

# Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии

Н.В. Аганезова<sup>✉</sup>, С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить экспрессию стероидных рецепторов (эстрогенов – ER и прогестерона – PR) в эндометрии в период имплантационного окна у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии в сравнении со здоровыми женщинами.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное сравнительное исследование. Основную группу (n=42) составили пациентки с «тонким» (7 мм > М-эхо ≥5 мм на 11–13-й день цикла по данным ультразвукового исследования) эндометрием, группу сравнения (n=10) – женщины с «абсолютно тонким» (<5 мм по данным ультразвукового исследования в преовуляторные дни) эндометрием (женщины обеих групп с бесплодием и невынашиванием беременности неясного генеза в анамнезе), в контрольную группу вошли 16 здоровых фертильных женщин. Выполняли пайпель-биопсию слизистой оболочки матки на 6–8-й день после овуляции, получали образец периферической крови для определения концентрации половых стероидов (эстрадиола – E<sub>2</sub> и прогестерона – P). Образцы эндометрия исследовали гистологическим и иммуногистохимическим (экспрессия ER, PR) методами.

**Результаты.** Все участницы исследования имели овуляторный цикл – P≥16,1 нмоль/л (6–8-й день после овуляции) и нормоэстрогемиию (E<sub>2</sub>, пмоль/л). E<sub>2</sub>/P сходное во всех когортах (p>0,05 для всех показателей). Показатели экспрессии ER, PR в эндометрии, сходные со здоровыми женщинами, выявлены у каждой 5-й женщины основной группы и группы сравнения (М-эхо – 4,8–3,1 мм): 21% (n=9 из 42) и 20% (n=2 из 10) соответственно. У 79% (n=41 из 52) участниц с «тонким» эндометрием и 80% (n=8 из 10) пациенток с «абсолютно тонким» эндометрием показатели экспрессии ER, PR в эндометриальных железах и ER в эндометриальной строме имели достоверные отличия (p<0,05) от показателей здоровых женщин. Различий экспрессии ER, PR в эндометрии у женщин в группах с гипопластическим эндометрием не выявлено (p>0,05).

**Заключение.** Величина М-эхо не является параметром, абсолютно определяющим нарушения гормонально-рецепторных характеристик эндометрия: у 20% участниц исследования с гипопластическим эндометрием показатели экспрессии ER, PR сопоставимы со здоровыми женщинами. Не выявлено различий экспрессии эндометриальных ER и PR у женщин с «тонким» и «абсолютно тонким» эндометрием.

**Ключевые слова:** рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, гипопластический эндометрий, «абсолютно тонкий» эндометрий, бесплодие, невынашивание беременности

**Для цитирования:** Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии. Гинекология. 2022;24(6):478–486. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201804

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Endometrial receptivity in women of reproductive age with "thin" and "absolutely thin" endometrium

Natalia V. Aganezova<sup>✉</sup>, Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili

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

## Abstract

**Aim.** To evaluate the expression of steroid receptors (estrogen [ER] and progesterone [PR]) in the endometrium during the implantation window in females with a history of fertility disorders in "thin" and "absolutely thin" endometrium versus healthy females.

**Materials and methods.** A prospective comparative study was conducted. The study group (n=42) included patients with "thin" endometrium (7 mm > M-echo ≥5 mm at cycle days 11–13 according to ultrasound); the comparison group (n=10) included females with "absolutely thin" (<5 mm according to ultrasound in the pre-ovulatory days) endometrium (females in both groups had a history of infertility and miscarriage of unclear reasons in the anamnesis); the control group included 16 healthy fertile females. A Pipelle biopsy of the uterine mucosa was performed on day 6–8 after ovulation, and a peripheral blood sample was obtained to measure the concentration of sex steroids (estradiol [E<sub>2</sub>] and progesterone [P]). Endometrial samples were examined by histological and immunohistochemical methods (ER, PR expression).

**Results.** All study participants had an ovulatory cycle of P≥16.1 nmol/L (day 6–8 after ovulation) and normal estrogen levels (E<sub>2</sub>, pmol/L). E<sub>2</sub>/P was similar in all cohorts (p>0.05 for all measures). ER and PR expression in the endometrium similar to those in healthy females was detected in 20% of patients in the study and comparison groups (M-echo = 4.8–3.1 mm): 21% (9/42) and 20% (2/10), respectively. ER and PR expression in the endometrial glands and ER expression in the endometrial stroma were significantly different (p<0.05) from healthy females in 79% (41/52) of patients with "thin" endometrium and 80% (8/10) of patients with "absolutely thin" endometrium. No differences in the ER or PR expression in the endometrium in females with hypoplastic endometrium were found (p>0.05).

**Conclusion.** The M-echo value does not accurately determine endometrial hormonal-receptor abnormalities: 20% of the study participants with hypoplastic endometrium had ER and PR expression comparable to those in healthy females. No differences were found in the expression of endometrial estrogen and progesterone receptors in females with "thin" and "absolutely thin" endometrium.

**Keywords:** endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, hypoplastic endometrium, "absolutely thin" endometrium, infertility, pregnancy failure

**For citation:** Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Endometrial receptivity in women of reproductive age with "thin" and "absolutely thin" endometrium. Gynecology. 2022;24(6):478–486. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201804

## Информация об авторах / Information about the authors

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

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

## Введение

«Тонкий» эндометрий является сложным и малоизученным феноменом в контексте проблем репродукции у женщин [1]. Считается, что толщина слизистой тела матки является важным показателем, который часто применяют в качестве диагностического маркера благополучного наступления беременности. Однако прогностическое значение и пороговая величина М-эхо, являющиеся оптимальными для успешной имплантации плодного яйца, до сих пор остаются дискуссионными [2].

