

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ Е-КАДГЕРИНА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ И У ЗДОРОВЫХ ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ОВУЛЯТОРНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ

Аганезов С. С.¹, Эллиниди В. Н.², Мороцкая А. В.¹,
Артемьева А. С.³, Нюганен А. О.³, Аганезова Н. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет

имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мороцкая Анастасия Владиславовна,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.04.2019
и принята к печати 05.06.2019.

Резюме

Е-кадгерин — один из биомаркеров эндометриальной рецептивности. **Цель исследования:** провести сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина в эндометрии у пациенток с репродуктивными дисфункциями в анамнезе и у здоровых фертильных женщин при овуляторном менструальном цикле. **Материалы и методы.** Основную группу составили пациентки с бесплодием (n = 81) и невынашиванием беременности ранних сроков (n = 40), контрольную группу — 16 здоровых фертильных женщин. Всем участницам выполнены биопсия эндометрия и венепункция для получения периферической крови (определение уровней эстрадиола и прогестерона в крови) на 6–8 день после овуляции. Проведено исследование образцов эндометрия с применением гистологического и иммуногистохимического (оценка экспрессии Е-кадгерина) методов. **Результаты.** У пациенток с репродуктивными дисфункциями частота выраженной экспрессии Е-кадгерина в люминальном (89 %, n = 84 из 94) и железистом (74 %, n = 89 из 121) эпителиях достоверно не отличалась от соответствующих показателей у женщин контрольной группы (люминальный эпителий — 94 %, n = 15 из 16, железы — 88 %, n = 14 из 16) (p > 0,05 для всех показателей). Частота сниженной экспрессии Е-кадгерина в эндометрии была сопоставима у пациенток основной группы с полноценной (1), неполноценной (2) секреторной трансформацией эндометрия и у женщин контрольной группы (3): соответственно в люминальном эпителии — 7 % (n = 3 из 43) (1), 14 % (n = 7 из 52) (2), 6 % (n = 1 из 16) (p > 0,05); в железах — 20 % (n = 10 из 51) (1), 31 % (n = 22 из 70) (2), 13 % (n = 2 из 16) (3) (p > 0,05). **Заключение.** Не выявлено достоверных отличий характеристик эндометриальной экспрессии Е-кадгерина у пациенток с репродуктивными дисфункциями и у здоровых женщин при овуляторном менструальном цикле в зависимости от гистологических данных о полноценности фазовой трансформации эндометрия (средняя фаза секреции).

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, секреторная трансформация эндометрия, Е-кадгерин.

Для цитирования: Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Мороцкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии Е-кадгерина у женщин с репродуктивными дисфункциями и у здоровых фертильных женщин при овуляторном менструальном цикле. *Трансляционная медицина.* 2019;6(3):44–52.

ENDOMETRIAL E-CADHERIN EXPRESSION IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DYSFUNCTIONS AND HEALTHY FERTILE WOMEN WITH OVULATORY MENSTRUAL CYCLE

Aganezov S. S.¹, Ellinidi V. N.², Morotskaya A. V.¹, Artemyeva A. C.³, Nuganen A. O.³, Aganezova N. V.¹

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

³ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Morotskaya Anastasia V.,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str. 41, Saint Petersburg, Russia,
191015.
E-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru

Received 30 April 2019;

accepted 05 June 2019.

Abstract

Background. E-cadherin is known as one of the endometrial receptivity biomarkers. **Objective:** to conduct a comparative analysis of the endometrial E-cadherin expression in healthy fertile women and patients with reproductive dysfunctions with the ovulatory menstrual cycle. **Design and methods.** The main group consisted of patients with infertility (n = 81) and early pregnancy loss (n = 40), the control group — of 16 healthy fertile women. All subjects underwent endometrial biopsy and venipuncture to receive peripheral blood sample (to determine estradiol and progesterone levels) at 6–8 days after ovulation. Endometrial specimens were assessed by histological and immunohistochemical (evaluation of e-cadherin expression) methods. **Results.** In patients with reproductive failure, the frequency of apparent E-cadherin expression in the luminal (89 %, n = 84 out of 94) and glandular (74 %, n = 89 out of 121) epithelium did not differ from the corresponding indicators in fertile women (luminal epithelium — 94 %, n = 15 out of 16, gland — 88 %, n = 14 out of 16) (p > 0.05 for all indicators). The frequency of reduced E-cadherin endometrial expression was similar in patients of the main group with complete secretory transformation of the endometrium (1), incomplete secretory transformations (2) and in healthy women (3): respectively in the luminal epithelium — 7 % (n = 3 out of 43) (1), 14 % (n = 7 out of 52) (2), 6 % (n = 1 out of 16) (p > 0.05); in the glands — 20 % (n = 10 out of 51) (1), 31 % (n = 22 out of 70) (2), 13 % (n = 2 out of 16) (3) (p > 0.05). **Conclusion.** In patients with the history of reproductive dysfunctions frequency of lower/higher E-cadherin expression was similar to those in healthy fertile women.

Key words: endometrial receptivity, endometrial secretory transformation, E-cadherin

For citation: Aganezov SS, Ellinidi VN, Morotskaya AV et al. Endometrial E-cadherin Expression in Women with Reproductive Dysfunctions and Healthy Fertile Women with Ovulatory Menstrual Cycle. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(3):44–52. (In Russ.)

Список сокращений: ДГЭА-С — дигидроэпиандростерона-сульфат; д. м. ц. — день менструального цикла; ЛГ — лютеинизирующий гормон;

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; E₂ — эстрадиол; FTest — свободный тестостерон; 17-ОНР — 17-гидроксипрогестерон.

Бесплодие и невынашивание беременности остаются нерешенными проблемами современной медицины. Одной из причин репродуктивных неудач считают эндометриальную дисфункцию [1].

Слизистая тела матки обладает наиболее рецептивными свойствами в период «окна» имплантации,

наступающего на 6–8 день после овуляции [2, 3, 4]. Эндометрий «окна» имплантации соответствует средней стадии фазы секреции.

Одним из биомаркеров эндометриальной рецептивности считают E-кадгерин — гликопротеин, участвующий в формировании кальций-зависимых

межклеточных контактов в люминальном и железистом эпителиях эндометрия. Исследователи отмечают повышенную экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующей синтез Е-кадгерина, в слизистой тела матки в секреторную фазу эндометриального цикла [4]. Предполагают, что Е-кадгерин вовлечен в первичное взаимодействие слизистой тела матки с бластоцистой и является одной из молекул, обеспечивающих успешную имплантацию [3, 4].

Функциональная активность Е-кадгерина зависит от концентрации ионов кальция в клетке. Кальцитонин-опосредованное увеличение внутриклеточного содержания кальция запускает реорганизацию клеточного цитоскелета и в конечном итоге ведет к диссоциации Е-кадгерина и нарушению межклеточных соединений [5]. В начале средней секреторной фазы имеет место выраженная экспрессия Е-кадгерина в эндометрии, необходимая для обеспечения полноценных адгезионных свойств слизистой тела матки. В дальнейшем экспрессия Е-кадгерина снижается, а межклеточные контакты в люминальном и железистом эпителиях разрушаются, что значимо для успешной инвазии плодного яйца [5].

Материалы и методы

Основная группа сформирована из 121 пациентки с бесплодием ($n = 81$), в том числе женщин с неудачами имплантации бластоцисты в циклах экстракорпорального оплодотворения ($n = 33$), и ранними потерями беременности в анамнезе ($n = 40$). В контрольную группу включены 16 женщин безотягощенного гинекологического анамнеза. Средний возраст испытуемых основной и контрольной групп составил $32,7 \pm 0,4$ и $32,5 \pm 0,6$ лет соответственно ($p > 0,05$).

Критерии включения в основную группу: возраст 20–40 лет, наличие репродуктивных неудач в анамнезе (бесплодие, невынашивание, в том числе привычное, беременности ранних сроков в анамнезе), нормальный уровень гонадотропинов и пролактина в крови, эутиреоз, овуляторный менструальный цикл, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 20–40 лет, отсутствие репродуктивных дисфункций в прошлом, наличие подписанного информированного согласия. Контрольную группу составили женщины, проходившие обследование в связи с наличием диагноза «бесплодный брак, мужской фактор бесплодия»; участницы, добровольно давшие согласие на включение в исследование, а также женщины из базы данных архива патологоанатомического отделения ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России.

Критерии исключения из исследования: экстрагенитальные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, системные аутоиммунные заболевания, кроме аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе, тяжелые заболевания печени, почек и др.), любые злокачественные и гормон-продуцирующие новообразования, ожирение, тромбофилии или факторы риска их наличия в личном и семейном анамнезах, аномалии развития матки, эндометриоз, клинически значимая миома матки (миоматозные узлы диаметром 30 мм и более, субмукозная форма миомы матки), прием эстроген- и гестагенсодержащих препаратов менее чем за 3 месяца до включения в исследование.

Дизайн исследования утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Всем участницам проводили гормональное обследование. В венозной крови иммуноферментным методом определяли уровни гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) — на 2–3 день менструального цикла (д. м. ц.), свободного тестостерона (FTest), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) (на 3–5 д. м. ц.) (тест-системы компании «АлкорБио», Россия). Также в венозной крови хемилюминесцентным методом оценивали концентрацию пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободной фракции тироксина (любой д. м. ц.) (тест-системы компании «АлкорБио», Россия), эстрадиола (E_2) и прогестерона (Р) (на 6–8 день после овуляции) (применяли анализатор «Beckman Coulter», США).

На 6–8 день после овуляции всем женщинам в амбулаторных условиях выполняли аспирационную биопсию эндометрия (при условии нормобиоценоза влагалища) с использованием урогенитального зонда типа Pipelle («Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd.», Китай) и венепункцию для получения периферической крови с целью определения уровней E_2 и Р. В цикле проведения биопсии эндометрия мониторировали фолликулогенез, овуляцию и величину М-эха (ультразвуковым методом).

Для гистологической проводки образцы эндометрия помещали в аппарат Leica ASP200 (Германия) и изготавливали парафиновые блоки, с которых делали срезы толщиной 3–4 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Микропрепараты окрашивали эозином и гематоксилином для гистологической оценки образцов эндометрия.

Для иммуногистохимического исследования изготовили 18 ТМА-матриц (мультиблоков) в установке ТМА Grand Master (3D Histech, Венгрия).

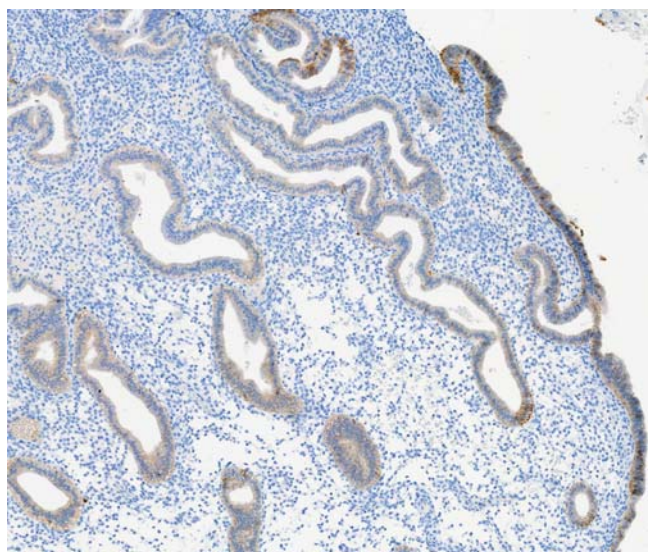


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание: сниженная экспрессия Е-кадгерина в железах эндометрия (6–8 день после овуляции), $\times 400$ (пациентка А., 2018 г.)



Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание: выраженная экспрессия Е-кадгерина в люминальном и железистом эпителиях (6–8 день после овуляции), $\times 400$ (пациентка Б., 2018 г.)

С каждой ТМА-матрицы сделали срезы 3–4 мкм. Срезы с ТМА-матриц окрашивали по иммуногистохимической методике в установке Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США) с применением моноклональных кроличьих антител E-cadherin (EP700Y). Цифровые изображения микропрепаратов эндометрия получали в сканирующем микроскопе Panoramic 250 (3D Histech, Венгрия), в дальнейшем их оценивали в программе Case Viewer 3D (Histech, Венгрия). Степень экспрессии Е-кадгерина определяли с использованием визуально-количественной шкалы: 0 — отсутствие окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — выраженное окрашивание. Экспрессию Е-кадгерина оценивали в люминальном и железистом эпителии эндометрия как сниженную (умеренное окрашивание или его отсутствие) (рис. 1) или выраженную (выраженное окрашивание) (рис. 2).

Статистический анализ данных выполняли в программе «Statistica portable v.10.0» (TIBCO Software Inc., США). Для оценки количественных показателей применяли методы непараметрической (критерии Краскала–Уоллиса, Манна–Уитни) и параметрической (критерий Стьюдента) статистики. Для оценки качественных показателей использовали двусторонний критерий Фишера и χ^2 . Применяли многофакторный линейный дискриминантный анализ для выявления предикторов нарушения рецептивности эндометрия. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$ — 95 % уровень значимости.

Результаты исследования

Основные показатели менструальной функции у женщин основной (I) и контрольной (II) групп были сравнимы: возраст менархе составил $13,1 \pm 1,2$ лет (I) и $12,9 \pm 0,7$ лет (II) соответственно ($p > 0,05$); длительность менструаций — $5,5 \pm 0,3$ дней (I) и $5,7 \pm 0,2$ дней (II) ($p > 0,05$); длительность менструального цикла — $30,8 \pm 1,1$ дней (I) и $30,9 \pm 0,9$ (II) дней ($p > 0,05$).

У женщин с репродуктивными дисфункциями в структуре гинекологических заболеваний имели место хронический сальпингоофорит вне обострения (24 %, $n = 29$) и клинически незначимая миома матки (13 %, $n = 16$). У женщин с бесплодием и ранними потерями беременности в каждом втором (45 %, $n = 54$) случае в прошлом имели место выскабливания матки, у половины (у 27 из 54) из них были неоднократные (2 и более) внутриматочные вмешательства (выскабливания матки). В группе здоровых женщин не было гинекологических заболеваний и внутриматочных вмешательств в анамнезе.

У женщин основной и контрольной групп значения уровней ФСГ, ЛГ, пролактина, 17-ОНП, ДГЭА-С, FTest, гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы, в периферической крови были в пределах референсных интервалов, достоверно не отличались между группами, а также в зависимости от варианта репродуктивной дисфункции в анамнезе (бесплодие, невынашивание беременности) (табл. 1).

Таблица 1. Результаты гормонального обследования женщин основной и контрольной групп*

Показатели	Группы	Основная группа (n = 121) M ± m		Группа контроля (n = 16) M ± m	Референсные значения
		Ia Бесплодие (n = 81)	Iб Невынашивание беременности (n = 40)		
ФСГ (2–3 д. м. ц.), МЕ/мл	7,3 ± 0,4		6,2 ± 0,5	1,8–11,3	
	7,2 ± 0,5	7,6 ± 0,6			
ЛГ (2–3 д. м. ц.), мМЕ/мл	5,2 ± 0,3		5,3 ± 0,4	1,1–8,7	
	5,4 ± 0,4	4,6 ± 0,4			
Пролактин, мМЕ/мл	285,6 ± 19,3		285,4 ± 25,7	70–566	
	281,9 ± 23,0	295,7 ± 35,6			
17-ОНР (3–5 д. м. ц.), нмоль/л	1,8 ± 0,5		1,7 ± 0,5	0,3–2,8	
	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,3			
ДГЭА-С (3–5 д. м. ц.), мкмоль/л	4,7 ± 0,4		4,6 ± 0,4	0,8–10,1	
	5,1 ± 0,5	4,2 ± 0,5			
FTest (3–5 д. м. ц.), пмоль/л	3,5 ± 0,4		4,1 ± 0,2	0,1–9,89	
	3,3 ± 0,5	3,9 ± 0,8			
FT ₄ , нмоль/л	12,2 ± 0,7		12,4 ± 0,4	10,2–23,2	
	12,8 ± 0,8	10,8 ± 1,6			
ТТГ, мМЕ/мл	1,6 ± 0,1		1,5 ± 0,3	0,34–3,5	
	1,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2			

* p > 0,05 для всех показателей

У всех участниц были овуляторные значения прогестерона и нормальные уровни E₂ в периферической крови; не было выявлено достоверных отличий данных показателей в сравниваемых группах, а также в когортах женщин с различными вариантами репродуктивных дисфункций (p > 0,05). Величина М-эха на 12–14 день менструального цикла не отличалась у пациенток основной группы (8,4 ± 0,3 мм) и у здоровых фертильных женщин (8,3 ± 0,8 мм) (p > 0,05) (табл. 2).

При гистологическом исследовании выявлены полноценные секреторные преобразования эндометрия у всех женщин контрольной группы (n = 16) и у 42 % (n = 51) испытуемых с репродуктивными дисфункциями (p < 0,01). У 58 % (n = 70) пациенток основной группы эндометрий не соответствовал средней стадии фазы секреции (установлена неполноценная секреторная трансформация эндометрия): железы, преимущественно ранней стадии фазы секреции,

Таблица 2. Значения уровней E₂, P в периферической крови и величина М-эха у женщин основной и контрольной групп

Показатели	Группы	Основная группа (n = 121) M ± m		Группа контроля (n = 16) M ± m	p
		Ia Бесплодие (n = 81)	Iб Невынашивание беременности (n = 40)		
		1	2		
E ₂ , пмоль/л (6–8 день после овуляции)	692,2 ± 29,1		707,4 ± 66,1	p ₁₋₂ = 0,6 p ₁₋₃ = 0,7 p ₂₋₃ = 1,0	
	678,5 ± 32,4	718,6 ± 58,3			
P, нмоль/л (6–8 день после овуляции)	45,1 ± 2,0		39,1 ± 4,9	p ₁₋₂ = 0,1 p ₁₋₃ = 0,4 p ₂₋₃ = 0,9	
	43,6 ± 2,5	48,2 ± 3,1			
E ₂ /P (6–8 день после овуляции)	17,0 ± 0,9		19,9 ± 1,8	p ₁₋₂ = 0,4 p ₁₋₃ = 0,2 p ₂₋₃ = 0,05	
	17,8 ± 1,2	15,4 ± 1,1			
М-эхо, мм (12–14 д. м. ц.)	8,4 ± 0,3		8,3 ± 0,8	p ₁₋₂ = 0,06 p ₁₋₃ = 0,6 p ₂₋₃ = 0,2	
	8,8 ± 0,4	7,7 ± 0,4			

Таблица 3. Значения уровней E_2 , P в периферической крови и величины М-эха у пациенток основной группы при полноценной и неполноценной секреторной трансформации эндометрия и у женщин контрольной группы*

Показатели	Основная группа (n = 121) M ± m		Группа контроля (n = 16) M ± m
	Полноценная (n = 51)	Неполноценная (n = 70)	Полноценная (n = 16)
E_2 , пмоль/л (6–8 день после овуляции)	659,5 ± 35,2	730,5 ± 40,1	707,4 ± 66,1
P нмоль/л (6–8 день после овуляции)	40,8 ± 2,6	47,9 ± 2,5	37,5 ± 5,3
E_2/P (6–8 день после овуляции)	17,8 ± 1,0	16,8 ± 1,2	22,0 ± 2,3
М-эхо (12–14 д. м. ц)	8,7 ± 0,4	8,3 ± 0,3	8,3 ± 0,8

* $p > 0,05$ для всех показателей

единичные мелкие железы гипопластического типа со слабо секреторными изменениями, строма с отставанием в развитии.

В результате проведения линейного многофакторного дискриминантного анализа продемонстрировано, что предиктором неадекватных секреторных преобразований эндометрия является наличие повторных (2 и более) выскабливаний матки в анамнезе ($p = 0,02$).

У пациенток основной группы с полноценными и неполноценными секреторными изменениями эндометрия, а также у женщин контрольной группы значения уровней E_2 , P в периферической крови и величина М-эха были сравнимы ($p > 0,05$) (табл. 3).

Экспрессию Е-кадгерина определяли в люминальном эпителии и железах эндометрия. Иммуно-

позитивного окрашивания элементов стромы ни в одном случае не было. В ряде случаев в ТМА-матрице отсутствовали участки поверхностного эпителия слизистой тела матки. Экспрессия Е-кадгерина в люминальном эпителии была оценена у 94 пациенток основной группы и у 16 здоровых фертильных женщин.

Степень экспрессии Е-кадгерина в эндометрии была сравнима у женщин основной и контрольной групп, а также не отличалась у пациенток с бесплодием и ранними потерями беременности в прошлом (табл. 4).

Был проведен сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина у пациенток основной группы с полноценной/неполноценной секреторной трансформацией эндометрия и у здоровых фертильных

Таблица 4. Степень экспрессии Е-кадгерина в эндометрии у женщин основной и контрольной групп*

Экспрессия Е-кадгерина	Основная группа		Группа контроля
	Бесплодие	Невынашивание беременности	
Экспрессия Е-кадгерина в люминальном эпителии эндометрия			
	n = 63	n = 31	n = 16
Сниженная (0–1)	10,6 % (10)		6,2 (1)
	11,1 % (7)	9,7 % (3)	
Выраженная (2)	89,4 % (84)		93,8 (15)
	88,9 % (56)	90,3 % (28)	
Экспрессия Е-кадгерина в железистом эпителии эндометрия			
	n = 81	n = 40	n = 16
Сниженная (0–1)	26,4 % (32)		12,5 % (2)
	24,7 % (20)	30,0 % (12)	
Выраженная (2)	73,6 % (89)		87,5 % (14)
	75,3 % (61)	70,0 % (28)	

* $p > 0,05$ для всех показателей

Таблица 5. Степень экспрессии Е-кадгерина в люминальном и железистом эпителии эндометрия у пациенток основной группы с полноценными/неполноценными секреторными преобразованиями эндометрия и у женщин контрольной группы

Группы/Секреторная трансформация эндометрия	Основная группа (n = 94) %, n		Группа контроля (n = 16) %, n	p
	Полноценная	Неполноценная	Полноценная	
	1	2	3	
Экспрессия Е-кадгерина				
Экспрессия Е-кадгерина в люминальном эпителии эндометрия				
	n = 43	n = 52	n = 16	
Сниженная (0–1)	7,0 (3)	13,5 (7)	6,2 (1)	p ₁₋₂ = 0,3 p ₁₋₃ = 0,9
Выраженная (2)	93,0 (40)	86,5 (45)	93,8 (15)	p ₂₋₃ = 0,4
Экспрессия Е-кадгерина в железистом эпителии эндометрия				
	n = 51	n = 70	n = 16	
Сниженная (0-1)	19,6 (10)	31,4 (22)	12,5 (2)	p ₁₋₂ = 0,1 p ₁₋₃ = 0,5
Выраженная (2)	80,4 (41)	68,6 (48)	87,5 (14)	p ₂₋₃ = 0,1

участниц. Степень экспрессии Е-кадгерина не зависела от функциональной полноценности эндометрия в среднюю стадию фазы секреции ($p > 0,05$) (табл. 5).

В целом, характеристики экспрессии Е-кадгерина в люминальном и железистом эпителии эндометрия были сходны у пациенток с репродуктивными дисфункциями и у здоровых фертильных женщин при овуляторном менструальном цикле. Не было получено достоверных отличий активности экспрессии Е-кадгерина в слизистой тела матки у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе.

Обсуждение

Нарушения репродукции (бесплодие, невынашивание беременности) полиэтиологичны. В данное исследование были включены пациентки с репродуктивными дисфункциями в анамнезе, причина которых неясна. У всех участниц были нормогонадотропное, нормапролактинемическое состояние, эутиреоз, нормальные значения андрогенов и 17-ОНР в периферической крови, овуляторный менструальный цикл. В анамнезе у участниц исследования не было отмечено серьезных соматических и гинекологических заболеваний, значимых для репродукции. Учитывая неясные причины нарушенной фертильности, пациенткам было проведено углубленное морфологическое исследование слизистой тела матки с целью выявления/исключения эндометриальной дисфункции.

У всех женщин контрольной группы ($n = 16$) при гистологическом исследовании определены полноценные секреторные преобразования эндометрия; у пациенток основной группы сходные

характеристики слизистой тела матки определены существенно реже (42 %, $n = 51$) ($p < 0,01$), при сопоставимых значениях уровней прогестерона и эстрадиола в периферической крови и при сходной величине М-эха. Таким образом, более чем у половины пациенток с репродуктивными дисфункциями имели место признаки «недостаточности лютеиновой фазы» менструального цикла на эндометриальном уровне, несмотря на значения прогестерона, соответствующие овуляторному менструальному циклу, и достаточной эстрогенной насыщенности. Неполноценные секреторные преобразования эндометрия средней стадии фазы секреции (время «окна имплантации») отражают недостаточность биологических эффектов половых стероидов в эндометрии, что является проявлением эндометриальной дисфункции на гистологическом уровне. Значимым предиктором нарушения секреторной трансформации эндометрия является факт наличия двух и более выскабливаний матки в анамнезе. Однократные выскабливания матки в прошлом были у каждой второй (45 %, $n = 54$) пациентки с нарушениями фертильности, у половины (50 %, $n = 27$ из 54) из них — повторные.

С целью оценки более «тонких» молекулярных механизмов, значимых для успешной имплантации, в соответствии с дизайном исследования, был проведен анализ эндометриальной экспрессии Е-кадгерина в основной и контрольной группах женщин. Е-кадгерин считают одним из биомаркеров рецептивности эндометрия, однако в современной литературе представлено небольшое количество данных о его роли в процессе имплантации blastocysts. В единичных публикациях (Makker A. et al., 2017; Bellati F. et al., 2019) сообщено, что у пациенток с

бесплодием и привычным невынашиванием беременности экспрессия Е-кадгерина в эндометрии ниже, чем у здоровых фертильных женщин [3, 6]. При этом в исследовании Makker A. и соавторов (2017) включены пациентки с бесплодием, у которых была клинически значимая миома матки (интрамуральные узлы более 3 см в диаметре) [3]. Таких женщин не было в наших исследованных группах. В нашей работе не получено достоверных отличий экспрессии Е-кадгерина в эндометрии у испытуемых с репродуктивными дисфункциями и у женщин контрольной группы, что не совпадает с приведенными выше результатами других авторов. В то же время критерии включения в основную группу были различны. Возможно, снижение эндометриальной экспрессии Е-кадгерина у женщин с бесплодием в исследовании Makker A. и соавторов (2017) [3] в большей степени связано с наличием клинически значимой миомы матки. Более того, в приведенных выше работах у участниц исследований не изучали уровни эстрадиола и прогестерона в периферической крови, в связи с чем не представлено информации о сопоставимых/различных показателях содержания половых стероидов в крови у здоровых женщин и пациенток с репродуктивными дисфункциями. В нашей работе все значения уровней эстрадиола, прогестерона в крови, а также их соотношения были сопоставимы у здоровых женщин и у женщин с репродуктивными дисфункциями.

Нами также определено, что у участниц исследования с бесплодием и ранними потерями беременности частота выраженной/невыраженной экспрессии Е-кадгерина была сопоставима. В работе Bellati F. и соавторов (2019) получены сходные данные: характеристики экспрессии Е-кадгерина в эндометрии были сравнимы у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности [6].

В доступной научной литературе представлены данные о том, что у здоровых фертильных женщин уровень мРНК, кодирующей синтез Е-кадгерина, в слизистой тела матки увеличивается в секреторную фазу эндометриального цикла по сравнению с фазой пролиферации [4]. Однако не найдено никакой информации о том, что кто-либо из авторов проводил сравнительный анализ выраженности эндометриальной экспрессии Е-кадгерина в соотношении с результатами гистологического исследования о полноценной/неполноценной секреторной трансформации эндометрия. В нашем исследовании не получено достоверных отличий активности экспрессии Е-кадгерина в зависимости от характера секреторной трансформации слизистой тела матки.

В доступной литературе отсутствуют данные о комплексном подходе к изучению эндометри-

альной экспрессии Е-кадгерина в зависимости от уровня стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола) в крови и фазовой трансформации эндометрия у здоровых фертильных женщин и у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе.

Очевидно, что полноценность фазовой трансформации играет существенную роль для успешной реализации репродуктивной функции. Неслучайно в основной группе в нашей работе у 58 % женщин с репродуктивными дисфункциями определена недостаточность секреторных преобразований эндометрия при полноценном овуляторном менструальном цикле. В то же время гистологический критерий разделения женщин с репродуктивными дисфункциями на когорты для сравнения эндометриальной экспрессии Е-кадгерина со здоровыми фертильными женщинами, вероятно, не является достаточным. В наших более ранних публикациях [7] указано, что сочетанное морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое с определением счета рецепторов к половым стероидам — рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона — в эндометриальных железах и строме) эндометрия, представляет более объективную и детальную информацию о гормонально-рецепторных взаимодействиях в эндометрии. Вероятно, для понимания ультраструктурных механизмов эндометриальной дисфункции, в том числе в отношении экспрессии Е-кадгерина, требуется более детальное морфологическое исследование слизистой тела матки.

Выводы

Обнаружено, что в норме у здоровых женщин при овуляторном менструальном цикле и полноценной секреторной трансформации эндометрия экспрессия Е-кадгерина определяется в люминальном и железистом эпителии, при этом в строме эндометрия экспрессия Е-кадгерина отсутствует. В то же время у женщин с нарушениями репродуктивной функции при нормальных сывороточных уровнях стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола), соответствующих овуляторному менструальному циклу, экспрессия Е-кадгерина не имеет отличий от контрольной группы и не зависит от полноценности секреторной трансформации эндометрия. Частота выраженной/сниженной экспрессии Е-кадгерина в эндометрии была сопоставима у пациенток с бесплодием и ранними потерями беременности.

Необходимы углубленные исследования гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии и экспрессии протеомных молекул у женщин с репродуктивными дисфункциями.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Aylamazyan EK, Tolibova GK, Tral TG et al. New Approaches to the Estimation of Endometrial Dysfunction. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):8–15. In Russian [Айламазян Э. К., Толибова Г. Х., Траль Т. Г. и др. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3): 8–15].
2. Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial Receptivity: The Molecularmechanisms Regulation of Implantation. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej = Journal of obstetrics and women's diseases*. 2013;62(2): 63–74. In Russian [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].
3. Makker A, Goel MM, Nigam D et al. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women with Intramural Fibroids During Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2017;24(3):435–444.
4. Achache H, Revel A. Endometrial Receptivity Markers, the Journey to Successful Embryo Implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731–746.
5. Li Q, Wang J, Armant DR et al. Calcitonin Down-Regulates E-cadherin Expression in Rodent Uterine Epithelium During Implantation. *J Biol Chem*. 2002;277(48): 46447–46455.
6. Bellati F, Costanzi F, De Marco MP et al. Low Endometrial Beta-Catenin and Cadherins Expression Patterns are Predictive for Primary Infertility and Recurrent Pregnancy Loss. *Gynecol Endocrinol*. 2019;1–5.
7. Aganezov SS, Ellinidi VN, Ponomarenko KYu et al. Features of the Hormone-Receptor Interaction in the Endometrium During Ovulatory Menstrual Cycle in Women with Reproductive Failure. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;2(62):63–67. In Russian [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;2(62):63–67].

Информация об авторах

Аганезов Сергей Станиславович, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Эллиниди Вера Николаевна, к.м.н., доцент, заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России;

Мороцкая Анастасия Владиславовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Нюганен Анна Олеговна, врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

Аганезова Наталия Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Author information:

Aganezov Sergey S., PhD, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ellinidi Vera N., PhD, MD, Department of Pathology, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia;

Morotskaya Anastasia V., MD, Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Artemyeva Anna S., PhD, MD, Head of the Pathology Department, Head of the Laboratory of Tumor Morphology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;

Nuganen Anna O., MD, Pathologist, Department of Pathology, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;

Aganezova Natalia V., Dr. Sc., PhD, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.