

Характеристики экспрессии протеомных маркеров у женщин с «тонким» эндометрием и их значение для терапевтических эффектов использования препаратов эстрадиола

Н.В. Аганезова✉, С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили

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

Аннотация

Цель. Проанализировать взаимосвязи между экспрессией протеомных маркеров эндометриальной рецептивности [рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), лейкоциемия-ингибирующего фактора (ЛИФ), FOX-белков (FOXA1, FOXA2)] и показателями уровней половых стероидов [эстрадиола (E), прогестерона (P)] в периферической крови в период «окна имплантации» у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе при гипопластической слизистой оболочке матки – «тонком» эндометрии (ТЭ), оценить их значение для терапевтического эффекта препаратов эстрадиола.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. В основную группу включены 52 пациентки с ТЭ (<7 мм по данным ультразвукового исследования в преовуляторные дни), в группу сравнения – 62 женщины с нормальной толщиной эндометрия (величина М-эхо ≥7 мм по данным ультразвукового исследования), в обеих группах отмечены нарушения репродукции неясного генеза; в контрольную группу – 16 здоровых фертильных женщин. Через 6–8 дней после овуляции (д.п.о.) выполняли аспирационную биопсию эндометрия и венепункцию с получением образца периферической крови для определения уровней E, P. Проводили сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометриальных биоптатов для оценки экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOXA1, FOXA2. Терапевтические эффекты препаратов эстрадиола оценивали в когорте женщин основной группы с ТЭ (16 из 26, не отказавшихся от репродуктивных планов).

Результаты. У всех женщин определены овulatory значения P [$P \geq 16,1$ нмоль/л (6–8 д.п.о.)] и нормоэстрогемия в крови ($p > 0,05$). По результатам корреляционного анализа не выявлено ассоциаций между уровнями E, P в крови и величиной М-эхо, а также не обнаружено взаимосвязей между уровнями указанных половых стероидов в периферической крови и выраженностью в эндометрии экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков. Выявлено, что существуют значимые положительные взаимосвязи между величиной М-эхо и выраженностью экспрессии FOXA2 в эндометрии ($r = 0,422$; $p < 0,001$). Определены условные пороговые значения экспрессии ER, PR (6–8 д.п.о.), превышение которых ассоциировано с экспрессией ЛИФ, FOX-белков, отличной от здоровых женщин: для PR в железах – 105 и 285, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155. Установлено, что обычные дозы препаратов экзогенного эстрадиола (1–1,5 мг/сут) способны усилить пролиферацию эндометрия у женщин с ТЭ при условии, что экспрессия ER, PR, ЛИФ, FOX-белков в эндометрии у них является сходной со здоровыми женщинами. В тех случаях, когда эндометриальная экспрессия ЛИФ, FOX-белков сопоставима с контрольной группой, но экспрессия ER, PR отлична от здоровых женщин, необходимы увеличенные дозы препаратов эстрадиола (4 мг/сут). В нашем исследовании среди участниц основной группы с гипопластическим эндометрием спонтанная беременность наступила у 5, у которых характеристики экспрессии FOXA1 и/или FOXA2 в слизистой тела матки являлись сопоставимыми со здоровыми женщинами, при отличных от группы контроля вариантах эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ.

Заключение. Гипопластический эндометрий не является единственным маркером дисбаланса протеомных молекул рецептивности, однако предопределяет большую вероятность нарушений экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков в слизистой тела матки. У женщин с неясным генезом нарушений фертильности в анамнезе целесообразно проводить углубленное исследование эндометриальных образцов. Характеристики эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOXA1, FOXA2 при «тонкой» слизистой оболочке матки у женщин с нарушениями репродукции в анамнезе могут быть маркерами для прогноза эффективности применения препаратов эстрадиола с целью усиления пролиферации эндометрия при исходно низкой величине М-эхо.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, гипопластический эндометрий, ЛИФ, FOXA1, FOXA2, бесплодие, невынашивание беременности, эстрадиол

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Характеристики экспрессии протеомных маркеров у женщин с «тонким» эндометрием и их значение для терапевтических эффектов использования препаратов эстрадиола. Гинекология. 2024;26(1):35–44. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202569

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Бесплодие и невынашивание беременности неясного генеза у женщин репродуктивного возраста остаются значимыми проблемами [1, 2]. При неясной причине репродуктивных неудач все большее внимание уделяется рецептивным свойствам слизистой оболочки матки (СОМ) с целью определения значимости эндометриальной дисфунк-

ции как предиктора нарушений фертильности. Подозрение на неполноценность эндометриального интерфейса возникает, когда исключены другие причины отсутствия/невынашивания беременности.

Недостаточная толщина эндометрия (<7 мм) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в преовуляторные дни может быть самостоятельной причиной нарушения рецептив-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Аганезова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN-код: 2961-5377

Аганезов Сергей Станиславович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN-код: 8186-6778

Гогичашвили Ксения Эдуардовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118; SPIN-код: 8683-2954

✉ Natalia V. Aganezova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN code: 2961-5377

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN code: 8186-6778

Ksenia E. Gogichashvili – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118; SPIN code: 8683-2954

Characteristics of expression of proteomic markers in women with “thin” endometrium and their importance for the therapeutic effects of the use of exogenous estradiol: A prospective cohort comparative study

Natalia V. Aganezova[✉], Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze the relationship between the expression of proteomic markers [estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors, LIF, FOXA1, FOXA2] of endometrial receptivity and indicators of the levels of sex steroids [estradiol (E₂) and progesterone (P)] in the peripheral blood during the “implantation window” in women with a history of reproductive dysfunction with “thin” endometrium (TE) and evaluate their significance for the therapeutic effect of using estradiol drugs.

Materials and methods. The prospective cohort comparative study was conducted. The main group included 52 patients with TE (<7 mm according to ultrasound on preovulatory days), the comparison group consisted of 62 women with normal endometrial thickness (≥7 mm according to ultrasound), women of both groups with reproductive dysfunctions of unknown reason; the control group included 16 healthy women. Aspiration biopsy of the endometrium was performed on the 6–8 days after ovulation (LH +6–8), as well as venipuncture to obtain a sample of peripheral blood to determine the E₂, P levels. A combined histological and immunohistochemical study of endometrial samples was performed (ER, PR, LIF, FOXA1, FOXA2). The therapeutic effects of estradiol drugs were assessed in a cohort of women from the main group with TE (n=16 out of 26, those who have not changed their reproductive plans).

