-селектина, таких как MECA-79 или HECA-452, которые участвуют в регуляции окна имплантации. Связывание L-селектина и его лиганда активирует $\beta1$ - и $\beta2$ -интегрины и способствует прочной адгезии к фибронектину. Кроме того, L-селектин может действовать как прямой рецептор клеток трофобласта к материнским сосудистым эндотелиоцитам [21].

Кадгерины относятся к семейству гликопротеинов, ответственных за кальций-зависимые межклеточные механизмы адгезии. Они разделяются на подклассы E-, P- и N-кадгеринов и различаются по иммунологической специфичности и распространению в ткани. E-кадгерины (увомурулин) относятся к трансмембранным гликопротеинам клеточной поверхности, которые способствуют клеточно-клеточной адгезии посредством гомеотипической связи [11].

Семейство NOX-генов, в частности NOXA-10, также участвуют в росте, дифференциации и рецептивности эндометрия. Экспрессия NOXA-10 значительно возрастает в среднюю и позднюю секреторную фазу МЦ и регулирует образование пиноподий, интегрин $\alpha V\beta3$ и IGF-1. Таким образом, снижение количества пиноподий и экспрессии интегрин $\alpha V\beta3$ и IGF-1 может являться следствием нарушения экспрессии NOXA-10 [50]. В настоящее время мало сведений об окислительном метаболизме в период имплантации эмбриона. Известно, что дисбаланс в антиоксидантной системе отрицательно влияет на репродуктивные процессы. В исследованиях экспрессии генов в эндометрии в период имплантации было выявлено наличие 4 генов: альдегид оксидаза-1 (AOX1), альдегид дегидрогеназа-1, семейства A3 (ALDH1A3), глутатионпероксидаза-3 (GPX3), никотинамид N-метилтрансфераза (NNMT). Поэтому данное направление требует дальнейшего изучения.

Таким образом, за последние 20 лет современные представления о механизмах имплантации значительно расширились, выявлены многие пептидные молекулы, продуцируемые локально в репродуктивной системе клетками диффузной нейроиммуноэндокринной системы (ДНИЭС).

Однако, несмотря на большое количество потенциальных маркеров рецептивности, однозначно идеального фактора, определяющего фертильность, пока не верифицировано. Расширение фундаментальных исследований по изучению молекулярно-клеточных механизмов имплантации может явиться основой для разработки лекарственных средств для селективного воздействия на эндометрий с нарушенной рецептивностью, что позволит открыть новые перспективы в лечении бесплодия.

