

О. А. Мелкозерова¹, Г. Н. Чистякова¹, Е. Е. Брагина^{2, 3}, А. А. Гришкина¹, И. Д. Щедрина¹

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИОД «ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ» У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НЕУДАЧАМИ

¹ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ (дир. — д-р мед. наук Г. Б. Мальгина); ² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (ректор — д-р физ.-мат. наук проф. В. А. Садовничий); ³ НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского (дир. — академик РАН В. П. Скулачев)

Цель — изучение ультраструктурной картины тканевой рецептивности эндометрия у здоровых женщин и пациенток с репродуктивными неудачами.

Материал и методы. Выполнена сканирующая электронная микроскопия поверхностного эпителия эндометрия у 119 пациенток с маточным фактором бесплодия и невынашиванием беременности, обусловленным гипоплазией эндометрия. Исследовали образцы эндометрия, взятые методом pipelle-biopsy (вакуумной аспирации тонким катетером) в период предполагаемого «окна имплантации», соответствующего 7-му дню после овуляции, определяемой по данным мочевого теста, чувствительного к пику концентрации в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ7+).

Результаты. Ультраструктура поверхностного эпителия имплантационного эндометрия у пациенток с бесплодием характеризуется аплазией и гипоплазией пиноподий (67,39%), плотными межклеточными контактами (69,53%), гетероморфностью секреторных клеток (15,22%) в сочетании с атипией клеток микроокружения (50%). У пациенток с невынашиванием беременности отмечалось асинхронное развитие пиноподий (46,67%) и отсутствие разобщения межклеточных контактов в период «имплантационного окна» (84,44%).

Выводы. Выявленные нарушения определяют механизмы нарушения адгезии бластоцисты и инвазии трофобласта на разных стадиях имплантации у пациенток с маточным фактором бесплодия и невынашивания беременности.

Ключевые слова: эндометрий, пиноподии, маточный фактор бесплодия

Введение. Нарушение имплантации человеческого эмбриона в связи с нерцептивным эндометрием является наиболее значимой причиной неудач вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), занимая в их структуре до 70%, при переносе эмбрионов хорошего качества [2, 5]. В настоящее время интенсивно ведутся поиски эндокринологических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических маркеров рецептивности [17].

Эпителий эндометрия состоит из секреторных и реснитчатых клеток. В середине лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ) на апикальной поверхности секреторных клеток появляются выпячивания — пиноподии, которые считаются маркером рецептивности [15, 18], хотя не удалось подтвердить предиктивную ценность исследования пиноподий у человека [16].

Строение пиноподий меняется по мере прогрессирования секреторной фазы МЦ. С помощью метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) установлено, что максимальное развитие пиноподий на поверхности клеток эндометрия приходится на период так называемого «окна имплантации» — периода времени, в течение которого эндометрий становится максимально чувствительным для имплантации бластоцисты [1, 6, 15]. Физиологическое значение развития пиноподий до конца не определено, однако есть ряд доказательств, что именно на поверхности пиноподий происходят начальные этапы адгезии бластоцисты к эндометрию [7, 16]. Так, в экспериментах *in vitro* бластоцисты преимущественно прикреплялись к зонам эпителия, покрытым пиноподиями [1, 16]. Продолжительность существования пиноподий является предметом спора [1]. По некоторым данным, они существуют менее

Сведения об авторах:

Мелкозерова Оксана Александровна (e-mail: abolmed1@mail.ru), научный отдел сохранения репродуктивной функции женщин, Щедрина Ирина Дмитриевна, отделение сохранения репродуктивной функции, Чистякова Гузель Нуховна, Гришкина Анастасия Александровна, отделение микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1

Брагина Елизавета Ефимовна, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, 119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

48 ч на протяжении средней лютеиновой фазы МЦ, в то время как по другим данным, пиноподии появляются вскоре после овуляции и сохраняются до конца лютеиновой фазы [16].

«Окно имплантации» может сдвигаться по времени, т.е. появляться несколько раньше или позже. Данная ситуация, асинхронность развития пиноподий определяют репродуктивные неудачи, аномалии имплантации, невынашивание беременности, нарушение плацентации и могут вызывать поздние осложнения гестации [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение ультраструктуры эндометрия у здоровых женщин и пациенток с репродуктивными неудачами и установленной гипоплазией эндометрия в период «имплантационного окна».

Материал и методы. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Уральского НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России. В соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра у всех пациенток и/или их законных представителей до момента включения в процесс было получено информированное согласие на участие в исследовании и использование биологического материала.

