

Рецептивность при различной толщине эндометрия у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы)

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

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

Аннотация

Преодоление бесплодия и снижение невынашивания беременности являются важными задачами в акушерстве и гинекологии. В Российской Федерации частота бесплодных пар достигает 24%; не снижается процент невынашивания беременности, составляя до 20% от всех желанных беременностей. Эндометриальный фактор занимает существенное место в причинах гравидарных потерь. Неадекватная фазовая трансформация эндометрия – предиктор неудач имплантации плодного яйца. Неотъемлемой частью эндометриальных циклических преобразований является полноценная пролиферация слизистой оболочки тела матки. Однако существует когорта женщин, у которых ввиду недостаточности пролиферативных процессов в эндометрии наблюдается синдром «тонкого» эндометрия. Патогенез формирования гипопластического эндометрия при нормальных характеристиках гормональных факторов до сих пор мало изучен. Особое внимание уделяется определению функции протеомных маркеров (лейкемия-ингибирующий фактор, семейство факторов транскрипции – Forkhead box и др.) в генезе гипопластического эндометрия. В данном обзоре представлен анализ современных российских и зарубежных источников по рецептивности эндометрия, в том числе при синдроме «тонкого» эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, Forkhead box protein, лейкемия-ингибирующий фактор, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э., Аганезова Н.В. Рецептивность при различной толщине эндометрия у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). Гинекология. 2022;24(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201120

REVIEW

Receptivity at different endometrial thickness in women of reproductive age (literature review)

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

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

Abstract

Overcoming infertility and reducing miscarriage are important challenges in obstetrics and gynecology. In the Russian Federation, the frequency of infertile couples reaches 24%; the percentage of miscarriage does not decrease, accounting for up to 20% of all desired pregnancies. The endometrial factor plays an important role in the causes of gravidar losses. Inadequate phase transformation of the endometrium is a predictor of fetal egg implantation failures. An integral part of endometrial cyclic transformations is the full proliferation of the mucous membrane of the uterine body. However, there is a cohort of women who, due to the insufficiency of proliferative processes in the endometrium, have a syndrome of “thin” endometrium. The pathogenesis of the formation of a hypoplastic endometrium in women with normal characteristics of hormonal factors is still poorly understood. Particular attention is paid to determining the function of proteomic markers (leukemia inhibiting factor, Forkhead box-protein family, etc.) in the genesis of the hypoplastic endometrium. This review presents an analysis of modern Russian and foreign sources on the receptivity of the endometrium, including the syndrome of “thin” endometrium in women of reproductive age.

Keywords: endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, Forkhead box-protein, leukemia inhibitory factor, infertility, miscarriage

For citation: Aganezov SS, Gogichashvili KE, Aganezova NV. Receptivity at different endometrial thickness in women of reproductive age (literature review). Gynecology. 2022;24(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201120

Введение

Нарушения репродуктивной функции у женщин, такие как бесплодие и невынашивание беременности, остаются значимыми проблемами в медицине в целом. В Российской

Федерации до 24% пар бесплодны. Из них 1/3 сталкиваются с проблемами бесплодия «неясного генеза». До 20% всех желанных беременностей прерывается в ранние сроки развития плодного яйца [1–3]. За последние годы частота идио-

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.), 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.), 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

патических потерь беременности имеет тенденцию к увеличению. Своевременное выявление и коррекция нарушений женской репродуктивной функции являются стратегически важной задачей современной медицины в целом. Этиопатогенез гравидарных неудач многокомпонентен. Описано множество причин, способствующих и/или приводящих к досрочному прерыванию беременности, – анатомические, инфекционные, эндокринные, генетические [4, 5]. Наименее изученным фактором гравидарных потерь является эндометриальная дисфункция [5–7].

Циклические изменения в эндометрии и понятие рецептивности эндометрия

В течение менструального цикла в норме эндометрий претерпевает циклическую трансформацию, которая проявляется изменением его толщины и структуры. Данные изменения необходимы для подготовки эндометрия к возможной имплантации бластоцисты. Принято считать, что наиболее благоприятные условия для имплантации плодного яйца в слизистую оболочку тела матки происходят в период времени, который называется «окно имплантации» [8, 9]. При длительности менструального цикла 28 дней данный интервал времени соответствует 20–22–24-му дню цикла, или 6–8–10-му дню после овуляции [2, 10]. В многочисленных исследованиях доказано, что адекватные «окну имплантации» структурно-функциональные характеристики эндометрия – это необходимые условия для успешного наступления беременности [2, 4, 8].

