

РЕЦЕПТИВНЫЙ СТАТУС ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИФфуЗНОЙ И УЗЛОВОЙ ФОРМАМИ АДЕНОМИОЗА

Л.М. Михалева¹, А.А. Соломатина², П.Д. Исмаилова³, Е.А. Тумасян⁴, С.А. Михалев⁵,
А.Е. Бирюков⁶, Н.А. Грачева⁷, А.И. Гашимова⁸, С.В. Регул⁹, З.З. Халифаева¹⁰

^{2, 3, 4, 5, 8, 9, 10} Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

^{1, 6} Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

^{1, 2, 6, 7} Городская клиническая больница №31, Москва, Россия

¹ mikhalevalm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

² 9200690@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3802-7343>

³ velieva.95@mail.ru

⁴ elizavetatumasyan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5493-1685>

⁵ dr.mikhalev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4822-0956>

⁶ bervost@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

⁷ gracheva_na67@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

⁸ agashimova94@mail.ru

⁹ reggyn@bk.ru

¹⁰ khalifaeva29@mail.ru

Аннотация

Введение. Эндометриоз занимает второе место в структуре бесплодия. Одним из факторов инфертильности является развитие эндометриальной дисфункции, которая влияет на степень снижения рецептивных способностей эндометрия и последующую имплантацию. **Цель** – выявить морфо-функциональные нарушения рецептивности и нидационной состоятельности (имплантационной способности) эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза. **Материалы и методы.** В исследование включены 104 пациентки, разделены на 2 группы: I группа (n=30) – диффузная форма аденомиоза, II группа (n=30) – узловатая форма аденомиоза. Пациенткам выполняли аспирационную биопсию эндометрия в среднюю стадию фазы секреции. Оценивали уровень экспрессии ER и PR в железистом и стромальном компартментах эндометрия, определяли процентное количество и степень зрелости пиноподий. **Результаты.** При анализе числа ER и PR в стромальном и железистом компонентах эндометрия у исследуемых с диффузной формой аденомиоза выявлено повышение секреции ER в ядрах железистых клеток при сопоставлении с пациентками группы сравнения; среди наблюдаемых с узловой формой аденомиоза верифицированы значимые различия в экспрессии ER и PR в железистых клетках. При сравнении показателей среди пациенток двух групп — степень выраженности иммуногистохимической реакции с антителами к ER и PR при узловой форме аденомиоза была значительно выше, чем при диффузной форме. Как в первой, так и во второй группах было констатируемо снижение способности поверхностного эпителия к формированию пиноподий. **Обсуждение.** Аденомиоз приводит к нарушениям морфо-функционального состояния и рецептивных способностей эндометрия, при узловой форме заболевания степень выявленных нарушений была выше. **Заключение.** Узловатая форма аденомиоза встречается преимущественно у наблюдаемых младшего репродуктивного возраста и сопряжена с более высокой частотой верификации эндометриальной дисфункции, что особенно важно для подбора адекватной современной терапии с целью дальнейшего сохранения и повышения репродуктивной функции.

Ключевые слова: аденомиоз, рецептивность, эндометрий, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, пиноподии.

Для цитирования: Михалева Л.М., Соломатина А.А., Исмаилова П.Д. с соавт. Рецептивный статус эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):6-15. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-6-15>.

© Михалева Л.М., Соломатина А.А., Исмаилова П.Д., Тумасян Е.А., Михалев С.А., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., Гашимова А.И., Регул С.В., Халифаева З.З., 2023

© Mikhaleva L.M., Solomatina A.A., Ismailova P.D., Tumasyan E.A., Mikhalev S.A., Biryukov A.E., Gracheva N.A., Gashimova A.I., Regul S.V., Khalifaeva Z.Z., 2023

ENDOMETRIAL RECEPTIVE STATUS IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH DIFFUSE AND FOCAL ADENOMYOSIS

L.M. Mikhaleva¹, A.A. Solomatina², P.D. Ismailova³, E.A. Tumasyan⁴, S.A. Mikhalev⁵,
A.E. Biryukov⁶, N.A. Gracheva⁷, A.I. Gashimova⁸, S.V. Regul⁹, Z.Z. Khalifaeva¹⁰

^{2, 3, 4, 5, 8, 9, 10} N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

^{1, 6} Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

^{1, 2, 6, 7} City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russia

¹ mikhalevalm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

² 9200690@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3802-7343>

³ velieva.95@mail.ru

⁴ elizavetatumasyan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5493-1685>

