



РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

© С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова, А.В. Мороцкая, К.Ю. Пономаренко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург;

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 135–142. doi: 10.17816/JOWD663135-142

Поступила в редакцию: 10.04.2017

Принята к печати: 22.05.2017

■ Проблемы реализации деторождения являются актуальными в медицинском, социально-экономическом и личностно-психологическом аспектах. Эндометриальный фактор занимает существенное место в полиэтиологическом синдроме репродуктивных потерь. Полноценная рецептивность эндометрия в момент взаимодействия с бластоцистой обуславливает благополучное завершение имплантации и дальнейшее прогрессирование беременности. В обзоре представлен анализ современных данных о морфологическом и протеомном (ультраструктурном) уровнях рецептивности эндометрия и их роли в генезе репродуктивных дисфункций.

■ **Ключевые слова:** лейкоemia-ингибирующий фактор (LIF); гликоделин А; е-кадгерин; интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$; муцин-1; прогестероновые и эстрогеновые рецепторы; рецептивность эндометрия.

ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN WOMEN WITH DISORDERS IN REPRODUCTIVE SYSTEM

© S.S. Aganezov, N.V. Aganezova, A.V. Morotskaya, K.Y. Ponomarenko

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):135-142. doi: 10.17816/JOWD663135-142

Received: 10.04.2017

Accepted: 22.05.2017

■ Problems in the realization of childbearing are relevant in the medical, socio-economic and personal-psychological aspects. The endometrial factor occupies a significant place in the polyethiologic syndrome of reproductive losses. The full receptivity of the endometrium at the time of interaction with the blastocyst causes a successful completion of implantation and further progression of pregnancy. The review presents an analysis of current data on the morphological and proteomic (ultrastructural) levels of the receptivity of the endometrium and their role in the genesis of reproductive dysfunctions.

■ **Keywords:** leukemia inhibitory factor (LIF); glycodeilins A; e-cadherin; integrin $\alpha\upsilon\beta 3$; mucin-1; progesterone and estrogen receptors; endometrial receptivity.

Нарушения репродуктивной функции достаточно распространены: до 18 % пар бесплодны [1, 2], половина из них вынуждена прибегать к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3], до 70 % циклов программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) оказываются неэффективными [4, 5]; невынашиванием беременности страдают около 20 % женщин, среди них каждая пятая женщина сталкивается с привычными репродуктивными потерями [6]. Своевременное выявление и коррекция нарушений женской репродуктивной функции является стратегически важной задачей современной медицины.

Эндометриальный фактор занимает существенное место в генезе репродуктивных неудач. Оптимальные условия для погружения плодного яйца в эндометрий отмечают в период «окна имплантации», которое соответствует 6–10 дням [7] после пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови, или 20–24-му дню 28-дневного менструального цикла (м. ц.) [4, 8]. Имплантация является многоэтапным процессом межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, которые определяются синхронностью развития эмбриона и эндометрия [4]. Успешную имплантацию определяет комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия (генетических, протеомных и мор-

фологических), объединенных термином «рецептивность эндометрия» [8–10]. Экспрессия генов, кодирующих специфические белки, отражает суть генетического уровня рецептивности эндометрия [11]. К протеомному уровню относят рецепторы к половым стероидным гормонам, различные молекулы адгезии, цитокины и факторы роста [8], играющие решающую роль в процессе имплантации бластоцисты. Морфологическими характеристиками являются состояние стромы и желез эндометрия, а также количество и качество эндометриальных пиноподий.

В настоящее время универсального маркера, определяющего успех или неудачу имплантации, не выявлено. В современной литературе имеются противоречивые данные о значимости влияния половых стероидных гормонов на экспрессию молекул рецептивности эндометрия [12]. Выявлено, что ведущее значение для полноценной фазовой трансформации эндометрия имеет не уровень половых гормонов в периферическом кровотоке, а полноценное взаимодействие половых стероидов с рецепторами. Различные половые гормоны определенным образом влияют на клетку-мишень, имеющую специфические рецепторы [13]. Эстрадиол вызывает пролиферацию клеток эпителия, стимулирует развитие секреторного аппарата клетки и продукцию собственных рецепторов, а также рецепторов прогестерона. Прогестерон подавляет синтез собственных рецепторов и рецепторов эстрадиола [4, 14–16]. Рецепторы половых стероидов представлены белками, передающими сигналы на ядерном уровне и регулируемыми транскрипцию различных генов [17].