Толщина эндометрия является одним из признаков вырженности пролиферативных процессов, произошедших в слизистой оболочке тела матки. Оценить толщину эндометрия и соответствие данного параметра дню менструального цикла можно с помощью трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза. При выполнении данного исследования измеряется параметр – М-эхо (изображение двух слоев эндометрия), величина которого в разные дни менструального цикла различна [6, 11]. Значение М-эхо отражает интенсивность эстрогензависимых пролиферативных изменений в эндометрии.

После оплодотворения яйцеклетки и транспорта плодного яйца по маточной трубе до полости матки важным компонентом в успешном наступлении беременности является комплекс структурно-функциональных характеристик слизистой тела матки, которые объединяются в понятие «рецептивность эндометрия» [5, 12, 13]. В настоящее время выделяют группы морфологических и молекулярных маркеров, которые характеризуют рецептивность эндометрия и имеют конкретные временные и пространственные постоянные. Существует несколько уровней рецептивности эндометрия, подробно описанных в литературе, – гистологический, протеомный и генетический [4, 12, 14].

На гистологическом уровне рецептивности открытому «окну имплантации» соответствует эндометрий средней фазы секреции [14]. В это время в слизистой матки появляются специфические маркеры рецептивности – пиноподии. Это микроскопические выпячивания в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия, выступающие в полость матки. Предполагается, что на поверхности пиноподий находятся ключевые рецепторы, которые отвечают за возможную имплантацию плодного яйца [4, 13, 15].

При физиологическом функционировании женской репродуктивной системы слизистая оболочка матки претерпевает фазовую трансформацию в течение всего менструального цикла. Гистологические характеристики циклических изменений эндометрия отражают так называемый гисто-

логический уровень его рецептивности. В норме в фазу пролиферации происходит увеличение сосудов и желез в функциональном слое слизистой тела матки. Железы в этот период принимают форму трубочек, а их клетки не обладают секреторной активностью. В эндометриальных железах в это время повышается экспрессия рецепторов прогестерона (progesterone receptor – PR) и рецепторов эстрогена (estrogen receptor – ER) под действием нарастающего влияния эстрадиола. В секреторную фазу «эндометриального» цикла происходит уменьшение отека эндометрия, железы становятся извитыми, и их клетки отличаются активной секрецией. Количество рецепторов половых стероидов также изменяется под влиянием прогестерона, секретируемого желтым телом яичника: происходит снижение экспрессии PR и ER в железах, в то время как в стромальных клетках экспрессия PR остается высокой [2, 7, 10, 16].

Одной из причин репродуктивных неудач может быть изменение гормонально-рецепторного взаимодействия в эндометрии. Так, например, повышенная экспрессия ER с одновременной высокой экспрессией PR в среднюю секреторную фазу не соответствует нормальным характеристикам рецептивности эндометрия, необходимым для успешной имплантации плодного яйца. Также существенно сниженная экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER, PR) в фолликулярную фазу менструального цикла является «неправильным» гормонально-рецепторным взаимодействием [4, 10]. Экспрессия рецепторов половых стероидов относится к протеомному уровню рецептивности эндометрия.

К протеомному уровню эндометриальной рецептивности относятся и различные цитокины, интерлейкины (в том числе лейкоингибирующий фактор – ЛИФ и семейство факторов транскрипции – Forkhead box – FOX-белков), факторы роста, молекулы адгезии, которые важны для процессов имплантации [12, 14, 17].

Генетический уровень рецептивности эндометрия отражает экспрессию матричных РНК (мРНК), которые, в свою очередь, участвуют в процессах транскрипции протеомных маркеров и в усилении/снижении экспрессии различных генов в период «окна имплантации». В это время в эндометрии усиливается экспрессия 395 генов, которые отвечают за различные белки (например, аполипопротеин Е; фосфолипаза А2, PLA2 и др.), и снижается экспрессия 186 генов (значимых для образования различных протеаз, внеклеточных матричных белков и т.д.) [4, 18, 19].

В изученной литературе не описано универсальных методов диагностики, которые в полной мере отражали бы наличие в эндометрии условий для успешной имплантации плодного яйца. Однако в современной медицине существуют способы, которые позволяют оценить отдельные характеристики рецептивности/рецепторности слизистой оболочки матки. Одной из таких методик является иммуногистохимический способ, с помощью которого можно оценить количество ER и PR, их соотношение в клетках эндометрия, другие протеомные маркеры (например, ЛИФ и семейство FOX-белков), а также определить иммунологические характеристики эндометрия (маркеры пролиферации и иммунного статуса слизистой матки – cluster designation – CD-клетки) [10, 14]. Для проведения иммуногистохимического исследования необходимо получить образец эндометрия с помощью пайпель-биопсии эндометрия. Нужно отметить, что такой способ получения материала из полости матки для морфологического исследования практически не повреждает эндометрий в отличие от диагностического выскабливания полости матки с использованием хирургического инструментария.