Было проведено проспективное наблюдательное сравнительное контролируемое исследование образцов эндометрия у 119 женщин с маточным фактором бесплодия и невынашиванием беременности. У всех пациенток была установлена гипоплазия эндометрия. Образцы были разделены на группы: в 1-ю — включили образцы эндометрия 46 женщин с маточным фактором бесплодия, во 2-ю — образцы эндометрия 45 женщин с привычным невынашиванием беременности.

Группу сравнения составили образцы эндометрия 28 здоровых фертильных женщин, не имеющих в анамнезе случаев невынашивания беременности, имеющих в анамнезе срочные роды через естественные родовые пути без отклонения от физиологического течения беременности и родового акта, закончившиеся рождением здоровых детей.

Критерии включения: репродуктивный возраст (18–45 лет), маточный фактор бесплодия (для пациенток 1-й группы) или привычного невынашивания беременности (для пациенток 2-й группы), ассоциированный с гипоплазией эндометрия, толщина маточного эха (М-эхо), по данным ультразвукового исследования (УЗИ), на 19–22-е сутки МЦ 8 мм и менее (кроме женщин группы сравнения), овуляторный МЦ, информированное добровольное согласие пациентки или ее законного представителя на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, онкологические заболевания, соматическая патология, при которой вынашивание беременности противопоказано, аномалии кариотипа супругов, другие причины бесплодия, не связанные с гипоплазией эндометрия.

Исследовали образцы эндометрия, взятые методом *pipelle-biopsy* (вакуумной аспирации тонким катетером) в период предполагаемого «окна имплантации», соответствующего 7-му дню после овуляции, определяемой по данным мочевого теста, чувствительного к пику концентрации в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ7+).

Исследуемые образцы представляли собой кусочки эпителия эндометрия толщиной около 2–3 мм и размером 2–3×4–

5 мм. Материал отмывали от эритроцитов в изотоническом растворе NaCl и помещали в 2,5 % раствор глутарового альдегида на 0,1M какодилатном буфере (pH 7,2–7,4). Фиксация продолжалась от 60 мин до 7 сут (Holstein, Roosen-Runge, 1981). Материал дофиксировали 1 % осмиевой кислотой на том же буфере, обезживали в серии спиртов и высушивали в критической точке возгонки углекислоты (Critical Point Dryer HCP-2, Hitachi). Напыление проводили в ионно-распылительной установке IB-3 (Eiko, Япония) сплавом золота и палладия. Микрофотографии получали при помощи сканирующего электронного микроскопа CamScan S-2 (Cambridge Instruments, Великобритания) при ускоряющем напряжении 20 кВ. В каждом образце просматривали 10–15 полей зрения при ув. 3000. Оценка состояния клеток эпителия проводили при ув. 8000–10 000. Оценка эндометрия проводили по временным и морфологическим параметрам.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в независимых группах осуществляли с использованием процедуры однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину (%), проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела—Уоллиса), и при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

При отклонении распределения признака от закона нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P_{25} – P_{75}). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллиса (Kruskal—Wallis), при отклонении нулевой гипотезы в ходе анализа проводили попарное сравнение групп. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в зависимых группах (до и после лечения) осуществляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

Результаты исследования. Оценивали частоту встречаемости в образцах эндометрия у пациенток групп наблюдения временных и морфологических параметров.

Для оценки временных характеристик формирования «имплантационного окна» определяли состояние присутствующих в момент взятия материала пиноподий. Пиноподии характеризовали как развивающиеся, зрелые, регрессирующие.

Развивающиеся пиноподии — куполообразные апикальные выпячивания секреторных клеток, неравномерно покрытые укороченными утолщенными микроворсинками диаметром 0,10–0,15 мкм,

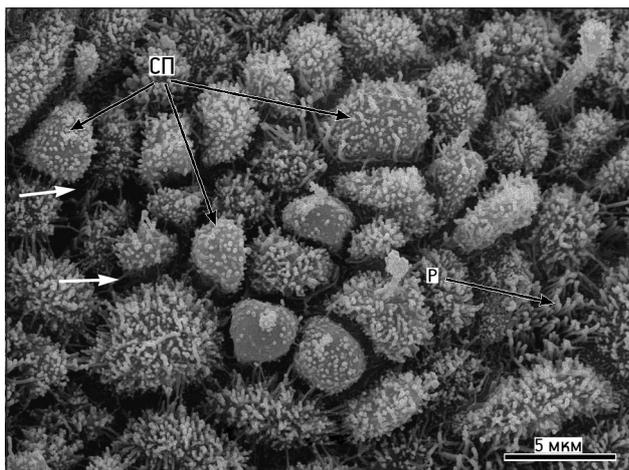


Рис. 1. Созревающие пиноподии (СП) с короткими остаточными микроворсинками.