⁵ dr.mikhalev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4822-0956>

⁶ bervost@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

⁷ gracheva_na67@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

⁸ agashimova94@mail.ru

⁹ reggyn@bk.ru

¹⁰ khalifaeva29@mail.ru

Abstract

Introduction Endometriosis ranks second place in the structure of infertility. The development of endometrial dysfunction is one of the infertility factors, which affects the degree of decrease in the receptive abilities of endometrium and subsequent implantation. **Purpose of the study** was to reveal morpho-functional state of receptivity and nidation ability of endometrium in patients of reproductive age with diffuse and nodal forms of adenomyosis. **Materials and methods** The study included 104 patients, which were divided into 2 groups. The first group consisted of 30 patients with a diffuse form of adenomyosis, second group included 30 patients with a nodal form. The patients underwent aspiration biopsy of endometrium in the middle secretory phase. The level of ER and PR expression in the glandular and stromal compartments of endometrium was assessed, the percentage and degree of maturity of pinopodes were determined. **Results** The analysis of ER and PR number in the stromal and glandular components of endometrium in patients with diffuse adenomyosis revealed an increase in the secretion of ER in the glandular cells in contrast to patients of the comparison group. Significant differences in the expression of ER and PR in glandular cells were verified among observed with the nodal form of adenomyosis. The immunohistochemical reaction with antibodies to ER and PR in the nodal form of adenomyosis was significantly higher than in diffuse form. Both in the first and second groups, a decrease in the formation ability of pinopodes on the superficial epithelium was noted. **Discussion** Adenomyosis leads to damage of the morpho-functional state and receptive abilities of the endometrium. In the nodal form the degree of detected disorders was significantly higher. **Conclusion** The nodal form of adenomyosis is more common in patients of younger reproductive age and is associated with a higher prevalence of endometrial dysfunction. This is especially important for the selection of adequate modern therapy in order to maintain and improve reproductive function.

Keywords: adenomyosis, receptivity, endometrium, estrogen receptors, progesterone receptors, pinopodes.

For citation:

Mikhaleva LM, Solomatina AA, Ismailova PD et al. Endometrial receptive status in patients of reproductive age with diffuse and focal adenomyosis. Ural medical journal 2023;22(2):6-15. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-6-15>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эндометриоз остается одним из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии. Значимость данного заболевания обусловлена рядом факторов: высокой распространённостью в репродуктивном возрасте, развитием тяжелых клинических проявлений (аномальные маточные кровотечения, дисменорея, тазовая боль, диспареуния), высокой частотой бесплодия,

неблагоприятным влиянием на репродуктивные исходы, значительным снижением качества жизни пациенток [1–4]. По мнению большинства ученых [5–7] в структуре причин бесплодия эндометриоз занимает второе место после хронического эндометрита. По сведениям современной литературы, эндометриоз выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста, на долю аденомиоза приходится до 90% наблюдений [8–10]. Большин-

ство исследователей сходятся во мнении, что взаимосвязь заболевания с бесплодием изучена недостаточно, коэффициент фертильности у здоровых женщин составляет 0,15-0,20, у обследуемых с аденомиозом 0,02-0,10 [11]. В зависимости от морфологической картины выделяют диффузную, узловую и кистозную формы аденомиоза. По данным К.М. Джамалутдиновой и соавт. [12] узловатая форма встречается чаще и наблюдается в более молодом возрасте ($35,9 \pm 0,5$ лет vs $44,9 \pm 0,6$ лет). Частота первичного и вторичного бесплодия составляет 33,3% и 45,6% соответственно при узловой форме аденомиоза, 6,7% и 10,0% – при диффузной форме. Кроме того, узловатая форма аденомиоза может рассматриваться в качестве самостоятельного независимого фактора риска развития бесплодия [13]. Одной из теорий возникновения бесплодия при эндометриозе является нарушение восприимчивости эндометрия [14–16].

В современной гинекологии и репродуктологии морфо-функциональная состоятельность слизистой матки является синонимом понятия «рецептивность эндометрия», которая подразумевает сложный процесс, обеспечивающий возможность прикрепления бластоцисты к поверхности эндометрия с последующей инвазией в строму [17–20]. Приобретение функциональным слоем матки рецептивных свойств происходит в ограниченный период времени в рамках так называемого «окна имплантации», которое открывается на 6–10 день после овуляции естественного менструального цикла и остается открытым около 48 часов [21, 22]. Для оценки фертильности одним из методов является определение уровня рецептивности к половым гормонам в эндометрии с помощью иммуногистохимической (ИГХ) реакции с анализом количества эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR) в железистом и стромальном компартментах слизистой оболочки матки. Чувствительность стероидных гормонов к одноименным рецепторам различна в зависимости от фазы менструального цикла. Экспрессия к ER увеличивается на пике фолликулярной фазы и резко снижается в секреторную фазу. Чувствительность прогестероновых рецепторов имеет противоположный вектор, что характеризуется увеличением экспрессии в пролиферативной и ранней секреторной фазе, а также снижением к поздней стадии фазы секреции. Одним из факторов функциональной неполноценности эндометрия при эндометриозе считают дисбаланс гормональных рецепторов, проявляющийся в нарушении соотношения ER и PR в средней стадии фазы секреции (норма от 2 до 4) [23]. В ряде исследований отмечено, что эндометриоз характеризуется абсолютной и относительной гиперэстрогемией и развитием «прогестерон-резистентности» ввиду снижения общего числа PR. Однако стероидные гормоны оказывают влияние не только на циклические изменения эндометрия,