Results. All women had ovulatory values of progesterone [P≥16.1 nmol/l (LH+6–8)] and normoestrogenemia in the blood (p>0.05). According to the results of the correlation analysis, there were no associations between the E₂, P levels and the value of M-echo, and no relationships were found between the E₂, P levels and the expression of ER, PR, LIF, FOX-proteins. It was revealed that there are significant positive relationships between M-echo and FOXA2 expression in the endometrium (r=0.422; p<0.001). Conditional threshold values for the ER, PR expression (LH +6–8) were determined, the excess of which is associated with abnormal expression of LIF, FOX-proteins: for PR in the glands – 105 and 285, for ER in glands – 145, for ER in the stroma – 155. It was found that usual doses of estradiol drugs (1–1.5 mg/day) are capable of increasing endometrial proliferation in women with TE, provided that the expression of ER, PR, LIF, FOX-proteins in their endometrium is similar to healthy women. Increased doses of estradiol drugs (4 mg/day) in women with TE had a significant effect in the form of an increase M-echo value and/or pregnancy in cases where the endometrial expression of LIF, FOX-proteins was comparable with healthy women, even in the presence of hormone-receptor interactions in the endometrium that are different from healthy women. Spontaneous pregnancy in participants of the main group with hypoplastic endometrium in our study occurred in 5 women in whom the expression characteristics of FOXA1 and/or FOXA2 in the endometrium were comparable to healthy women.

Conclusion. TE is not the only marker of an imbalance of proteomic molecules, but it determines a greater likelihood of impaired expression of ER, PR, LIF, FOX-proteins in the endometrium. In women with an unclear reason of fertility disorders, it is necessary to conduct an in-depth examination of endometrial samples. Characteristics of endometrial expression ER, PR, LIF, FOX-proteins and the usefulness of hormone-receptor interactions in the TE in women with a history of reproductive disorders can be markers for predicting the effectiveness of the use of exogenous estradiol drugs in women in order to enhance endometrial proliferation with an initially low M-echo.

Keywords: endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, hypoplastic endometrium, LIF, FOXA1, FOXA2, infertility, miscarriage, estradiol

For citation: Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of expression of proteomic markers in women with “thin” endometrium and their importance for the therapeutic effects of the use of exogenous estradiol: A prospective cohort comparative study. *Gynecology*. 2024;26(1):35–44. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202569

ности [3, 4]. В специальной литературе представлены результаты изучения механизмов гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии при его нормальной толщине [5, 6]. Однако в доступных источниках крайне мало информации о характеристиках рецептивности гипопластической СОМ.

Предикторами формирования «тонкого» эндометрия (ТЭ) и дополнительными факторами нарушения эндометриальной функции гипопластической СОМ могут быть посттравматические повреждения (последствия выскабливаний слизистой полости матки), гормональные причины (низкий уровень эстрадиола или высокое содержание мужских половых гормонов в периферической крови), воспалительные заболевания (хронический эндометрит), нарушения микроциркуляции (как проявление системной эндотелиальной дисфункции) [3, 7, 8]. При отсутствии перечисленных причин нарушения рецептивности ТЭ можно предположить, что имеет место дисбаланс протеомных маркеров (ПМ), в частности лейкоemia-ингибирующего фактора (ЛИФ) и семейства FOX-белков (FOXA1, FOXA2).

В литературе опубликованы результаты исследования ЛИФ у женщин с нарушениями репродукции в анамнезе, однако ТЭ посвящены единичные работы. Не рассмотрены и FOX-белки у женщин с гипопластической СОМ. Кроме того, не известны факторы, которые определяют эффективность различных доз терапевтического применения препаратов эстрадиола у женщин с ТЭ. Соответственно, вопросы соот-

ношения толщины СОМ и экспрессии маркеров ее рецептивности, лечения пациенток с ТЭ остаются актуальными.

Цель – проанализировать взаимосвязи между экспрессией ПМ эндометриальной рецептивности [рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), ЛИФ, FOXA1, FOXA2] и показателями уровней половых стероидов [эстрадиола (E₂), прогестерона (P)] в периферической крови в период «окна имплантации» у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе с ТЭ, оценить значение ПМ для терапевтического эффекта препаратов эстрадиола.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Сформировано 3 группы: основная – группа 1 (n=52) – женщины с ТЭ; сравнения – группа 2 (n=62) – женщины с нормальным по толщине эндометрием (в обеих группах отмечены нарушения фертильности неясного генеза в анамнезе); контрольная – группа 3 (n=16) – здоровые фертильные женщины.

Женщины группы 1 с ТЭ не имели очевидных причин формирования гипопластической СОМ. У всех участниц отмечен нормальный индекс массы тела, отсутствовали острые и хронические системные инфекционные заболевания, воспалительные заболевания органов малого таза, заболевания, сопряженные с повреждением сосудов, а также по данным гормонального обследования у них выявлен нормальный

Таблица 1. Результаты многофакторного дискриминантного анализа лабораторных и анамнестических данных пациенток, включенных в исследование, с использованием критерия Манна–Уитни: факторы, существенные для экспрессии ER, PR в эндометрии

Table 1. Results of multivariate discriminant analysis of laboratory and medical history data of patients included in the study using the Mann–Whitney test: significant factors for ER and PR expression in the endometrium

№	Показатели	Гормонально-рецепторный «ответ» эндометрия		p
		ИФТ-1	ИФТ-2, 3, 4	
1	Возраст	32,9	32,4	0,6
2	Уровень E ₂ в крови	691,5	616	0,1
3	Уровень P в крови	43,3	46,3	0,2
4	Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе	0,2	0,3	0,08
5	Наличие внутриматочного вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,3	0,5	0,3
6	Повторные (два и более) внутриматочные вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,6	1,01	0,02

Таблица 2. Результаты многофакторного дискриминантного анализа лабораторных и анамнестических данных пациенток, включенных в исследование, с использованием критерия Манна–Уитни: факторы, существенные для толщины эндометрия

Table 2. Results of multivariate discriminant analysis of laboratory and medical history data of patients included in the study using the Mann–Whitney test: significant factors for endometrial thickness

№	Показатели	Толщина эндометрия		p
		М-эхо <7 мм	М-эхо ≥7 мм	
1	Возраст	33	32,2	0,5
2	Уровень E ₂ в крови	665,3	595,1	0,1
3	Уровень P в крови	44,7	47,7	0,6
4	Инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе	0,3	0,4	0,2
5	Факт наличия внутриматочного вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,5	0,6	0,2
6	Повторные (два и более) внутриматочные вмешательства в анамнезе (выскабливание полости матки)	0,8	0,9	0,4

уровень мужских половых гормонов и эстрадиола в периферической крови. В семейном и личном анамнезе участниц не обнаружены указания на тромбоемболические осложнения либо основания для углубленного гемостазиологического обследования. У пациенток групп 1 и 2 не выявлено значимых для реализации репродуктивной функции соматических и гинекологических заболеваний. Маточные трубы у них были проходимыми, а также имела место нормозооспермия у партнеров. Мы предположили, что у женщин приведенных групп причиной репродуктивных неудач неясного генеза может быть эндометриальная дисфункция.

Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом – выписка из протокола №8 от 11.11.2020).

У всех женщин менструальный цикл (МЦ) составлял 28–30 дней. С целью определения уровней E₂, P в образцах

периферической крови использовали иммуноферментный и хемилюминесцентный методы. Венепункцию из локтевой вены проводили на 6–8-й день после овуляции (д.п.о.) в цикле выполнения биопсии эндометрия.

В двух МЦ подряд и в МЦ, в котором выполняли внутриматочное вмешательство, проводили УЗИ органов малого таза (мониторировали толщину эндометрия, рост фолликула и овуляцию). «Тонким» считали эндометрий, величина М-эхо которого составляла менее 7 мм, что определяли по данным УЗИ на 11–13-й день МЦ (д.м.ц.) при его длительности 28–30 дней [3, 9, 10].

На 6–8-й д.п.о. всем участницам исследования проводили вакуум-аспирационную биопсию эндометрия с использованием урогенитального зонда типа Pipelle (вмешательство осуществляли на фоне нормобиоценоза урогенитального тракта и использования барьерного метода контрацепции) для последующего гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов эндометрия [определение ER, PR (максимальный счет – 300), ЛИФ, FOXA1, FOXA2] на базе ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». У пациенток, включенных в исследование, не отмечено морфологических критериев диагноза «хронический эндометрит».

Для обработки полученных результатов использовали прикладные программы MS Excel, IBM SPSS 23, Statistica portable v.13.5. Количественные показатели оценивали непараметрическими (критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни) методами, а качественные – двусторонним критерием Фишера. Проведен логико-структурный анализ с определением отношения шансов для выявления пороговых уровней счета ER, PR в железах и строме эндометрия, которые могут являться существенными для эндометриальной экспрессии ЛИФ, FOX-белков. Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Эффект терапевтического применения препаратов экзогенного эстрадиола оценивали у участниц основной группы с ТЭ. Исследование являлось длительным, а его выполнение пришлось на период пандемии инфекционного заболевания COVID-19 (согласно данным Всемирной организации здравоохранения, с 11 марта 2020 г. по 5 мая 2023 г.), в связи с чем 26 из 52 женщин основной группы отложили реализацию репродуктивных планов на неопределенный срок и не получали лечение.

В нашем исследовании 16 женщин основной группы (из 26 участниц, решивших продолжить реализацию репродуктивной функции) получали терапию препаратами половых стероидов – препараты экзогенного эстрадиола с 5-го по 25-й д.м.ц. и гестагены (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) для поддержания секреторной фазы МЦ.

Результаты

В литературе описано [11, 12], что предикторами нарушений рецептивности СОМ могут быть возраст пациентки, сывороточные уровни E₂, P, величина М-эхо эндометрия, наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, внутриматочные вмешательства.

Оценено влияние приведенных факторов при распределении участниц исследования (n=130) по варианту гормон-рецепторного «ответа» эндометрия – иммунофенотипа-1 (ИФТ-1) и ИФТ-2, 3, 4 [13] (табл. 1). ИФТ-1 – вариант экспрессии ER, PR в железах и строме эндометрия у здоровых женщин, ИФТ-2, 3, 4 – отличные от здоровых фертильных женщин варианты эндометриальной экспрессии ER, PR [13].

Таблица 3. Эмпирические значения корреляционного анализа Спирмена между значениями E₂ и P в крови, величиной М-эхо, эндометриальной экспрессией рецепторов половых стероидов (ER, PR) и протеомных молекул (ЛИФ, FOX-белки)**Table 3. Empirical values of Spearman's correlation analysis between blood levels of E₂ and P, M-echo value, endometrial expression of sex steroid receptors (ER, PR) and proteomic molecules (leukemia-inhibiting factor – LIF, FOX proteins)**

Показатели	E ₂	P	ER железы	ER строма	PR железы	PR строма	ЛИФ люм.	ЛИФ железы	ЛИФ строма	FOXA1	FOXA2
М-эхо	0,091	-0,111	-0,095	-0,024	-0,113	-0,017	0,008	0,175	-0,032	-0,145	0,422
E ₂		0,456	-0,012	0,04	-0,102	0,061	-0,071	-0,006	0,03	0,133	0,031
P			0,056	0,066	0,075	0,133	-0,054	-0,052	0,061	0,006	-0,98
ER железы				0,635	0,696	0,339	0,034	-0,053	0,111	-0,054	0,042
ER строма					0,342	0,295	-0,113	-0,014	-0,012	0,057	-0,009
PR железы						0,345	0,103	-0,025	0,193	-0,028	0,001
PR строма							0,016	0,078	0,079	-0,096	0,074
ЛИФ люм.								0,381	0,353	0,187	-0,119
ЛИФ железы									0,407	0,242	0,071
ЛИФ строма										0,239	-0,094
FOXA1											-0,082

Определено, что существенным для экспрессии в эндометрии ER, PR фактором является наличие повторных внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Для уточнения значимости описанных факторов как предрасполагающих к формированию ТЭ проведен анализ тех же показателей с учетом разделения участниц исследования по критерию величины М-эхо (табл. 2).

По результатам многофакторного дискриминантного анализа не выявлено лабораторно-анамнестических факторов, значимых для формирования ТЭ при условии нормоэстрогенемии в периферической крови.

В нашем многокомпонентном исследовании проведен сравнительный анализ экспрессии ЛИФ, FOX-белков у здоровых фертильных женщин, у женщин с репродуктивными трудностями в анамнезе при различной толщине эндометрия и их соотношений между собой (6–8-й д.п.о.).

У здоровых женщин определены следующие показатели экспрессии ПМ в слизистой тела матки (6–8-й д.п.о.): выраженная экспрессия ЛИФ, сниженная экспрессия FOXA1, выраженная экспрессия FOXA2.

У пациенток основной группы с ТЭ (n=52) практически в 1/2 случаев выявлены отличные от здоровых женщин характеристики эндометриальной экспрессии ПМ: 38% (n=17 из 45 образцов эндометрия) – сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии, 33% (n=17 из 52) – в железах, 54% (n=28 из 52) – в строме СОМ, 42% (n=22 из 52) – выраженная эндометриальная экспрессия FOXA1, 56% (n=29 из 52) – сниженная экспрессия FOXA2.