Р — реснитчатые клетки. Белые стрелки — нарушенные межклеточные контакты

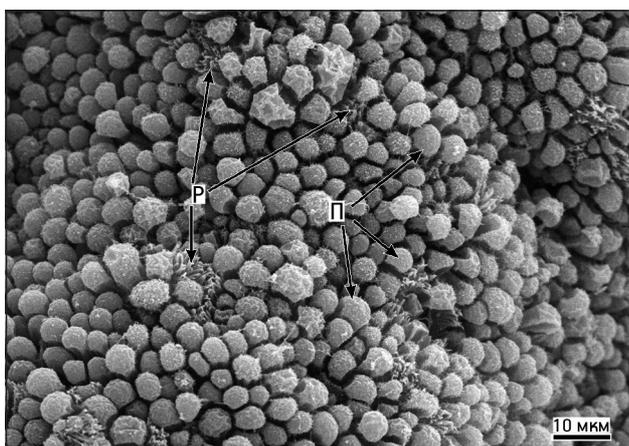


Рис. 2. Зрелые пиноподии (П) — куполообразные апикальные выпячивания секреторных клеток с гладкой апикальной поверхностью.

Р — реснитчатые клетки, углубленные под поверхность пиноподий

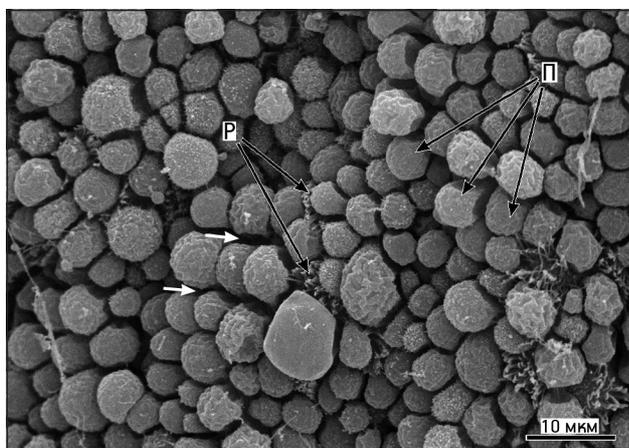


Рис. 3. Неплотные межклеточные контакты (белые стрелки) между зрелыми пиноподиями (П); Р — реснитчатые клетки

в некоторых клетках часть апикальной поверхности была лишена микроворсинок (рис. 1).

Зрелые пиноподии — куполообразные апикальные выпячивания секреторных клеток с гладкой апикальной поверхностью (рис. 2).

Реснитчатые клетки были «углублены» под поверхность пиноподий. Характерной чертой зрелых пиноподий являлось отсутствие межклеточного соединения и наличие щелей между соседними клетками (рис. 3).

Регрессирующие пиноподии — куполообразные апикальные выпячивания секреторных клеток, равномерно покрытые короткими микроворсинками диаметром 0,10 мкм (рис. 4).

Выявление регрессирующих пиноподий позволяло сделать заключение об акселерации формирования «имплантационного окна», наличие развивающихся пиноподий — о задержке формирования «имплантационного окна». Наличие в поле зрения пиноподий на разных стадиях развития свидетельствовало об асинхронности формирования пиноподий (рис. 5).

Акселерация и асинхронный характер созревания пиноподий чаще наблюдались у пациенток с невынашиванием беременности — в 46,66 % случаев против 17,39 % в группе женщин с бесплодием ($p=0,003$), превышая значения в группе сравнения 14,30 % более чем в 3 раза ($p=0,004$) (таблица).

Отставание в созревании пиноподий, неравномерность их созревания и развития наблюдались у большинства женщин основных групп: у пациенток с бесплодием — в 82,61 %, у женщин с невынашиванием беременности — в 65,67 %, что значительно превышает уровень значений в группе сравнения — 21,4 %; $p_1=0,0011$, $p_2=0,0017$ (см. таблицу).

Зрелые пиноподии определялись в образцах эндометрия у женщин основных групп наблюдения, как правило, только в сочетании с созревающими пиноподиями, имели неравномерный характер распределения на поверхности эндометрия и чаще всего располагались в устьях желез.

Зрелые пиноподии встречались у 34,7 % женщин с бесплодием и у 55,56 % женщин с невынашиванием беременности, что достоверно ниже, чем у женщин в группе сравнения — 71,42 %; $p_1=0,002$.

Морфологические характеристики включали в себя следующее: «спокойный» эпителий, гипоплазия пиноподий, гетероморфный эпителий.

«Спокойный» эпителий — эпителиальные секреторные клетки с плоской апикальной поверхностью, покрытые микроворсинками диаметром 0,10 мкм и длиной около 0,50 мкм. Хорошо выраженные межклеточные контак-

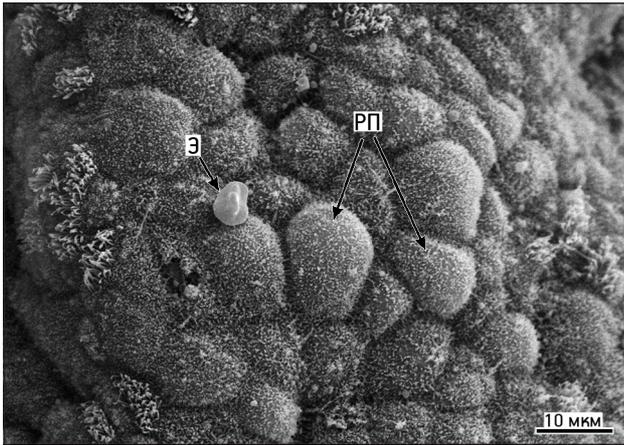


Рис. 4. Регрессирующие пиноподии (РП), равномерно покрытые короткими микроворсинками диаметром 0,1 мкм. Э — эритроцит

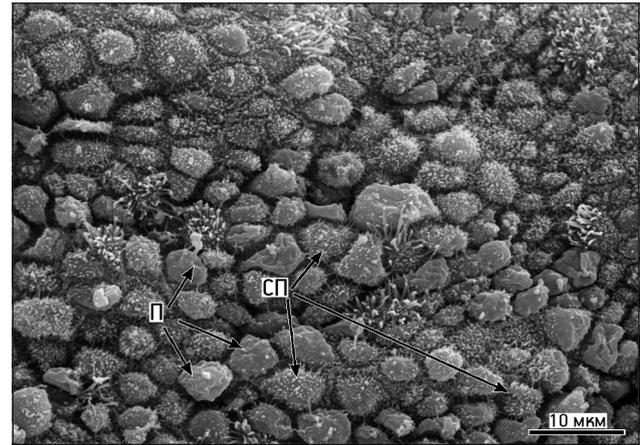


Рис. 5. Асинхронность развития пиноподий. Наряду со зрелыми пиноподиями (П), в препарате обнаруживаются созревающие пиноподии (СП)

Ультраструктурная морфологическая картина эндометрия в период «окна имплантации» в группах наблюдения (%±m, χ^2 , p)

Морфологическая характеристика	%±m/абс. число наблюдений			χ^2/p_{1-2} *	χ^2/p_{1-3}	χ^2/p_{2-3}
	Бесплодие, n=46	Невынашивание, n=45	Контроль, n=28			
Гипоплазия пиноподий	52,17±7,45/ 24	37,78±7,22/ 17	14,28±6,73/ 4	1,904/ 0,168	10,620/ 0,001	4,648/ 0,031
«Спокойный» эпителий	67,39±6,98/ 31	42,22±7,36/ 19	14,28±6,73/ 4	5,821/ 0,015	19,69/ 0,0001	6,242/ 0,012
Атипичные ресничные клетки	50,00±7,45/ 23	28,88±6,75/ 13	7,14±4,95/ 2	4,24/ 0,039	14,291/ 0,0001	4,999/ 0,025
Гетероморфные секреторные клетки	15,22±5,45/ 7	2,22±0,2/ 1	0/ 0	7,148/ 0,006	4,706/ 0,030	0/ 0
Акселерация и асинхронность созревания пиноподий	17,39±5,69/ 8	46,67±4,73/ 21	14,28±6,73/ 4	8,979/ 0,003	0,123/ 0,725	8,037/ 0,004
Нарушение межклеточных контактов	69,56±6,90/ 32	84,44±5,40/ 38	7,14±4,95/ 2	2,837/ 0,092	27,307/ 0,0001	41,639/ 0,001
Зрелые пиноподии	34,78±7,02/ 16	55,56±7,41/ 25	71,42±8,69/ 20	3,965/ 0,046	9,356/ 0,0022	1,839/ 0,175
Созревающие пиноподии	82,61±5,9/ 38	66,67±7,02/ 30	21,42±7,89/ 6	3,061/ 0,080	27,26/ 0,0001	14,13/ 0,001
Зона интенсивной секреции	23,91±7,13/ 11	35,56±7,14/ 16	92,85/ 26	1,806/ 0,423	13,191/ 0,0001	7,221/ 0,007

* С учетом поправки Бонферрони при сравнении трех групп наблюдения значимыми считаются различия при уровне значимости $p < 0,017$.