но и на секрецию клеток на поверхности эпителия – пиноподий, количество и степень дифференцировки которых являются прогностическими критериями нидации. При 28-дневном менструальном цикле пиноподии начинают развиваться на 17-й день цикла, достигают пика своей дифференцировки на 20–21-й дни, после чего подвергаются постепенной инволюции [24]. В зависимости от процентного числа клеток поверхностного эпителия эндометрия, имеющих куполообразные выпячивания, выделяют три класса: обильные (более 50%), умеренные (20–50%), немногочисленные (менее 20%). Установлено, что у пациенток с недостаточным количеством пиноподий вероятность наступления беременности снижена или беременность невозможна [25, 26]. Вышеперечисленные морфо-функциональные нарушения слизистой оболочки матки приводят к формированию эндометриальной дисфункции, в основе которой лежат: нарушение секреторной трансформации эндометрия, дисбаланс рецепторов к половым гормонам (эстрогена, прогестерона) и изменение экспрессии биологических молекул, детерминирующих нарушение имплантации, плацентации и гибель эмбриона [27–29].

Цель исследования — выявить морфо-функциональные нарушения рецептивности и нидационной состоятельности (имплантационной способности) эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное клиническое исследование включены 104 пациентки репродуктивного возраста (от 19 до 42 лет), имеющие в анамнезе аденомиоз, подтвержденный эхографически или по данным МРТ-исследования, не принимавшие гормональные препараты и не использовавшие ВМК в течение полугода до начала обследования, с индексом массы тела в пределах нормативных значений ($18,5$ – $24,9$ кг/м²). Лечение проводилось в гинекологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения Москвы». Всем обследуемым предоставлена информация о методах исследования, пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, протокол одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Период наблюдения составил 2021–2022 гг. Все исследуемые были ранжированы на две группы в зависимости от формы аденомиоза: первую группу составили 30 пациенток с диффузной формой аденомиоза, вторую группу – 30 с узловой формой. Группу сравнения представили здоровые женщины репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом, не

принимающие эстроген-гестагенные препараты в течение двух лет и обратившиеся в клинику для подбора контрацепции. Пациенткам выполняли pipelle-биопсию функционального слоя матки в середине секреторной фазы менструального цикла (на 18–21 день, «окно имплантации»). День овуляции определяли по уровню прогестерона в плазме крови, визуализации желтого тела в яичнике и свободной жидкости в малом тазу по данным ультразвукового исследования органов малого таза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Для изучения образцов тканей с использованием световой микроскопии препараты заготавливались в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 30 (Leica Microsystems, Германия) с последующей заливкой в парафин на станции Leica EG 1150. Окрашивание гистологических срезов толщиной 4 мкм гематоксилином и эозином осуществлялось в автоматической станции Leica ST 5010. Для микроскопии использовался триокулярный микроскоп модели Leica DMLB (окуляры с увеличением в 10 раз) с функцией записи на цифровую камеру Leica DFC 420 [30]. Микроскопически в функциональном слое матки проводилась оценка соответствия трансформации желез фазе менструального цикла. Большое значение придавали рельефу поверхностного эпителия эндометрия, используя морфометрический метод с последовательным изучением 10 полей зрения, в каждом из которых определялось процентное количество клеток пиноподий с помощью светового микроскопа Leica DMLB при увеличении $\times 400$. Для определения рецептивности эндометрия в биоптатах также исследовался уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в железистом и стромальном компонентах эндометрия. Иммуногистохимическое окрашивание производилось в иммуноштейнере Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (Ventana Medical Systems, США) с использованием антител: Ventana CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с PR-A и PR-B, и Ventana CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с ER1. Оценку ИГХ – реакции производили полуколичественным методом с использованием метода гистологического подсчета HS (Histochemical Score): осуществлялся подсчет числа клеток с положительной ядерной экспрессией на 100 клеток в 10 полях зрения на увеличении $\times 200$ по формуле:

$$HS = \sum P(i) \times i,$$

где i — интенсивность окрашивания со значе-

нием 0, 1, 2 или 3; P_i — процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (негативная, слабая, умеренная, сильная).

Результаты ИГХ – реакции для PR и ER оценивали в баллах: 0–10 – отсутствие экспрессии, 11–100 – слабая экспрессия, 101–200 – умеренная, 201–300 – выраженная. Подсчет экспрессии ER и PR производился с учетом норм характерных для средней стадии фазы секреции менструального цикла. При этом в расчет принимались отклонения экспрессии гормонов от референтных значений характерных для этой фазы цикла.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакетов для ПК: Statistica 13.3 и Microsoft Excel 2019. Изучаемые параметры сравниваемых групп представлены в виде медианного значения, межквартильного размаха и размаха данных – Me [25% – 75%], (min – max). Статистическую значимость различий между двумя группами оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни в связи с ненормальным распределением полученных данных. Отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе исследуемых двух групп определено, что медианный возраст пациенток с диффузной формой аденомиоза 38,5 [36–41], (33 – 42) был значимо выше, чем у обследуемых с узловой формой 34 [29,5 – 37], (23 – 42) (таблица 1).