Эстрогеновые рецепторы представлены α - и β -типами ($\text{ЭР-}\alpha$ и $\text{ЭР-}\beta$), они имеют сходную структуру, но регулируются разными генами [4, 18]. Была выявлена ассоциация экспрессии $\text{ЭР-}\beta$ в клетках железистого эпителия с секреторной фазой трансформации; экспрессия $\text{ЭР-}\alpha$ связана с процессами пролиферации клеток эндометрия [4, 16]. В эпителиальных клетках эндометрия обнаружены β -рецепторы эстрадиола в преовуляторном периоде, в клетках стромы и эндотелиоцитах $\text{ЭР-}\beta$ выявлены в среднюю секреторную фазу, $\text{ЭР-}\alpha$ максимально представлены в перивуляторный период [4, 17].

Прогестероновый рецептор представлен в равных соотношениях двумя субъединицами А и В [17, 18]. В течение менструального

цикла соотношение прогестероновых рецепторов А- и В-изоформ (ПР-А и ПР-В) в эндометрии различно [4, 15, 19]. Воздействие прогестерона на рецепторы подтипа А, расположенные в клетках стромы эндометрия, происходит главным образом в секреторную фазу цикла и в ранние сроки беременности [4, 18]. Прогестерон значительно увеличивает концентрацию А-изоформы ПР [18]. У женщин с бесплодием выявлено снижение экспрессии рецепторов прогестерона двух изоформ в эпителиальных клетках эндометрия [20].

В норме отмечено сохранение максимального содержания рецепторов к прогестерону до середины секреторной фазы [19]. В секреторную фазу цикла прогестерон вызывает прогрессирующую дифференцировку клеток эндометрия и способствует завершению подготовки эндометрия к имплантации бластоцисты [4]. В преимплантационный период концентрация рецепторов к эстрогенам в слизистой оболочке матки увеличивается [19]. Эстрогены в этот промежуток времени способны оказывать только модулирующее влияние на генную экспрессию, обусловленную прогестероном [15].

Важно отметить, что снижение $\text{ЭР-}\alpha$ в эндометрии является сигналом к активизации многих генов, ответственных за обеспечение рецептивности эндометрия [4]. Гиперэкспрессия $\text{ЭР-}\alpha$ в секреторную фазу цикла вызывает нарушение экспрессии биологических маркеров имплантации, в том числе интегрин $\alpha\beta 3$ [20]. Недостаточный уровень прогестерона в крови, чрезмерная экспрессия ароматаз, наличие провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, эпидермального фактора роста), нарушение экспрессии $\text{ЭР-}\beta$ могут быть причинами отсутствия физиологического снижения концентрации $\text{ЭР-}\alpha$ [20].

В исследованиях Ю.С. Крыловой и др. (2014) установлено, что уровень экспрессии рецепторов прогестерона в строме позволяет оценить рецептивность эндометрия [21]. В настоящее время не существует единой точки зрения о ценности определения маркеров рецептивности в качестве идеального фактора, определяющего фертильность [22]. Во многих научных работах отражено, что ведущим маркером рецептивности эндометрия является соотношение ПР и $\text{ЭР-}\alpha$ в среднюю секреторную фазу менструального цикла, при этом определяющим прогностическим фактором является соотношение ПР/ $\text{ЭР-}\alpha$ в клетках стромы эндо-

метрия [8]. Соотношение ПР/ЭР- α в интервале от 2 до 3 является благоприятным признаком для решения репродуктивных задач [8].

В исследовании S. Petousis et al. (2016) [23] у женщин с бесплодием (группа сравнения, $n = 30$) была проведена иммуногистохимическая оценка экспрессии рецепторов прогестерона в железах и в строме эндометрия по сравнению с группой контроля (фертильные женщины, $n = 15$). В группе сравнения уровень экспрессии прогестероновых рецепторов был значительно ниже, чем в группе контроля [23]. По результатам исследования С.С. Аганезова и др. (2016) [24, 25] в группе женщин 18–40 лет ($n = 44$) с нарушениями репродуктивной и/или менструальной функции у каждой четвертой ($n = 11$) пациентки отмечено несоответствие высокой функциональной активности желтого тела и молекулярно-морфологических характеристик эндометрия. Выявлено, что у каждой второй женщины с полноценным двухфазным яичниковым циклом ($n = 11$ из 20 пациенток в соответствующей подгруппе) при относительно высоком уровне прогестерона в периферической крови наблюдалась неполноценная фазовая трансформация эндометрия по данным гистологического и иммуногистохимического анализов [24, 25].