В группе сравнения у пациенток с нормальным М-эхо и репродуктивными нарушениями в анамнезе (n=62) отличные от здоровых женщин варианты экспрессии ПМ в эндометрии встречались реже, чем в основной группе: 16% (n=7 из 45 образцов эндометрия) – сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии, 19% (n=12 из 62) – в железах, 63% (n=39 из 62) – в строме СОМ, 27% (n=17 из 62) – выраженная эндометриальная экспрессия FOXA1, 8% (n=5 из 62) – сниженная экспрессия FOXA2.

Все отличия при сравнении экспрессии ЛИФ, FOX-белков в эндометрии являлись достоверными между женщинами с «тонкой» СОМ и женщинами из группы контроля (p<0,05). При сравнении эндометриальной экспрессии изученных ПМ у женщин с ТЭ и у женщин с нормальной величиной М-эхо из группы сравнения выявлены достоверные отличия в отношении следующих характеристик (p<0,05): ЛИФ в люминальном эпителии, в железах, FOXA2 в эндометрии.

Результаты проведенного анализа отражают значительно более частые нарушения экспрессии ЛИФ, FOXA1, FOXA2 в ТЭ, чем в нормальном по толщине эндометрии, в том числе у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе.

Проведен корреляционный анализ экспрессии изученных ПМ рецептивности между собой и значениями E₂ и P в периферической крови для определения их ассоциаций (использовали коэффициент корреляции Спирмена); табл. 3.

По результатам корреляционного анализа не выявлено значимых связей между уровнями E₂, P в крови (при условии нормоэстрогенемии, овуляторного значения P у пациенток, включенных в исследование) и величиной М-эхо, а также не установлено ассоциаций между сывороточными уровнями E₂, P и выраженностью экспрессии ER, PR в железах и строме эндометрия или выраженностью эндометриальной экспрессии ЛИФ, FOX-белков.

В то же время корреляционный анализ позволил выявить, что существуют значимые умеренные положительные взаимосвязи между величиной М-эхо и экспрессией FOXA2 в эндометрии (r=0,422; p<0,001). Чем в большей степени выражены показатели значения М-эхо, тем больше экспрессия FOXA2 в эндометрии (по применяемой нами градации «высокая/невысокая» оценки экспрессии FOXA2).

Определено, что существуют значимые корреляционные взаимосвязи между показателями эндометриальной экспрессии ER, PR. Выявлены: существенные средние положительные взаимосвязи между показателями ER в железах и ER в строме (r=0,635; p<0,001); значимые средние положительные взаимосвязи между выраженностью экспрессии ER и PR в железах (r=0,696; p<0,001); значимые умеренные положительные взаимосвязи между выраженностью экспрессии ER в железах и PR в строме эндометрия (r=0,339; p<0,001); значимые слабые положительные взаимосвязи между экспрессией ER в строме и экспрессией PR в строме эндометрия (r=0,295; p<0,01).

С помощью проведенного корреляционного анализа установлено, что экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме эндометрия являются в определенной степени сопряженными процессами: выявлены умеренные положительные взаимосвязи между эндометриальной экспрессией ЛИФ в люминальном эпителии и ЛИФ в железах (r=0,381; p<0,001), а также между экспрессией ЛИФ в люминальном эпителии и ЛИФ в строме (r=0,353; p<0,001). Слабые положительные взаимосвязи определены между

Таблица 4. Отношение шансов отличия эндометриальной экспрессии ЛИФ и FOX-белков от здоровых женщин при счете PR в железах эндометрия более 105 (6–8-й д.п.о.)

Table 4. The odds ratio (OR) for the difference in endometrial expression of LIF and FOX proteins from healthy women when the PR count in the endometrial glands is more than 105 (6–8 days after ovulation)

Показатели	Фактор есть (PR в железах более 105), абс. (%)	Фактора нет (PR в железах менее 105), абс. (%)	p	OR	95% доверительный интервал для ОШ
<i>Экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	15 (25)	10 (22)	0,03	1,2±0,4	0,5–2,9
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	45 (75)	36 (78)			
<i>Экспрессия ЛИФ в железах</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в железах)	20 (27)	10 (18)	0,02	1,7±0,2	0,7–4
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в железах)	54 (73)	46 (82)			
<i>Экспрессия ЛИФ в строме</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в строме)	39 (53)	30 (54)	0,05	0,97±0,3	0,5–1,9
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в строме)	35 (47)	26 (46)			
<i>Экспрессия FOXA1 в эндометрии</i>					
Исход есть (выраженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	24 (32)	14 (25)	0,03	1,4±0,4	0,6–3,1
Исхода нет (сниженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	50 (68)	41 (75)			
<i>Экспрессия FOXA2 в эндометрии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	24 (32)	11 (20)	0,01	1,9±0,2	0,8–4,4
Исхода нет (выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	50 (68)	44 (80)			

Примечание. Здесь и далее в табл. 5–10: у 100% здоровых женщин контрольной группы определяли следующие характеристики ПМ: выраженная экспрессия ЛИФ, сниженная экспрессия FOXA1, выраженная экспрессия FOXA2 (6–8-й д.п.о.).

экспрессией ЛИФ в люминальном эпителии и экспрессией FOXA1 в эндометрии ($r=0,187$; $p<0,05$).

В литературе описаны условные пороговые значения счета ER, PR в эндометрии (максимальный счет – 300), значимые для экспрессии ПМ эндометриальной рецептивности: для PR в железах – 105, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155 [14].

Проведен логико-структурный анализ для оценки значимости пороговых уровней счета ER, PR в железах и строме эндометрия для экспрессии ЛИФ, FOX-белков в эндометрии. Для решения данной задачи использовали теорию шансов и вычисление отношения шансов (ОШ).

Определено, что у женщин с «гиперэкспрессией» PR в железах эндометрия ($H\text{-score}>105$; 6–8-й д.п.о.) риск отличной от здоровых женщин экспрессии ПМ в слизистой тела матки выше, чем у женщин с низкой экспрессией PR в эндометриальных железах ($H\text{-score}<105$): в 1,2 раза выше шанс сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, в 1,7 – ЛИФ в железах, в 1,4 – риск отличной от здоровых женщин экспрессии FOXA1 в слизистой тела матки, в 1,9 – риск сниженной экспрессии FOXA2 (табл. 4).

При еще более выраженной «гиперэкспрессии» PR в железах эндометрия ($H\text{-score}>285$) риски отличной от контрольной группы экспрессии ПМ рецептивности еще более высокие: шанс сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии выше в 1,7 раза, ЛИФ в железах эндометрия – в 3,6, ЛИФ в строме – в 1,7, отличия от здоровых (повышения) экспрессии FOXA1 – в 7,4, риск сниженной экспрессии FOXA2 – в 8,4, чем при счете PR в эндометриальных железах менее 285.

