

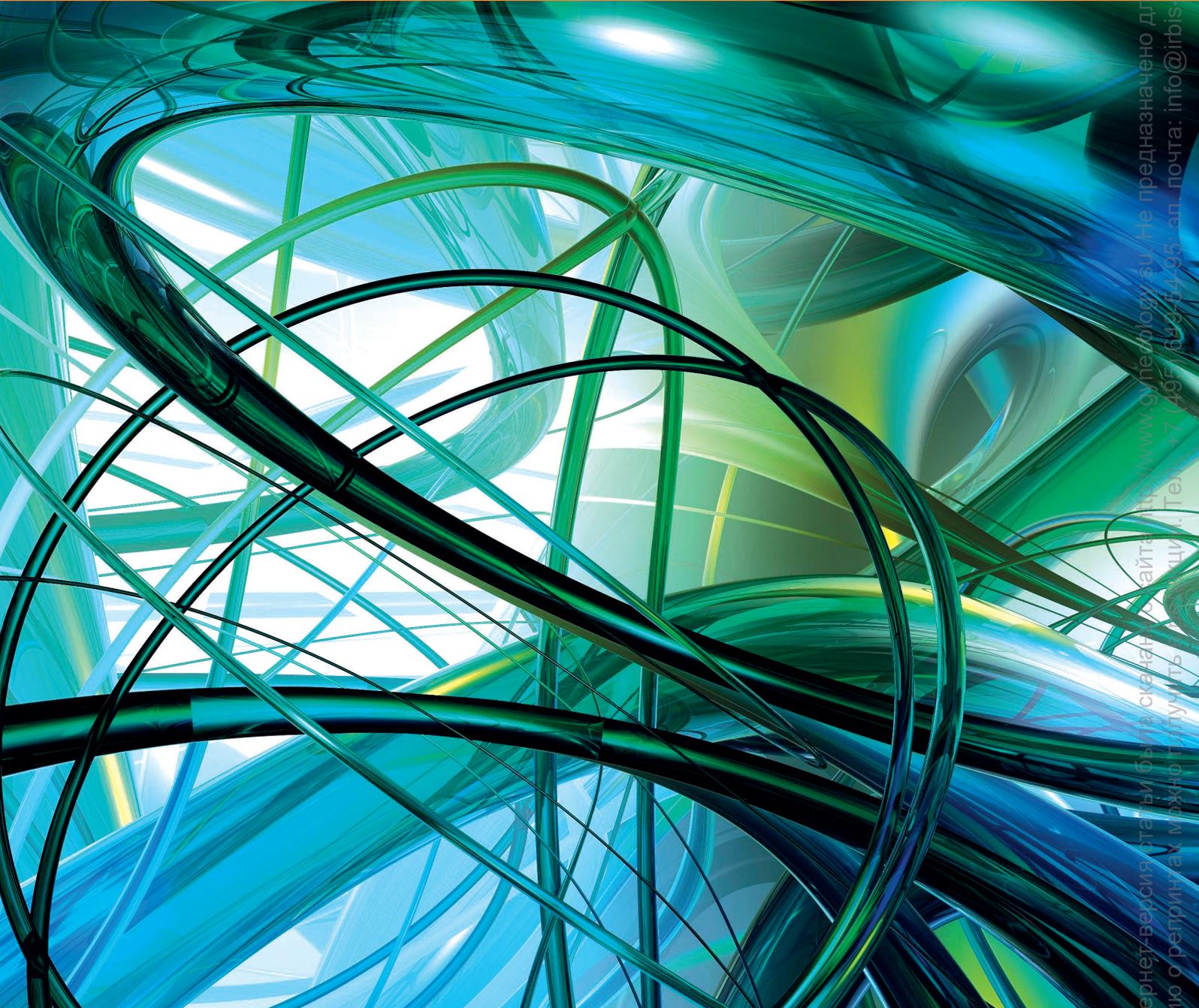
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 2

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить по адресу: info@irbis-niig.ru. Тел: +7 (495) 635-54-95.



Характеристики рецептивности эндометрия у женщин с различной толщиной эндометрия

Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Для контактов: Наталия Владимировна Аганезова, e-mail: aganezova@mail.ru

Резюме

Цель: оценить экспрессию рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии в период «окна имплантации» у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе при различной толщине эндометрия.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое когортное сравнительное исследование. В основную группу вошли 52 пациентки с гипопластическим (< 7 мм по данным ультразвукового исследования в преовуляторные дни) эндометрием, в группу сравнения – 62 женщины с нормальной толщиной эндометрия; женщины обеих групп имели репродуктивные дисфункции неясного генеза. Контрольную группу составили 16 здоровых фертильных женщин. Проводили аспирационную биопсию эндометрия на 6–8-й день после овуляции с одномоментным получением образца периферической крови для определения уровней эстрадиола (E_2) и прогестерона (P). Эндометриальные биоптаты исследовали гистологическим и иммуногистохимическим (экспрессия ER и PR) методами.