Для полноценной рецептивности эндометрия наряду с рецепторами к половым стероидам существенное значение имеют разнообразные белки. Представитель семейства интерлейкина-6 — лейкоemia-ингибирующий фактор (LIF) — синтезируется в различных тканях и органах, играет значимую роль в регуляции женской репродуктивной системы [8, 26]. Экспрессия рецепторов к LIF (LIF-R и гликопротеин gp130) отмечена на поверхности бластоцисты и плаценты, а также на поверхности железистого и поверхностного эпителия [27]. Взаимодействие LIF со своим рецептором LIF-R запускает множество сигнальных путей, активизируя синтетическую функцию эндометрия, что обеспечивает его рецептивность [8]. Предполагают, что LIF играет значимую роль в процессах имплантации и прогрессировании беременности [28]. В настоящее время LIF является наиболее изученным маркером рецептивности эндометрия.

Клинические исследования доказывают «критичность» роли LIF в имплантации. Среди мышей с заблокированным синтезом LIF у всех женских особей продемонстрирован низкий уровень успешных имплантаций. Назначение

анти-LIF-антител снизило уровень наступления беременностей в модели с нечеловекообразными обезьянами [29]. Экспрессия LIF наиболее выражена в клетках поверхностного эпителия эндометрия, клетки эпителия желез синтезируют LIF менее активно, в небольшом количестве этот маркер отмечен в строме эндометрия в течение всего менструального цикла. Уровень LIF меняется на протяжении всего цикла, максимальная экспрессия отмечена в период «окна имплантации» [27].

В качестве неинвазивной диагностики разрабатываются методики определения концентрации LIF в цервикальной слизи. Последние исследования доказывают, что среди женщин с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе снижена экспрессия LIF и LIF-R как в цервикальной слизи, так и в эндометрии [30]. Мутации гена *LIF* описаны среди женщин с первичным бесплодием. Генетическая поломка приводит к неадекватной транскрипции фактора, что выражается в недостаточной его экспрессии [31]. LIF активно изучается исследователями на протяжении нескольких десятков лет, однако полное понимание механизма действия этого фактора остается неясным.

Непосредственное влияние на процесс имплантации оказывают интегрины — молекулы семейства трансмембранных гликопротеинов, состоящих из нековалентно связанных α - и β -субъединиц. Связывание интегринов их лигандами приводит к перестройке белков клеточного цитоскелета и активации внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в регуляции адгезии, миграции и инвазии. На поверхности эндометриальных клеток экспрессируются несколько подклассов интегринов [32]. Доказана роль интегринов $\beta 1$ и $\beta 3$ в процессе имплантации. При блокировании гена интегрин $\beta 1$ у мышей отмечено снижение адгезионных свойств эндометрия, что приводит к нарушению имплантации [12]. Некоторые исследователи считают, что определение уровня интегрин $\alpha v \beta 3$ в эндометрии в период «окна имплантации» является надежным диагностическим маркером в оценке рецептивности эндометрия [33]. Синтез $\beta 3$ -субъединицы интегрин происходит в клетках поверхностного эпителия эндометрия в фазу средней секреции менструального цикла. В исследованиях показано, что неадекватный синтез интегрин $\alpha v \beta 3$ коррелирует с бесплодием и привычным невынашиванием беременности [27]. Предполагают, что интерлейкин-1, как паракринный фактор,

способен регулировать экспрессию интегрина $\alpha\beta 3$ в поверхностном эпителии эндометрия [34].

Лигандом интегрина $\alpha\beta 3$ служит протейн экстрацеллюлярного матрикса остеопонтина [12]. Предполагают, что синтез остеопонтина зависит от уровня прогестерона в крови; отмечена низкая экспрессия этого фактора в пролиферативную фазу трансформации эндометрия и высокая экспрессия — в фазу средней секреции. Наибольшая концентрация остеопонтина отмечена в поверхностном и железистом эпителии эндометрия, в децидуализированной строме и эмбриональной трофэктодерме [35]. В эксперименте доказана значимая роль остеопонтина для сохранения беременности. Среди мышей с заблокированным геном остеопонтина продемонстрирован высокий уровень перимплантационных неудач [36].