Слизистая оболочка матки пациенток, страдающих бесплодием, отличается задержкой развития и/или недостаточной трансформацией функционального слоя эндометрия [20]. Однако результаты только гистологического анализа не всегда могут быть критерием для корректной оценки рецептивности эндометрия. Несоответствие гистологической картины фазовой трансформации эндометрия дню «эндометриального» цикла обнаруживается в ряде случаев и у здоровых фертильных женщин с регулярными менструациями [4].

В эндометрии «окну имплантации» соответствует средняя стадия фазы секреции эндометриальных изменений. Слизистая оболочка матки может обладать нормальными рецептивными свойствами только в том случае, если большинство молекулярных маркеров рецептивности выявляется в среднесекреторную фазу цикла. Любой дисбаланс экспрессии стероидных рецепторов может привести к нарушению морфофункциональных свойств эндометрия и его рецептивности [10, 21].

Эффекты половых стероидных гормонов (в частности, эстрогенов и прогестерона) реализуются через их рецепторы. В отсутствие молекулы гормона рецепторы находятся в цитозоле в неактивном состоянии, т.е. эти рецепторы «не видны» для гормональной молекулы [13]. В момент связывания гормона со своим рецептором запускается каскад событий с миграцией рецептора из цитозоля в ядро и последующим связыванием димера рецептора со специфическими последовательностями ДНК («элемент ответа гормона»). Ответный элемент для каждого гормона кодируется определенной последовательностью ДНК и способен связываться исключительно со «своим» гормоном. Далее комплекс ДНК+рецептор активирует белки, что в конечном итоге приводит к изменению функции клетки [13, 19].

Описаны два вида ER – α и β (ER α и ER β). Они относятся к суперсемейству нуклеарных рецепторов гормонов и имеют несколько общих структурных областей [12, 13, 22]. Основными функциональными доменами этих областей являются A/B, C, D, E/F. Область домена A/B играет важную роль в транскрипции генов. Область C соответствует ДНК-связывающему домену, который способствует димеризации ER и связыванию со специфическими последовательностями в хроматине, известными как эстрогенный ответный элемент (estrogen response element – ERE). К ERE-регулируемым генам относятся гены, отвечающие за синтез пролактина, прогестерона и утероглобина. Домен D – это шарнирная область, которая необходима для связывания доменов C и E/F. Область E/F известна под названием «лигандсвязывающий домен», содержит участки связывания для корепрессоров и коактиваторов. Этот домен отвечает за передачу сигнала к другим компонентам транскрипционного комплекса, что вызывает повышение или понижение уровня экспрессии рецепторов [9, 18, 23].

Основной механизм действия ER однообразен для всех стероидных гормонов. Стероидные гормоны проникают через клеточную мембрану и связываются со специфическими белками ядерного рецептора. Далее активированный комплекс гормон–рецептор реагирует с ядерным хроматином, запуская процесс транскрипции РНК и синтез специфических белков [22, 23].

Для того чтобы молекула гормона была способна связаться со своим рецептором и реализовать свои эффекты, существует несколько механизмов. Первый механизм – прямой («классический»). Данный механизм в литературе упоминается чаще остальных. При реализации этого механизма происходит простая активация рецептора гормоном, кото-

рый вместе с белками-корегуляторами изменяет экспрессию отдельных генов. Второй механизм «работает» за счет связывания с другими факторами транскрипции, третий механизм – негеномный и, наконец, четвертый механизм, который особняком стоит среди всех других механизмов, – лиганднезависимая активация ER [24].

Именно через «классический» механизм работают пионер-факторы FOX-белки [24, 25]. Семейство FOX-белков относится к факторам транскрипции, которые играют важную роль в регулировании экспрессии генов, участвующих в росте клеток, их пролиферации, дифференцировке, а также продолжительности их жизни.

Синдром «тонкого» эндометрия

Толщина эндометрия отражает интенсивность процессов в пролиферативную фазу «эндометриального» цикла. К 11–13-му дню менструального цикла (при его длительности 28 дней) толщина нормального эндометрия должна быть не менее 7 мм. Стоит уточнить, что в различных литературных источниках представлены разные варианты нормальной толщины слизистой матки. Одни авторы указывают значение нормальной толщины слизистой оболочки матки к концу пролиферативной фазы менструального цикла как 8 мм и более, а другие – 7 мм и более. По данным литературы, более обобщенным будет считаться нормальное значение М-эхо 7 мм и более [6, 20, 26, 27].