Впервые понятие «тонкий», или гипопластический, эндометрий введено Y. Gonen в 1989 г., который описал его как эндометрий толщиной менее 8 мм в преовуляторный период по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ). Данный термин введен в связи с тем, что установлена взаимосвязь между недостаточной величиной М-эхо и репродуктивными дисфункциями [2, 3].

Известно, что увеличение толщины слизистой тела матки происходит в пролиферативную фазу менструального цикла: к 11–13-му дню (при длительности цикла 28–30 дней) толщина нормального эндометрия должна быть более 7 мм по данным УЗИ с помощью трансвагинального датчика. Необходимо отметить, что в различных литературных источниках указаны разные варианты нижней границы нормальной величины М-эхо: в одних источниках это значение 8 мм и более, в других – 7 мм и более [4, 5]. Значение М-эхо 7 мм и более принято считать более обобщенным для нормальной толщины эндометрия. Следовательно, «тонким» является эндометрий, толщина которого при УЗИ составляет менее 7 мм в преовуляторный период [6, 7]. Патогенез недостаточной пролиферации слизистой тела матки при нормальном уровне стероидных гормонов в крови до сих пор мало изучен.

Главствующим фактором для успешного наступления беременности является рецептивность эндометрия. Считается, что наиболее благоприятные условия для имплантации плодного яйца создаются во время «окна имплантации», которое наступает на 6–8-й день после овуляции [8–10]. Одной из причин нарушений фертильности у женщин с гипопластическим эндометрием может быть изменение в нем гормонально-рецепторных взаимодействий [10, 11].

В доступной литературе практически отсутствуют данные о рецептивности гипопластического эндометрия. В проанализированных источниках не представлена информация о различии гормонально-рецепторного взаимодействия в «тонком» и «абсолютно тонком» (7 мм > М-эхо  $\geq$  5 мм) эндометрии. Обсуждаемым остается вопрос, является ли гипопластический эндометрий (по данным УЗИ в преовуляторный период) самостоятельным показателем к сочетанному гистологическому и иммуногистохимическому исследованию его биоптатов.

**Цель исследования** – оценить экспрессию эндометриальных рецепторов половых стероидов (эстрадиола –  $E_2$  и прогестерона – Р) в период «окна имплантации» у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе при «тонком» эндометрии (7 мм > М-эхо  $\geq$  5 мм по данным УЗИ) и при «абсолютно тонком» эндометрии (<5 мм по данным УЗИ) в сравнении со здоровыми фертильными женщинами.

## Материалы и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование, участницы которого разделены на 3 группы: основная группа (n=42) включала пациенток с «тонким» эндометрием, группа сравнения (n=10) – с «абсолютно тонким» эндометрием (в обеих группах – женщины с репродуктивными дисфункциями неясного генеза в анамнезе); контрольная группа (n=16) – здоровые женщины без гинекологической патологии.

Для основной группы и группы сравнения установлены следующие общие критерии включения: возраст участниц 20–40 лет; наличие репродуктивных дисфункций в анамнезе неясного генеза; овуляторный менструальный цикл; нормоанадротропное, нормопрولاктинемическое состояние и эутиреоз.

Дополнительным дифференцированным критерием включения для этих групп стала толщина эндометрия менее 7 мм по данным трансвагинального УЗИ на 11–13-й день менструального цикла (при его длительности 28–30 дней): для основной группы – «тонкий» эндометрий (7 мм > М-эхо  $\geq$  5 мм), для группы сравнения – «абсолютно тонкий» эндометрий (М-эхо < 5 мм).

Критерии включения в контрольную группу: репродуктивный возраст 20–40 лет и отсутствие репродуктивных неудач в анамнезе.

Все участницы исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии исключения одинаковы для всех женщин: соматическая патология в стадии декомпенсации или нестойкой ремиссии; системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие, за исключением аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе); злокачественные новообразования в настоящее время и/или в анамнезе; гормон-продуцирующие опухоли в прошлом/настоящем; ожирение (индекс массы тела  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup>); личный и/или семейный тромботический анамнез или выявленные маркеры наследственных тромбофилий; аномалии развития матки; эндометриоз; наличие клинически значимых миоматозных узлов и/или наличие субмукозной миомы матки; прием препаратов половых гормонов менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Клинико-анамнестические данные пациенток собраны с помощью специально разработанных карт-анкет. Основные разделы освещали вопросы психосоциального статуса пациенток, их профессиональной деятельности, несколько разделов посвящено гинекологической и соматической патологии, а также вопросам семейного анамнеза (всего в анкете 5 разделов, суммарно включающих 303 вопроса).

Уровни гормонов в периферической крови определяли с помощью иммуноферментного и хемилюминесцентного методов. Всем пациенткам определяли уровни следующих гормонов:  $E_2$ , Р, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), общий тестостерон, свободный тестостерон (FTest), дегидроэпиандростерона-сульфат (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП), пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (FT<sub>4</sub>). Получение образца крови из периферической вены и определение перечисленных гормонов проводили в дни,

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

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

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

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

**Таблица 1. Содержание половых стероидных гормонов ( $E_2$ , P) в периферической крови в цикле проведения пайпель-биопсии эндометрия (6–8-й д.п.о.) у женщин, включенных в исследование; значения уровней гонадотропинов, пролактина, некоторых половых стероидных гормонов, показателей функционирования щитовидной железы в периферической крови у женщин, включенных в исследование**

**Table 1. The concentration of sex steroid hormones ( $E_2$ , P) in peripheral blood during Pipelle endometrial biopsy cycle (6–8 days after ovulation) in studied patients; levels of gonadotropin, prolactin, some sex steroid hormones, thyroid function indicators in peripheral blood of studied patients**