При экспрессии ER в эндометриальных железах (6–8-й д.п.о.) более 145 определен риск снижения эндометриальной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии в 2,8 раза, ЛИФ в железах – в 1,9, ЛИФ в строме – в 1,6, риск повышенной (отличной от здоровых женщин) FOXA1 – в 1,3, риск сниженной экспрессии FOXA2 – в 1,8, чем у женщин, у которых счет ER в железах эндометрия составлял менее 145 (табл. 5).

При «высокой» экспрессии ER в строме эндометрия ($H\text{-score}>155$; 6–8-й д.п.о.) риск сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме был выше в 1,7, 2,0 и 1,4 раза соответственно, риск повышенной (отличной от здоровых женщин) экспрессии FOXA1 – в 1,2, риск сниженной экспрессии FOXA2 – в 1,6 раза, чем у женщин с экспрессией ER в строме эндометрия менее 155 (табл. 6).

Результаты логико-структурного анализа показали, что выявленные пороговые значения счета ER, PR в эндометрии (для PR в железах – 105 и 285, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155) могут являться прогностическими факторами выраженности экспрессии ЛИФ, FOX-белков в слизистой тела матки.

По итогам расширенного математико-статистического анализа данных пациенток, включенных в исследование, получены следующие наиболее важные результаты:

- 1) два выскабливания СОМ и более в анамнезе являются значимым предиктором нарушения рецептивности эндометрия, независимо от его толщины, однако приведенный факт анамнеза не ассоциирован с уменьшением М-эхо;
- 2) уровни сывороточных E_2 , P (при нормоэстрогенемии и овуляторных значениях P) не являются предикторами формирования ТЭ и не определяют изученные показатели его рецептивности;
- 3) «гиперэкспрессия» рецепторов половых стероидов в эндометрии (6–8-й д.п.о.) может быть важным прогностическим маркером выраженности экспрессии ЛИФ, FOXA1, FOXA2 в нем при анамнезе нарушений репродуктивной функции в сравнении со здоровыми фертильными женщинами.

В нашем исследовании одной из задач являлась оценка эффектов терапевтического применения препаратов экзогенного эстрадиола у женщин с ТЭ, а также сопоставление у них характеристик эндометриальной экспрессии изученных ПМ с результатами лечения.

Пациентки с гипопластическим эндометрием получали препараты экзогенного эстрадиола с 5-го по 25-й д.м.ц.,

Таблица 5. ОШ отличия эндометриальной экспрессии ЛИФ и FOX-белков от здоровых женщин при счете ER в железах эндометрия более 145 (6–8-й д.п.о.)

Table 5. The OR for the difference in endometrial expression of LIF and FOX proteins from healthy women when the ER count in the endometrial glands is more than 145 (6–8 days after ovulation)

Показатели	Фактор есть (ER в железах более 145), абс. (%)	Фактора нет (ER в железах менее 145), абс. (%)	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ
<i>Экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	19 (31)	6 (14)	0,01	2,8±0,3	1–7,8
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	43 (69)	38 (86)			
<i>Экспрессия ЛИФ в железах</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в железах)	21 (28)	9 (17)	0,01	1,9±0,4	0,8–4,6
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в железах)	55 (72)	45 (83)			
<i>Экспрессия ЛИФ в строме</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в строме)	44 (58)	25 (46)	0,02	1,6±0,3	0,8–3,2
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в строме)	32 (42)	29 (54)			
<i>Экспрессия FOXA1 в эндометрии</i>					
Исход есть (выраженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	24 (32)	14 (26)	0,04	1,3±0,2	0,6–2,8
Исхода нет (сниженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	52 (68)	39 (74)			
<i>Экспрессия FOXA2 в эндометрии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	24 (32)	11 (21)	0,02	1,8±0,2	0,8–4
Исхода нет (выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	52 (68)	42 (79)			

Таблица 6. ОШ отличия эндометриальной экспрессии ЛИФ и FOX-белков от здоровых женщин при счете ER в строме эндометрия более 155 (6–8-й д.п.о.)

Table 6. The OR for the difference in endometrial expression of LIF and FOX proteins from healthy women when the ER count in the endometrial stroma is more than 155 (6–8 days after ovulation)

Показатели	Фактор есть (ER в строме более 155), абс. (%)	Фактора нет (ER в строме менее 155), абс. (%)	p	ОШ	95% доверительный интервал для ОШ
<i>Экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	16 (28)	9 (18)	0,03	1,7±0,2	0,7–4,4
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии)	41 (72)	40 (82)			
<i>Экспрессия ЛИФ в железах</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в железах)	20 (29)	10 (17)	0,01	2,0±0,4	0,8–4,7
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в железах)	50 (71)	50 (83)			
<i>Экспрессия ЛИФ в строме</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия ЛИФ в строме)	40 (57)	29 (48)	0,04	1,4±0,3	0,7–2,8
Исхода нет (выраженная экспрессия ЛИФ в строме)	30 (43)	31 (52)			
<i>Экспрессия FOXA1 в эндометрии</i>					
Исход есть (выраженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	22 (31)	16 (27)	0,04	1,2±0,4	0,6–2,7
Исхода нет (сниженная экспрессия FOXA1 в эндометрии)	48 (69)	43 (73)			
<i>Экспрессия FOXA2 в эндометрии</i>					
Исход есть (сниженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	22 (31)	13 (22)	0,03	1,6±0,2	0,7–3,6
Исхода нет (выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии)	48 (69)	46 (78)			

а также гестагены (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) для поддержания II фазы МЦ.

В связи с пандемией инфекционного заболевания COVID-19 (согласно данным Всемирной организации здравоохранения, с 11 марта 2020 г. по 5 мая 2023 г.), 31 (59,6%) женщин из 52, включенных в основную группу, отказались от планирования беременности и какой-либо терапии, отложив реализацию репродуктивной функции на неопределенный срок.

У других 21 женщины (40,4% основной группы), которые не поменяли репродуктивных планов, с помощью УЗИ оценивали динамику изменения М-эхо в преовуляторные дни. Так, 16 женщин с ТЭ из 21 в данной когорте получали 1,0 мг

эстрадиола гемигидрата в форме трансдермальных гелей по 1 дозе геля в сутки или 1,5 мг эстрадиола в 1 дозе геля в соответствии с инструкцией лекарственного препарата. Первичной целью применения препаратов эстрадиола было увеличение М-эхо на 11–13-й д.м.ц. (при его длительности 28–30 дней) по данным УЗИ. Конечной целью считалось наступление беременности, что могло косвенно подтверждать преодоление нарушений рецептивности СОМ.