Существует когорта женщин с репродуктивными дисфункциями, у которых при ультразвуковом исследовании органов малого таза выявляется гипопластический эндометрий (как диагноз такое состояние в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра не включено). «Тонким» считается эндометрий, толщина которого менее 7 мм при сонографическом сканировании на 11–13-й день менструального цикла. Это состояние можно отнести к категории дефекта эндометриального интерфейса, которое является актуальной проблемой современной медицины в целом и является доказанным феноменом в генезе репродуктивных неудач [6, 11, 20, 28]. В литературе описаны лишь единичные случаи наступления беременности и живорождения при максимальной толщине слизистой тела матки 4 мм при ультразвуковом исследовании [29].

Стоит отметить, что в достижении успешной беременности важное значение имеют оба фактора: и качество эмбриона, и состояние эндометрия. При синдроме «тонкого» эндометрия даже перенос кариотипически нормального эмбриона хорошего качества, по данным преимплантационного генетического тестирования (в циклах вспомогательных репродуктивных технологий), в ряде случаев не приводит к наступлению беременности. Патогенез данных репродуктивных неудач связан с нарушениями процессов взаимодействия плодного яйца со слизистой оболочкой матки [3, 26].

Впервые понятие «тонкий» эндометрий применил Y. Gonen (1989 г.): автор описал как тонкий «эндометрий толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной/начале секреторной фазы менструального цикла». Y. Gonen рекомендовал использовать толщину эндометрия как прогностический критерий для наступления беременности в естественном цикле. Однако до сих пор нет единого мнения, какая толщина слизистой оболочки матки является достаточной для успешной имплантации [20, 30].

Патогенетические взаимосвязи «тонкого» эндометрия и infertility так же, как и методы диагностики и преодоления данной репродуктивной проблемы, вызывают множество дискуссий и требуют серьезных качественных

клинико-морфологических исследований с сильной доказательной базой [7].

В доступной литературе патогенез формирования «тонкого» эндометрия полностью не описан. Причины, приводящие к образованию гипопластического эндометрия, можно разделить на несколько групп: воспалительные (в частности, хронический эндометрит), ятрогенные, аномалии развития полового аппарата, гормональные (дефицит эстрогенов), а также редкий вариант – идиопатическая гипоплазия [6, 31].

Наиболее изученной причиной формирования «тонкого» эндометрия являются ятрогенные факторы. При выполнении хирургического аборта или диагностического/лечебного выскабливания полости матки возможно повреждение кюреткой базального слоя эндометрия, что является предпосылкой последующей атрофии эндометрия. Доказана обратная корреляционная связь между количеством хирургических аборт в анамнезе и толщиной эндометрия. Послеабортные осложнения встречаются у каждой 3-й пациентки, а их частота увеличивается с каждым повторным выскабливанием слизистой оболочки матки [6, 31]. Описано, что в ряде случаев через 2 мес после хирургического воздействия на слизистую тела матки снижена экспрессия ER и PR (результаты гистохимического исследования биоптатов эндометрия) при нормальном значении уровня половых стероидов в крови.

Одно из возможных осложнений после травматизации базального слоя эндометрия – возникновение синехий в полости матки вплоть до развития синдрома Ашермана. Это патологическое состояние, которое характеризуется образованием спаек и неравномерностью толщины эндометрия с его склерозом и фиброзом. При наличии синехий нормальный эндометрий подвергается атрофической трансформации и становится непригодным для имплантации плодного яйца [6, 31, 32]. Для преодоления репродуктивной дисфункции при наличии синдрома Ашермана используют процедуру гистероскопического лизиса внутриматочных спаек. При сохраненном базальном слое эндометрия данная процедура эффективна у 75% женщин. Чаще всего в результате хирургического воздействия на слизистую тела матки базальный слой поврежден, что приводит к возникновению рецидива синдрома Ашермана. Проведены единичные исследования, где после выскабливания полости матки назначался экзогенный эстрадиол, в результате чего формировался эндометрий нормальной толщины. Результаты таких исследований требуют дальнейшего подтверждения [6, 33].

Воспалительные процессы в слизистой оболочке матки являются важной причиной формирования гипопластического эндометрия. Острая или хроническая инфекция способна повреждать базальный слой эндометрия. Восстановление эндометрия после инфекционного поражения происходит на фоне фиброза, что может в тяжелых случаях приводить к выраженным изменениям эндометрия вплоть до облитерации полости матки. Регенерация эндометрия даже после комплексного лечения затруднительна в связи с тем, что фиброз в базальном слое эндометрия приводит к нарушению эндометриальной рецептивности [6, 18, 31].