Показатели	Группы	M±m			Референсные значения
		основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)	группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)	группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)	
$E_2$ , пмоль/л (6–8-й д.п.о.)		608,8±42,9	537,7±54,7	707,4±66,1	180–1070
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.)		47,5±3,7	48,2±8,8	39,1±4,9	16,1–59,1
$E_2/P$ (6–8-й д.п.о.)		14,4±0,9	13,3±1,9	19,9±1,8	
ФСГ (2–3 д.м.ц.), МЕ/мл		7,9±0,3	9,3±0,6	6,2±0,5	1,8–11,3
ЛГ (2–3 д.м.ц.), мМЕ/мл		5,9±0,3	7,4±0,3	5,3±0,4	1,1–8,7
Пролактин, мМЕ/мл		295,1±16,2	266,6±26,1	285,4±25,7	70–566
17-ОНР (3–5 д.м.ц.), нмоль/л		1,8±0,1	1,6±0,1	1,7±0,5	0,3–2,8
ДГЭА-С (3–5 д.м.ц.), мкмоль/л		2,6±0,4	2,0±0,2	4,6±0,4	0,8–10,1
FTest (3–5 д.м.ц.), пмоль/л		1,6±0,1	1,4±0,3	4,1±0,2	0,1–9,89
ТТГ, мМЕ/мл		1,3±0,1	1,2±0,1	1,5±0,3	0,34–3,5
FT <sub>4</sub> , нмоль/л		12,6±0,3	12,6±0,5	12,4±0,4	10,2–23,2

Примечание. Д.п.о. – день после овуляции, д.м.ц. – день менструального цикла, здесь и далее в табл. 3: для сравнений всех показателей  $p > 0,05$ .

указанные в клинических рекомендациях Минздрава России 2021 г. «Женское бесплодие» [12].

Гормональное обследование проводили при помощи тест-систем компаний «АлкорБио», Россия (ФСГ, ЛГ, ДГЭА-С, 17-ОНР, пролактин, ТТГ и FT<sub>4</sub>); DRG Diagnostics, Германия (FTest); Beckman Coulter, США (E<sub>2</sub>, P).

УЗИ органов малого таза с использованием высокочастотного вагинального датчика (частота 9–13 МГц) проводили всем участницам исследования на 11–13-й день менструального цикла (минимум в двух циклах подряд). Основные параметры, которые оценивались при сонографическом сканировании: величина М-эхо, динамика роста фолликулов, наличие ультразвуковых признаков овуляции.

Для получения образцов слизистой тела матки всем пациенткам выполняли аспирационную биопсию эндометрия с помощью специального урогенитального зонда типа Pipelle (Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd., Китай). Процедуру пайпель-биопсии проводили на 6–8-й день после овуляции на фоне нормобиоценоза урогенитального тракта. В течение менструального цикла, в котором планировалось инвазивное внутриматочное вмешательство, пациентки использовали барьерный метод контрацепции в виде мужского презерватива.

В день проведения биопсии слизистой тела матки получали образец периферической крови для определения уровней  $E_2$  и P.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование пайпель-биоптатов слизистой тела матки проводили на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» (заведующая патологоанатомическим отделением – кандидат медицинских наук В.Н. Эллиниди). При помощи гистопроцессора Leica ASP200 (Германия) из полученного материала сформированы парафиновые блоки, с которых в дальнейшем выполнялись срезы толщиной 3–5 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Для проведения гистологического исследования срезы окрашивались раствором гематоксилина и эозина.

Для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в железах и строме эндометрия ис-

пользован иммуногистохимический метод исследования (с помощью полимерного EnVision-метода с применением системы визуализации – DakoCytomation, Дания). Для окрашивания срезов использованы моноклональные мышинные антитела к ER (clone 1D5, RTU) и к PR (clone PgR 636, RTU).

При помощи микроскопа Leica DM200 проводили счет рецепторов половых стероидов в слизистой тела матки и рассчитывали H-score (Histochemical Score): H-score = 1 × (% клеток со слабо окрашенными ядрами) + 2 × (% клеток с умеренными окрашенными ядрами) + 3 × (% клеток с сильно окрашенными ядрами). Значения H-score в диапазоне от 0 до 300 [13].

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» утвердил протокол исследования (выписка из протокола №10 от 09.11.2016, выписка из протокола №8 от 11.11.2020). Протокол данного исследования соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (последняя редакция 2013 г., Форталеза, Бразилия).

Обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica portable v.13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели представлены в формате M±m, их оценивали при помощи непараметрических методов (критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни). Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст участниц исследования (все женщины от 20 до 40 лет) достоверно не различался: в основной группе он составил 32,3±0,7 года, в группе сравнения – 33,4±1,2 года, в контрольной группе – 32,5±0,6 года ( $p > 0,05$ ).

Средний возраст менархе во всех группах соответствовал среднепопуляционному и не имел достоверных различий: в основной группе – 12,7±0,2 года (от 10 до 16 лет), в группе сравнения – 12,3±0,2 года (от 11 до 13 лет) и в контрольной группе – 12,9±0,7 года (от 11 до 15 лет;  $p > 0,05$ ). Длитель-

**Таблица 2. Показатели экспрессии ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в зависимости от толщины эндометрия****Table 2. ER and PR expression in the endometrium of studied patients in relation to endometrial thickness**

Группы	M±m			p
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥5 мм; n=42)	группа сравнения (М-эхо <5 мм; n=10)	группа контроля (М-эхо ≥7 мм; n=16)	
ER в железах	184,1±12,8	190,0±27,1	113,7±8,3	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,004$
ER в строме	161,7±12,4	161,0±24,1	80,6±8,7	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=3 \times 10^{-4}$ $p_{2-3}=0,001$
PR в железах	190,5±16,9	171,0±42,3	28,1±2,4	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=1 \times 10^{-7}$ $p_{2-3}=2 \times 10^{-4}$
PR в строме	264,8±5,8	273,0±4,7	285,0±1,8	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,01$

ность менструального цикла сопоставима во всех группах: в основной группе – 31,2±0,6 дня, в группе сравнения – 30,7±0,8 дня, в группе контроля – 30,9±0,9 дня ( $p>0,05$ ).

Уровни проанализированных гормонов у всех участниц исследования – в пределах референсных значений; все пациентки имели овуляторный менструальный цикл и нормальные уровни  $E_2$  в крови. Данные показатели не имели достоверных различий в группах ( $p>0,05$ ); табл. 1.

Для проведения сочетанного гистологического и иммуногистохимического исследований (экспрессия ER, PR) эндометрия всем женщинам на 6–8-й день после овуляции выполняли пайпель-биопсию слизистой оболочки матки. У всех участниц контрольной группы (n=16) показатели экспрессии ER и PR в эндометрии имели следующие характеристики: низкая экспрессия ER, PR в железах, снижение экспрессии ER в строме и высокая экспрессия PR в строме эндометрия [14]. В зависимости от толщины эндометрия проведен сравнительный анализ среди групп. Между здоровыми фертильными женщинами из контрольной группы и участницами, имеющими репродуктивные дисфункции в анамнезе (основная группа и группа сравнения), отмечены существенные различия по всем показателям экспрессии ( $p<0,01$ ), кроме экспрессии PR в строме. Между когортами женщин с «тонким» и «абсолютно тонким» эндометрием достоверных различий в уровнях экспрессии рецепторов половых стероидов не выявлено ( $p>0,05$ ); табл. 2.

При проведении гистологического исследования образцов слизистой тела матки у всех 100% женщин из группы

контроля (n=16) определены полноценные секреторные преобразования эндометрия. Среди женщин с «тонким» эндометрием полноценная среднесекреторная фаза трансформации слизистой тела матки наблюдалась в 24% случаев (n=10 из 42), в группе сравнения – в 30% случаев (n=3 из 10). Уровни половых стероидов в крови ( $E_2$  и P) в зависимости от секреторной трансформации эндометрия сравнимы у женщин всех трех групп ( $p>0,05$ ); табл. 3.

При сравнении результатов экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии в соотношении с данными гистологического заключения при полноценных секреторных преобразованиях слизистой тела матки не выявлено достоверных различий ( $p>0,05$ ) между когортами женщин из группы контроля и женщинами с синдромом гипопластического эндометрия. При сравнении иммуногистохимических характеристик эндометрия (экспрессия ER и PR) в зависимости от полноценных/неполноценных преобразований слизистой оболочки тела матки между участницами с «тонким» и «абсолютно тонким» эндометрием в данных когортах выявлены существенные различия ( $p<0,05$ ); табл. 4.

«Имуногистохимическая характеристика» (экспрессия ER, PR) слизистой оболочки матки здоровых фертильных женщин определена как полноценный вариант гормон-рецепторных взаимодействий в эндометрии: иммунофенотип (ИФТ)-1 [14]. У каждой 5-й женщины из основной группы и группы сравнения выявлены характеристики экспрессии рецепторов половых стероидов, сходные со здоровыми женщинами, – у 21% (n=9) женщин с «тонким» эндометрием и у 20% (n=2) женщин с «абсолютно тонким» эндометрием. У остальных участниц основной группы и группы сравнения – у 79% женщин (n=33) и у 80% женщин (n=8) соответственно – установлены отличные от группы контроля варианты гормон-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки: при иммуногистохимическом исследовании эндометрия выявлена изолированная или сочетанная гиперэкспрессия ER и/или PR в железах и/или строме слизистой тела матки (ИФТ-2, 3, 4).

При сравнении результатов гистологического заключения с результатами иммуногистохимического анализа образцов эндометрия в некоторых случаях выявлено их несоответствие. При полноценной секреторной трансформации эндометрия до 10% участниц с синдромом гипопластического эндометрия имели гормон-рецепторные характеристики эндометрия, отличные (ИФТ-2, 3, 4) от здоровых женщин (в основной группе – n=2 из 42, в группе сравнения – n=1 из 8). У 1 участницы из основной группы выявлен нормальный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия (ИФТ-1) при неполноценной фазовой трансформации слизистой тела матки.

Участницы исследования разделены на подгруппы в зависимости от величины М-эхо («тонкий» и «абсолютно тонкий» эндометрий) и варианта гормон-рецепторного «ответа» слизистой оболочки матки (ИФТ-1 и ИФТ-2, 3, 4) для

**Таблица 3. Содержание  $E_2$  и P в периферической крови в цикле проведения пайпель-биопсии эндометрия (6–8-й д.п.о.) у женщин, включенных в исследование, в соотношении с секреторной трансформацией эндометрия****Table 3. The concentration of  $E_2$  and P in peripheral blood during the Pipelle endometrial biopsy cycle (6–8 days after ovulation) in studied patients; in relation to endometrial secretory transformation**

Секреторная трансформация эндометрия	M±m				
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо <5 мм; n=10)		группа контроля (М-эхо ≥7 мм; n=16)
	полноценная (n=10)	неполноценная (n=32)	полноценная (n=3)	неполноценная (n=7)	полноценная (n=16)
$E_2$ , пмоль/л (6–8-й д.п.о.)	585,9±98,9	616,0±48,0	608,1±48,8	567,6±74,6	707,4±66,1
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.)	42,1±9,3	49,2±3,9	54,9±9,6	36,8±6,3	39,1±4,9
$E_2/P$	15,9±2,3	13,9±1,1	19,0±1,7	15,2±2,5	19,9±1,8