Литература

1. Агаджанова Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека // Проблемы репродукции. — 2004. — № 3. — С. 6–11.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / ред. В.И. Кулаков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 616 с.
3. Ко-культивирование эмбриона человека с эндометрием: оптимизация экстракорпорального оплодотворения / Айламазян Э.К. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI, вып. 4. — С. 16–22.
4. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — 2-е изд. — М.: Медицина, 2008. — 512 с.
5. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омеляненко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 3. — С. 5–8.
6. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation // Hum. Reprod. Update. — 2006. — Vol. 12, N 6. — P. 731–746.
7. Activation of HER-4 by heparin-binding EGF-like growth factor stimulates chemotaxis but not proliferation / Elenius K. [et al.] // EMBO J. — 1997. — Vol. 16. — P. 1268–1278.
8. Apoptosis in human endometrium and endometriosis / Harada T. [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2004. — Vol. 10, N 1. — P. 29–38.
9. Bergh P.A., Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation // Fertil. Steril. — 1992. — Vol. 58. — P. 537–542.
10. Bufang Xu, Xiaoxi Sun, Ling Wu. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- β 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. — 2012. — Vol. 98, N 2. — P. 389–395.
11. Cadherins, catenins and APC protein: interplay between cytoskeletal complexes and signaling pathways / Barth A.I. [et al.] // Cell. Biol. — 1997. — Vol. 9. — P. 683–690.
12. Changes in serum leptin during phases of menstrual cycle of fertile women: relationship to age groups and / Ogunro P.S. [et al.] // Int. J. Endocrinol. Metabolism. — 2013. — Vol. 11, N 1. — P. 27–33.
13. 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.
14. Cytosolic phospholipase A2 alpha is crucial for "on-time" embryo implantation that directs subsequent development / Song H. [et al.] // Development. — 2002. — Vol. 129. — P. 2879–2889.
15. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation / Cheng J.G. [et al.] // PNAS. — 2001. — Vol. 98, N 15. — P. 8680–8685.
16. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis / Garcia-Velasco J.A. // J. Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 78. — P. 855–859.
17. Endometrial expression of selected genes in patients achieving pregnancy spontaneously or after ICSI and patients failing at least two ICSI cycles / Allegra A. [et al.] // Reproductive Bio-Medicine Online. — 2012. — Vol. 25. — P. 481–491.
18. Endometrial receptivity in terms of pinopode expression is not impaired in women with endometriosis in artificially prepared cycles / Garcia-Velasco J.A. [et al.] // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75 — P. 1231–1233.
19. Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R), vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R) and fibroblast growth factor receptor (FGF-R) systems in porcine oviduct and endometrium during the time of implantation / Woltenhaupt K. [et al.] // J. Reproduction and Development. — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 269–278.
20. Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R), vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R) and fibroblast growth factor receptor (FGF-R) systems in porcine oviduct and endometrium during the time of implantation / Woltenhaupt K. [et al.] // J. Reproduction and Development. — 2004. — Vol. 50, N 3. — P. 269–278.
21. Expression of L-selectin ligand MECA-79 as a predictive marker of human uterine receptivity / Foulk R. [et al.] // J. Ass. Reprod. Genet. — 2007. — Vol. 24. — P. 316–321.
22. Fiedler K., Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction // Eur. J. Med. Res. — 2004. — Vol. 9. — P. 207–214.
23. Funahashi H. Induction of capacitation and the acrosome reaction of boar spermatozoa by L-arginine and nitric oxide synthesis associated with the anion transport system // Journal of Reproduction and Development. — 2012. — Vol. 58. — P. 295–301.
24. Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // Fertil. Steril. — 2011. — Vol. 95, N 6. — P. 13–17.
25. Moldenhauer L.M. GM-CSF is an essential regulator of T cell activation competence in uterine dendritic cells during early pregnancy in mice // J. Immunology. — 2010. — Vol. 185, N 11. — P. 7085–7096.
26. Gude D. Glycodelin—newer perceptions // J. Hum. Reprod. Sci. — 2011. — Vol. 4, N 3. — P. 156–157.
27. Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst / Chobotova K. [et al.] // Mechanisms of Development. — 2002. — Vol. 119. — P. 137–144.
28. Heparin-binding growth factor secreted by macrophage-like cells that is related to EGF / Higashiyama [et al.] // Science. — 1991. — Vol. 251. — P. 936–939.