Частота хронического эндометрита, по данным литературы, различна и варьирует от 3 до 73%, что в первую очередь связано с трудностями морфологической верификации данного диагноза [3]. Хронический эндометрит – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, которые приводят к нарушениям нормальной циклической трансформации слизистой матки и ее рецептивности. Среди пациенток с хроническим эндометритом почти 97% составляют женщины репродуктив-

ного возраста, что подчеркивает особую значимость данной патологии с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [3, 31, 32].

М.И. Базина (2016 г.) описала в своем исследовании, что в патогенезе реализации функциональных и морфологических дефектов слизистой оболочки матки с нарушением ее рецептивности лежит прогрессирующее локальное воспаление, триггером которого служит нарастание лимфоплазмодитарной инфильтрации эндометрия. Эти процессы способствуют снижению экспрессии ER в железах в фолликулярную фазу менструального цикла и ранней гиперэкспрессии PR, а также прогрессированию фиброза стромы базального слоя эндометрия [6, 34].

В изученной литературе описаны клинические случаи пациенток с «тонким» эндометрием, у которых данная патология наблюдалась при наличии пороков развития мочеполовой системы [20]. Чаще всего атрофия эндометрия наблюдалась у пациенток с гипоплазией матки или при формировании двурогой/однорогой матки. Однако информация о возникновении гипопластического эндометрия при аномалиях развития органов репродуктивной системы описана в незначительном количестве источников.

Существенной проблемой репродуктологии является так называемая «идиопатическая гипоплазия» эндометрия. При такой ситуации уровень эстрогенов в крови находится в пределах нормальных значений, признаков воспаления слизистой оболочки матки не обнаруживается, однако нормального роста эндометрия не наблюдается. В этом случае считается, что причиной гипопластического эндометрия является дисбаланс протеомных маркеров [6, 35].

Наиболее изученным протеомным маркером рецептивности эндометрия является ЛИФ. Он относится к семейству цитокинов, и его экспрессия значимо повышается в фолликулярную фазу «эндометриального» цикла, достигая максимума в среднюю фазу секреции. При обследовании женщин с гравидарными неудачами в анамнезе выявлено снижение мембранного рецептора ЛИФ в период «окна имплантации», чего не обнаружено у здоровых женщин [4, 14, 17].

В 1992 г. С. Stewart провел эксперимент на самках мышей с помощью методик геной инженерии [36]. По результатам эксперимента, обнаружены прямые доказательства того, что экспрессия ЛИФ необходима для полноценной имплантации бластоцисты. У мышей инактивировали ген, отвечающий за экспрессию ЛИФ, и их эндометрий становился непригоден для имплантации. При переносе бластоцисты к самкам с нормальным геном имплантация происходила успешно, что свидетельствует о значении ЛИФ в слизистой оболочке матки для процесса имплантации. Нужно отметить, что при введении рекомбинантного ЛИФ мышам с дефицитом гена данного протеомного маркера процесс имплантации восстанавливался.

В ряде исследований не выявлено четкой ассоциации экспрессии эндометриального ЛИФ и гистологическими характеристиками полноценности секреторной трансформации эндометрия. В то же время показана значимая связь между рецепторным ответом эндометрия и активностью экспрессии ЛИФ. При полноценных гормонально-рецепторных взаимодействиях в слизистой оболочке матки чаще определяется выраженная эндометриальная экспрессия ЛИФ. Выраженная экспрессия данного протеомного маркера с большей частотой встречалась у здоровых фертильных женщин, чем у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе [37].

Наименее изученным является семейство FOX-белков. Известны 2 белка, отвечающие за пролиферацию клеток

эндометрия, – это FOXA1 и специфический только для эндометрия FOXA2 [25, 38, 39]. Эта группа протеомных маркеров обладает новаторской транскрипционной активностью, поскольку они способны связывать конденсированный хроматин (нуклеопротеид, являющийся составной частью ДНК) во время процессов дифференцировки клеток.

В норме протеомный маркер FOXA1 связывается с определенным участком ДНК, запускает процесс деконденсации хроматина и обеспечивает связь ER со специальными эстрогеновыми ответными элементами (ERE) [24, 40]. Эти процессы необходимы для последующего формирования комплекса гормон–рецептор. В дальнейшем происходит синтез специфических белков, которые реализуют эффекты эстрадиола в эндометрии и, как следствие, обеспечивают нормальную пролиферацию эндометрия [41].