Из 16 женщин с ТЭ, получавших лечение препаратами эстрадиола в начальной дозировке, у 4 отмечена положительная динамика терапии в виде усиления пролиферации эндометрия (по данным УЗИ на 11–13-й д.м.ц. М-эхо ≥ 7 мм). У этих 4 женщин в 75% случаев выявлены полноценная фазовая

Таблица 7. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, получавших терапию препаратами эстрадиола в стандартных дозировках с положительной динамикой М-эхо

Table 7. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group treated with standard doses of estradiol with M-echo improvement

Фамилия пациента, возраст	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
К., 34	1	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
М., 33	1	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
М., 33	1	Полноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
П., 35	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA2 – выраженная

трансформация эндометрия, экспрессия ER, PR, FOX-белков в эндометрии, в 100% случаев – эндометриальная экспрессия ЛИФ, сходные со здоровыми женщинами (табл. 7).

У остальных 12 женщин, получавших терапию препаратами экзогенного эстрадиола, не отмечено усиления пролиферации эндометрия при использовании начальных дозировок эстрадиола гемигидрата (1,0–1,5 мг/сут). В изученной литературе описаны результаты исследований, в которых отражено, что в ряде случаев дозировка препаратов эстрадиола, способствующая существенному усилению пролиферации СОМ при ее изначальной малой толщине, составляет 4 мг/сут [15]. Учитывая приведенные данные, мы увеличили дозировку препаратов эстрадиола до 4 мг/сут (пациентки подписывали информированное согласие). При использовании большей дозы экзогенного эстрадиола у 11 из данных 12 женщин получен положительный эффект терапии в виде значительного увеличения толщины эндометрия (величина М-эхо составляла более 7 мм на 11–13-й д.м.ц. при его длительности 28–30 дней). У 1 пациентки не выявлено эффекта в виде усиления пролиферации слизистой тела, однако наступила беременность, которая закончилась живорождением в доношенном сроке беременности (М-эхо в цикле зачатия на 13-й д.м.ц. – 6 мм).

У участниц исследования (n=12), которым потребовалось увеличение дозировки экзогенного эстрадиола, в 100% случаев выявлены отличные от здоровых женщин гормон-рецепторные характеристики эндометрия (ИФТ-2, 3, 4), в 83% случаев имела место неполноценная фазовая трансформация СОМ. При этом эндометриальная экспрессия ЛИФ, FOX-белков в большинстве случаев являлась сходной с группой контроля (табл. 8).

Наиболее значимым эффектом применения препаратов экзогенного эстрадиола у пациенток с ТЭ считали наступление беременности. За время проведения исследования у 10 (47,6%) из 21 женщины основной группы (которые сохранили планы на реализацию репродуктивной функции) наступила беременность, 5 из 10 получали препараты половых стероидов (у 4 отмечено увеличение М-эхо на фоне терапии). У 2 из них беременность наступила в естественном цикле зачатия и закончилась в одном случае родами здорового ребенка в доношенном сроке беременности (пациентка с диагнозом «невынашивание беременности»), во втором – неразвивающейся беременностью раннего срока (пациентка с первичным бесплодием). У 3 пациенток, использовавших терапию экзогенным эстрадиолом, беремен-

Таблица 8. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, получавших терапию препаратами эстрадиола в повышенных дозировках с положительной динамикой М-эхо или наступлением беременности

Table 8. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group treated with higher doses of estradiol with M-echo improvement or pregnancy

Фамилия пациента, возраст	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
Б., 25	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
В., 28	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
В., 30	2	Полноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
Д., 34	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
Д., 23	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
К., 32	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
П., 39	3	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Р., 38	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Т., 34	3	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
Ф., 29	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	Отличная от здоровых женщин
Ф., 34	4	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
Ч., 33	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA2 – выраженная

ность наступила в цикле экстракорпорального оплодотворения (все пациентки с диагнозом «бесплодие»): у 2 из них имела место неразвивающаяся беременность на раннем сроке, у 1 – роды в доношенном сроке (у нее зачатие произошло при ТЭ при отсутствии его пролиферации на фоне лечения эстрадиолом). У приведенных 5 женщин в 100% случаев терапия была эффективна в плане преодоления проблем репродуктивной дисфункции: у 1 пациентки с невынашиванием беременности в анамнезе произошли срочные роды, у 4 женщин преодолено бесплодие в анамнезе. У данных женщин выявлены следующие гистологические и иммуногистохимические характеристики эндометрия: в 75% случаев – отличные от здоровых женщин варианты экспрессии ER, PR, неполноценная фазовая трансформация эндометрия, в 75% – сходная с группой контроля экспрессия ЛИФ и FOXA1, в 60% – выраженная экспрессия FOXA2, как у здоровых женщин (табл. 9).

За время исследования у остальных 5 из 10 женщин беременность наступила самостоятельно до начала применения препаратов эстрадиола, т.е. они планировали лечение, но не успели его начать. Никаких методов контрацепции в парах не применяли. В литературе приведены данные о том, что самостоятельная беременность возможна при наличии ТЭ [16, 17]. Всем участницам приведенной когорты поставлен диагноз «бесплодие неясного генеза», в 100% случаев данная репродуктивная проблема преодолена. У 3 пациенток гестация завершена срочными родами, у 2 имела место неразвивающаяся беременность раннего срока. В 80% случаев в изученной когорте из 5 женщин выявлены отличные от контрольной группы характеристики экспрессии ER, PR в эндометрии, в 60% определена неполноценная фазовая

Таблица 9. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, получавших терапию препаратами эстрадиола, у которых за время исследования наступила беременность
Table 9. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group treated with estradiol, who became pregnant during the study

Фамилия пациента, возраст	Вид репродуктивной дисфункции	Исход. М-эхо, мм	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
Д., 23	НБ	6,5	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
К., 34	St II	6,7	1	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Р., 38	St II	6,5	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Т., 34	St I	6,9	3	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная
Ч., 33	St I	6	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA2 – выраженная

Таблица 10. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований эндометриальных биоптатов (6–8-й д.п.о.) у женщин основной группы, у которых за время исследования самостоятельно наступила беременность
Table 10. Results of histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy (6–8 days after ovulation) specimens in women of the main group, who became pregnant spontaneously during the study

Фамилия, возраст	Вид репродуктивной дисфункции	Исх. М-эхо, мм	ИФТ	Фазовая трансформация	Экспрессия ЛИФ	Экспрессия FOX-белков
А., 38	St I	4,7	1	Полноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
С., 27	St II	5	2	Неполноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Т., 32	St I	4,7	2	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная
У., 37	St I	6	4	Неполноценная секреторная	Сниженная	FOXA1 – сниженная; FOXA2 – выраженная
Ч., 36	St I	4,6	4	Полноценная секреторная	Выраженная	FOXA1 – сниженная

трансформация слизистой тела матки и сниженная экспрессия ЛИФ, однако выявлена сходная со здоровыми женщинами экспрессия FOXA1 и/или FOXA2 (табл. 10). Толщина эндометрия на 11–13-й д.м.ц. по данным УЗИ у приведенной когорты из 5 женщин составляла 4,6–6 мм.