По результатам ИГХ-исследования с антителами к рецепторам эстрогена и прогестерона в среднюю стадию фазы секреции у 100% обследуемых определена положительная ядерная экспрессия, однако имелись различия в количестве положительно окрашенных клеток и интенсивности окрашивания. При сравнительном анализе уровней экспрессии ER и PR в стромальном и железистом компонентах эндометрия у исследуемых с диффузной формой аденомиоза выявлено достоверное повышение экспрессии ER в ядрах железистых клеток 90,5 [75 – 97], (59 – 108) в сравнении с пациентками группы сравнения 74,5 [70,75 – 82], (59 – 90) (табл. 2, рис. 1).

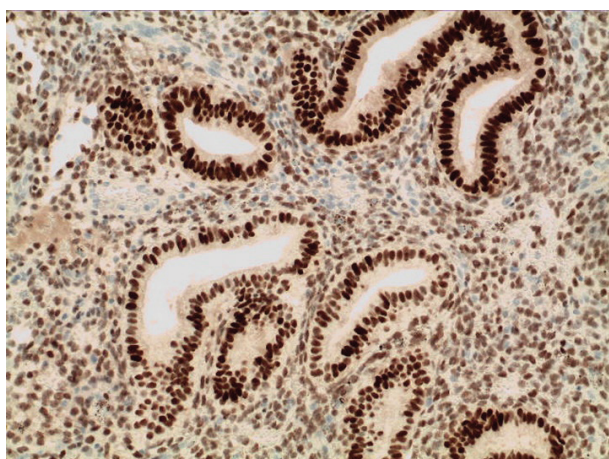
При оценке аналогичных показателей среди наблюдаемых с узловой формой аденомиоза верифицированы значимые отклонения в секреции как ER, так и PR в железистых клетках: в исследуемой группе маркеры экспрессии эстрогеновых 99,5 [86 – 106,25], (95 – 119) и прогестероновых рецепторов 42 [38,75 – 49,25], (19 – 64) были статистически значимо выше, чем в группе сравнения (ER – 74,5 [70,75 – 82], (59 – 90); PR – 32 [26,75 – 40], (18 – 48) (табл. 3, рис. 2).

Таблица 1.

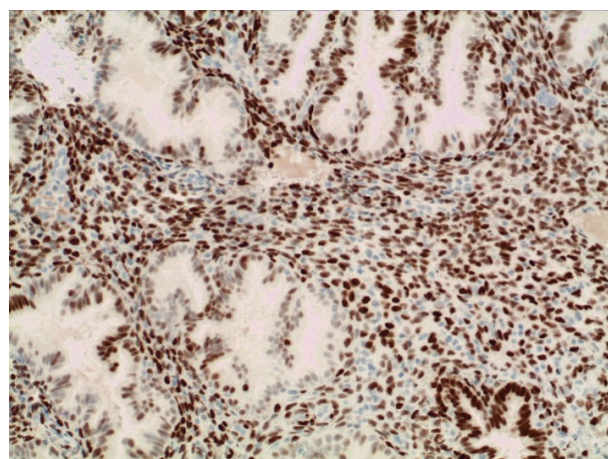
Сравнительная характеристика уровня экспрессии пиноподий, рецепторов к эстрогену и прогестерону в среднюю стадию фазы секреции у пациенток с диффузной и узловой формами аденомиоза

Исследуемые показатели	Медианное значение [верхний квартиль – нижний квартиль] (минимум – максимум)		Значение U Манна-Уитни	p - уровень значимости
	Диффузная форма аденомиоза, n=30	Узловая форма аденомиоза, n=30		
Возраст	38,5 [36 – 41] (33 – 42)	34 [29,5 – 37] (23 – 42)	155,5**	<0,001
ER [железистый компонент] (HS)	90,5 [75 – 97] (59 – 108)	99,5 [106,25 – 86,00] (59 – 119)	303*	0,03
ER [стромальный компонент] (HS)	91 [80 – 101,75] (63 – 112)	93 [104,00 – 84,5] (91 – 112)	382,0	0,31
PR [железистый компонент] (HS)	37 [30 – 42] (18 – 56)	42 [42,25 – 38,75] (19 – 64)	275,5**	0,01
PR [стромальный компонент] (HS)	239,50 [231 – 249,25] (221 – 266)	242,50 [250,50 – 234,25] (221 – 266)	404,5	0,5
Развивающиеся пиноподии [%]	0 [0 – 0] (0 – 50)	0 [0 – 0] (0 – 20)	388	0,08
Развитые пиноподии [%]	035 [0 – 61,25] (0 – 80)	20 [45 – 0] (0 – 70)	359	0,17
Регрессирующие пиноподии [%]	0 [0 – 0] (0 – 60)	0 [6,25 – 0] (0 – 40)	412	0,63

Примечание: ER – эстрогеновые рецепторы, PR – прогестероновые рецепторы. * – различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$; ** – различия достоверны на уровне значимости $p < 0,01$