Протеомный маркер FOXA1 является обязательным звеном в процессах пролиферации эндометрия, так как облегчает взаимодействие ER с необходимыми дискретными областями в геноме. В гормоночувствительных тканях почти все взаимодействия ER и хроматина зависят от экспрессии FOXA1 [38, 40, 41].

Белок FOXA2 в литературе также рассматривается как регулятор экспрессии генов, значимых для структурно-функциональных характеристик слизистой оболочки матки [39, 42]. Выявлены FOXA2-регулируемые гены, экспрессия которых влияет на рецептивность эндометрия, имплантацию оплодотворенной яйцеклетки и децидуализацию стромальных клеток. Данные FOXA2-регулируемые гены являются важными факторами для успешного наступления беременности. Учитывая функции FOX-белков, можно предположить, что дефекты качества и/или количества этих протеомных маркеров способны приводить к гравидарным неудачам. В доступной литературе отсутствуют четкие представления о роли FOX-белков в патогенезе гипопластического эндометрия.

Существует теория, что при небольшом количестве FOX-белков эффекты эстрогенов в отношении пролиферации эндометрия будут реализованы недостаточно даже при нормальном уровне данных половых гормонов в крови. Это один из вариантов формирования «тонкого» эндометрия [40].

В литературе также описана теория возникновения такого феномена, как неполноценная функция FOX-белков. В таком случае количество протеомных молекул не изменено, но свою функцию они выполняют недостаточно [28, 40]. В подобных обстоятельствах отсутствует нормальная деконденсация хроматина, и рецептор остается в неактивном состоянии, а значит, молекула эстрогена не может связаться с таким рецептором. Возможным итогом описанных нарушений является формирование «тонкого» эндометрия.

A. Kelleher и соавт. (2017 г.) проводили исследование образцов эндометрия у взрослых самок мышей для определения экспрессии и функции FOXA2 в эндометрии; в своей публикации авторы сопоставляли результаты с исследованиями M. Dorostghoal и соавт., которые, в свою очередь, изучали роль FOXA2 в пролиферативном и среднесекреторном эндометрии у здоровых женщин репродуктивного возраста (19–37 лет) [39]. Исследования биоптатов слизистой оболочки тела матки позволили выявить различные биологические процессы, которые регулируются генами FOXA2. В данном исследовании FOXA2 представлен как регулятор экспрессии генов, который в сочетании с другими факторами транскрипции может влиять на развитие и функционирование эндометрия в зависимости от фазы менструального цикла [39, 42]. При анализе выявлено, что

гены, регулируемые маркером FOXA2, влияющие на рецептивность эндометрия, процессы имплантации оплодотворенной яйцеклетки, децидуализацию стромальных клеток, являются одними из ключевых факторов в успешном наступлении беременности.

Информация о FOXA1 чаще всего в литературе встречается в контексте патогенеза рака молочной железы. Этот маркер играет одну из ключевых ролей в развитии и прогрессировании эстрогензависимой опухоли. В литературе описано, что FOXA1 мог бы стать полезным биомаркером для прогнозирования лечения у пациенток с гормонозависимым раком молочной железы. Однако роль этого маркера в отношении эффектов эстрогенов в эндометрии требует уточнения [38, 40, 41]. В целом белок FOXA1 выполняет свои функции на уровне взаимодействия комплекса гормон–рецептор с ДНК, то есть отвечает за транскрипционную активность эстрогенов [25, 40].

Несмотря на то что в литературе описано большое количество протеомных факторов и особенностей их действия, значение ряда из них для рецептивности эндометрия недостаточно понятно. Так, например, не описано участие FOXA1/A2 на уровне взаимодействия гормон–рецептор, а также нет данных по поводу влияния данного семейства протеомных маркеров на экспрессию ER и PR в функциональном слое эндометрия [38, 39, 43]. Отсутствуют четкие представления о взаимозависимом влиянии семейства FOX-белков и ЛИФ на эндометрий и его рецептивность. Учитывая, что адекватность этих механизмов необходима для полноценной трансформации слизистой матки в период «окна имплантации» и для дальнейшей успешной имплантации плодного яйца, данный вопрос является актуальным для современной медицины и науки. Можно предположить, что неполноценное взаимодействие комплекса факторов (протеомных и гормональных) является значимым для возникновения репродуктивных неудач, поэтому данный вопрос требует дополнительного изучения.