Адгезия трофэктодермы эмбриона к поверхностному эпителию эндометрия достигается при ассоциации остеопонтина с интегрином $\alpha\beta 3$, что активирует множество сигнальных путей и приводит к изменению цитоскелета взаимодействующих клеток [37]. Несмотря на существенную изученность роли интегрин $\alpha\beta 3$ в процессе имплантации, детальный механизм его действия и факторы, влияющие на его синтез, остаются до конца неясными.

Гликокаликс — это биологический барьер клеток, содержащий различные олиго- и полисахариды, гликопротеины и гликолипиды. Основной функцией гликокаликса является защита от различных инфекционных и протеолитических агентов [12, 38]. В гликокаликсе широко представлены муциновые гликопротеиды. Муцин-1 — это гликопротеид, обладающий антиадгезивными свойствами. В поверхностном эпителии эндометрия средней фазы секреции отмечена высокая экспрессия молекул муцина-1 [12, 38]. Наивысшую экспрессию муцина-1 наблюдают на 7-й день после пика ЛГ в крови. Исследователи выявили, что среди женщин с бесплодием отмечен низкий уровень муцина-1 в период «окна имплантации» [39, 40]. В то же время лабораторные исследования демонстрируют, что экспрессия муцина-1 должна снижаться непосредственно в месте имплантации blastocysts [41]. Локальное падение синтеза муцина-1 «критично» для успешной имплантации, что опосредовано модификацией клеточных мембран непосредственно в месте эмбрион-эндометриального диалога под влиянием паракринных механизмов [42]. Молекулу

муцина-1 считают одним из ключевых белков, принимающих участие в регуляции имплантации [12].

Гликоделин А (ГдА) является гликопротеином, экспрессируемым в секреторном и децидуализированном эндометрии. Уровень ГдА в эндометрии находится под прогестероновым влиянием и увеличивается во время беременности. Функция ГдА заключается в иммуносупрессивном влиянии на эндометрий, необходимом для имплантации и сохранения беременности [12]. Bastu et al. (2015) выявили, что у женщин с привычным невынашиванием беременности и бесплодием неясного генеза значительно снижены экспрессия ГдА в эндометрии и уровень ГдА в крови в период «окна имплантации» [40]. Предполагают, что уровни ГдА в крови и в эндометрии могут стать предикторами успешности имплантации [12].

Кадгерин, гликопротеин, расположенные на боковых поверхностях клеточных мембран [43], соединяют эпителиальные клетки между собой с использованием кальцийзависимых механизмов. Их функцией также является организация и поддержание архитектоники эпителиальных тканей при помощи налаживания межклеточных контактов [44].

Е-кадгерин, как представитель семейства кадгеринов, играет важную роль в имплантации и в дальнейшем развитии эмбриона [45]. Предполагают, что е-кадгерин участвует в первичном контакте blastocysts и эндометрия. Синтез е-кадгерина отмечен на поверхностном эпителии эндометрия и на трофэктодерме, в период секреторной фазы менструального цикла его экспрессия максимальна [43]. Мутации гена е-кадгерина ведут к неправильной предимплантационной подготовке эндометрия. Доказано, что синтез е-кадгерина сильно понижен в период «окна имплантации» у женщин с бесплодием [46].

Эффективность е-кадгерина обеспечивается только при наличии определенной концентрации кальция в крови. Ионы кальция активируют сигнальные пути, что приводит к реорганизации цитоскелета и распаду межклеточных соединений. Выявлено, что увеличение концентрации кальция под кальцитониновым влиянием снижает экспрессию е-кадгерина в местах межклеточных взаимодействий [12, 47].

Считают, что кальцитонин находится под прогестероновым контролем. Прогестерон обуславливает его повышенную концентрацию в среднесекреторном эндометрии. В начале среднесекреторной фазы уровень е-кадгерина

повышается с целью активизации адгезивных свойств эндометрия, впоследствии экспрессия е-кадгерина падает для обеспечения диссоциации межклеточных соединений, что необходимо для успешной имплантации [45].