29. Identification of the M-CSF receptor in endometriosis by immunohistochemistry and RT-PCR/Mettler L. [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2004. — Vol. 52, N 5. — P. 298–305.
30. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle / Lessey B.A. [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, N 1. — P. 188–195.
31. Keratinocyte growth factor stimulates macrophage inflammatory protein 3 α and keratinocyte-derived chemokine secretion by mouse uterine epithelial / Severina N. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2010. — Vol. 64, N 3. — P. 197.
32. *Lecce G., Meduri G., Ancelin M.* Presence of estrogen receptor in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1379–1386.
33. *Lessey B.A.* Endometrial receptivity and the window of implantation // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2000. — Vol. 14, N 5. — P. 775–778.
34. *Lessey B.A.* Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception // *Steroids*. — 2003. — Vol. 68. — P. 809–815.
35. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage / Lash G.E. [et al.] // *Human Reproduction*. — 2012. — Vol. 27, N 1. — P. 183–195.
36. *Maruyama T., Yoshimura Y.* Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium // *Endocrine J.* — 2008. — Vol. 55, N 5. — P. 795–810.
37. MUC1 as a discriminator between endometrium from fertile and infertile patients with PCOS and endometriosis / Margalit L. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. — 2010. — Vol. 95, N 12. — P. 5320–5329.
38. *Nikas G., Aghalanova L.* Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation // *Reprod. Biomed. Online*. — 2002. — Vol. 4, N 3. — P. 18–23.
39. Osteopontin and its receptor α 3 integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially / Apparao K.B. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4991–5000.
40. PAI-1: a multifunctional SERPIN with complex roles in cell signaling and migration cell communication insights / Cynthia E. [et al.] // *Endocrine J.* — 2010. — Vol. 3. — P. 1–10.
41. Plasma kisspeptin levels are elevated in cord blood and present sexual dimorphism in the adult population: Relation with leptin, gonadotropins and anthropometrical data / Pita J. [et al.] // *Peptides*. — 2011. — Vol. 32. — P. 983–988.
42. Preimplantation Factor (PIF) correlates with early mammalian embryo development — bovine and murine models / Christopher W. [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2011. — Vol. 9, N 63. — P. 8–16.
43. *Psychoyos A.* Hormonal control of uterine receptivity for nidation // *J. Reprod. Suppl.* — 1976. — Vol. 25. — P. 17–28.
44. *Quinn C.E., Casper R.F.* Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity // *Human Reproduction Update*. — 2009. — Vol. 15, N 2. — P. 229–236.
45. *Rechler M.M., Nissley S.P.* The nature and regulation of the receptors for insulin-like growth factors // *Annu. Rev. Physiol.* — 1985. — Vol. 47. — P. 425–442.
46. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta / Koehler K.F., Helguero L.A. [et al.] // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 465–478.
47. Regulation of embryonic implantation / Krussel J.S. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2003. — Vol. 110. — P. 2.
48. Reproductive functions of progesterone receptors / Conneely O.M. [et al.] // *Recent. Prog. Horm. Res.* — 2002. — Vol. 57. — P. 339–355.
49. Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, and -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure / Achache H. [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2005. — Vol. 83. — P. 598–605.
50. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA 10 expression in women with hydrosalpinx / Daftary G.S. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2007. — Vol. 87. — P. 367–372.
51. *Schüring A.N., Braun J., Willner S.* mRNA-Expression of ER α , ER β , and PR in clonal stem cell cultures obtained from human endometrial biopsies // *Scientific World J.* — 2011. — Vol. 11. — P. 1762–1769.
52. Surface morphology of the human endometrium / Nikas G. [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 900, N 3. — P. 16–24.
53. *Taylor A.H., Fox K.R.* Effectiveness of a primary care exercise referral intervention for changing physical self-perceptions over 9 months // *Health Psychol.* — 2005. — Vol. 24. — P. 11–21.
54. The effect of pregnancy on the uterine NK cell KIR repertoire / Male V. [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 41, N 10. — P. 3017–3027.
55. *The Endometrium / Glasser S.R.* [et al.]. — London: Taylor Francis, 2002. — 675 p.
56. The expression pattern of MUC1 glycoforms and other biomarkers of endometrial receptivity in fertile and infertile women / Horne A.W. // *Mol. Reprod. Dev.* — 2005. — Vol. 72. — P. 216–229.
57. The polymorphic epithelial mucin MUC1 in human endometrium is regulated with maximal expression in the implantation stage / Hey N.A. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 337–342.
58. Transforming growth factor- α mRNA expression and its possible roles in mouse endometrial stromal cells / Maekawa T. [et al.] // *Zoological Science*. — 2012. — Vol. 29, N 6. — P. 377–383.
59. Trophoblast-derived interleukin-6 (IL-6) regulates human chorionic gonadotropin release through IL-6 receptor on human trophoblasts/Nishino E. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. — 1990. — Vol. 71. — P. 436–441.
60. *Valles C.S., Dominguez F.* Embryo-endometrial interaction // *Chang. Gung. Med. J.* — 2006. — Vol. 29, N 1. — P. 9–14.
61. *Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M.* Cyclooxygenases 1 and 2 // *Pharmacol. Toxicol.* — 1998. — N 38. — P. 97–120.

62. VEGF, bFGF and their Receptors at the fetal-maternal interface of the rhesus monkey / Wei, F.Q. Yu. // *Placenta*. — 2004. — Vol. 25, N 2–3. — P. 184–196.

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

ENDOMETRIAL RECEPTIVITY: THE MOLECULAR MECHANISMS REGULATION OF IMPLANTATION

Krylova Yu. S., Kvetnoy I. M., Aylamazyan E. K.

■ **Summary:** Presents current views on endometrial receptivity and the molecular mechanisms regulation of implantation. Examines the signaling molecules as potential markers of parameter estimation window of implantation in assisted reproductive technologies.

■ **Key words:** endometrial receptivity; implantation window; biomarkers.

■ Адреса авторов для переписки

Крылова Юлия Сергеевна — аспирант отдела патоморфологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: emerald2008@mail.ru.

Krylova Yuliya Sergeyevna — postdoctoral student of Department patomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** emerald2008@mail.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — д. м. н., заслуженный деятель науки РФ, профессор, руководитель отдела патоморфологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Kvetnoy Igor Moiseyevich — MD, professor. The head of a Department patomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Айламазян Эдуард Карпович — заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор, директор. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.r.

Aylamazyan Eduard Karpovich — The RAMS academician, professor, director. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.r.