Заключение

«Тонкий», или гипопластический, эндометрий – это доказанный предиктор репродуктивных неудач. Этиология развития данного синдрома разнообразна. Целесообразно подчеркнуть, что анализ многочисленной литературы не показывает ясной патогенетической картины формирования «тонкого» эндометрия. Остается множество вопросов, в том числе в отношении протеомного уровня рецептивности эндометрия. Учитывая все изложенное, поиск причин возникновения гипопластического эндометрия, а также путей решения данной проблемы представляет большой научный и практический интерес для современной гинекологии и репродуктологии.

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.

Литература/References

1. Тетрашвили Н.К., Долгушина Н.В., Кан Н.Е., и др. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации. М., 2021 [Tetrashvili NK, Dolgushina NV, Kan Nye, et al. Vykidysh (samoproizvol'nyu abort). Klinicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Морозкая А.В. Морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Медицинский академический журнал*. 2017;17(3):53-61 [Morotskaya AV. Morphofunctional characteristics of endometrium in women with disorders in the reproductive system. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2017;17(3):53-61 (in Russian)]. DOI:10.17816/MAJ17353-61
3. Лещенко О.Я. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контраверсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):166-76 [Leshchenko OYa. Chronic endometritis and reproductive disorders: versions and contraversions (review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):166-76 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2020-3-166-176
4. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):29-36 [Melkozherova OA, Bashmakova NV, Esareva AV. Problems of embryo/endometrium communication: Markers of dysfunction and mechanisms of action. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;16(5):29-36 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201616529-36
5. Аганезов С.С., Пономаренко К.Ю., Морозкая А.В., Аганезова Н.В. Экспрессия стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *East European Scientific Journal*. 2016;12:90-3 [Aganezov SS, Ponomarenko Kyu, Morotskaya AV, Aganezova NV. Expression of steroid receptors in endometrium within women with disorders in reproductive system. *East European Scientific Journal*. 2016;12:90-3 (in Russian)].
6. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Репродуктивная медицина*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Tainy reproduktivnykh neudach: "tonkii" endometrii. *Reproduktivnaya meditsina*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
7. Fox C, Morin S, Jeong J-W, et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016;105(4):873-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.02.018
8. Teh W-T, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(11):1419-30. DOI:10.1007/s10815-016-0773-6
9. Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Sebastian-Leon P, et al. Window of implantation transcriptomic stratification reveals different endometrial sub-signatures associated with live birth and biochemical pregnancy. *Fertil Steril*. 2017;108(4):703-10.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.07.007
10. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю., и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;20(2):63-7 [Aganezov SS, Ellinidi VN, Ponomarenko KY, et al. Features of the hormone-receptor interaction in the endometrium during ovulatory menstrual cycle in women with reproductive failure. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(2):63-7 (in Russian)].
11. Karavani G, Alexandroni H, Sheinin D, et al. Endometrial thickness following early miscarriage in IVF patients – is there a preferred management approach? *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):93. DOI:10.1186/s12958-021-00780-7
12. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Морозкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):135-42 [Aganezov SS, Aganezova NV, Morotskaya AV, Ponomarenko KY. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):135-42 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD663135-142
13. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):63-74 [Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(2):63-74 (in Russian)].
14. Морозкая А.В. Молекулярные факторы рецептивности эндометрия. Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» – 2017. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66:128-9 [Morotskaya AV. Molekuliarnyye faktory retseptivnosti endometrii. Natsional'nyi kongress "Diskussionnye voprosy sovremen-nogo akusherstva" – 2017. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66:128-9 (in Russian)].
15. Xi J, Cheng J, Jin CC, et al. Electroacupuncture improves pregnancy outcomes in rats with thin endometrium by promoting the expression of pinopode related molecules. *Biomed Res Int*. 2021;6658321. DOI:10.1155/2021/6658321
16. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты в клинико-морфологической диагностике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2018; с. 40 [Tolibova GK. Endometrialnaia disfunktsiia u zhenshchin s besplodiem: patogeneticheskie determinanty v kliniko-morfologicheskoi diagnostike: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg, 2018; p. 40 (in Russian)].
17. Шарфи Ю.Ж. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(4):88-93 [Sharfi YuZh. Cytokines and growth factors as markers of endometrium implantation capacity in iv. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(4):88-93 (in Russian)].
18. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;4:51-60 [Boiarskii KYu, Gaidukov SN, Pal'chenko NA. Sovremennyy vzglad na problemu retseptivnosti i tonkogo endometrii v programmakh VRT (obzor literatury). *Problemy reproduktivnykh*. 2013;4:51-60 (in Russian)].
19. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, et al. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Human Reproduction Open*. 2021;2:hoab011. DOI:10.1093/hropen/hoab011
20. Попова М.В., Луцки В.В., Рыкова Д.В., и др. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(1) [Popova MV, Lutsik VV, Rykova DV, et al. Tonkii endometrii kak prichina reproduktivnykh poter' i neudachnykh popytok EKO (obzor literatury). *Medico-sotsialnyie problemy sem'i*. 2020;25(1) (in Russian)].
21. 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
22. Бурлев В.А., Ильясова Н.А. Отклик ядерных рецепторов прогестерона и эстрогена для наступления беременности у больных эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2018;2:88-96 [Burlev VA, Iliasova NA. Otklik iadernykh retseptorov progesterona i estrogena