Ряд ученых исследуют новые молекулы, предположительно регулирующие рецептивность эндометрия. В исследованиях *in vitro* были выявлены молекулы кадгерина-6, плексины В2 и десмоглеина-2, экспрессируемые на люминальной поверхности среднесекреторного эндометрия [48]. Определенную роль в процессе имплантации играют ионные каналы, обеспечивающие адекватный внутриматочный гомеостаз, необходимый для имплантации. Для некоторых ионных каналов доказана их зависимость от прогестеронового влияния [49, 50]. Матричные металлопротеиназы (ММП), как протеолитические белки экстрацеллюлярного матрикса, имеют «критичное» значение в имплантации. Под воздействием ММП происходит распад экстрацеллюлярного матрикса, что обеспечивает успешное внедрение бластоцисты в эндометрий [51].

Существуют различные методы определения рецептивности эндометрия. Наиболее безопасным способом получения эндометрия для морфологического исследования служит пайпель-аспирационная биопсия.

В четверти случаев нормальная гистологическая картина эндометрия среднесекреторной фазы трансформации не соответствует адекватной экспрессии рецепторов к половым стероидам по результатам иммуногистохимического исследования [23–25, 52]. Учитывая, что у каждой второй женщины с овуляторным менструальным циклом при относительно высоком уровне прогестерона в периферической крови имеет место неполноценная фазовая трансформация эндометрия [24, 25], необходима предгравидарная подготовка гестагенами для повышения рецептивности эндометрия.

Гистологического исследования эндометрия недостаточно для полноценной оценки эндометрия в период «окна имплантации». Для прогноза успешной имплантации необходимо проведение иммуногистохимического исследования эндометрия с определением экспрессии рецепторов к половым стероидам и протеомных маркеров рецептивности.

В настоящее время в специальной литературе не представлено однозначного понимания взаимосвязи уровня половых стероидных гормонов в крови и молекулярно-морфологи-

ческих характеристик эндометрия. Расширение понимания молекулярно-клеточных механизмов имплантации может стать основой для селективного воздействия препаратами половых стероидных гормонов на эндометрий с целью улучшения его рецептивности.

Литература

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: Etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(2):76-83.
2. WHO Extract from Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. 2013:46-49.
3. Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–2. – С. 39–45. [Dyuzheva EV, Kogan EA, Kalinina EA, Kuz'michev LN. The principles of individual hormonal preparation of the endometrium in patients with ineffective attempts at IVF. *Obstetrics and gynecology*. 2011;(7-2):39-45. (In Russ.)]
4. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 2. – С. 63–74. [Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Receptivity of the endometrium: molecular mechanisms of regulation of implantation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;(2):63-74. (In Russ.)]
5. Корсак В.С. 20-й отчет регистра ВРТ за 2014 год. Российская ассоциация репродукции человека. – СПб., 2016. – 48 с. [Korsak VS. The 20th report of the register of ART for 2014. Russian Association of Human Reproduction. Saint Petersburg; 2016. 48 цпр. (In Russ.)]
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. – М.: МИА, 2010. [Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Miscarriage. Guidance for practitioners. Moscow: MIA; 2010. (In Russ.)]
7. Salamsen LA, Edgell T, Rombauts LJ, et al. Proteomics of the human endometrium and uterine fluid: a pathway to biomarker discovery. *Fertil Steril*. 2013;99(4):1086-92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.013.
8. Шуршалина А.В., Демуря Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–2. – С. 9–13. [Shurshalina AV, Demura TA. Morphological and functional reconstruction of the endometrium in the "implantation window". *Obstetrics and Gynecology*. 2011;(7-2):9-13. (In Russ.)]

9. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):187-92.
10. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
11. Zhang SY, Lin XN, Song T, et al. Gene expression profiles of peri-implantation endometrium in natural and superovulation cycles. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008;88:2343-6.
12. Davidson LM, Coward K. Molecular mechanisms of membrane interaction at implantation Birth defect research Part C. *Embryo today*. 2016;108(1):19-32. doi: 10.1002/bdrc.21122.
13. Schüring AN, Braun J, Wüllner S. mRNA-Expression of ER α , ER β , and PR in clonal stem cell cultures obtained from human endometrial biopsies. *Scientific World J*. 2011;11:1762-9. doi: 10.1100/2011/949823.
14. Winuthayanon W, Hewitt SC, Orvis GD, et al. Uterine epithelial estrogen receptor α is dispensable for proliferation but essential for complete biological and biochemical responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(45):19272-7. doi: 10.1073/pnas.1013226107.
15. Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol*. 2013;97(1):43-50. doi: 10.1016/j.jri.2012.10.011.
16. Pawar S, Hantak AM, Bagchi IC, Bagchi MK. Minireview: Steroid-regulated paracrine mechanisms controlling implantation. *Mol Endocrinol*. 2014;28(9):1408-22. doi: 10.1210/me.2014-1074.
17. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013;27:497-505. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010.
18. Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, et al. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants. *Reprod Sci*. 2015;22(9):1153-61. doi: 10.1177/1933719115585145.
19. Thouas GA, Dominguez F, Green MP, et al. Soluble ligands and their receptors in human embryo development and implantation. *Endocr Rev*. 2015;36(1):92-130. doi: 10.1210/er.2014-1046.
20. Дюжева Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе // АГ-инфо. – 2012. – № 3. – С. 36–41. [Djuzheva EV. Gormonal'naja podgotovka jendometrija u pacientok s nejeffektivnymi popytkami JeKO v anamneze. *AG-info*. 2012;(3):36-41. (In Russ.)]
21. Крылова Ю.С., Шарфи Ю.Н., и др. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия // Молекулярная медицина. – 2014. – № 5. – С. 24–28. [Krylova YuS, Sharfi YuN, et al. Immunohistochemical criteria for endometrial receptivity during implantation window. *Molekuljarnaja medicina*. 2014;(5):24-8. (In Russ.)]
22. Айламазян Э.К., Пальцев М.А., Крылова Ю.С., и др. Маркеры имплантационной восприимчивости эндометрия: роль и значение в циклах экстракорпорального оплодотворения // Молекулярная медицина. – 2014. – № 3. – С. 3–8. [Aylamazyan EK, Pal'tsev MA, Krylova YuS, et al. Markers of endometrial receptivity for implantation: the role and the value in *in vitro* fertilization cycles. *Molekuljarnaja medicina*. 2014;(3):3-8. (In Russ.)]
23. Petousis S, Prapas Y, Margioulas-Siarkou C, et al. Expression of progesterone receptors is significantly impaired in the endometrium of infertile women during the implantation window: a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(23):3912-9. doi: 10.3109/14767058.2016.1152244.
24. Аганезов С.С., Пономаренко К.Ю., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Экспрессия стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal). – 2016. – № 12. – С. 90–93. [Aganezov SS, Ponomarenko KYu, Morotskaya AV, Aganezova NV. Expression of steroid receptors in the endometrium of women with disorders of the reproductive system. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2016;(12):90-93. (In Russ.)]
25. Пономаренко К.Ю., Мороцкая А.В., Грекова В.А. Экспрессия рецепторов прогестерона и эстрадиола в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, спецвып. – С. 40–41. [Ponomarenko KYu, Morotskaya AV, Grekova VA. Expression of receptors progesterone and estradiol in endometrium in women with reproductive system disorders. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;LXV(suppl.):40-1. (In Russ.)]
26. Ingman W, Jones R. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproduction biology. *Hum Reprod*. 2008;14(2):179-192. doi: 10.1093/humupd/dmm042.
27. Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\text{v}\beta 3$ testing in women with unexplained infertility. *Fertil*