А

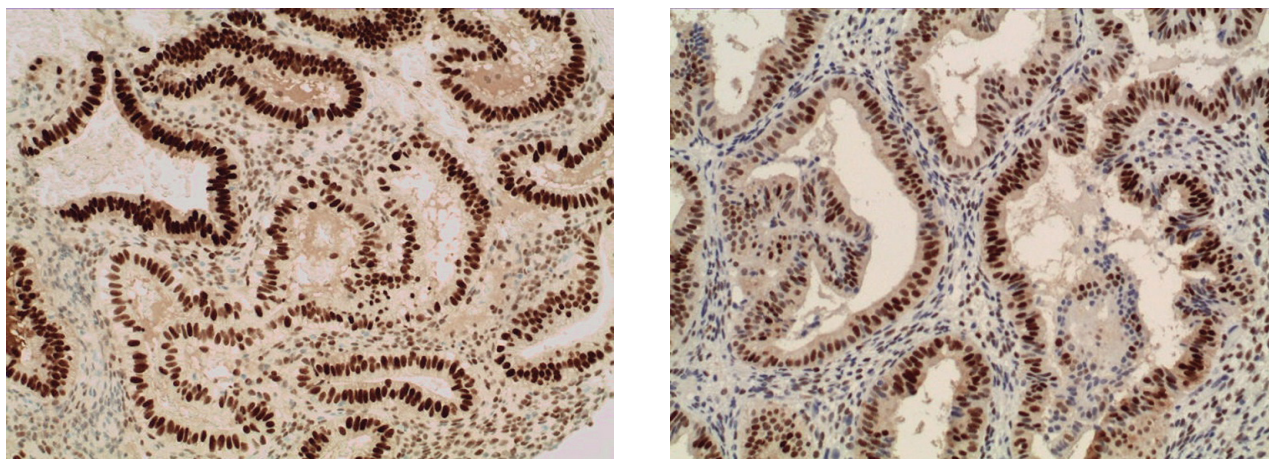


Б

Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование с антителами к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с диффузной формой аденомиоза: А – повышение уровня экспрессии ER в железистом компоненте эндометрия, нормальная экспрессия ER в ядрах стромальных клеток; Б – нормальный уровень экспрессии PR в железистом и стромальном компартментах эндометрия. Иммуногистохимическая реакция, $\times 200$.

В отношении степени продукции ER и PR в стромальном компартменте эндометрия значимых различий констатировано не было. Проводя параллель показателей рецепторного статуса среди пациенток двух групп, обнаружено, степень

выраженности нарушений экспрессии ER и PR при узловой форме аденомиоза (ER – 99,5 [106,25 – 86], (59 – 119); PR – 42 [38,75 – 49,25], (19 – 64)) была значительно выше, чем при диффузной форме (ER – 90,5 [75 – 97], (59 – 108); PR – 37 [30 – 42], (18 – 56).



А

Б

Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование с антителами к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с узловой формой аденомиоза: А – повышение уровня ER в железистом компоненте эндометрия, нормальная экспрессия в строме слизистой матки; Б – повышение уровня PR в железистом компоненте эндометрия, нормальная экспрессия PR в строме слизистой матки. Иммуногистохимическая реакция, $\times 200$.

Таблица 2.

Сравнительная характеристика уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в среднюю стадию фазы секреции у пациенток с диффузной формой аденомиоза и группой сравнения

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ER и PR	Медианное значение [верхний квартиль – нижний квартиль] (минимум – максимум)		Значение U Манна-Уитни	p – уровень значимости
	Диффузная форма аденомиоза, n=30	Группа сравнения, n=30		
ER (железистый компонент) (HS)	90,5 [75 – 97] (59 – 108)	74,5 [70,75 – 82] (59 – 90)	196,5**	<0,001
ER (стромальный компонент) (HS)	91 [80 – 101,75] (63 – 112)	93 [84,25 – 101,75] (71 – 112)	406	0,51
PR (железистый компонент) (HS)	37 [30 – 42] (18 – 56)	32 [26,75 – 40] (18 – 48)	350,5	0,14
PR (стромальный компонент) (HS)	239 [231 – 249] (221 – 266)	236 [229,75 – 246,5] (220 – 266)	375,5	0,27

Примечание: ER – эстрогеновые рецепторы, PR – прогестероновые рецепторы. * – различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$; ** – различия достоверны на уровне значимости $p < 0,01$

Таблица 3.

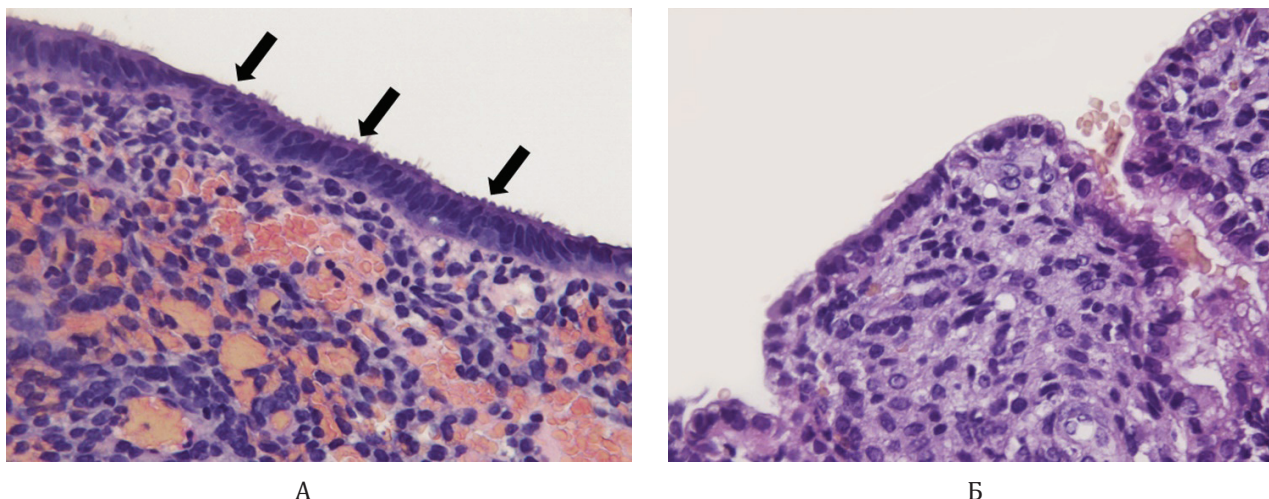
Сравнительная характеристика уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону у пациенток с узловой формой аденомиоза и группой сравнения

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ER и PR	Медианное значение [верхний квартиль – нижний квартиль] (минимум – максимум)		Значение U Манна-Уитни	p – уровень значимости
	Узловая форма аденомиоза n=30	Группа сравнения n=30		
ER (железистый компонент) (HS)	99,5 [86 – 106,25] (95 – 119)	74,5 [70,75 – 82] (59 – 90)	112,5**	<0,001
ER (стромальный компонент) (HS)	93 [84,5 – 104] (71 – 112)	93 [84,25 – 101,75] (71 – 112)	431	0,78
PR (железистый компонент) (HS)	42 [38,75 – 49,25] (19 – 64)	32 [26,75 – 40] (18 – 48)	182**	<0,001
PR (стромальный компонент) (HS)	242,5 [234,25 – 250,5] (221 – 266)	236 [229,75 – 246,5] (220 – 266)	331	0,08

Примечание: ER – эстрогеновые рецепторы, PR – прогестероновые рецепторы. * – различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$; ** – различия достоверны на уровне значимости $p < 0,01$

При исследовании данных морфометрической оценки биоптатов эндометрия выявлено снижение способности поверхностного эпителия к фор-

мированию пиноподий как в группе пациенток с диффузной формой, так и узловой формой аденомиоза (рис. 3).



А

Б

Рис. 3. Пиноподии в эндометрии у пациенток с диффузной и узловой формой аденомиоза: А – на поверхности эпителия эндометрия определяются немногочисленные зрелые пиноподии (15-20%) у пациенток с диффузной формой аденомиоза (стрелки); Б – на поверхности апикальной мембраны не визуализируются пиноподии у пациенток с узловой формой аденомиоза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

В первой группе у 26/30 (86,6%) обследуемых развивающиеся пиноподии были немногочисленными, у 4/30 (14,4%) исследуемых – умеренными; зрелые безреснитчатые эпителиоциты у 10/30 (33,3%) пациенток занимали 60-70% поверхностного эпителия, у 8/30 (26,7%) – 35-40%, у 12/30 (40,0%) не более 15% апикальной мембраны. Во второй группе развивающиеся куполообразные выпячивания у всех 30 (100%) пациенток были немногочисленными; развитые цитоплазматические выросты у 2/30 (6,67%) пациенток – обильными, у 5/30 (16,67%) – умеренными, у 17/30 (56,67%) – немногочисленными. Выявленные изменения могут свидетельствовать о негативном влиянии аденомиоза на формирование пиноподий на апикальной поверхности слизистой оболочки матки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аденомиоз ведет к нарушению морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия. Проведенный анализ определил наличие гиперэстрогенного фона в слизистой оболочке матки, который характеризовался значительным повышением уровня экспрессии ER в железистом компоненте эндометрия как у исследуемых с диффузной формой, так и с узловой формой аденомиоза по сравнению с группой сравнения. Кроме того, у исследуемых с узловой формой были завышены показатели секреции PR в железистом компартменте эндометрия. При сравнительном анализе двух групп степень выработки ER и PR в ядрах железистых ацинусов была выше у пациенток с узловой формой аденомиоза. Полученные результаты свидетельствуют о снижении рецептивности эндометрия у всех обследуемых с аденомиозом, что согласуется с исследованиями других авторов [31,

32, 33], а персонифицированная оценка указывала на более выраженные отклонения в изучаемых показателях у пациенток с узловой формой при сопоставлении с диффузной формой.

Выявленное в настоящем исследовании снижение количества пиноподий на апикальной поверхности эндометрия в обеих группах констатирует о задержке секреторной трансформации слизистой оболочки матки и своевременного открытия «имплантационного окна», редукция клеток в группе с узловой формой аденомиоза была более выражена.