В целом у 21 пациентки, у которых наступила беременность и/или отмечено увеличение М-эхо на фоне лечения препаратами половых стероидов, в большинстве случаев эндометриальная экспрессия ЛИФ и FOX-белков являлась сходной с женщинами группы контроля: в 67% – экспрессия ЛИФ, в 81% – экспрессия FOX-белков в эндометрии.

Обсуждение

Эндометриальная дисфункция остается значимой проблемой современной науки. В изученной литературе представлено множество причин, которые могут приводить к нарушению рецептивности слизистой оболочки тела матки, одной из которых считается недостаточная толщина эндометрия в преовуляторные дни [3, 9, 10]. Исследований, посвященных изучению рецептивности ТЭ, мало.

Возможной причиной формирования ТЭ и, как следствие, неполноценности его рецептивных свойств является эндометриальная дисфункция, сопровождающаяся нарушениями микроциркуляции, в том числе на фоне повышенного содержания мужских половых гормонов в крови, ожирения (неспецифический системный воспалительный ответ за счет повышенной выработки провоспалительных цитокинов в жировой ткани), перенесенных инфекционных заболеваний [3, 7, 18].

Считается, что хронический эндометрит может быть причиной формирования нарушений рецептивных свойств эндометрия при различной толщине СОМ [19]. Для постановки данного диагноза необходимы гистологические и иммуногистохимические критерии: наличие плазматических клеток (CD138), фиброза стромы, склероза спиральных артерий, воспалительных инфильтратов в виде «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном слое эндометрия и во всех отделах функционального слоя СОМ (долж-

но быть 3 из 4 критериев с обязательным обнаружением CD138) [20]. В нашем исследовании у 114 женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе не выявлено морфологических критериев диагноза «хронический эндометрит».

В литературе указано, что недостаток уровней E_2 , Р в периферической крови может быть предпосылкой формирования ТЭ и/или нарушений его рецептивности [3, 6]. У обследованных нами женщин с ТЭ отмечены нормальные уровни E_2 , Р и мужских половых гормонов в крови.

В целом у пациенток, включенных в наше исследование, не установлено очевидных причин формирования ТЭ и нарушения рецептивности слизистой тела матки. У них отмечены нормальные индекс массы тела и нормоэстрогенемия в крови, не выявлено диагноза «хронический эндометрит». Мы предположили, что репродуктивные неудачи могут быть связаны с дисбалансом ПМ как проявлением эндометриальной дисфункции.

Наиболее изученным остается посттравматическое нарушение рецептивности эндометрия вследствие выскабливания СОМ с возможным формированием фиброза и синехий и снижением гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии [3, 19]. В нашей работе мы подтвердили данные о том, что 2 внутриматочных вмешательства и более (abrasio cavi uteri) являются предиктором нарушений рецептивности эндометрия, как это продемонстрировано в работах М.Р. Оразова и соавт. [3, 19]. Однако в соответствии с нашими данными, повторные выскабливания СОМ не ассоциированы с развитием такого феномена, как ТЭ, как это указано в некоторых литературных источниках [3].

По результатам проведенного корреляционного анализа продемонстрировано, что при нормоэстрогенемии и овуляторном значении Р (как в нашем исследовании) нет ассоциаций между уровнями E_2 , Р в крови и величиной М-эхо, а также нет взаимосвязей между сывороточными уровнями половых стероидов и выраженностью эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков. В то же время имеют место существенные положительные взаимосвязи между величиной М-эхо и выраженностью эндометриальной экс-

прессии FOXA2 ($r=0,422$; $p<0,001$), что косвенно может подтвердить важность данного маркера для процессов пролиферации эндометрия.

В литературе белок FOXA1 наиболее известен как фактор, значимый для развития рака молочной железы, рака простаты, онкологических процессов органов желудочно-кишечного тракта. В одном из исследований представлены результаты положительной корреляции экспрессии FOXA1 с избыточной пролиферацией клеток люминального эпителия при раке молочной железы [21]. Данных об изучении роли FOXA1 в процессах рецептивности эндометрия в доступной литературе не представлено. В нашем исследовании у здоровых женщин из группы контроля выявлена сниженная экспрессия FOXA1 в образцах эндометрия (6–8-й д.п.о.). Вероятно, важное значение имеет определенный необходимый уровень экспрессии FOXA1 для оптимальной (но не избыточной) активности процессов пролиферации в эстроген-чувствительных тканях. Характеристики экспрессии FOXA1 в слизистой тела матки (6–8-й д.п.о.) и их значение для эндометриальной рецептивности описаны нами впервые [22].

Белок FOXA2 является специфичным для СОМ маркером, однако данные о его влиянии в концепции рецептивности эндометрия немногочисленны. В доступной литературе есть исследования, в которых описано, что FOXA2 действует в эндометрии взаимозависимо с ЛИФ, участвуя в подготовке слизистой тела матки к возможной имплантации бластоцисты [23]. В нашем исследовании у женщин из группы контроля отмечена выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии (6–8-й д.п.о.). В основной группе с ТЭ 2/3 (71%) женщин имели характеристики экспрессии FOX-белков, отличные от здоровых женщин. Приведенные результаты экспрессии протеомных молекул описаны нами впервые [22].

В доступной литературе описаны условные пороговые значения счета ER, PR в эндометрии (максимальный счет – 300), которые могут быть значимы для эндометриальной экспрессии ПМ: для PR в железах – 105, для ER в железах – 145, для ER в строме – 155 [14]. При проведении логико-структурного анализа выявлено, что при счете PR в железах более 105 (6–8-й д.п.о.) риск сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии и железах, отличной от здоровых женщин экспрессии FOXA1 и сниженной экспрессии FOXA2 в эндометрии выше, чем у женщин с низкой экспрессией PR в железах СОМ. При достаточных биологических эффектах прогестерона, которые максимально выражены в период «окна имплантации», экспрессия ER и PR должна снижаться, т.к. прогестерон тормозит экспрессию данных рецепторов. «Гиперэкспрессия» ER в железах эндометрия (H-score>145; 6–8-й д.п.о.) ассоциирована с более высоким риском отличной от здоровых женщин экспрессии ПМ (ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме, FOXA1, FOXA2), чем при счете ER в эндометриальных железах менее 145. При экспрессии ER в строме эндометрия более 155 был выше риск сниженной экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии, железах и строме, а также риск повышенной (отличной от здоровых женщин) FOXA1 в эндометрии и риск сниженной экспрессии FOXA2, чем при экспрессии ER в строме менее 155. Такие условные пороговые значения счета эндометриальных ER, PR, важные для экспрессии ЛИФ, FOX-белков, описаны нами впервые.