ты на микрофотографиях имели вид выпуклых валиков, позволяя видеть многоугольную форму эпителиальных клеток. В эпителии выявлялись равномерно расположенные реснитчатые клетки (рис. 6).

В образцах эндометрия у пациенток с бесплодием значимо более часто визуализировались поля «спокойного» эпителия с ровной апикальной поверхностью, отсутствием секреторной активности. «Спокойный» эпителий выявлен у 67,39% пациенток с бесплодием, в группе сравнения —

у 14,28% женщин ($p=0,001$), у пациенток с невынашиванием беременности — в 42,20% случаев, что также достоверно превышает значения в группе сравнения ($p=0,012$) (см. таблицу).

Гипоплазия пиноподий — присутствие в образце единичных «островков», содержащих 5–15 пиноподий (рис. 7).

Островки пиноподий с характерным отсутствием межклеточных контактов обнаруживались на фоне «спокойного» эпителия с хорошо выраженными межклеточными контактами.

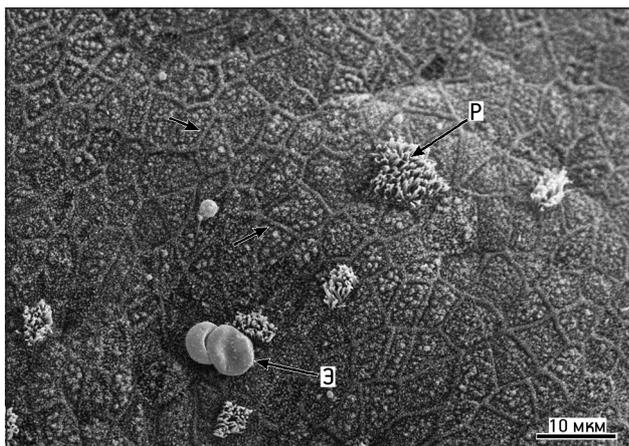


Рис. 6. «Спокойный» эпителий эндометрия, ровная апикальная поверхность и отсутствие пиноподий, хорошо выраженные межклеточные контакты (стрелки).

Р — реснитчатая клетка; Э — эритроцит

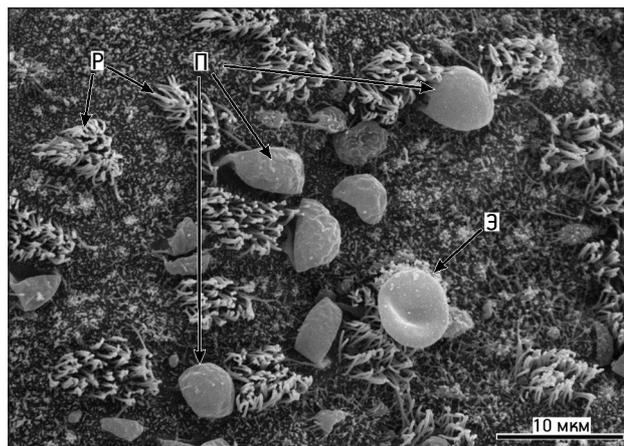


Рис. 7. Гипоплазия пиноподий: единичные пиноподии (П) на фоне «спокойного» эпителия.

Обозначения те же, что на рис. 6

Гипоплазия пиноподий в период «имплантационного окна» наблюдалась у 52,17% женщин с бесплодием и у 37,78% женщин с невынашиванием беременности, что выше уровня значений в группе сравнения ($p_1=0,001$, $p_2=0,013$) (см. таблицу).

Гетероморфность секреторных клеток определялась нечасто и характеризовалась различной формой, размерами и строением секреторных клеток эндометрия (рис. 8).

Форма клеток могла быть овальной и полигональной, размеры отличались в 2 раза и более. Пиноподии имели, как правило, различную хронологическую картину созревания. Такое строение железистого эпителия часто сопровождалось наличием атипичных клеток микроокружения — реснитчатых клеток. Возможно, именно от их строения и функции зависели правильный «каркас» клеточной мембраны и межклеточные взаимодействия, формирующие кон-

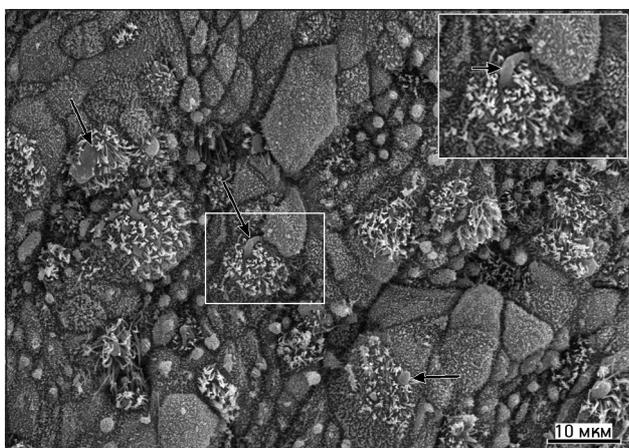


Рис. 8. Гетероморфные секреторные клетки и атипичные реснитчатые клетки.

Стрелки — утолщенные атипичные реснички. Выделенный фрагмент: реснитчатая клетка, одна из ресничек утолщенная

фигурацию секреторных клеток эндометрия. Гетероморфность секреторных клеток определяли у $15,22\pm 5,45\%$ женщин с бесплодием и у $2,22\pm 0,20\%$ пациенток с невынашиванием беременности. В группе сравнения подобные структурные нарушения не выявлены.

Реснитчатые клетки при созревании пиноподий «углублены» под их поверхность, так что при исследовании с помощью СЭМ на поверхности образца выявляются кончики ресничек. Мы определяли наличие атипичных реснитчатых клеток. Их поверхность становилась куполообразной с небольшим числом редко расположенных на апикальной поверхности ресничек (см. рис. 8). Другой атипией реснитчатых клеток являлась высокая плотность их распределения — гиперплазия реснитчатых клеток либо, напротив, низкая плотность распространения, гипоплазия, другие нарушения. Данная патология часто сочеталась с гетероморфными секреторными клетками либо асинхронностью созревания пиноподий (рис. 9).

Наличие атипичных реснитчатых клеток отмечалось у 50,0% женщин с бесплодием, что значительно выше, чем в образцах эндометрия в контрольной группе — 7,14% ($p=0,0016$), и превышало аналогичный показатель у женщин с невынашиванием беременности — 28,88%, не достигая уровня значимости (см. таблицу).

Характерной чертой при формировании пиноподий являются разрушение межклеточных контактов и наличие «щелей» между клетками эпителия, необходимое для имплантации эмбриона (см. рис. 3). Сохранение межклеточных контактов может быть одним из факторов, приводящих к отсутствию имплантации (рис. 10).

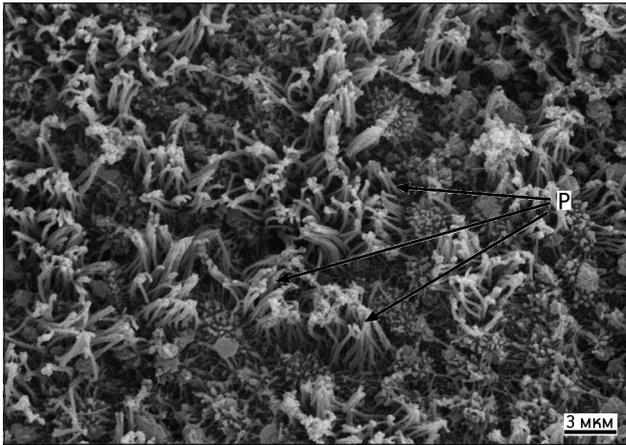


Рис. 9. Гиперплазия реснитчатых клеток (P)

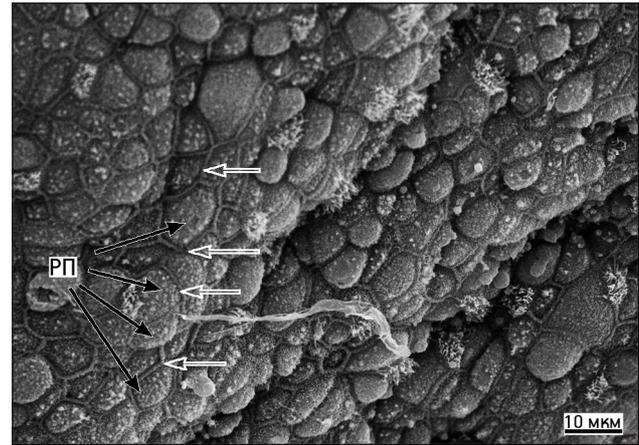


Рис. 10. Регрессирующие пиноподии (РП) с хорошо выраженными межклеточными контактами (белые стрелки)

В основных группах наблюдения визуализировалось наличие межклеточных контактов между секреторными клетками эндометрия — в 69,56% в группе женщин с бесплодием и в 84,44% случаев в группе женщин с невынашиванием беременности, что чаще, чем в группе контроля, на 7,14% ($p_{1,2} < 0,001$) (см. таблицу).

Обсуждение полученных данных. Покровный эпителий эндометрия первым «встречает» бластоцисту в период имплантации. Ультраструктурные изменения его поверхности, исследуемые с помощью сканирующей электронной микроскопии, открыли новый уровень рецептивности эндометрия — тканевый. Падение экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в имплантационном эндометрии совпадает с изменением ультраструктуры апикальной поверхности мембран эпителия с образованием пиноподий [8]. Именно на поверхности пиноподий и происходит адгезия бластоцисты, потенцируемая взаимодействием лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) и его рецептора (LIFR), экспрессией молекул адгезии ($\alpha v \beta 3$), остеопонтина и эпидермального фактора роста (HB-EGF) [16]. В нашем исследовании ультраструктурная морфологическая картина эндометрия у пациенток основных групп наблюдения характеризовалась высокой частотой гипоплазии и аплазии пиноподий в период «окна имплантации», наличием плотных межклеточных контактов в секреторных клетках эндометрия, частым асинхронным развитием и неравномерным созреванием полей пиноподий.

У пациенток с бесплодием в ультраструктурной картине эндометрия доминировали поля отсутствия пиноподий, их гипоплазия, гетероморфность секреторных клеток в сочетании с атипией клеток микроокружения. Зрелые пиноподии редки и распределены в полях эндометрия

неравномерно, располагаясь в основном в устьях желез.

Клетки микроокружения (реснитчатые клетки) экспрессируют на своей поверхности трансмембранный эпителиальный муцин — MUC1, который отсутствует на поверхности пиноподий. Его биологическая роль заключается в отталкивании бластоцисты и ее правильной ориентации для инвазии только в области пиноподий [10].

У пациенток с невынашиванием беременности проблема связана с хронометрическим отставанием в созревании пиноподий, асинхронном их развитии, а также с отсутствием разобщения межклеточных контактов в период «имплантационного окна». Доказано, что одним из этапов в созревании пиноподий является нарушение межклеточных контактов поверхностного эпителия, «разобщение» клеток [16]. Биологический смысл этого явления, на наш взгляд, заключается в «облегчении» инвазии бластоцисты в эндометрий. Зрелые пиноподии визуализировались в половине исследованных образцов эндометрия у женщин с невынашиванием беременности, однако их поля также располагались неравномерно.

Заключение. Таким образом, выявленные нарушения определяют механизмы нарушения адгезии бластоцисты и инвазии трофобласта на разных стадиях имплантации у пациенток с маточным фактором бесплодия и невынашивания беременности.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. А. М., Г. Н. Ч.

Сбор и обработка материала: Е. Е. Б., И. Д. Щ., А. А. Г.

Статистическая обработка данных: О. А. М., И. Д. Щ., А. А. Г.

Анализ и интерпретация данных: Б. Е. Е., О. А. М., Г. Н. Ч.

Написание текста: О. А. М.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаджанова Л. М. Эндометриальные пиноподии как маркер имплантации человека // Проблемы репродукции. 2010. Т. 3. С. 6–11 [Agadzhanova L. M. Endometrial pinopodia as a human implantation marker // Problemy reprodukcii. 2010. Vol. 3. P. 6–11. In Russ.].
- Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н., Пальченко Н. А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ. Обзор литературы // Проблемы репродукции. 2013. № 4. С. 3–7 [Boyarskii K. Yu., Gaidukov S. N., Palchenko N. A. Modern view on the problem of receptivity and thin endometrium in ART programs. Literature Review // Problemy reprodukcii. 2013. № 4. P. 3–7. In Russ.].
- Брагина Е. Е. Морфологические маркёры рецептивности эндометрия // Проблемы репродукции. 2013. № 4. С. 17–24 [Bragina E. E. Morphological markers of endometrial receptivity // Problemy reprodukcii. 2013. Vol. 4. P. 17–24. In Russ.].
- Пальцев М. А. Молекулярные механизмы заболеваний репродуктивной системы. СПб.: Эко-вектор, 2017. 256 с. [Paltsev M. A. Molecular mechanisms of the reproductive system diseases. SPb.: Eco-vector, 2017. 256 p. In Russ.].
- Регистр ВРТ РАРЧ. Отчет за 2017 год: [Электронный ресурс]. СПб., 2018. 48 с. Режим доступа: <http://www.rahr.ru> [Register ART RAHR. Report for 2017: [Electronic resource]. SPb., 2018. 48 p. Access mode: <http://www.rahr.ru>. In Russ.].
- Шуршалина А. В. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Акушерство и гинекология. 2011. Т. 7. С. 9–13 [Shurshalina A. V. Morphological and functional restructuring of the endometrium during the «implantation window» // Akusherstvo i ginekologiya. 2011. Vol. 7. P. 9–13. In Russ.].
- Bentin-Ley U., Sjögren A., Nilsson L. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro // Hum. Reprod. 1999. Vol. 14, № 2. P. 515–520.
- Carr B. R. Endometrium and implantation // Semin. Reprod. Med. 2014. Vol. 32, № 5. P. 331–332.
- Carranza-Lira S., Blanquet J., Tserotas K. Endometrial progesterone and estradiol receptors in patients with recurrent early pregnancy loss of unknown etiology preliminary report // Med. Sci. Monit. 2010. Vol. 6. № 4. P. 759–762.
- Dharmaraj N., Chapela P. J., Morgado M. Expression of the transmembrane mucins, MUC1, MUC4 and MUC16, in normal endometrium and in endometriosis // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29, № 8. P. 1730–1738.
- Dong X., Sui C., Huang K. MicroRNA-223–3p suppresses leukemia inhibitory factor expression and pinopodes formation during embryo implantation in mice // Am. J. Transl. Res. 2016. Vol. 8, № 2. P. 1155–1163.
- Gargett C. E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98, № 1. P. 11–20.
- Heryanto B., Lipson K. E. Effect of angiogenesis inhibitors on oestrogen-mediated endometrial endothelial cell proliferation in the ovariectomized mouse // Reproduction. 2003. Vol. 125, № 3. P. 337–346.
- Nicola N. A., Babon J. J. Leukemia inhibitory factor (LIF) // Cytokine Growth. Factor. Rev. 2015. Vol. 26, № 5. P. 533–544.
- Nikas G. Cell-surface morphological events relevant to human implantation // Hum Reprod. 2009. Vol. 14 (Suppl. 2). P. 7–44.
- Quinn C., Ryan E., Claessens E. A., Greenblatt E., Hawrylyshyn P., Cruickshank B., Hannam T., Dunk C., Casper R. F. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window // Fertil. Steril. 2007. Vol. 87, № 5. P. 1015–1021.
- Rarani F. Z., Borhani F., Rashidi B. Endometrial pinopode biomarkers: Molecules and microRNAs // J. Cell. Physiol. 2018. Vol. 233, № 12. P. 9145–9158.
- Sudoma I., Goncharova Y., Zukin V. Optimization of cryocycles by using pinopode detection in patients with multiple implantation failure: preliminary report // Reprod. Biomed. Online. 2011. Vol. 22, № 6. P. 590–596.

Поступила в редакцию 19.04.2019
Получена после доработки 24.06.2019

ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF THE ENDOMETRIAL EPITHELIUM DURING THE IMPLANTATION WINDOW IN HEALTHY WOMEN AND IN PATIENTS WITH REPRODUCTIVE FAILURE

O. A. Melkozherova¹, G. N. Chistyakova¹,
Ye. Ye. Bragina^{2,3}, A. A. Grishkina¹, I. D. Shchedrina¹

Objective — to study the ultrastructural pattern of endometrial receptivity in healthy women and in patients with reproductive failures.

Material and methods. Scanning electron microscopy of the endometrial epithelium was performed in 119 patients with uterine factor infertility and miscarriage due to endometrial hypoplasia.

Results. Ultramorphological picture of the epithelium of decidua in patients with infertility was characterized by aplasia and hypoplasia of pinopodia (67.39%), tight junctions (69.53%), and heteromorphy of secretory cells (15.22%) in combination with atypia of cells of microenvironment (50%). In patients with miscarriage, asynchronous development of pinopodia (46.67%) and the lack of separation of intercellular contacts during the implantation window period (84.44%) were noted.

Conclusion. The revealed abnormalities determine the mechanisms of impaired blastocyst adhesion and trophoblast invasion at different stages of implantation in patients with uterine factor infertility and miscarriage.

Key words: *endometrium, pinopodia, uterine factor infertility*
¹ Federal Research Institution of Maternity and Child Care, 1 Repina St., Yekaterinburg 620014; ² M. V. Lomonosov Moscow State University, ³ A. N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, GSP-1 build. 40 Leninskie Gory, Moscow 119992