Обращает на себя внимание, что узловая форма аденомиоза встречается преимущественно у наблюдаемых младшего репродуктивного возраста и сопряжена с более высокой частотой верификации эндометриальной дисфункции, что коррелирует с данными, полученными в работах других исследователей [12, 34]. Полученные результаты особенно важны для своевременной диагностики, подбора тактики ведения и адекватной современной терапии с целью дальнейшего сохранения и повышения репродуктивной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие аденомиоза сопровождается развитием эндометриальной дисфункции, которая влияет на степень снижения рецептивности эндометрия к половым гормонам в железистом и стромальном компонентах. Проведенное исследование выявило, что наличие у обследуемых репродуктивного возраста той или иной формы аденомиоза неизбежно приводит к нарушениям морфо-функционального состояния и снижению рецептивных способностей слизистой оболочки матки, при узловой форме заболевания степень выявленных нарушений была выше.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017;35(5):592–601. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>.
- García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril* 2018;109(3):371–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.030>.
- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>.
- Halvorson LM, Giudice LC, Stewart EA. Eye to the future in adenomyosis research. *Semin Reprod Med* 2020;38(2–03):197–200. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721503>.
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. с соавт. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Гинекология* 2021;23(1):102–106. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200671>.
- Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR et al. The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. *Gynecology* 2021;23(1):102–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200671>.
- Demirdag E, Guler I, Cevher Akdulum MF et al. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *J Obstet Gynecol Res* 2021;47(12):4350–4356. <https://doi.org/10.1111/jog.15037>.
- Cai H, Xie J, Shi J, Wang H. Efficacy of intrauterine insemination in women with endometrioma-associated subfertility: analysis using propensity score matching. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04342-y>.
- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(11):666–682. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>.
- Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A et al. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:745548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>.
- Ferreira de Souza LRM, Alencar De Nicola AL, De Nicola H. Atlas of imaging in infertility: a complete guide based in key images. 2017; Springer: 213.
- Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. с соавт. Морфологические изменения и особенности экспрессии факторов апоптоза в эндометрии женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом. *Современные проблемы науки и образования* 2019;5:115.
- Grishkina AA, Chistyakova GN, Remizova AI et al. Morphological changes and characteristics of the expression of apoptosis factors in the endometrium of women with infertility due to endometriosis. *Modern problems of science and education = Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2019;5:115. (In Russ.).
- Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2018;1:29–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.
- Dzhamalutdinova K.M., Kozachenko I.F., Gus A.I., Adamyan L.V. Modern aspects of pathogenesis and diagnosis of adenomyosis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training* 2018;1:29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.
- Bourdon M, Santulli P, Oliveira J et al. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2020;114(6):1271–1277. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.018>.
- Szwarc MM, Hai L, Gibbons WE et al. Early growth response 1 transcriptionally primes the human endometrial stromal cell for decidualization. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;189:283–290. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.01.021>.
- Михалева Л.М., Соломатина А.А., Хованская Т.Н. с соавт. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников. *Проблемы репродукции* 2020;26(3):68–75. <https://doi.org/10.17116/repro20202603168>.
- Mikhalyova LM, Solomatina AA, Khovanskaya TN et al. Morphological and functional state of the endometrium and its receptivity in patients with ovarian endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction* 2020;26(3):6875. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202603168>.
- Mikhaleva LM, Solomatina AA, Milovanov AP et al. Histomorphological and functional features of the eutopic endometrium in patients with ovarian endometriosis after surgery—a clinical study. *Reprod Sci* 2021;28(8):2350–2358. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00508-3>.
- Craciunas L, Gallos I, Chu J et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):202–223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>.
- Соломатина А.А., Хамзин И.З., Тюменцева М.Ю. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2018;6(4):45–51. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14005>.
- Solomatina AA, Khamzin IZ, Tyumentseva MYu. Influence of modern methods of hemostasis on ovarian reserve during ovarian preservation operations. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training* 2018;6(4):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14005>.
- Соломатина А.А., Конопляников А.Г., Хамзин И.З. с соавт. 3D-УЗИ в оценке имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриозных кист яичников. *Доктор.Ру* 2020;8(19):66–70. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-66-70>.
- Solomatina AA, Konoplyannikov AG, Khamzin IZ et al. 3D-ultrasonography for assessing endometrial receptivity to

- implantation after conservative surgery for ovarian endometriomas. *Doctor.Ru* 2020;19(8):66–70. (in Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-66-70>.
20. Чухнина Е.Г., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. с соавт. Эффективность оценки экспрессии генов гомеобокса в прогнозировании исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Якутский медицинский журнал* 2021;3:33–37.
- Chukhnina EG, Voropaeva EE, Kazachkov EL et al. efficacy of homeobox gene expression assessment in predicting the outcomes of assisted reproductive technology programs. *Yakutsk Medical Journal* 2021;3:33–37. (In Russ.).
21. Соломатина А.А., Хамзин И.З., Тюменцева М.Ю. с соавт. Овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия у пациенток с бесплодием ассоциированным ЭОЯ. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2021;1(20):64–70.
- Solomatina AA, Khamzin IZ, Tyumentseva MYu et al. Ovarian reserve and implantation properties of the endometrium in patients with infertility associated with EOS. *Voprosy of gynecology, obstetrics and perinatology* 2021;1(20):64–70. (In Russ.).
22. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril* 2019;111(4):611–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>.
23. Волкова Л.В., Лисенкова А.Д., Антишина А.А. Экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону эндометрия при бесплодии. *Аллея науки* 2017;2(12):428–430.
- Volkova L.V., Lisenkova A.D., Antishina A.A. Expression of receptors to estrogens and progesterone of endometrium in infertility. *Science Alley = Alleja nauki* 2017;2(12):428–430. (In Russ.).
24. Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. с соавт. Программы вспомогательных репродуктивных технологий: клинические исходы и влияние витамина D. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения* 2020;8(3):29–38.
- Voropaeva YeE, Kazachkova EA, Kazachkov EL et al. Assisted reproductive technology programs: clinical outcomes and the effect of vitamin D. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training* 2020;8(3):29–38. (In Russ.).
25. Филиппова Е.С., Козаченко И.Ф., Быков А.Г. с соавт. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2017;23(2):72–80. <https://doi.org/10.17116/repro201723272-80>.
- Fillippova ES, Kozachenko IF, Bykov AG et al. A modern view on ovarian reserve in women of reproductive age with endometriomas (a review). *Problems of Reproduction* 2017;23(2):72–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201723272-80>.
26. Кибанов М.В., Махмудова Г.М., Гохберг Я.А. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов. *Альманах клинической медицины* 2019;47(1):12–25.
- Kibanov MV, Makhmudova GM, Gokhberg JA. Search for an ideal marker for assessment of endometrial receptivity: from histology to modern molecular genetic approaches. *Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(1):12–25. (In Russ.).
27. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Олина А.А. Эндометрий. Атлас. Медиа Бюро Статус Презенс: 2022. С. 184.
- Tolibova GH, Tral TG, Kogan IY, Olina AA. Endometrium. Atlas. Media Bureau Status Presence: 2022. 184 p. (In Russ.).
28. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. с соавт. Морфологическая характеристика эндометрия у пациенток с миомой матки и хроническим эндометритом при бесплодии. *Архив патологии* 2019;81(6):41–48. <https://doi.org/10.17116/patol20198106141>.
- Kazachkov EL, Voropaeva EE, Kazachkova EA et al. Endometrial morphological characteristics in patients with hysteromyoma and chronic endometritis in infertility. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019;81(6):41–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198106141>.
29. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е. с соавт. Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2019;1:28–35. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-1-28-35>.
- Kazachkova EA, Zatvornitskaya AV, Voropaeva EE et al. Evaluation of the proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2019;1:28–35. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-1-28-35>.
30. Тумасян Е.А., Бирюков А.Е., Грачева Н.А. с соавт. Рецептивный статус эндометрия при доброкачественных опухолях яичников до и после органосохраняющих операций. *Архив патологии* 2022;84(4):2937.
- Tumasyan YeA, Biryukov AE, Gracheva NA et al. Endometrial receptive status in benign ovarian tumors before and after organ-preserving operations. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2022;84(4):2937. (In Russ.).
31. Buggio L, Drudi D, Barbara G. Adenomyosis: impact on fertility and obstetric outcomes. *Reprod Sci* 2021;28(11):3081–3084. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00679-z>.
32. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2019;111(4):629–640. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.008>. PMID: 30929720.
33. Crha K, Jeřeta M, Pilka R et al. Adenomyosis - its possible effect on endometrial function and receptivity. *Ceska Gynekol* 2021;86(3):205–209. <https://doi.org/10.48095/cccg2021205>. PMID: 34167314.
34. Piccioni MG, Rosato E, Muzii L et al. Sonographic and clinical features of adenomyosis in women in “early” (18–35) and “advanced” (>35) reproductive ages. *Minerva Obstet Gynecol* 2021;73(3):354–361. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04755-2>.

Сведения об авторах:

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН;
Антонина Андреевна Соломатина – доктор медицинских наук;
Парвана Джабировна Исмаилова – аспирант;
Елизавета Александровна Тумасян – аспирант;
Сергей Александрович Михалев – кандидат медицинских наук;
Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук;
Наталья Александровна Грачева – кандидат медицинских наук;
Айсел Илгам кызы Гашимова – аспирант;
Светлана Валерьевна Регул – аспирант;
Зарема Зиядиновна Халифаева – аспирант.

Information about the authors:

Lyudmila M. Mikhaleva – Doctor of Science (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS;
Antonina A. Solomatina – Doctor of Science (Medicine);
Parvana J. Ismailova – Postgraduate student;
Elizaveta A. Tumasyan – Postgraduate student;
Sergey A. Mikhalev – Ph.D. in medicine;
Andrey E. Biryukov – Ph.D. in medicine;
Natalia A. Gracheva – Ph.D. in medicine;
Aysel I. Gashimova – Postgraduate student;
Svetlana V. Regul – Postgraduate student;
Zarema Z. Khalifaeva – Postgraduate student.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Ethics approval The study complies is approved by the local ethics committee.

Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Informed consent was obtained from all study participants.

Статья поступила в редакцию 23.01.2023; одобрена после рецензирования 20.03.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 23.01.2023; approved after reviewing 20.03.2023; accepted for publication 01.04.2023.