- Steril.* 2014;101(6):1724-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
28. Wong TT. Effects of specific and prolonged expression of zebrafish growth factors, Fgf2 and Lif in primordial germ cells *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;30(1):347-51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.014.
29. Yue ZP, Yang ZM, Wei P, et al. Leukemia inhibitory factor, leukemia inhibitory factor receptor, and glycoprotein 130 in rhesus monkey uterus during menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod.* 2000;63:508.
30. Сеидова Л.А., Перминова С.Г., Демура Т.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 74–79. [Seidova LA, Perminova SG, Demura TA. Study of endometrial receptivity markers in cervical mucus as a noninvasive method for estimating the implantation potential. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;(5):74-9. (In Russ.)]
31. Steck T, Giess R, Suetterlin MW, et al. Leukemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112:69-73.
32. Singh H, Aplin JD. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *J Anat.* 2009;215(1):3-13. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.01034.x.
33. Donaghay M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological diseases. *Semin Reprod Med.* 2007;25(6):461-75.
34. Van Sinderen M, Menkhorst E, Winship A. et al. Preimplantation human blastocyst-endometrial interaction: the role of inflammatory mediators. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69:427-440. doi: 10.1111/aji.12038.
35. Quenby S, Anim-Somuah M, Kalumbi C, et al. Different types of recurrent miscarriage are associated with varying patterns of adhesion molecule expression in endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2007;14:224-34.
36. Weintraub AS, Lin X, Itskovich VV, et al. Prenatal detection of embryo resorption in osteopontin-deficient mice using serial noninvasive magnetic resonance microscopy. *Pediatr Res.* 2004;55:419-24.
37. Kang HJ, Feng Z, Sun Y, Atwal G, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the p53 pathway regulate fertility in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(24):9761-6.
38. Thathiah A, Carson DD. Mucins and blastocyst attachment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002;3:87-96.
39. Xu B, Sun X, Li L, et al. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-beta3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2012;98:389-395. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.032.
40. Bastu E, Mutlu C, Yasa. Role of Mucin 1 and Glycodelin A in recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2015;103:1059-64. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.025.
41. Singh H, Nardo L, Kimber SJ, Aplin JD. Early stages of implantation as revealed by an *in vitro* model. *Reproduction.* 2010;139:905-914. doi: 10.1530/REP-09-0271.
42. Fluhr H, Carli S, Deperschmidt M, et al. Differential effects of human chorionic gonadotropin and decidualization on insulin-like growth factors-I and -II in human endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 2008;90:1384-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1357.
43. Yurdakan G, Ekem TE, Bahadir B, et al. Expression of adhesion molecules in first trimester spontaneous abortions and their role in abortion pathogenesis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(7):775-82. doi: 10.1080/00016340802177412.
44. Stemmler MP. Cadherins in development and cancer. *Mol Biosyst.* 2008;4(8):835-50. doi: 10.1039/b719215k.
45. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):731-46.
46. Makker A, Goel MM, Nigam D, et al. Endometrial expression of homeobox genes and cell adhesion molecules in infertile women with intramural fibroids during window of implantation. *Reprod Sci.* 2017;24(3):435-44. doi: 10.1177/1933719116657196.
47. Li Q, Wang J, Armant DR, et al. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *J Biol Chem.* 2002;277:46447-55.
48. Aplin JD. Endometrial apical glycoproteomic analysis reveals roles for cadherin 6, desmoglein-2 and plexin b2 in epithelial. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(1):81-94. doi: 10.1093/molehr/gau087.
49. Liu X, Zhang D, Wang T, et al. Ion/water channels for embryo implantation barrier. *Physiology.* 2014;29:186-96. doi: 10.1152/physiol.00039.2013.
50. Nobuzane T, Tashiro S, Kudo Y. Morphologic effects of epithelial ion channels on the mouse uterus: differences between raloxifene analog (LY117018) and estradiol treatments. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:363. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.047.
51. Das SK. Regional development of uterine decidualization: molecular signaling by Hoxa-10. *Mol Reprod Develop.* 2010;77(5):387-96. doi: 10.1002/mrd.21133.
52. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., и др. Ультразвуковое исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной

подготовки при привычном невынашивании // Сибирский научный журнал. – 2014. – № 2. – С. 29–33. [Marinkin IO, Nepomnyashchikh DL, Kuleshov VM. Ultrastructural study of the receptivity of the endometrium in conditions of pre-gravity training with habitual miscarriage. *Sibirskij nauchnyj zhurnal*. 2014;2:29-33. (In Russ.)]

■ **Адреса автора для переписки** (*Information about the authors*)

Сергей Станиславович Аганезов — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** aganezov@mail.ru.

Наталья Владимировна Аганезова — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** aganezova@mail.ru.

Анастасия Владиславовна Мороцкая — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** morotskayaanastasia@yandex.ru.

Кристина Юрьевна Пономаренко — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** dr.k.ponomarenko@gmail.com.

Sergey S. Aganezov — PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** aganezov@mail.ru.

Natalia V. Aganezova — PhD, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** aganezova@mail.ru.

Anastasia V. Morotskaya — PhD-student in the department of obstetrics and gynecology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** morotskayaanastasia@yandex.ru.

Kristina Yu. Ponomarenko — PhD student of the department of obstetrics and gynecology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** dr.k.ponomarenko@gmail.com.