- dlia nastupleniia beremennosti u bol'nykh endometriozom. *Problemy reproduktivnoi. 2018*;2:88-96 (in Russian)].
23. Park S, Yoon S, Zhao Y, et al. Uterine development and fertility are dependent on gene dosage of the nuclear receptor coregulator REA. *Endocrinology. 2012*;153(8):3982-94. DOI:10.1210/en.2012-1044
 24. Yang Ya, Yu J. Current perspectives on FOXA1 regulation of androgen receptor signaling and prostate cancer. *Genes Dis. 2015*;2(2):144-51. DOI:10.1016/j.gendis.2015.01.003
 25. Nakshatri H, Badve S. FOXA1 (forkhead box A1). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. 2010*.
 26. Mouhayar Y, Fransiak 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
 27. Zhang J, Sun YF, Xu YM, et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting GnRH-a long protocol and GnRH-Ant protocol. *Front Endocrinol (Lausanne). 2021*;12:578783. DOI:10.3389/fendo.2021.578783
 28. Caserta MP, Bolan C, Clingan MJ. Through thick and thin: a pictorial review of the endometrium. *Abdom Radiol (NY). 2016*;41(12):2312-29. DOI:10.1007/s00261-016-0930-5
 29. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Human Reprod. 1998*;13(6):1550-2. DOI:10.1093/humrep/13.6.1550
 30. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J In Vitro Fert Embryo Transf. 1990*;7(3):146-52. DOI:10.1007/BF01135678
 31. 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, Mikhaleva LM, et al. Khronicheskii endometrit i disfunktsiia endometriia – est' li prichinno-sledstvennaya svyaz'? *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie. 2020*;8(3):61-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-13910
 32. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В., и др. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология. 2018*;2:65-73 [Marinkin IO, Trunchenko NV, Volchek AV, et al. Markery vospaleniia v normal'nom i tonkom endometrii pri khronicheskom endometrite. *Akusherstvo i ginekologiya. 2018*;2:65-73 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.2.65-73
 33. Bu Zh, Hu L, Yang X, et al. 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
 34. Базина М.И. Предгравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016; с. 2-11 [Bazina MI. Predgravidarnaia podgotovka zhenshchin pri reproduktivnykh neudachakh: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2016; p. 2-11 (in Russian)].
 35. Luo X, Li Y, Zheng H, et al. Thicker endometrium on hCG trigger day improves the live birth rate of fresh cleavage embryo transfer in GnRH-agonist regimen of normogonadotrophic women. *Ann Transl Med. 2021*;9(10):856. DOI:10.21037/atm-21-1922
 36. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature. 1992*;359(6390):76-9. DOI:10.1038/359076a0
 37. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Морочкая А.В., и др. Особенности эндометриальной экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. *Акушерство, гинекология и репродукция. 2019*;13(2):85-94 [Aganezov SS, Ellinidi VN, Morotskaia AV, et al. Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2019*;13(2):85-94 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094
 38. BenAyed-Guerfali D, Dabbèche-Bouricha E, Ayadi W, et al. Association of FOXA1 and EMT markers (Twist1 and E-cadherin) in breast cancer. *Mol Biol Rep. 2019*;46(3):3247-55. DOI:10.1007/s11033-019-04784-w
 39. Kelleher AM, Peng W, Pru JK, et al. Forkhead box a2 (FOXA2) is essential for uterine function and fertility. *Proc Natl Acad Sci USA. 2017*;114(6):E1018-26. DOI:10.1073/pnas.1618433114
 40. Fu X, Pereira R, De Angelis C, et al. FOXA1 upregulation promotes enhancer and transcriptional reprogramming in endocrine-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA. 2019*;116(52):26823-34. DOI:10.1073/pnas.1911584116
 41. Badve S, Turbin D. FOXA1 expression in breast cancer--correlation with luminal subtype A and survival. *Clin Cancer Res. 2007*;13(15 Pt 1):4415-21. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0122.
 42. 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
 43. 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. *Human Reproduction Open. 2020*;4:hoaa060. DOI:10.1093/hropen/hoaa060

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU