

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания 8

Список сокращений и условных обозначений 12

Введение 14

Глава 1. Оценка функции эндометрия: современные возможности
и перспективы (И.Ю. Коган) 16

Глава 2. Основные сведения о гистологических преобразованиях эндометрия
и экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов на протяжении
нормального овуляторного менструального цикла (Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль) 38

Глава 3. О сигнальных каскадах эстрогенов и прогестерона в эндометрии
(И.Ю. Коган, А.О. Шпаков) 46

 Эстрогены 48

 Прогестерон 51

 Основные эффекты прогестерона на структуры эндометрия 55

Глава 4. Ультразвуковое исследование эндометрия
(И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова) 61

Глава 5. Допплерометрия кровотока в артериях бассейна маточной артерии
(Л.Х. Джемлиханова, А.М. Гзгзян) 73

 Кровоснабжение матки 73

 Цветовое доплеровское картирование и регистрация параметров
 кровотока 74

 3D-энергетический доплер (энергетическая объемная доплерометрия)
 в оценке состояния эндометрия в программах экстракорпорального
 оплодотворения и переноса эмбрионов 84

Глава 6. Возможности гистероскопии в детекции патологии эндометрия
(А.С. Молотков, А.А. Цыпурдеева) 88

 Показания к выполнению гистероскопии 88

 Особенности техники в современных условиях 89

 Варианты визуализации 92

 Норма 92

 Гиперплазия 92

 Полип 93

 Субмукозный узел миомы матки 94

 Аденомиоз 94

Хронический эндометрит	94
Аномалии развития	95
Синехии полости матки	96
Глава 7. Морфологическое исследование эндометрия в репродуктивной медицине (Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль)	98
Время проведения биопсии эндометрия	99
Оптимальное время биопсии эндометрия после неэффективных протоколов вспомогательных репродуктивных технологий	100
Способы получения биоптата из полости матки	100
Основные виды морфологического исследования, использующиеся в репродуктивной медицине	102
Гистологическое исследование эндометрия	103
Глава 8. Омиксные технологии в оценке функции эндометрия. Транскриптом и протеом эндометрия (И.Ю. Коган, А.С. Глотов, Е.С. Вашукова, О.В. Малышева, А.М. Гзгзян)	108
Рецептивность эндометрия и «окно имплантации»	108
Поиск методов определения рецептивности эндометрия	110
Омиксные технологии	111
Транскриптом	112
Протеом	121
Молекулярно-генетическое тестирование фенотипа эндометрия	123
Тесты на основе анализа экспрессии генов	123
Глава 9. Биологическая роль небелковых структур в репродукции. Омиксные технологии: гликом эндометрия (Н.И. Тапильская)	133
Инвазия эмбриона и опухоли: общность и различия	134
Понятие о паттерне гликозилирования, гликоме и гликокоде	136
Экспрессия гликанов, высокогликозилированных протеинов и их лигандов в течение менструального цикла	139
Прогностическое значение гликанов эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий	142
Ганглиозиды клеточной мембраны и оксидативный стресс	143
Глава 10. Омиксные технологии: липидом эндометрия (А.М. Гзгзян)	149
Глава 11. Микробиота эндометрия и нарушения репродуктивной функции (А.М. Савичева, Н.Д. Цыпурдеева, Н.И. Тапильская, А.А. Олина, И.Ю. Коган)	156
Особенности микробиоты эндометрия при привычном невынашивании беременности	163
Особенности микробиоты эндометрия при бесплодии и неэффективных протоколах экстракорпорального оплодотворения	165
Особенности микробиоты эндометрия при хроническом эндометрите	167
Глава 12. Эндометрий и гемостаз: механизмы саморегуляции и возможности коррекции (Е.А. Корнюшина)	183

Глава 13. НК-клетки: функциональная роль в эндометрии, клиническая интерпретация лабораторных данных (О.Н. Беспалова, Д.И. Соколов, С.А. Сельков, А.О. Агнаева, В.А. Загайнова, В.А. Михайлова, Д.О. Баженов)	194
Глава 14. Трансформация эндометрия с помощью гормональных средств (артифициальный цикл) (И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян, Н.И. Тапильская)	220
Путь введения эстрогенов	221
Длительность применения эстрогенов	221
Доза эстрогенов	222
Мониторирование артифициального цикла	223
Необходимость назначения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона перед артифициальным циклом	224
Назначение прогестерона/прогестагенов	225
Интравагинальное применение микронизированного прогестерона	225
Дидрогестерон	227
Определение уровня прогестерона в сыворотке крови	228
Назначение эстрогенов во вторую фазу цикла	230
Определение дня переноса эмбрионов в артифициальном цикле	233
Глава 15. Стратегия естественного/натурального и модифицированного естественного цикла (И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян, Н.И. Тапильская)	241
Глава 16. Морфологические варианты «тонкого» (гипопластичного) эндометрия (Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган)	249
Глава 17. Адьювантные стратегии коррекции «тонкого» эндометрия (А.М. Гзгзян, Н.И. Тапильская, К.В. Объедкова)	255
Глава 18. Биологическая роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в эндометрии (Н.И. Тапильская, А.М. Гзгзян, И.Ю. Коган)	263
Роль нейтрофилов в регуляции репродуктивно значимых иммунологических реакций	264
Роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в регуляции репродуктивной функции	267
Данные метаанализа по применению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий	269
Глава 19. Эндометрит: морфологические основы диагностики (Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган)	278
Глава 20. Рецептивность эндометрия при хроническом эндометрите (Н.И. Тапильская, И.Ю. Коган)	297
Глава 21. К вопросу об антимикробной стратегии при хроническом эндометрите (Н.И. Тапильская)	305
Глава 22. Физические факторы в лечении патологии эндометрия (Е.Ф. Кондрина)	315

Глава 23. Морфологические особенности эндометрия в стимулированном цикле (Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, И.Ю. Коган)	328
Преждевременная секреторная трансформация эндометрия	331
Ультрасекреторная гиперплазия (децидуализация) эндометрия	331
Диссоциированное развитие эндометрия с железами пролиферативного и секреторного типа	332
Гиперплазия эндометрия	332
Смешанная форма гиперплазии эндометрия без атипии	332
Гипопластически-диспластический эндометрий	333
Глава 24. Особенности морфологической картины эндометрия на фоне приема гормональных препаратов (Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль)	336
Глава 25. Гормональная поддержка в посттрансферном периоде (И.Ю. Коган)	339
Глава 26. Морфологическая диагностика полипа и гиперплазии эндометрия (Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.А. Клещев)	364
Гиперплазия эндометрия без атипии	365
Гиперплазия эндометрия с атипией	366
Глава 27. Гиперпластические изменения эндометрия и планирование беременности (Н.И. Тапильская, А.Э. Протасова)	371
Влияние гиперплазии эндометрия на планирование и исход беременности ...	371
Тактика ведения пациенток с гиперплазией эндометрия	371
Дефиниция гиперплазии эндометрия	371
Планирование беременности, в том числе методами вспомогательных репродуктивных технологий, при наличии гиперпластических процессов эндометрия	386
Факторы риска злокачественной трансформации эндометрия	387
Прогноз и факторы, определяющие тактику лечения	388
Нужна ли контрацепция во время лечения?	389
Контрольное морфологическое исследование биоптата эндометрия после окончания лечения	389
Глава 28. Изменение эндометрия у больных наружным генитальным эндометриозом (М.И. Ярмолинская)	395
Глава 29. Изменения в эндометрии при аденомиозе (М.И. Ярмолинская)	409
Сигнальный путь Notch1/Numb/Snail	413
Сигнальный путь TFPβ1/Smad3	413
Сигнальный путь E2/Slug/VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) ...	414
Сигнальный путь RhoA/ROCK/ARHGAP26	414
Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR	414
Сигнальный путь eIF3	415

Глава 30. Нарушения функции эндометрия при миоме матки (М.И. Кахиани, Н.И. Поленов, Н.И. Тапильская, И.Ю. Коган)	419
Субмукозная миома матки	419
Интрамуральная миома матки	421
Субсерозная миома матки	422
Глава 31. Эндометрий у пациенток с синдромом поликистозных яичников (А.М. Гзгзян, П.П. Яковлев)	427
Глава 32. Рецептивность эндометрия у пациенток с избытком массы тела и ожирением (А.М. Гзгзян)	437
Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ожирением	438
Каковы механизмы негативного влияния ожирения на морфофункциональное состояние эндометрия?	441
Глава 33. Аномалии развития матки и патология эндометрия (Е.В. Шелаева, Е.В. Казанцева, Г.Х. Толибова, И.Ю. Коган)	444
Эмбриогенез	445
Классификация	446
Диагностика	447
Глава 34. Гравидарная трансформация эндометрия (Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова)	466
Гистологическое исследование гравидарного эндометрия и ворсин хориона	468
Иммуногистохимическое исследование	468
Морфологическая диагностика гравидарной трансформации эндометрия при хромосомных аномалиях ворсин хориона	469
Морфологическая диагностика нарушений гравидарной трансформации эндометрия эндокринного генеза	470
Морфологическая диагностика нарушения гравидарной трансформации инфекционного генеза	472
Морфологическая диагностика нарушения гравидарной трансформации иммунологического генеза	474
Заключение	479

Глава 1

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Глобальное значение эндометрия в обеспечении репродуктивного процесса определено в науке и практике давно и не вызывает больших сомнений. Существенное дополнение и некоторое переосмысление имеющихся парадигм в последние годы связаны с широким внедрением вспомогательных репродуктивных, генетических технологий, достижениями в области раннего эмбриогенеза. Стало ясно, что даже при переносе в полость матки зуплоидного эмбриона с хорошими морфологическими (микроскопическими) характеристиками имплантация происходит только в 50–60% случаев, а беременность завершается родами в среднем в 30% случаев. Более того, очевидно, что развитие учения о «раннем эмбрионе» шагнуло далеко вперед, а наши познания об эндометрии — ткани, которая является предметом изучения многие десятки лет и хорошо доступна для исследования, — весьма ограничены и противоречивы. Эндометрий во многом остается энигмой в репродуктивной медицине.

Основная функция эндометрия связана с процессом репродукции — имплантацией, плацентацией, развитием эмбриона и плода. Это обеспечивается сложным комплексом взаимосвязанных событий. Наиболее значимыми из них, при наличии анатомически правильно сформированной матки, на наш взгляд, являются следующие:

- циклическая деятельность яичников и флюктуация в течение овариального менструального цикла (МЦ) в крови половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона);
- интактный базальный слой эндометрия (рис. 1.1, см. цв. вклейку), обеспечивающий регенерацию его функционального слоя, в том числе за счет стволовых/прогениторных клеток; это свойство характерно для любой ткани с интенсивным циклом обновления. На протяжении репродуктивного периода эндометрий претерпевает около 400 циклов морфофункциональной дифференцировки в течение овариально-менструального цикла. Более того, при гипергонадотропном состоянии, в том числе в постменопаузе, эстрогенная стимуляция атрофического

эндометрия без особых затруднений обеспечивает его регенерацию, пролиферацию и рост; даже после абляции эндометрия в определенном проценте случаев возможен рост эндометрия за счет оставшихся прогениторных клеток;

- чувствительность эндометрия к половым стероидным гормонам, обеспечивающаяся адекватной экспрессией в нем рецепторов к половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону);
- интактность сигнальных путей эстрогенов и прогестерона в эндометрии, определяющих их геномные и негеномные эффекты;
- физиологические паттерны взаимодействий между основными клеточными компартментами эндометрия (стромы, эпителия, желез, эндотелия, а также иммунокомпетентными клетками), в том числе посредством цитокинов, хемокинов и факторов роста.

Все вышеперечисленные факторы обеспечивают соответствующие менструальному циклу изменения основных структурных компонентов эндометрия:

- эпителия;
- желез;
- стромы (клеток стромы и межклеточного вещества);
- сосудов.

Вероятно, что на функциональное состояние эндометрия, прежде всего эпителия и желез, оказывает влияние микробиота полости матки и/или эндометрия. Эта область очень интенсивно развивается.

Изменение одного или нескольких из перечисленных выше факторов приводит к нарушению основной функции эндометрия и имеет четкие клинические проявления:

- нарушение менструальной функции (аномальные маточные кровотечения);
- infertility (бесплодие; невынашивание беременности; отсутствие имплантации в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий — ВРТ);
- тяжелая акушерская патология, ассоциированная с нарушением плацентации (преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода).

Еще в 1978 г. в приоритетных работах В.А. Прянишникова было сделано предположение о нахождении в базальном слое эндометрия стволовых клеток и их возможности дифференцировки при регенерации в гормончувствительные клетки (эстрогенчувствительные, а затем эстроген- и прогестерончувствительные) (рис. 1.2).

Сегодня выделяют две популяции стволовых клеток — **эпителиальные стволовые/прогениторные клетки** и **мезенхимальные стволовые/прогениторные клетки**. Пока точно не известны их источники: резидуальные ли это клетки мюллеровых протоков или стволовые клетки костномозгового

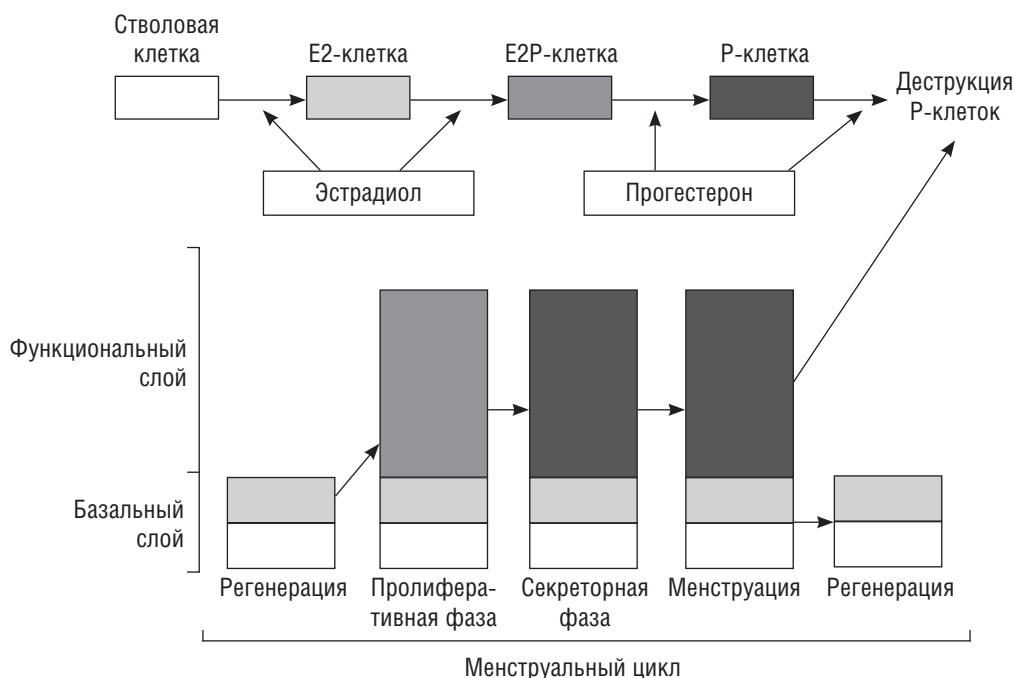


Рис. 1.2. Гипотеза о гормонально-зависимой регуляции клеток эндометрия. E2-клетка — эстрогенчувствительная клетка; E2P-клетка — эстроген-прогестерончувствительная клетка; P-клетка — прогестерончувствительная клетка. На диаграмме обозначено относительное содержание клеток разных типов в разные фазы менструального цикла (по Priianishnikov V.A., 1978)

происхождения? Не все ясно и с их локацией (нишей) в эндометрии (рис. 1.3, см. цв. вклейку). В стадии поиска находится выбор наиболее точных маркеров таких клеток (особенно это касается эпителиальных стволовых/прогениторных клеток) (Chan R.W. et al., 2004; Gargett C.E., 2006, 2007; Gargett C.E., Masuda H., 2010; Cervelló I. et al., 2010; Tempest N. et al., 2018).

К настоящему времени получены научные свидетельства активности стволовых клеток, их клоногенности, высокой пролиферативной активности, способности к самообновлению и дифференцировке, мультипотентности, или мультилинейной дифференциации, в клетки жировой, костной, мышечной, хрящевой, нервной ткани, ткани печени, поджелудочной железы (последнее в основном свойственно мезенхимальным стволовым клеткам). Сформулированы гипотезы о возможном участии стволовых клеток в регенерации эндометрия, в механизмах развития патологических процессов (гиперплазии эндометрия — ГЭ, рака эндометрия, синдрома Ашермана, аденомиоза, наружного генитального эндометриоза, дисфункции эндометрия в протоколах ВРТ, а также нарушениях имплантации и невынашивании беременности). Показана возможность использования мезенхимальных стволовых

клеток эндометрия для тканевого инжиниринга (в частности, реконструкции элементов эндометрия). Конечно, это только первые этапы изучения данной проблематики и отработки новых биомедицинских технологий с использованием клеточных технологий (Taylor H.S., 2004; Kim J.Y. et al., 2005; Schwab K.E. et al., 2005, 2008; Schwab K.E., Gargett C.E., 2007; Du H., Taylor H.S., 2007; Masuda H. et al., 2007, 2010; Hubbard S., Gargett C.E., 2010; Mastrolia I. et al., 2019; Zhu X. et al., 2019; Akyash F. et al., 2020; Bozorgmehr M. et al., 2020; Doroftei B. et al., 2020; Wang X. et al., 2020). Каждый год приносит новые данные и новые сведения в области физиологии эндометрия.

В течение последних десятилетий существенно дополнена теория имплантации у человека. Так, ее начальные этапы теперь определяются такими свойствами эндометрия, как **селективность** и **рецептивность** (Aplin J.D. et al., 1996; Wilcox A.J. et al., 1999; Quenby S. et al., 2002; Salker M.S. et al., 2012; Teklenburg G., Salker M., Heijnen C. et al., 2010; Teklenburg G., Salker M., Molokhia M. et al., 2010; Brosens J.J. et al., 2014; Macklon N.S., Brosens J.J., 2014; Lucas E.S. et al., 2020).

Под **селективностью** (от англ. select — выбирать) **эндометрия** подразумевается его способность «выбирать» для последующей имплантации такой эмбрион, морфофункциональные характеристики которого являются оптимальными и соответствуют таковым эндометрия. В этом случае эндометрий выступает в роли своеобразного **биосенсора**. Этот процесс осуществляется в период тесного функционального взаимодействия между эмбрионом и эндометрием. В англоязычной литературе для обозначения данного процесса часто удачно употребляют термин «диалог», что подразумевает не только форму обмена информационными кодами между участниками, но и вариант их взаимоотношений в рамках формулы «вопрос-ответ».

Действительно, при естественном зачатии эмбрион оказывается в полости матки на стадии бластоцисты (приблизительно на 5-й день после оплодотворения). Его имплантация происходит не сразу. В физиологических условиях имеет место «свободное состояние» эмбриона в полости матки, когда он окружен жидкостью, являющейся продуктом деятельности маточных желез. В протоколах ВРТ ситуация складывается таким же образом и имеет место свободное состояние эмбриона в полости матки разной продолжительности в зависимости от дня его развития, при котором осуществлен перенос в полость матки. В это время и происходит так называемый диалог между эмбрионом и эндометрием и реализуются селективные свойства последнего. Жидкость, находящаяся в полости матки, в этот период не только играет большую роль в обеспечении питания эмбриона, его микроокружения, но и является средой, которая опосредует процесс обмена информацией между эмбрионом и эндометрием до имплантации. Эта субстанция содержит протеины, липиды, цитокины и другие факторы. Более того, состав микробиоты жидкости в полости матки, несомненно, также оказывает глобальное

влияние на исход данного этапа. Об этом пока мало известно (некоторые современные сведения представлены в главе 11).

В ряде работ рассматриваются предполагаемые механизмы, обеспечивающие селективность эндометрия и опосредованные сигналами, исходящими от эмбриона (Fazleabas A.T. et al., 2004; Rao C.V., Lei Z.M., 2007; Daikoku T. et al., 2011; Namiki T. et al., 2018; Fujiwara H. et al., 2020). В качестве такого фактора рассматривается, например, хорионический гонадотропин человека — ХГЧ (Licht P. et al., 2001, 2007; Evans J., 2016; Makrigiannakis A. et al., 2017). В механизмах функционального взаимодействия между эндометрием и эмбрионом, согласно результатам работ, проведенных в течение последних пяти лет, принимают участие малые декодирующие молекулы РНК (микроРНК). Показано также значение в «диалоге» с эндометрием эмбриональных транскрипционных факторов, презентирующихся посредством внеклеточных везикул (Cuman C. et al., 2015; Vilella F. et al., 2015; Es-Naghi M. et al., 2019) (рис. 1.4, см. цв. вклейку).

Эуплоидный, «качественный», «компетентный» эмбрион способен к индукции в эпителии эндометрия факторов, играющих важную роль в последующей имплантации (то есть включает в работу ряд генов рецептивности эндометрия), таких как интегрины β_3 , α_4 и α_1 , интерлейкин-1 (ИЛ-1), хемокины (ИЛ-8, MCP-1 и RANTES), лептин и ряд других. Анеуплоидный, патологически измененный эмбрион не обеспечивает такой ответ эндометрия, и процесс имплантации не запускается.

Вероятно, важную роль в процессе «диалога» и последующего этапа имплантации играют пиноподии (выпячивания эпителиальных клеток), которые являются результатом ультраструктурных преобразований эпителиальных клеток. Функции этих микроструктурных образований эндометрия до сих пор малопонятны. Выявлено, что их формирование ассоциировано с периодом рецептивности эндометрия и экспрессией ряда факторов рецептивности. Более того, на поверхности пиноподий определены рецепторы для молекул адгезии, что может быть важным для обеспечения имплантации бластоцисты (этапа «касания» эндометрия) (D'Ippolito S. et al., 2020; Kelsey E. et al., 2020).

После того как эмбрион прошел «проверку», наступает процесс собственно имплантации, ее первые два этапа — «оппозиция» и «касание» бластоцисты эндометрия. Для их обеспечения необходимо, чтобы эндометрий был рецептивен (от лат. *receptio* — принятие), то есть обладал способностью «воспринимать» эмбрион. **Рецептивность** — транзитное (временное) свойство эндометрия человека, продолжается несколько дней в течение средней фазы секреции (иногда этот период называют **«окном имплантации»**). Этот период характеризуется экспрессией целого ансамбля генов, ответственных за процесс имплантации (см. главу 8). Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных данному вопросу, до сих пор не выявлены наиболее информативные, чувствительные, адаптированные

к практической деятельности маркеры, характеризующие состояние рецептивности эндометрия.

Считается, что в физиологических условиях при наличии эуплоидного эмбриона соблюдается некий баланс между селективностью и рецептивностью эндометрия (равновесное состояние). Отклонение от этого баланса может приводить или к потере нормального, эуплоидного эмбриона (при усилении селективных и снижении рецептивных свойств эндометрия), или к имплантации аномального анеуплоидного эмбриона (при ослаблении селективных и усилении рецептивных свойств эндометрия) (рис. 1.5).

Отклонения в таких физиологических параметрах, как селективность и рецептивность эндометрия, могут быть обусловлены дефектами его децидуализации (Brosens J.J. et al., 2002; Grewal S. et al., 2008; Salker M.S. et al., 2012; Weimar C.H. et al., 2012; Brighton P.J. et al., 2017; Gellersen B., Brosens J.J., 2014). Известно, что **децидуализация** представляет собой глобальный процесс морфологических и функциональных изменений в эндометрии, обусловленный циклическим воздействием половых стероидных гормонов. При этом существенные изменения происходят в клеточном составе эндометрия (наблюдается рекрутирование в эндометрий иммунокомпетентных клеток), межклеточных взаимодействиях (особо важную роль играют взаимодействия между децидуальными клетками, НК-клетками эндометрия, макрофагами, эндотелием), меняются кровообращение эндометрия, деятельность маточных желез (см. главы 2 и 13). Для полноценной децидуализации эндометрия необходимы нормальная экспрессия в нем рецепторов к половым

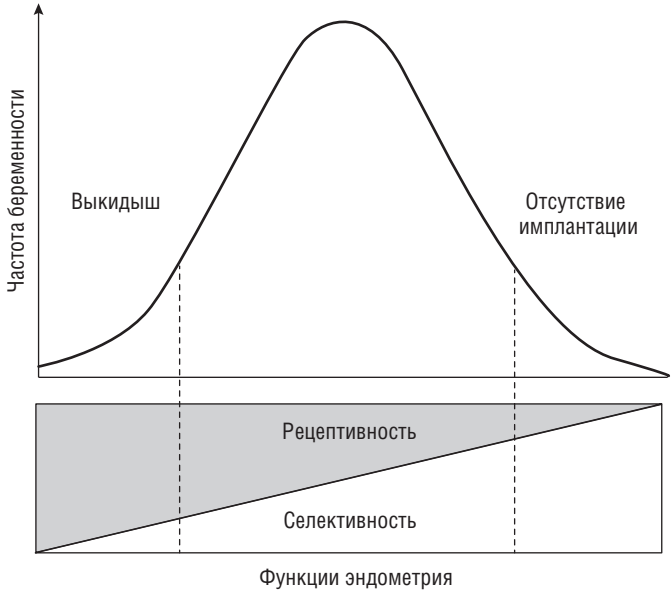


Рис. 1.5. Равновесное состояние селективных и рецептивных свойств эндометрия (по Macklon N.S., Brosens J.J., 2014)

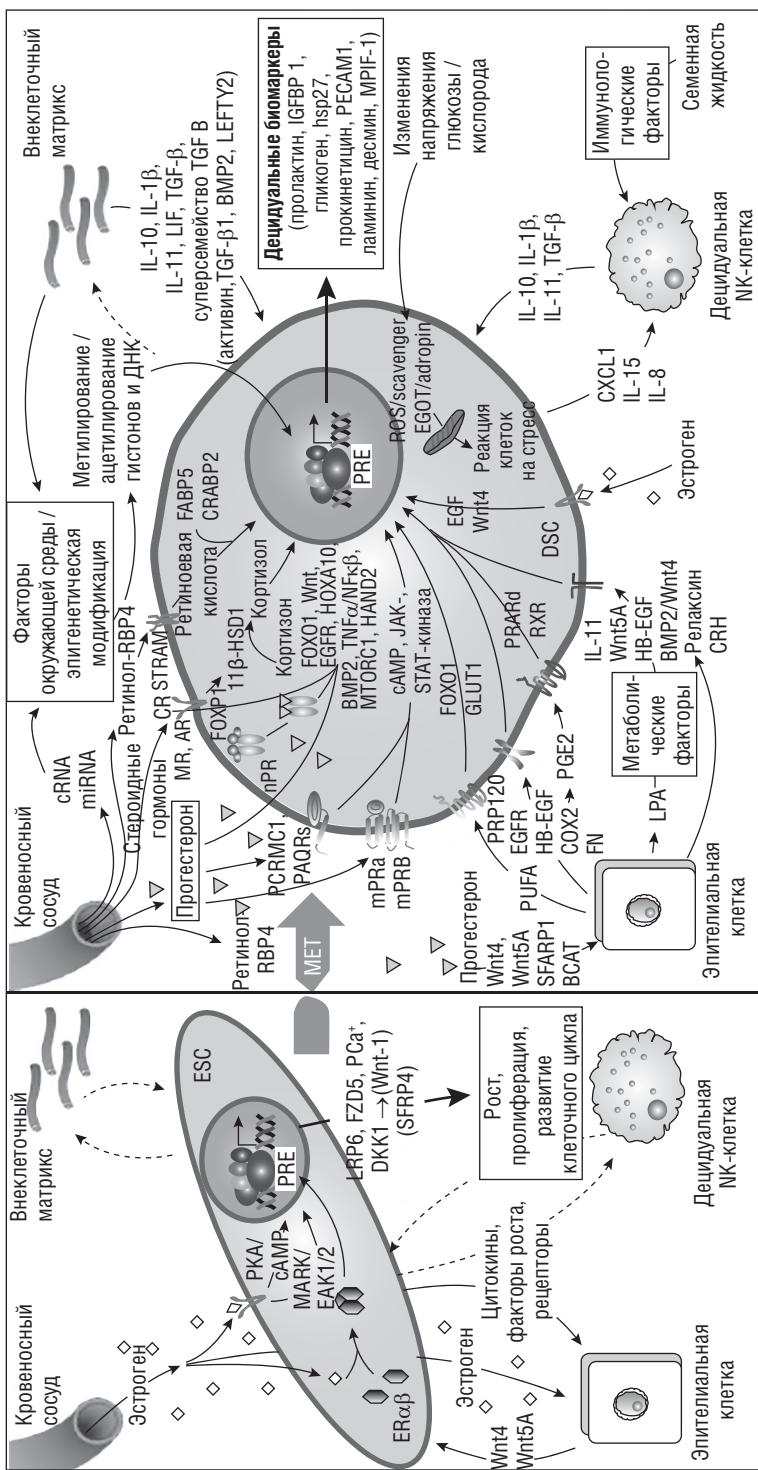


Рис. 1.6. Трансформация сигнальных путей, вовлеченных в генетическое репрограммирование и терминальную дифференцировку эндометриальных стромальных клеток (ESCs) в децидуальные стромальные клетки (DSCs) (по Ng S.-W. et al., 2020). 11 β -HSD1 — 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназа 1-го типа (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1); AR — андрогеновый рецептор (androgen receptor); BCAT — трансфераза аминокислот с разветвленной цепью (branched chain amino acid transferase); BMP2 — костный морфогенетический белок 2, связывающий ретиновую кислоту (cellular retinoic acid binding protein 2); CRH — кортикотропин-рилизинг-гормон (corticotropin-releasing hormone); CXCL1 — хемокиновый (мотив CXCL) лиганд-1 (C-X-C motif chemokine ligand 1); DKK1 — ингибитор сигнального пути Wnt1 (Dickkopf signaling pathway inhibitor 1);

DSC — децидуальные стромальные клетки (decidual stromal cell); EGF — эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor); EGFR — рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor); EOGT — EGF домен специфической N-ацетилглюкозаминтрансферазы (EGF domain specific O-linked N-acetylglucosamine transferase); ERK — регулируемая внеклеточными сигналами киназа (extracellular — signal-regulated kinase); ESC — стромальные клетки эндометрия (endometrial stromal cell); FABP5 — белок 5, связывающий жирные кислоты (fatty acid binding protein 5); FOXO1 — транскрипционные факторы семейства forkhead box класса O1 (Forkhead Box O1 transcription factors); FZD5 — белок, кодируемый геном *FZD5* (Fizzled 5); GR — глюкокортикоидный рецептор (glucocorticoid receptor); HAND2 — экспрессируемый сердцем и производными нервного гребня белок 2 (heart and neural crest derivatives-expressed 2); HB-EGF — гепаринсвязывающий фактор роста, подобный эпидермальному фактору роста (heparin binding EGF-like growth factor); HSP — белки теплового шока (heat shock protein); IFN — интерферон (interferon); IGFBP1 — белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor binding protein 1); IL-1 β — интерлейкин-1 β (interleukin-1 β); INN — белок, кодируемый геном *INN* (Indian hedgehog); LEFTY2 — лево-правоопределяющий фактор 2 (left-right determination factor 2); LIF — лейкомия-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor); LPA — лизофосфатидная кислота (lysophosphatidic acid); LRP6 — белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LDL receptor related protein 6, low density lipoprotein receptor-related protein 6); MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen activated protein kinase); MET — мезенхимально-эпителиальный переход (mesenchymal-epithelial transition); miRNA — микроРНК (microRNA); MPlF-1 — фактор-1, ингибирующий миелоидных предшественников (myeloid progenitor inhibitory factor-1); mPR — мембранный рецептор прогестерона (membrane progesterone receptor); MR — минералокортикоидный рецептор (mineralocorticoid receptor); MTORC1 — мишень рапамицинового комплекса 1 у млекопитающих (mammalian target of rapamycin complex 1); NK-клетки — естественные клетки-киллеры (natural killer cells); nPR — ядерный рецептор прогестерона (nuclear progesterone receptor); PAQRs — рецепторы прогестина и адипонектина (progesterin and adiponectin receptors); PCa — простат-специфический антиген (prostate specific antigen); PESAM-1 — молекула адгезии тромбоцит-эндотелиальных клеток 1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule 1); PGE2 — простагландин E2 (prostaglandin E2); PGRMC1 — компонент мембраны рецептора прогестерона 1 (PGR membrane component 1, progesterone receptor membrane component 1); PPAR- δ — дельта-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor-delta); PUFA — полиненасыщенные жирные кислоты (polyunsaturated fatty acids); RBP4 — ретинолсвязывающий белок 4 (retinol-binding protein 4); ROS — активные формы кислорода (reactive oxygen species); RXR — ретиноидный X-рецептор (retinoid X receptor); SFRP4 — секретируемый связанный с ожогом белок 4 (secreted frizzled-related protein 4); TGF- β — трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor- β); TNF α — фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha); NF- κ B — ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); DC — дендритные клетки (dendritic cells); dNK — децидуальные естественные клетки-киллеры (decidual natural killer cells); hCG — хорионический гонадотропин человека (human chorionic gonadotropin); MMP — матричная металлопротеиназа (matrix metalloproteinase); TIMP — тканевой ингибитор металлопротеиназ (tissue inhibitor of meatallopeptinase); VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor)

стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону) и интактность сигнальных путей эстрогенов и прогестерона.

Наиболее важные для обеспечения имплантации эмбриона изменения претерпевают клетки стромы эндометрия (фибробласты), которые меняют и свою морфологию, и свои функции (превращаются в децидуальные клетки, секретирующие целый комплекс биологически активных молекул) (рис. 1.6). Это во многом обеспечивает наличие физиологических паттернов взаимодействия между основными клеточными компартментами эндометрия (стромой, эпителием, железами, эндотелием, иммунокомпетентными клетками).

Децидуализация эндометрия, основной характеристикой которой является, как сказано выше, изменение «фенотипа» фибробластов эндометрия, у человека, человекообразных обезьян, некоторых других животных является процессом циклическим и не зависит от «присутствия» в матке эмбриона. У большинства млекопитающих децидуализация эндометрия происходит только при его контакте с эмбрионом.

Биологическое значение совокупного механизма, включающего децидуализацию, селективность и рецептивность эндометрия и последующее его отторжение в случае «неприятия» эмбриона, у человека заключается, вероятно, в предотвращении имплантации аномальных, в том числе анеуплоидных эмбрионов. Однако информация, которой мы сегодня обладаем, свидетельствует, что включение механизмов, обеспечивающих рецептивность эндометрия, их выраженность, во многом зависит от сигналов, полученных от эмбриона. Это, вероятно, влияет на данные, полученные при отработке омиксных технологий у человека (оценки транскриптома, протеома, липидома, гликома, микробиома эндометрия), поскольку материал для таких исследований по понятным причинам не включал «эмбриональное воздействие» на ткань эндометрия.

По-видимому, у человека процесс формирования восприимчивости (рецептивности) эндометрия является двухэтапным. Первый, эмбрионнезависимый этап обеспечивается циклической деятельностью яичников, и в определенный промежуток времени, называемый «окном имплантации», активируется работа генов и наблюдается экспрессия комплекса факторов, ассоциированных с этим процессом. При отсутствии эмбриона или его несоответствующих функциональных характеристиках наблюдается отторжение функционального слоя эндометрия. Оценка данного этапа у человека в настоящее время находится в стадии научно-практических разработок.

Если в полости матки оказывается эуплоидный, морфологически сформированный эмбрион на стадии бластоцисты, то его функциональное воздействие на эндометрий запускает второй этап формирования рецептивности, который в полной мере обеспечит процесс имплантации. Оценка данного этапа у человека представляется затруднительной или маловероятной в ближайшее время.

Схематическое изображение двух этапов формирования состояния рецептивности эндометрия показано на рис. 1.7. Такая гипотеза представляется эволюционно и биологически целесообразной и оправданной.

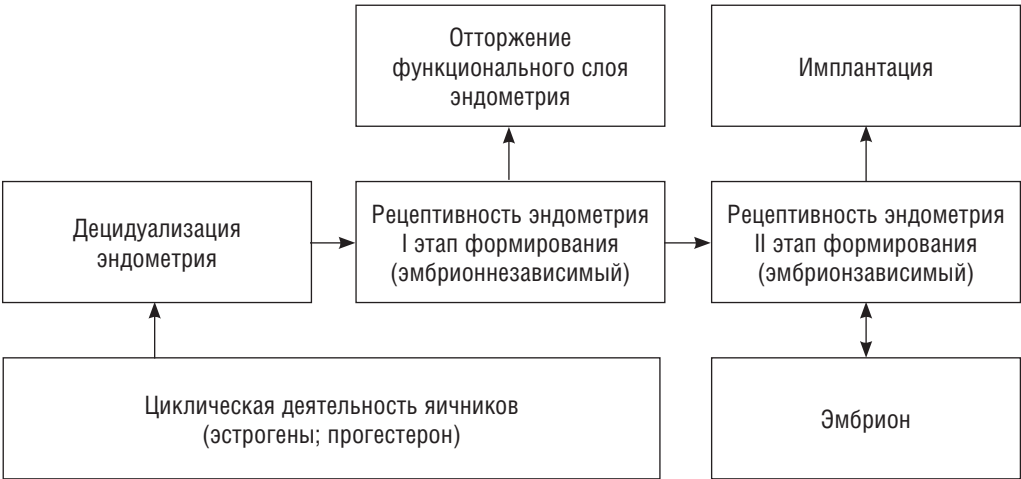


Рис. 1.7. Схематическое изображение гипотезы о двухэтапном формировании состояния рецептивности эндометрия

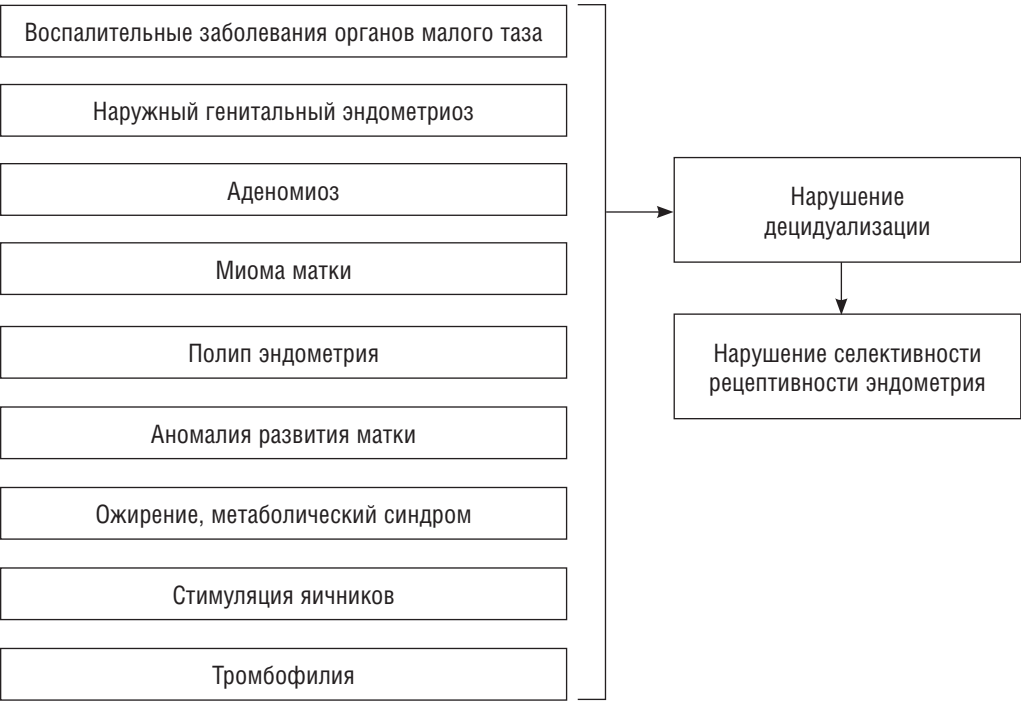


Рис. 1.8. Группы риска нарушения функций эндометрия

Основные заболевания, которые приводят к морфофункциональным изменениям эндометрия и дефектам его децидуализации, селективности и рецептивности, известны (рис. 1.8). Их список, конечно, шире представленного на рисунке. Часть механизмов повреждения эндометрия при разных заболеваниях является единой. Это отражает **универсальный адаптационный ответ репродуктивной системы на неблагополучие**, заключающийся в ограничении воспроизводства. Некоторые механизмы дисфункции эндометрия специфичны для конкретной патологии.

Методы оценки функции эндометрия. Наиболее длительную историю развития имеют клинический и морфологические методы исследования эндометрия, которые не утратили своего значения и в настоящее время (см. главу 7). Важно оценить основные характеристики МЦ, определить признаки их отклонений от нормальных значений (варианты аномальных маточных кровотечений). Для понимания процессов, происходящих в эндометрии в течение МЦ, принципиально важным является также изучение овуляторной и гормональной функций яичников.

С широким внедрением ультразвуковых технологий **ультразвуковое исследование** эндометрия стало стандартом работы в области акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины. Метод используется рутинно (см. главу 4). С 90-х годов прошлого века для оценки гемодинамических процессов в матке и эндометрии стали использовать **доплерометрию кровотока** в сосудах матки и эндометрия. Однако широкого распространения в практике данный метод не получил. Его широко применяют в научных исследованиях, в том числе для оценки эффективности влияния различных воздействий на эндометрий: фармакологических препаратов, физиотерапевтических процедур и т.д. (см. главу 5). Конечно, большим преимуществом ультразвуковых технологий является их неинвазивный характер.

Широкие возможности для оценки полости матки и поверхности эндометрия предоставляет гистероскопия (см. главу 6).

Опыт последних десятилетий в науке и практической деятельности показывает, что традиционные методы исследования эндометрия не всегда могут объяснить причины infertility (бесплодия, невынашивания беременности, отсутствия имплантации в протоколах ВРТ), не учитывают множества индивидуальных особенностей организма. Именно поэтому в последние годы стали развиваться новые направления в данной области, основанные на системном анализе реализации генетической информации. Действительно, системный анализ механизмов реализации генетической информации на разных уровнях организации, их интеграция с учетом межгенных взаимодействий, метаболических путей и функциональных модулей в ключевых точках воспроизводства человека являются основой формирования новой парадигмы знания о «репродуктивном фенотипе» человека и трансформации, сформулированной еще в 1990-х годах, — генетической карты репродуктивного

здоровья. Раскрытие закономерностей ее «динамической составляющей», базирующейся на изучении транскриптома, протеома, липидома, гликома, микробиома, позволит сформировать основы персонифицированного подхода к реализации репродуктивной функции (рис. 1.9) (см. главы 8–11).

Вместе с тем для реализации большинства новых технологических платформ необходимо получение ткани эндометрия (что требует предварительной биопсии). Перспективным направлением в будущем станет поиск маркеров рецептивности эндометрия с помощью неинвазивных подходов.

Показания к проведению биопсии эндометрия. Для применения большинства методов исследования эндометрия требуется анализ его биоптата. Это вполне очевидный тезис. Однако перечень показаний к биопсии эндометрия и информативные, адекватные поставленной цели и безопасные в отношении повреждения матки способы получения материала представить не так просто. Хотя научно-практических, методических материалов по данному вопросу много (Murray M.J. et al., 2004; Van den Bosch T. et al., 2005; Committee on Practice Bulletins – Gynecology, 2012; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Renaud M.C., Le T. et al., 2013; Munro M.G. et al., 2018; Nicholls-Dempsey L. et al., 2018; Narice B.F. et al., 2018; Yi Y. et al., 2018; Choosing W., 2019; Endometrial biopsy: American College of Nurse-Midwives,

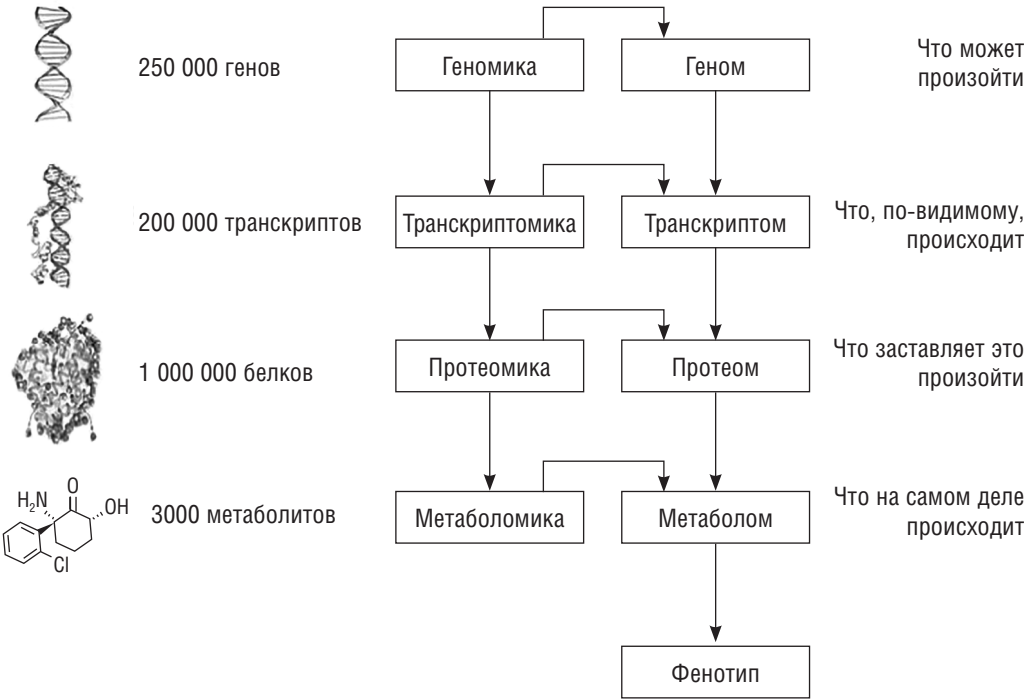


Рис. 1.9. Описание потока биологической информации с помощью омиксного каскада (адаптировано из: Bracewell-Milnes T. et al., 2017)

2017; Braun M.M. et al., 2020; Healthcare Bluebook. Uterine biopsy, 2020; Maclean A. et al., 2020; Williams P.M. et al., 2020).

Показания к биопсии эндометрия можно с определенной степенью условности разделить на пять групп (рис. 1.10):

- 1) наличие злокачественного новообразования органов репродуктивной системы;
- 2) аномальные маточные кровотечения;
- 3) данные ультразвукового исследования (УЗИ), свидетельствующие о патологии эндометрия;
- 4) ГЭ (контроль эффективности лечения);
- 5) infertility (бесплодие/невынашивание беременности/отсутствие имплантации в протоколах ВРТ).

Выделение вышеперечисленных групп подчеркивает наличие основных проблем, связанных с патологией эндометрия и зачастую не ассоциированных с нарушением репродуктивной функции (рис. 1.11).



Рис. 1.10. Биопсия эндометрия: основные группы показаний

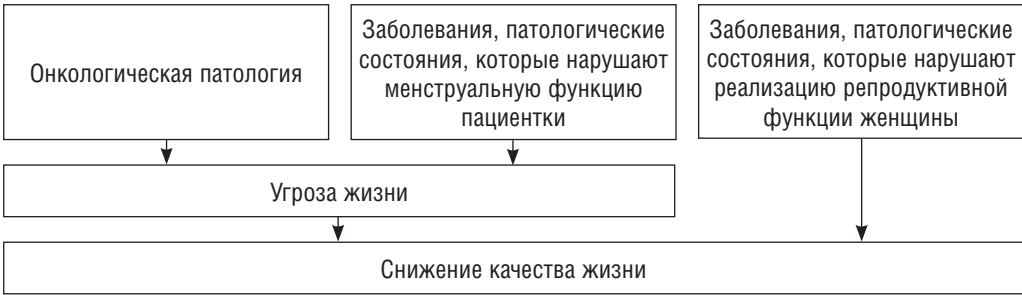


Рис. 1.11. Основные проблемы, связанные с патологией эндометрия

Отдельного внимания заслуживает группа пациенток с наличием **злокачественного новообразования органов репродуктивной системы** (вульвы, влагалища, шейки матки, яичников, молочной железы), которым в большинстве случаев выполняется морфологическое исследование эндометрия для исключения его патологии, ассоциированной с основным заболеванием. Кроме того, хорошо известно, что у пациенток, страдающих раком молочной железы, длительная терапия тамоксифеном может вызывать пролиферативные изменения в эндометрии и являться основным фактором гормониндуцированного рака эндометрия. В этом случае требуется тщательная оценка эндометрия с помощью УЗИ и при необходимости выполнение биопсии. В качестве способа получения материала первой линии выбора может рассматриваться аспирационная биопсия эндометрия. Может быть также применена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала.

Проведение биопсии эндометрия при наличии злокачественного новообразования какого-либо органа репродуктивной системы регламентировано имеющимися отечественными клиническими рекомендациями. Конечно, данные группы пациенток наблюдаются у врачей-онкологов. Вопросы реализации их репродуктивной функции решаются коллегиально с учетом течения и прогноза основного заболевания.

Обоснованность выполнения биопсии эндометрия **при аномальных маточных кровотечениях**, особенно у пациенток старше 45 лет, не вызывает сомнения. Однако к данной процедуре рекомендовано прибегать и у пациенток более молодого возраста, имеющих факторы риска рака эндометрия. Актуализация проблемы рака эндометрия обусловлена возрастанием числа пациенток старшего возраста, реализующих свою репродуктивную функцию с применением ВРТ, в том числе с сопутствующими заболеваниями (ожирением, нарушением углеводного обмена, гипертонической болезнью, дисфункцией яичников и хронической ановуляцией), ранним менархе, использованием некоторых схем гормональной терапии (например, тамоксифена, эстрогенов), а также с отягощенным персональным и семейным анамнезом по данному заболеванию. В этом аспекте нельзя не упомянуть возможный наследственный фактор (например, синдром Линча) и наличие иммуносупрессии различного генеза (Murray M.J. et al., 2004; Committee on Practice Bulletins — Gynecology, 2012; Renaud M.C., Le T., 2013; Braun M.M. et al., 2016; Endometrial biopsy: American College of Nurse-Midwives, 2017; Munro M.G. et al., 2018). Оптимальным способом получения материала из полости матки в этом случае является гистероскопия с биопсией эндометрия. При обильных маточных кровотечениях у пациенток старшего репродуктивного возраста и в перименопаузе, а также у пациенток с повышенным риском рака эндометрия проводится гистероскопия с биопсией эндометрия. По сути, раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки ушло из стратегий при обильных маточных кровотечениях (Heavy menstrual

bleeding: assessment and management..., 2007; Heavy menstrual bleeding: assessment and management..., 2018). Использование кюретажа полости матки ограничивается случаями тяжелого острого кровотечения, резистентного к медикаментозной терапии, а также случаями, когда оценка состояния эндометрия и проведение биопсии во время гистероскопии невозможны по тем или иным причинам (Андреева Е.Н., 2015; Napangama D.K., Bulmer J.N., 2016).

Визуализация с помощью УЗИ изменений М-эхо (срединного М-эхо; эндометрия) также является показанием к проведению биопсии эндометрия и его морфологического исследования. Это может быть нарушение нормального паттерна эндометрия с наличием участков повышенной или сниженной эхогенности, однородной или неоднородной структуры, разной формы, а также аномальное утолщение эндометрия относительно физиологических параметров, характерных для определенной фазы МЦ или возраста. Наиболее четко эта стратегия сформулирована для пациенток, находящихся в возрасте постменопаузы (см. главу 4). Оптимальным способом получения материала для исследования по показаниям данной группы является гистероскопия (подозрение на полип эндометрия, субмукозную миому матки). При утолщении эндометрия способом получения материала может являться вакуум-аспирация.

Выполнение контрольной биопсии после курса лечения **гиперплазии эндометрия** имеет научную доказательную базу, регламентировано отечественными и зарубежными рекомендациями (см. главу 27). Получение материала для исследования осуществляется с помощью аспирационной биопсии.

Примечательно, что **показания к биопсии эндометрия при инфертильности** до сих пор сформулированы нечетко. Данная группа показаний не подразумевает наличия клинических (аномальные маточные кровотечения) или ультразвуковых признаков, свидетельствующих о патологии эндометрия. Это случаи, когда МЦ является регулярным и нет изменений эхографической структуры эндометрия. О биопсии эндометрия стоит подумать при обследовании по поводу бесплодия, невынашивания беременности и неэффективных протоколах ВРТ (отсутствие имплантации). Однако при решении о возможности проведения исследования эндометрия по показаниям данной группы возникает основной вопрос: на каком этапе обследования по поводу бесплодия, невынашивания беременности, отсутствия имплантации в протоколах ВРТ проводить данный вид исследования? Вероятно, для решения вопроса о проведении биопсии нужно получить такую совокупность данных (анамнестических, клинических, иных), которая бы привела к мысли о возможной патологии эндометрия как одной из основных причин инфертильности. Например, в протоколах ВРТ это отсутствие имплантации при ПЭ хорошего качества и/или эуплоидных (если проводилась предимплантационная диагностика); при невынашивании, например, это нормальный кариотип

«абортуса» и отсутствие явных причин потери беременности (инфекционных, эндокринных, врожденных или приобретенных нарушений гемостаза и фибринолиза). При этом важнейшее значение имеет анализ клинико-анамнестических данных. Способом получения материала эндометрия в этом случае является, конечно, аспирационная биопсия.

Нужно отметить тот факт, что биопсия эндометрия с гистологическим исследованием биоптата **не должна** использоваться в качестве рутинной оценки овуляции и секреторной трансформации эндометрия.

Глобальное влияние на оценку результатов морфологического и других видов исследования оказывает **время проведения биопсии эндометрия** — первая или вторая фаза МЦ. Как известно, значительные морфофункциональные изменения в течение овуляторного цикла наблюдаются в функциональном слое эндометрия (см. главы 2, 13). Именно адекватная трансформация (децидуализация) функционального слоя эндометрия определяет процесс имплантации, плацентации и развития эмбриона. Кроме этого, «дефекты» функционального слоя эндометрия имеют и клинические проявления в виде аномальных, в том числе обильных маточных кровотечений. И поэтому именно этот слой эндометрия, хорошо доступный с помощью аспирационной биопсии, чаще всего является предметом исследования в репродуктивной медицине.

У пациенток пременопаузального возраста получение функционального слоя эндометрия при проведении биопсии методом аспирации, как правило, не представляет затруднений. Глубокие слои эндометрия, в том числе базальный слой, конечно, остаются недоступными для морфологического и других видов исследования (рис. 1.12, 1.13, см. цв. вклейку).

Количество полученной для исследования ткани будет зависеть от трех основных факторов:

- 1) техники выполнения биопсии;
- 2) времени забора материала;
- 3) толщины эндометрия.

Соответственно, можно выделить три основные причины, которые могут помешать получить оптимальное количество ткани для исследования:

- 1) нарушение техники выполнения аспирационной биопсии;
- 2) проведение биопсии на фоне кровянистых выделений или кровотечения («мало клеток — много сгустков крови»);
- 3) при «тонком» эндометрии.

Основные этапы проведения аспирационной биопсии приведены на рис. 1.14 (см. цв. вклейку).

При определении сроков проведения биопсии эндометрия важно учитывать **промежуток времени, прошедший со времени прекращения использования гормональных препаратов**, существенно изменяющих морфофункциональные свойства эндометрия (комбинированных оральных

контрацептивов, прогестагенов, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы Мирена*). Считается, что для адекватной оценки эндометрия этот промежуток времени не должен быть менее 3 мес (см. главу 24).

При проведении биопсии эндометрия у пациенток с «тонким» эндометрием, а также у пациенток, принимающих агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), в материале из полости матки могут находиться участки базального слоя эндометрия, в том числе клетки, которые можно отнести к полипотентным (стволовым). Другой вопрос — какую цель мы ставим перед собой при решении вопроса о проведении биопсии в таких случаях (см. главу 16). Например, сферой интереса специалистов в области регенеративной медицины являются **стволовые клетки эндометрия**, получение которых с помощью стандартного подхода маловероятно. Биопсия же на фоне «тонкого» эндометрия предоставляет такой шанс. Для реализации стратегий с использованием стволовых клеток эндометрия представляет интерес получение материала из более глубоких слоев эндометрия, в том числе базального слоя. Другим известным источником получения такого «клеточного продукта» является менструальная кровь (Meng X. et al., 2007). Однако в этом случае возможно попадание и клеток прилежащего миометрия, что может повлиять на результаты оценки профиля экспрессии генов эндометрия и т.д. Таким образом, развитие современных технологий позволило в течение последних лет сформировать стратегии оценки не только структуры, строения эндометрия, но и оценить его функциональные возможности, значимые для наступления и вынашивания беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Андреева Е.Н. Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути ее решения // Проблемы репродукции. 2015. № 6. С. 39–47.

Akyash F., Javidpou M., Yazd E.F., Golzadeh J., Hajizadeh-Tafti F., Aflatoonian R., Aflatoonian B. Characteristics of the human endometrial regeneration cells as a potential source for future stem cell-based therapies: A lab resources study // Int. J. Reprod. Biomed. 2020. Vol. 18, N 11. P. 943–950.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion No. 557: management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121, N 4. P. 891–896.

Aplin J.D., Hey N.A., Li T.C. MUC1 as a cell surface and secretory component of endometrial epithelium: reduced levels in recurrent miscarriage // Am. J. Reprod. Immunol. 1996. Vol. 35. P. 261–266.

Bozorgmehr M., Gurung S., Darzi S., Nikoo Sh., Kazemnejad S., Zarnani A.-H., Gargett C.E. Endometrial and Menstrual Blood Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Biological Properties and Clinical Application // Front. Cell Dev. Biol. 2020. Vol. 8. P. 497.