**Таблица 4. Показатели экспрессии ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в соотношении с гистологической характеристикой эндометрия****Table 4. ER and PR expression in the endometrium of studied patients in relation to the histological characteristics of the endometrium**

Группы	M±m					p
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)		группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)	
	полноценная (n=10)	неполноценная (n=32)	полноценная (n=3)	неполноценная (n=7)	полноценная (n=16)	
	1	2	3	4	5	
ER в железах	120,0±23,9	204,1±13,4	113,3±47,0	222,8±25,7	113,7±8,3	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{1-4}=0,01$ $p_{1-5}=0,8$ $p_{2-3}=0,04$ $p_{2-4}=0,5$ $p_{2-5}=4 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,04$ $p_{3-5}=1,0$ $p_{4-5}=3 \times 10^{-5}$
ER в строме	123,0±21,9	173,7±14,3	120,0±17,3	178,6±32,0	80,6±8,7	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{1-4}=0,1$ $p_{1-5}=0,05$ $p_{2-3}=0,3$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{2-5}=6 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,3$ $p_{3-5}=0,1$ $p_{4-5}=6 \times 10^{-4}$
PR в железах	50,0±30,1	234,4±12,3	100,0±100,0	201,4±43,4	28,1±2,4	$p_{1-2}=1 \times 10^{-8}$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{1-4}=0,009$ $p_{1-5}=0,4$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{2-4}=0,3$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-7}$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{3-5}=0,1$ $p_{4-5}=4 \times 10^{-6}$
PR в строме	249,0±18,2	269,7±5,0	283,3±3,3	268,6±5,9	285,0±1,8	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{1-4}=0,4$ $p_{1-5}=0,1$ $p_{2-3}=0,4$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{2-5}=0,06$ $p_{3-4}=0,2$ $p_{3-5}=0,7$ $p_{4-5}=0,2$

анализа уровней гормонов в данных когортах. Не выявлено достоверных различий по данным показателям ( $p > 0,05$ ); табл. 5. Значимые различия наблюдались исключительно в толщине эндометрия между контрольной группой и женщинами с репродуктивными дисфункциями в анамнезе.

В исследуемых когортах женщин проведен сравнительный анализ экспрессии ER и PR в эндометрии. Экспрессия PR в строме слизистой тела матки в группах и подгруппах достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ); табл. 6. «Иммуногистохимическая характеристика» эндометрия у женщин с нарушенным эндометриальным «ответом» (ИФТ-2, 3, 4) существенно отличалась от таковой у пациенток основной группы и группы сравнения с нормальными гормон-рецепторными эндометриальными характеристиками (ИФТ-1) и у женщин контрольной группы (ИФТ-1;  $p < 0,01$ ). Показатели экспрессии рецепторов половых стероидов не различались у женщин с синдромом гипопластического эндометрия и нарушениями репродуктивной функции в анамнезе, имеющих полноценные гормонально-рецепторные характеристики эндометрия, и у здоровых женщин ( $p > 0,05$ ); см. табл. 6.

## Обсуждение

Эндометриальная дисфункция, в том числе синдром гипопластического эндометрия, является серьезной проблемой репродуктивного здоровья женщин во всем мире [15]. Толщина эндометрия является одним из важных факторов для успешного наступления беременности. Считается, что слизистая тела матки, толщина которой в преовуляторные дни (на 11–13-й день менструального цикла по данным ультразвукового сканирования) менее 7 мм, является «тонкой», что может снижать вероятность наступления беременности [4–6]. Однако в изученной литературе описаны случаи успешной имплантации плодного яйца при «абсолютно тонком» эндометрии: при величине М-эхо 4 мм [16, 17]. Учитывая эти двойственные данные, дискуссионным остается вопрос, является ли «тонкий» эндометрий обязательной причиной нарушений фертильности у женщин репродуктивного возраста.

Известно, что для наступления беременности важными являются не значение толщины эндометрия или уровень половых стероидов в крови, а полноценные гормонально-

**Таблица 5. Содержание E<sub>2</sub>, P в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия (6–8-й д.п.о.) у женщин, включенных в исследование; значения уровней гонадотропинов, пролактина, некоторых половых стероидных гормонов (17-ОНР, ДГЭА-С, FTest), показателей функционирования щитовидной железы в периферической крови, значение М-эхо (по данным УЗИ на 11–13-й д.м.ц.) у женщин, включенных в исследование**

**Table 5. The concentration of E<sub>2</sub> and P in peripheral blood during the endometrial biopsy cycle (6–8 days after ovulation) in studied patients; levels of gonadotropin, prolactin, some sex steroid hormones (17-OHP, DHEA-S, FTest), thyroid function indicators in peripheral blood, M-echo value (according to ultrasound on the 11–13 day of the menstrual cycle) of studied patients**

Показатели	Группы Вариант ИФТ	M±m				p	
		основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)			группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)
		ИФТ-1 (n=9)	ИФТ-2, 3, 4 (n=33)	ИФТ-1 (n=2)	ИФТ-2, 3, 4 (n=8)		ИФТ-1 (n=16)
		1	2	3	4	5	
E <sub>2</sub> , пмоль/л (6–8-й д.п.о.)		663,9±31,2	593,8±42,4	656,2±14,8	588,1±64,6	707,4±66,1	>0,05
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.)		44,1±11,4	48,5±3,6	51,6±5,5	38,7±5,5	39,1±4,9	>0,05
E <sub>2</sub> /P (6–8-й д.п.о.)		16,9±2,3	17,7±1,1	15,6±1,8	15,9±2,1	19,9±1,8	>0,05
ФСГ (2–3-й д.м.ц.), МЕ/мл		8,9±0,4	7,6±0,4	7,2±0,1	9,6±0,6	6,2±0,5	>0,05
ЛГ (2–3-й д.м.ц.), мМЕ/мл		6,9±0,3	5,7±0,4	6,8±0,1	6,4±0,4	5,3±0,4	>0,05
Пролактин, мМЕ/мл		276,1±39,4	300,4±17,9	263,0±4,0	267,6±34,2	285,4±25,7	>0,05
17-ОНР (3–5-й д.м.ц.), нмоль/л		1,4±0,1	1,9±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1	1,7±0,5	>0,05
ДГЭА-С (3–5-й д.м.ц.), мкмоль/л		1,9±0,2	2,8±0,5	1,7±0,1	2,1±0,3	4,6±0,4	>0,05
FTest (3–5-й д.м.ц.), пмоль/л		1,2±0,1	2,7±0,2	3,0±0,1	1,4±0,3	4,1±0,2	>0,05
ТТГ, мМЕ/мл		1,4±0,2	1,2±0,1	2,3±0,1	1,1±0,1	1,5±0,3	>0,05
FT <sub>4</sub> , нмоль/л		12,9±0,5	12,4±0,3	11,9±0,2	12,6±0,5	12,4±0,4	>0,05
<i>Для сравнений всех показателей p&gt;0,05</i>							
М-эхо, мм (11–13-й д.м.ц.)		6,3±0,1	6,0±0,1	3,9±0,8	4,3±0,8	8,3±0,8	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=1 \times 10^{-4}$ $p_{1-4}=1 \times 10^{-5}$ $p_{1-5}=1 \times 10^{-8}$ $p_{2-3}=6 \times 10^{-5}$ $p_{2-4}=1 \times 10^{-5}$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=0,3$ $p_{3-5}=5 \times 10^{-6}$ $p_{4-5}=1 \times 10^{-7}$

рецепторные взаимодействия в слизистой тела матки [18, 19]. Изучение эндометрия в период «окна имплантации» началось более 60 лет назад в США, когда ученые описали секреторные преобразования в слизистой оболочке матки [20]. В настоящее время авторы сходятся во мнении, что изолированное гистологическое исследование не дает достаточной информации о рецептивности эндометрия. Появление иммуногистохимического метода оценки уровней экспрессии ER и PR в образцах эндометрия позволило получить новые данные о влиянии половых стероидов на слизистую оболочку тела матки [21, 22].

В последние несколько лет феномен «тонкого» эндометрия представляет все больший интерес для современных ученых. Однако в проанализированной литературе до сих пор нет достаточных данных о рецептивности «тонкого» эндометрия и не описано, является ли толщина эндометрия менее 5 мм прогностическим маркером еще более существенных нарушений гормон-рецепторных взаимодействий в нем.

В данном исследовании мы провели сравнительный анализ показателей экспрессии ER и PR в слизистой тела матки при различной толщине гипопластического эндометрия у женщин с анамнезом бесплодия или невынашивания беременности неясного генеза в сравнении со здоровыми женщинами без неудач репродукции; также мы провели более подробный анализ в подгруппах при различных гистологических и гормон-рецепторных характеристиках эндометрия в соотношении с толщиной гипопластического эндометрия.

Все женщины, включенные в исследование, имели овуляторный уровень P ( $P \geq 16,1$  нмоль/л) и уровень E<sub>2</sub>, соответствующий референсным значениям. Не выявлено достовер-

ных различий уровней E<sub>2</sub> и P в соотношении с вариантами гормон-рецепторных характеристик эндометрия и различной величиной М-эхо.

В нашем исследовании при определении экспрессии ER и PR выявлено, что каждая 5-я участница с гипопластическим эндометрием и репродуктивными дисфункциями в анамнезе имеет сходные со здоровыми женщинами варианты гормон-рецепторных характеристик эндометрия – 21% женщин (n=9 из 42) в основной группе и 20% женщин (n=2 из 10) в группе сравнения. Подобных сведений мы не встретили в доступных современных публикациях. Косвенными свидетельствами, согласующимися с нашими результатами у каждой 5-й женщины с «тонким» эндометрием, являются клинические наблюдения успешной имплантации бластоцисты и доношивания беременности у женщин с гипопластическим эндометрием [16, 17].

Результаты представленной нами работы, отражающие тенденции экспрессии рецепторов половых стероидов в железах и строме эндометрия на 6–8-й день после овуляции в дни «окна имплантации» у здоровых женщин в нашей контрольной группе, совпадают с известными ранее данными о показателях экспрессии ER и PR в секреторную фазу трансформации эндометрия [9]. Повышенные показатели экспрессии ER и PR в железах эндометрия при «эндометриальной недостаточности лютеиновой фазы» менструального цикла у пациенток в данной работе и более ранних наших исследованиях [10] сопоставимы с исследованиями Г.Х. Толибовой (2018 г.) [23]. При гипопластическом эндометрии в условиях нормоэстрогемии мы выявили сходные закономерности экспрессии эндометриальных ER и PR при

**Таблица 6. Показатели экспрессии ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в соотношении с характером гормон-рецепторного статуса эндометрия****Table 6. ER and PR expression in the endometrium of studied patients in relation to the hormone-receptor status of the endometrium**

Группы Варианты ИФТ Показатели (6–8-й д.п.о.)	M±m					p
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)		группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)	
	ИФТ-1 (n=9)	ИФТ-2, 3, 4 (n=33)	ИФТ-1 (n=2)	ИФТ-2, 3, 4 (n=8)	ИФТ-1 (n=16)	
	1	2	3	4	5	
ER в железах	92,2±13,3	209,1±12,8	85,0±35,0	216,2±23,2	113,7±8,3	$p_{1-2}=5 \times 10^{-5}$ $p_{1-3}=0,8$ $p_{1-4}=2 \times 10^{-4}$ $p_{1-5}=0,2$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,8$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{3-5}=0,3$ $p_{4-5}=4 \times 10^{-5}$
ER в строме	110,0±20,1	175,7±14,1	105,0±15,0	175,0±27,9	80,6±8,7	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{1-4}=0,04$ $p_{1-5}=0,1$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{2-5}=4 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,04$ $p_{3-5}=0,3$ $p_{4-5}=5 \times 10^{-4}$
PR в железах	32,2±12,4	233,6±13,4	0	213,7±39,6	28,1±2,4	$p_{1-2}=1 \times 10^{-7}$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{1-4}=4 \times 10^{-4}$ $p_{1-5}=0,7$ $p_{2-3}=2 \times 10^{-4}$ $p_{2-4}=0,5$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-7}$ $p_{3-4}=0,01$ $p_{3-5}=0,1$ $p_{4-5}=1 \times 10^{-6}$
PR в строме	245,5±20,0	270,0±4,9	285,0±5,0	270,0±5,3	285,0±1,8	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,4$ $p_{1-4}=0,3$ $p_{1-5}=0,06$ $p_{2-3}=0,4$ $p_{2-4}=1,0$ $p_{2-5}=0,05$ $p_{3-4}=0,2$ $p_{3-5}=1,0$ $p_{4-5}=0,07$

достоверных отличиях от группы контроля. В то же время в работе М. Gao и соавт. (2018 г.) [22] описано снижение экспрессии ER в железах и строме эндометрия в секреторной фазе при «тонкой» слизистой оболочке тела матки по сравнению с эндометрием нормальной толщины. Однако в работе М. Gao и соавт. (2018 г.) [22] не указано, сопоставимы ли результаты оценки содержания E<sub>2</sub> и P в крови и отмечены ли различия в репродуктивном анамнезе у женщин с различной толщиной эндометрия. В целом можно предположить, что величина М-эхо при «тонком» эндометрии не является фактором, безусловно влияющим на экспрессию ER и PR в слизистой тела матки.

Ранее мы описывали исследование, в котором проводили сравнение рецептивности эндометрия у женщин с нормальной толщиной слизистой оболочки матки и «тонким» эндометрием [10]. По результатам работы мы определили, что у каждой 5-й участницы с толщиной эндометрия менее 7 мм гормон-рецепторные характеристики слизистой тела матки соответствовали таковым у здоровых женщин. В текущем исследовании при разделении участниц с гипопластиче-

ским эндометрием на «тонкий» и «абсолютно тонкий» нами получены данные, что нормальный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия встречается также у 20% женщин, независимо от величины «гипопластического М-эхо».

Иммуногистохимический метод исследования с оценкой экспрессии рецепторов половых стероидов позволяет определить недостаточность лютеиновой фазы у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе на эндометриальном уровне. У большинства женщин при гипопластическом эндометрии при нормальной гистологической картине фазовой трансформации эндометрия определены гормон-рецепторные характеристики, сходные со здоровыми женщинами. Однако у 5% женщин (n=2 из 42) из основной группы и у 10% участниц (n=1 из 10) из группы сравнения при полноценной секреторной трансформации эндометрия наблюдались отличные от здоровых варианты экспрессии ER и PR в слизистой оболочке матки. И наоборот, у 1 участницы из основной группы при ИФТ, как у здоровых фертильных женщин (ИФТ-1), наблюдалась неполноценная секреторная трансформация эндометрия по данным гистологического исследования. Гисто-

логический метод исследования эндометриальных биоптатов у женщин с репродуктивными дисфункциями является рутинным в практике врача – акушера-гинеколога, но в ряде случаев только гистологического описания эндометрия недостаточно, так как отсутствует детальное представление о рецептивности слизистой оболочки тела матки, что является главенствующим в вопросе успешной имплантации плодного яйца.

В целом по результатам представленного исследования отмечено, что малая величина М-эхо (<7 мм) по данным трансвагинального УЗИ в преовуляторный период не является самой важной характеристикой слизистой оболочки матки в контексте нарушений фертильности. Более того, нельзя однозначно сказать, что, чем меньше толщина «тонкого» эндометрия, тем больше вероятность нарушений его рецептивности. Выявление «гипопластического эндометрия» без анамнеза нарушений фертильности не является абсолютным предиктором неудач репродукции, и тем более такая изолированная характеристика эндометрия, как ультразвуковая величина М-эхо, – не основание для углубленного изучения эндометриальных биоптатов. Именно повторные нарушения репродуктивной функции в анамнезе, а не изменения толщины эндометрия как самостоятельное показание являются основанием для детального комплексного исследования образцов слизистой тела матки. Это соответствует рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (2017 г.) [24].

## Заключение

Величина эндометриального М-эхо не является параметром, в полной мере определяющим экспрессию ER и PR в слизистой тела матки. Экспрессия рецепторов половых стероидов, сходная со здоровыми фертильными женщинами, возможна как при «тонком» эндометрии, так и при «абсолютно тонком». По данным нашего исследования, каждая 5-я женщина с репродуктивными дисфункциями в анамнезе и гипопластическим эндометрием имеет такие же гормон-рецепторные характеристики слизистой оболочки тела матки, как и женщины без нарушений в репродуктивной системе. Нами не выявлено различий экспрессии ER и PR в гипопластическом эндометрии при «тонкой» и «абсолютно тонкой» слизистой оболочке матки, а 20% женщин в обеих когортах имели сходные со здоровыми женщинами показатели экспрессии ER и PR. Таким образом, недостаточная пролиферация эндометрия, безусловно, может быть причиной нарушений фертильности у женщин, но только в сочетании с нарушениями эндометриального рецепторного аппарата. У пациенток с гипопластическим эндометрием в преовуляторный период и с анамнезом репродуктивных дисфункций необходимо выполнять сочетанное (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование эндометриальных образцов с целью изучения их рецептивности.

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

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

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

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

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

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

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», выписки из протокола №10 от 09.11.2016, №8 от 11.11.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study protocol was approved by the local ethical committee of the Mechnikov North-Western State Medical University, excerpts from meeting minutes №10 dated 09.11.2016, №8 dated 11.11.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Благодарность.** Коллектив авторов выражает благодарность кандидату медицинских наук В.Н. Эллиниди (на момент проведения данного исследования – заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова») за методологическую помощь и исследование образцов эндометрия при проведении данного исследования.

**Acknowledgements.** Authors express gratitude to V.N. Ellinidi, Ph.D. (at the time of this study, she was the head of the pathology department of the Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine) for methodological assistance and examination of endometrial samples during this study.

## Литература/References

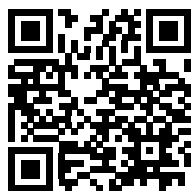
1. Шнейдерман М.Г., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., и др. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология*. 2014;16(3):67-71 [Schneiderman MG, Kalinina EA, Smolnikova VYu. Thin endometrium – combined non-hormonal treatment during the process of preparing to the IVF program. *Gynecology*. 2014;16(3):67-71 (in Russian)].
2. Афан А.И., Долгушина Н.В. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Гинекология*. 2014;16(5):78-83 [Afyar AI, Dolgushina NV. Thin endometrium in ivf practice (literature review). *Gynecology*. 2014;16(5):78-83 (in Russian)].
3. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: A possible predictor of implantation in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1989;52:44650. DOI:10.1016/S0015-0282(16)60916-0
4. Mouhayar Y, Fransiak JM, Sharara FI. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):607-11.
5. Xi J, Cheng J, Jin CC, et al. Electroacupuncture Improves Pregnancy Outcomes in Rats with Thin Endometrium by Promoting the Expression of Pinopode Related Molecules. *BioMed Res Int*. 2021:6658321.



6. Попова М.В., Луцки В.В., Рыкова Д.В., и др. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(1):86-9 [Popova MV, Lutsik VV, Rykova DV, et al. Tonkii endometrii kak prichina reproduktivnykh poter' i neudachnykh popytok EKO (obzor literatury). *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2020;25(1):86-9 (in Russian)].
7. Zhang J, Sun YF, Xu YM, et al. Effect of Endometrium Thickness on Clinical Outcomes in Luteal Phase Short-Acting GnRH-a Long Protocol and GnRH-Ant Protocol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:578783.
8. Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111:609-10.
9. 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 [Melkozzerova OA, Bashmakova NV, Esareva AV. Problems of embryo/endometrium communication: Markers of dysfunction and mechanisms of action. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):29-36 (in Russian)].
10. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Характеристики рецептивности эндометрия у женщин с различной толщиной эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):108-21 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108-21 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303
11. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Оперативная гинекология*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Tainy reproduktivnykh neudach: "tonkii" endometrii. *Operativnaia ginekologiya*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
12. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.В., и др. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ. М., 2021 [Korsak VS, Dolgushina NV, Korneeva IV, et al. Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu). *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia) MZ RF Moscow*, 2021 (in Russian)].
13. Эллиниди В.Н., Анিকেва Н.В., Максимова Н.А. Практическая иммуногистохимия (методические рекомендации). СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2002 [Ellinidi VN, Anikeeva NV, Maksimova NA. *Prakticheskaiia immunogistotsitokhimiia (metodicheskie rekomendatsii)*. Saint Petersburg: VTsERM MChS Rossii, 2002 (in Russian)].
14. 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. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;2(62):63-7 [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 Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2018;2(62):63-7 (in Russian)].
15. Lv H, Zhao G, Jiang P, et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(8):e2115912119. DOI:10.1073/pnas.2115912119
16. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Human Reprod*. 1998;13(6):1550-2.
17. Check JH, Dietterich C, Check ML, Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(2-3):93-4.
18. Пономаренко К.Ю. Характеристика гормон-рецепторного аппарата эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2018 [Ponomarenko KIu. *Kharakteristika gormon-retseptornogo apparata endometriia u zhenshchin s narusheniiami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg*, 2018 (in Russian)].
19. Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2020 [Kuz'mina AV. *Kharakteristika proteomnogo urovnia retseptivnosti endometriia u zhenshchin s narusheniiami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg*, 2020 (in Russian)].
20. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;19(4):51-60 [Boiarskii KIu, Gaidukov SN, Pal'chenko NA. Modern look on endometrial receptivity and thin endometrium in art cycles (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;19(4):51-60 (in Russian)].
21. Dvoran M, Vodieka J. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynecol Fall*. 2018;83(4):291-8.
22. Gao M, Cao C, Zhang X, et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):544-7.
23. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинико-морфологическая диагностика: дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2018 [Tolibova GKk. *Endometrial'naia disfunktsiia u zhenshchin s besplodiem: patogeneticheskie determinanty i kliniko-morfologicheskaiia diagnostika: dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg*, 2018 (in Russian)].
24. Recurrent pregnancy loss. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2017;153.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCOR.RU