В изученной литературе нет данных о роли отдельных ПМ, которые могут быть предикторами успешного лечения препаратами экзогенного эстрадиола у женщин с исходным ТЭ. Безусловно, терапия препаратами эстрадиола у пациенток с «тонкой» СОМ является эмпирической. По результатам нашей работы продемонстрировано, что лучший эффект терапии препаратами эстрадиола в обычных дозах (1–1,5 мг/сут)

и/или наступление беременности при наличии ТЭ наблюдали у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе, у которых эндометриальная экспрессия ER, PR, ЛИФ, FOX-белков сходна со здоровыми женщинами. Значимое увеличение М-эхо при использовании увеличенных доз препаратов эстрадиола (4 мг/сут) можно ожидать у женщин с ТЭ при различных вариантах гормонально-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки, при условии, что экспрессия ЛИФ, FOX-белков у них будет сходна со здоровыми женщинами [15]. Спонтанная беременность у женщин с ТЭ наступила в 5 лучаях в нашей работе, что согласуется с исследованиями P. Sundström [16] и J. Check и соавт. [17]. По нашим немногочисленным в настоящий момент наблюдениям у всех участниц эндометриальная экспрессия FOXA1 и/или FOXA2 являлась сходной со здоровыми женщинами, при этом характеристики экспрессии ER, PR, ЛИФ в эндометрии отличались от группы контроля. Приведенные результаты описаны впервые.

В настоящее время не существует специфических методов по улучшению экспрессии ПМ в эндометрии, в том числе при его недостаточной толщине. Поиск эффективных методов улучшения рецептивности слизистой оболочки тела матки является актуальной задачей современной науки.

Заключение

Сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия позволяет оценить основные характеристики рецептивности ТЭ при анамнезе репродуктивных неудач неясного генеза. Величина М-эхо не является единственным предиктором дисбаланса ПМ рецептивности, однако наличие ТЭ предопределяет большую вероятность нарушений эндометриальной экспрессии ER, PR, ЛИФ, FOX-белков.

Выраженность экспрессии FOX-белков в эндометрии и полноценность гормонально-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки могут являться прогностическими маркерами эффективности применения препаратов экзогенного эстрадиола у женщин с ТЭ и репродуктивными нарушениями в анамнезе для усиления пролиферации гипопластической СОМ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №8 от 11.11.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Department of Obstetrics and Gynecology of Mechnikov North-Western State Medical University (No. 8 dated November 11, 2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература / References

- Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). Режим доступа: <https://www.medkirov.ru/docs/id/4CF1B7>. Ссылка активна на 24.07.2023 [Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu): klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Available at: <https://www.medkirov.ru/docs/id/4CF1B7>. Accessed: 24.07.2023 (in Russian)].
- Recurrent pregnancy loss. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2023.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Оперативная гинекология*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. The secrets of reproductive failure: a "thin" endometrium. *Reproductive Medicine*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
- Mouhayar Y, Franasiak JM, Sharara FI. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):607-11. DOI:10.1007/s10815-019-01407-y
- Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609-10. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.029
- Gao M, Cao C, Zhang X, et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):544-7. DOI:10.1080/09513590.2018.1554035
- Yusuf ANM, Amri MF, Ugusman A, et al. Hyperandrogenism and Its Possible Effects on Endometrial Receptivity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12026. DOI:10.3390/ijms241512026
- Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):21-7 [Zarochentseva NV, Arshakian AK, Menshikova NS, Titchenko YuP. Chronic endometritis: etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(5):21-7 (in Russian)].
- Onogi S, Ezoe K, Nishihara S, et al. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa060. DOI:10.1093/hropen/hoaa060
- Bu Z, Hu L, Yang X, Sun Y. Cumulative Live Birth Rate in Patients With Thin Endometrium: A Real-World Single-Center Experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:469. DOI:10.3389/fendo.2020.00469
- Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121. DOI:10.1186/s12958-018-0414-2
- Wolff V, Schwartz AK, Bitterlich N, et al. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(3):883-9. DOI:10.1007/s00404-018-5034-8
- Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Характеристики рецептивности эндометрия у женщин с различной толщиной эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):108-21 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108-121 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303
- Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2020 [Kuz'mina AV. Kharakteristika proteomnogo urovnia retseptivnosti endometriia u zhenshchin s narusheniiami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg. 2020 (in Russian)].
- Sauer MV, Stein AL, Paulson RJ, Moyer DL. Endometrial responses to various hormone replacement regimens in ovarian failure patients preparing for embryo donation. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;35(1):61-8. DOI:10.1016/0020-7292(91)90065-d
- Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Hum Reprod*. 1998;13(6):1550-2. DOI:10.1093/humrep/13.6.1550
- Check J, Dieterich C, Check ML, Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(2-3):93-4.
- Оразов М.Р., Краснополяская К.В., Силантьева Е.С., и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):13-9 [Orazov MR, Krasnopolskaya KV, Silant'yeva ES, et al. "Problematic" Endometrium as a Factor of Infertility: the Search for Ways to Overcome it Continues. *Trudnyi patsient*. 2020;18(8-9):13-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10054
- Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Михалева Л.М., и др. Хронический эндометрит и дисфункция эндометрия – есть ли причинно-следственная связь? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3):61-9 [Orazov MR, Toktar LR, Mihaleva LM, et al. Chronic endometritis and endometrial dysfunction – is there a causal relationship? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(3):61-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-13910
- Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Аলেখин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018;20(6):53-9 [Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. *Gynecology*. 2018;20(6):53-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.180070
- Thorat MA, Marchio C, Morimiya A, et al. Forkhead box A1 expression in breast cancer is associated with luminal subtype and good prognosis. *J Clin Pathol*. 2008;61(3):327-32. DOI:10.1136/jcp.2007.052431
- Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э., и др. Особенности эндометриальной экспрессии FOX-белков (FOXA1 и FOXA2) у женщин репродуктивного возраста при различной толщине эндометрия. *Гинекология*. 2023;25(3):328-36 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE, et al. Endometrial expression of FOX proteins (FOXA1 and FOXA2) in women of reproductive age with different endometrial thickness: prospective cohort comparative study. *Gynecology*. 2023;25(3):328-36 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.3.202358
- Cha J, Dey SK. Hunting for Fox(A2): Dual roles in female fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(6):1226-8. DOI:10.1073/pnas.1620648114

Статья поступила в редакцию /

The article received:

08.08.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU