Морфофункциональные особенности эндометрия при хроническом эндометрите и бесплодии

Б.А. Джабраилова, Т.А. Базиева, И.М. Ордиянц

Адрес для переписки: Бирлант Абубакаровна Джабраилова, belladzhabilova@mail.ru

Для цитирования: Джабраилова Б.А., Базиева Т.А., Ордиянц И.М. Морфофункциональные особенности эндометрия при хроническом эндометрите и бесплодии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 54–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-54-58

В структуре заболеваний пациенток с бесплодием хронический эндометрит занимает ведущее место. По данным разных авторов, его частота варьируется в широких пределах – от 2,8 до 68%. При хроническом эндометрите повреждается внеклеточный матрикс, нарушаются межклеточные взаимодействия и тканевая архитектура. Для адекватной восприимчивости эндометрия в периоде окна имплантации важна не только его нормальная анатомическая структура, но и функциональная состоятельность. Помимо зуплоидного эмбриона для успешной имплантации необходим рецептивный эндометрий. В противном случае имплантация может быть неудачной, в том числе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Изучение нарушений восприимчивости эндометрия остается крайне актуальным. На данном этапе доказательная медицина не ответила на вопрос, какой из существующих маркеров наиболее специфичен для диагностики нарушений рецептивности эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, рецептивность эндометрия, окно имплантации, эмбрион

Введение

Имплантация эмбриона представляет собой цепь сложных последовательных событий, приводящих к наступлению беременности. Необходимым условием успешной имплантации является установление тесной связи между бластоцистой и слизистой оболочкой тела матки [1]. Рецептивность эндометрия – комплекс структурных и функциональных характеристик, определяющих его способность к имплантации [2]. Как известно, в зависимости от фазы менструального цикла эндометрий претерпевает циклические изменения, в частности субпопуляционного состава лейкоцитов. Кроме того, под влиянием стероидных гормонов запускаются регенеративные, пролиферативные и секреторные

процессы. В отличие от стромальных клеток в эпителии желез эндометрия происходят наиболее значимые циклические изменения. В норме в 28-дневном менструальном цикле секреторная трансформация эндометрия достигает пика в середине фазы секреции. На этом этапе эндометрий характеризуется максимальной восприимчивостью и готов к имплантации эмбриона [3]. На уровне морфологии клеток происходит образование пиноподий – куполообразных микроскопических выпячиваний в апикальной части поверхностного эпителия, выступающих в полость матки. Предполагается, что на поверхности пиноподий располагаются важнейшие рецепторы, отвечающие за имплантацию эмбриона [1]. Секреторные изменения наблюдаются

и на молекулярном уровне: меняется экспрессия структурных и регуляторных белков эпителиальных клеток эндометрия, а также регуляторных факторов: простагландинов, цитокинов, транскрипционных факторов, факторов роста [4, 5]. В железах эндометрия в пролиферативной фазе усиливается экспрессия рецепторов к прогестерону (PR) и рецепторов к эстрогенам (ER) в результате воздействия нарастающего уровня эстрадиола. Помимо этого экспрессия ER и PR претерпевает изменения в секреторной фазе под влиянием прогестерона: снижается уровень экспрессии рецепторов половых стероидов в железах, в то время как в стромальных клетках экспрессия PR остается на высоком уровне [5–7]. Таким образом, структурно-функциональные изменения слизистой оболочки тела матки, соответствующие фазе менструального цикла, – необходимое условие наступления беременности [8].

В научных отечественных и зарубежных публикациях сказано, что для хронического эндометрита характерен каскад морфологических и иммунологических изменений эндометрия в середине секреторной фазы цикла. В основе реализации функциональных и морфологических нарушений эндометрия с изменением его восприимчивости лежит вялотекущее локальное воспаление вследствие лимфоплазматической инфильтрации слизистой оболочки тела матки [9–11]. В настоящее время принято выделять три уровня рецептивности эндометрия:

- 1) морфологический – строение и степень зрелости пиноподий;
- 2) протеомный – изменение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, факторов роста, например эпидермального, и цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ), молекул клеточной адгезии, а также интегринов (LIF, $\alpha V\beta 3$);
- 3) молекулярно-генетический – экспрессия матричных РНК (мРНК), участвующих в транскрипции протеомных маркеров и изменении экспрессии различных генов в средней стадии лютеиновой фазы [3, 12].

Нарушение рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите

Одними из ключевых маркеров рецептивности являются пиноподии. В середине секреторной фазы в эндометрии определяется множество зрелых пиноподий [1, 13]. В многочисленных исследованиях показано, что эмбрион имплантируется на участках эндометрия, покрытых пиноподиями, а зрелость и количество пиноподий напрямую связаны с наступлением беременности. Считается, что на поверхности пиноподий находятся основные рецепторы для прикрепления эмбриона, здесь же происходит экспрессия LIF [12, 14, 15].

Q. Zhang и соавт. изучили количество пиноподий у женщин с бесплодием в образцах эндометрия, полученных через семь дней после пика лютеинизирующего гормона. Авторы установили, что частота наступления беременности в группе с нормальным

количеством пиноподий была статистически значимо выше, чем в группе со сниженным количеством пиноподий (74,29 и 19,77% соответственно) [15].

Согласно данным литературы, при хроническом эндометрите существенно уменьшается количество пиноподий, в частности их зрелых форм. Е.Е. Воропаева и соавт. отмечали значительное снижение как общего количества эпителиоцитов, содержащих пиноподии (30–35%), так и их зрелых форм (15%) у пациенток с хроническим эндометритом по сравнению с гинекологически здоровыми женщинами (65–80 и 70% соответственно). Кроме того, чем выше была активность воспалительного процесса в эндометрии, тем меньшее количество пиноподий удавалось зарегистрировать [16]. Между тем, учитывая противоречивые результаты проведенных исследований, вряд ли можно однозначно рассматривать наличие и степень зрелости пиноподий в качестве маркера нарушений рецептивности эндометрия. По крайней мере вопрос остается спорным. Так, по некоторым данным, имплантация бластоцисты может происходить в эндометрии с резко сниженным количеством зрелых форм пиноподий или при полном их отсутствии [14, 17].

J. Chen и соавт. ставят под сомнение прогностическую ценность пиноподий как маркера нарушения рецептивности эндометрия ввиду их обнаружения в ткани эндометрия на протяжении всей секреторной фазы цикла. По мнению авторов, это противоречит роли пиноподий в формировании окна имплантации [18]. Вероятно, противоречивые данные обусловлены отсутствием стандартизации методики исследования пиноподий и неоднородностью покрытий ими образцов эндометрия.

Циклические превращения слизистой оболочки тела матки происходят под влиянием половых стероидных гормонов вследствие их связывания с соответствующими ядерными рецепторами клеток эндометрия. Экспрессия ER и PR позволяет оценить потенциальную способность эндометрия к nidации плодного яйца. Как известно, при хроническом эндометрите патологический процесс в эндометрии приводит к воспалительной инфильтрации, фиброзу стромального компонента и склерозу сосудов. Указанные процессы способствуют снижению экспрессии ER в железах эндометрия в фолликулярной фазе менструального цикла и ранней гиперэкспрессии PR с формированием диссоциированного типа трансформации эндометрия [19, 20]. Изменение соотношения рецепторов и стероидных гормонов отражает дисфункциональные нарушения эндометрия на фоне хронического воспаления. Кроме того, усиление экспрессии ER в середине секреторной фазы не соответствует параметрам рецептивного эндометрия, необходимого для успешной nidации плодного яйца [21].

Ю.А. Лызикова и Д.А. Зиновкин в образцах эндометрия пациенток с хроническим эндометритом (n = 45) выявили интенсивную экспрессию ER в железах эндометрия в секреторной фазе (95,3%) по сравнению

со здоровыми женщинами (78,7%) [22]. Авторы сделали вывод, что локальная гиперэстрогения приводит к нарушению восприимчивости эндометрия и неудачам имплантации. Недостаточный уровень прогестерона в крови, чрезмерная экспрессия ароматаз, наличие провоспалительных цитокинов ответственны за отсутствие физиологического снижения экспрессии ER к середине секреторной фазы цикла [19–22].

Кроме того, у женщин с бесплодием снижается экспрессия PR в эпителии желез эндометрия. S. Petousis и соавт. сравнивали уровень экспрессии PR в железах и строме эндометрия женщин с бесплодием и уровень экспрессии PR в образцах эндометрия фертильных женщин. В группе женщин с бесплодием уровень экспрессии PR в эпителиальных клетках был значительно ниже (H-score у женщин с бесплодием – $147,3 \pm 18,0$, у здоровых женщин – $220,0 \pm 18,5$). В стромальных клетках не выявлено различий в экспрессии PR в обеих группах [23].

LIF считается наиболее изученным маркером рецептивности эндометрия. В норме экспрессия LIF повышается в фолликулярной фазе, достигая максимума в середине секреторной фазы [24]. У женщин с репродуктивными потерями в анамнезе экспрессия LIF на этой стадии снижается. В то же время у здоровых фертильных женщин наблюдается выраженная экспрессия LIF [8, 12, 19].

В исследовании C. Margioulas-Siarkou и соавт. благодаря иммуногистохимической оценке образцов эндометрия женщин с бесплодием и здоровых женщин продемонстрировано значительное снижение экспрессии LIF в середине секреторной фазы цикла при бесплодии (H-score $61,2 \pm 15,0$ и $105,7 \pm 28,5$ соответственно) [25]. При хроническом эндометрите уровень экспрессии LIF эпителиальными клетками эндометрия заметно снижается, что свидетельствует о нарушении рецептивности эндометрия.

T.A. Демура и соавт. отмечали четырехкратное снижение экспрессии лейкоингибирующего фактора в клетках железистого эпителия слизистой оболочки тела матки женщин с хроническим эндометритом и бесплодием ($1,30 \pm 0,15$ балла) по сравнению с фертильными женщинами без хронического эндометрита ($4,7 \pm 0,2$ балла) [26]. Кроме того, экспрессия LIF наблюдалась не только в эпителиальных клетках эндометрия, но и в цитоплазме клеток воспалительного инфильтрата [27]. Тем не менее в ряде исследований четкой связи между экспрессией LIF и полноценной секреторной трансформацией эндометрия не установлено.

F. Wu и соавт. сравнивали экспрессию LIF в периоде окна имплантации в эндометрии женщин с бесплодием ($n = 14$), женщин с невынашиванием беременности ($n = 25$) и фертильных женщин ($n = 20$). В исследовании не выявлено различий в экспрессии LIF между группами. Авторы отметили отсутствие различий в экспрессии LIF и у пациенток с хроническим эндометритом по сравнению со здоровыми женщинами [28].

Таким образом, к настоящему моменту консенсус в отношении влияния экспрессии LIF на восприимчивость эндометрия не достигнут. Возможно, разнородность данных обусловлена различным подходом к отбору женщин для определения уровня экспрессии LIF.

Молекулярно-генетические изменения в эндометрии при хроническом эндометрите

Экспрессия мРНК, участвующих в транскрипции протеомных маркеров и изменении экспрессии различных генов в периоде окна имплантации, отражает генетический уровень рецептивности эндометрия [3]. Множество трудов последних лет посвящено изучению мРНК экспрессии генов в эндометрии у пациенток с бесплодием. Между тем исследования экспрессии генов при хроническом эндометрите единичны. Имеются данные о том, что у пациенток с хроническим эндометритом в середине секреторной фазы цикла происходят существенные изменения экспрессии некоторых генов в эндометрии [29]. Экспрессия мРНК генов, кодирующих провоспалительные цитокины (ИЛ-15, ИЛ-18) и факторы роста (VEGF, IGFBP-1), у пациенток с хроническим эндометритом значительно отличаются от аналогичных показателей здоровых женщин. По некоторым данным, при хроническом эндометрите в слизистой оболочке тела матки повышается уровень экспрессии мРНК генов, важных для успешной имплантации: IGFBP-1, VEGF-A, ИЛ-15, ИЛ-18 [29–33]. VEGF-A – наиболее значимый регулятор васкулогенеза, играет важнейшую роль в васкуляризации и маточной гемодинамике.

На основании анализа экспрессии мРНК 39 генов в образцах эндометрия, полученных в середине секреторной фазы у женщин с хроническим эндометритом и без него, В.К. Таболова и соавт. выделили четыре наиболее значимых гена: VEGF-A, VEGF-A189, IGFBP-1 и ИЛ-2. Согласно результатам исследования, в группе женщин с хроническим эндометритом отмечалось увеличение мРНК VEGF-A в 1,7 раза, IGFBP-1 – в 16 раз, а также снижение экспрессии мРНК гена ИЛ-2 в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями пациенток без хронического эндометрита [34].

E. Cicinelli и соавт. сравнивали образцы эндометрия женщин с верифицированным хроническим эндометритом и здоровых женщин, полученные в пролиферативной фазе менструального цикла. Проанализировав профиль экспрессии 19 генов, авторы пришли к выводу, что при хроническом эндометрите усиливается экспрессия всех изоформ VEGF [35]. Следовательно, повышение экспрессии ключевого фактора ангиогенеза клетками стромы и эпителием желез эндометрия при хроническом эндометрите начинается еще в пролиферативной фазе цикла и является результатом активации механизмов компенсации, направленных на стимуляцию регенерации в условиях прогрессирующего повреждения ткани эндометрия [35, 36]. Вместе с тем, по некоторым данным, только координированная экспрессия

одновременно большого количества генов без доминирующей роли одного или нескольких факторов может быть ответственна за рецептивный статус эндометрия [1].

Заключение

Работ, посвященных изучению нарушения рецептивности эндометрия, много. Тем не менее вопросы повседневной клинической практики остаются нерешенными. Несмотря на многолетнее изучение структурных и функциональных свойств эндометрия, выделить идеальный маркер или комбинацию маркеров нарушений

рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите не удалось.

Необходимо разработать и установить единые критерии диагностики нарушений восприимчивости эндометрия. Отсутствие стандартизации в диагностике нарушений рецептивности эндометрия не позволяет внедрить в рутинную практику ни один из перечисленных выше методов. Данные о нарушении рецептивности эндометрия остаются спорными, поэтому протестировать и внедрить лечебные мероприятия, направленные на восстановление структурных и функциональных свойств эндометрия, невозможно. ❄

Литература

- Кибанов М.В., Махмудова Г.М., Гохберг Я.А. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (1): 12–25.
- Спириденко Г.Ю., Петров Ю.А. Хронический эндометрит как причина преждевременного прерывания беременности. Главный врач Юга России. 2021; 2 (77): 49–52.
- 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.
- Aplin J.D., Ruane P.T. Embryo-epithelium interactions during implantation at a glance. *J. Cell Sci.* 2017; 130 (1): 15–22.
- Fox C., Morin S., Jeong J.W., et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil. Steril.* 2016; 105 (4): 873–884.
- Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. 2018; 2 (62): 63–67.
- Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Мороцкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (3): 135–142.
- Мороцкая А.В. Морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. Медицинский академический журнал. 2017; 17 (3): 53–61.
- Савельева Г.М., Михалев С.А., Коноплянников А.Г. и др. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки. Клиническая практика. 2018; 9 (2): 36–41.
- Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y., et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017; 78 (5).
- Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45 (5): 951–960.
- Мороцкая А.В. Молекулярные факторы рецептивности эндометрия. Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» – 2017. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66: 128–129.
- Usadi R.S., Murray M.J., Bagnell R.C., et al. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil. Steril.* 2003; 79 (4): 970–974.
- Xi J., Cheng J., Jin C.C., et al. Electroacupuncture improves pregnancy outcomes in rats with thin endometrium by promoting the expression of pinopode related molecules. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 6658321.
- Zhang Qiong M.D., Hao Jie M.D., Wang Yonggang M.D., et al. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (3): 513–517.
- Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Мирошниченко Л.Е., Казачкова Э.А. Эндометриальная дисфункция у женщин с миомой матки, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков и бесплодием. Уральский медицинский журнал. 2016; 5 (138): 16–21.
- Довгань А.А., Зиганшина М.М., Долгушина Н.В. Современные тренды в поиске маркеров рецептивности эндометрия – от отдельных параметров к комплексному подходу. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 26–32
- Chen J., He A., Zhang Q., et al. The RNA-seq based endometrial receptivity test (rsERT) compared to pinopode: a better diagnostic tool for endometrial receptivity for patients with recurrent implantation failure in Chinese population. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 1009161.
- 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.
- Dixit S.G., Ghatak S., Singh P., Bhattacharya S. Estrogen receptor, progesterone receptor and CD8+ expression in endometrium of women of unexplained infertility. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2018; 47 (10): 533–537.

21. Лызикова Ю.А. Клинико-морфологические особенности эндометрия при бесплодии: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019; 9 (2): 173–178.
22. Лызикова Ю.А., Зиновкин Д.А. Локальный и системный гормональный дисбаланс у пациенток с хроническим эндометритом. Проблемы здоровья и экологии. 2018; 2: 24.
23. Petousis S., Prapas Y., Margioulas-Siarkou C., et al. Expression of progesterone receptors is significantly impaired in the endometrium of infertile women during the implantation window: a prospective observational study. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016; 29 (23): 3912–3919.
24. 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.
25. Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Petousis S., et al. LIF and LIF-R expression in the endometrium of fertile and infertile women: a prospective observational case-control study. Mol. Med. Rep. 2016; 13 (6): 4721–4728.
26. Демура Т.А., Коган Е.А., Коссович Ю.М., Унания А.Л. Морфологические и молекулярные критерии нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018; 5 (1): 19–25.
27. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Морозкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии лейкомиа-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13 (2): 85–94.
28. Wu F., Chen X., Liu Y., et al. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16 (1): 60.
29. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е. и др. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите. 2014; 12: 74–78.
30. Аганезов С.С., Кузьмина А.В., Эллиниди В.Н. и др. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника. Гинекология. 2021; 23 (6): 516–523.
31. Силькина М.О., Соснова Е.А. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020; 7 (3): 120–123.
32. Калинина Н.С., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 9: 51–55.
33. Аганезова Н.В. Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии. Гинекология. 2022; 24 (6): 478–486.
34. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В. Уровень матричной РНК гена сосудисто-эндотелиального фактора роста как маркера хронического эндометрита в период «окна имплантации». Акушерство и гинекология. 2017; 10: 62–68.
35. Cicinelli E., Vitagliano A., Loizzi V., et al. Altered gene expression encoding cytochines, grow factors and cell cycle regulators in the endometrium of women with chronic endometritis. Diagnostics. 2021; 11 (3): 471.
36. Chen X., Jin X., Liu L., et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor angiogenic factors in different endometrial compartments in women who have an elevated progesterone level before oocyte retrieval, during in vitro fertilization-embryo transfer treatment. Fertil. Steril. 2015; 104 (4): 1030–1036.

Morphofunctional Features of the Endometrium in Chronic Endometritis and Infertility

B.A. Dzhabrailova, T.A. Bazieva, I.M. Ordiyants

Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Birlant A. Dzhabrailova, belladzhabrailova@mail.ru

Chronic endometritis occupies a leading place in the structure of diseases of patients with infertility. According to various authors, its frequency varies widely – from 2.8 to 68%. In chronic endometritis, the extracellular matrix is damaged, intercellular interactions and tissue architectonics are disrupted. For the adequate susceptibility of the endometrium during the window of implantation, not only its normal anatomical structure is important, but also its functional consistency. In addition to the euploid embryo, a receptive endometrium is required for successful implantation. Otherwise, implantation may be unsuccessful, including when using assisted reproductive technologies. The study of endometrial susceptibility disorders remains extremely relevant. At this stage, evidence-based medicine has not answered the question of which of the existing markers is most specific for the diagnosis of endometrial receptivity disorders.

Keywords: *chronic endometritis, endometrial receptivity, implantation window, embryo*