Результаты. Все женщины имели овуляторный цикл, уровень прогестерона в сыворотке крови $\geq 16,1$ нмоль/л (6–8-й день после овуляции) и нормоэстрогемии. Отношение E_2/P было сходным во всех когортах ($p > 0,05$). Показатели эндометриальной экспрессии ER и PR, сходные со здоровыми женщинами, выявлены у 21 % (у 11 из 52) и 32 % (у 20 из 62) женщин основной группы и группы сравнения соответственно. У остальных 79 % (у 41 из 52) женщин с «тонким» эндометрием (основная группа) и 68 % (у 42 из 62) пациенток с нормальной толщиной эндометрия (группа сравнения) показатели экспрессии ER и PR в железах и строме эндометрия были с достоверными отличиями ($p < 0,05$) по всем значениям (кроме PR в строме эндометрия) от показателей здоровых женщин (контрольная группа), но без соответствующих различий между данными когортами ($p > 0,05$) независимо от толщины эндометрия.

Заключение. У женщин с репродуктивными нарушениями в анамнезе показатели эндометриальной экспрессии ER и PR, сходные с таковыми у женщин без репродуктивных проблем, отмечены при «тонком» (< 7 мм) эндометрии на 50 % реже, чем при нормальной толщине слизистой оболочки матки. В то же время «тонкий» эндометрий не является абсолютным предиктором нарушений гормонально-рецепторных характеристик эндометрия: в каждом пятом случае определены сходные со здоровыми женщинами значения эндометриальной экспрессии ER и PR.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, рецепторность эндометрия, прогестерон, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, гипопластический эндометрий, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: 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):108–121. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303>.

Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness

Natalia V. Aganezova, Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili

Mechnikov North-Western State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia

Corresponding author: Natalia V. Aganezova, e-mail: aganezova@mail.ru

Abstract

Aim: to evaluate the expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the endometrium during the "implantation window" in women with a history of reproductive dysfunction with different endometrial thickness.

Materials and Methods. A prospective single-center cohort comparative study was conducted. The main group included 52 patients with hypoplastic (< 7 mm according to ultrasound data on preovulatory days) endometrium, the comparison group consisted of 62 women with normal endometrial thickness, women in both groups had reproductive dysfunctions of unclear cause; the control group included 16 healthy fertile women. An aspiration biopsy of the endometrium was performed on day 6–8 after ovulation with simultaneous collection of peripheral blood sample to measure level of estradiol (E₂) and progesterone (P). Endometrial biopsies were examined with histological and immunohistochemical (expression of ER, PR) methods.

Results. All women had an ovulatory cycle, serum progesterone level ≥ 16.1 nmol/L (6–8 days after ovulation) and normoestrogenemia. E₂/P was similar in all cohorts ($p > 0.05$). Indicators of endometrial expression of ER, PR, similar to healthy women ($n = 16$), were found in 21 % (11 out of 52) and 32 % (20 out of 62) in women from main and comparison groups, respectively. The remaining 79 % (41 out of 52) of women with "thin" endometrium (main group) and 68 % (42 out of 62) of patients with normal endometrial thickness (comparison group) had ER and PR expression indices in the endometrial glands and stroma with significant differences ($p < 0.05$) in all parameters (excepting PR in the endometrial stroma) from those of healthy women (control group), but without relevant differences between these cohorts ($p > 0.05$) regardless of endometrial thickness.

Conclusion. In women with a history of reproductive disorders, parameters of ER and PR expression similar to those in women without reproductive problems, were noted with a "thin" (< 7 mm) endometrium by 50 % less often than those with normal thickness of the uterine mucosa. At the same time, the "thin" endometrium is not an absolute predictor of disorders of the hormone-receptor characteristics of the endometrium: in every fifth case, magnitude of endometrial expression ER, PR similar to healthy women were determined.

Keywords: endometrial receptivity, endometrial receptors, progesterone, estrogen receptors, progesterone receptors, hypoplastic endometrium, infertility, miscarriage

For citation: Aganezova N.V., Aganezov S.S., Gogichashvili K.E. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Гипопластичный эндометрий (толщиной < 7 мм в преовуляторные дни менструального цикла) – предиктор нарушений имплантации blastocysts.
- ▶ Нарушение эстроген-прогестерон-рецепторного статуса эндометрия приводит к репродуктивным неудачам даже при нормальных уровнях эстрадиола и прогестерона в периферической крови.

Что нового дает статья?

- ▶ Расширены представления о характеристиках протеомного уровня рецептивности эндометрия (экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона) у женщин с неясными причинами нарушений репродуктивной функции при различной толщине эндометрия.
- ▶ Гормонально-рецепторные характеристики эндометрия, сопоставимые со здоровыми женщинами без репродуктивных проблем, у женщин с репродуктивными дисфункциями неясного генеза с «тонким» эндометрием определены в 1,5 раза (на 50 %) реже, чем при нормальной толщине эндометрия.
- ▶ Впервые показано, что у каждой пятой женщины с репродуктивными дисфункциями неясного генеза при «тонком» эндометрии возможны рецепторные характеристики слизистой тела матки, сходные с таковыми у женщин без репродуктивных неудач.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ «Тонкий» эндометрий повышает риски репродуктивных дисфункций, но его не следует расценивать как абсолютный предиктор нарушений рецепторных характеристик эндометрия.
- ▶ Перечень прегравидарных обследований – изучение характеристик рецептивности эндометрия у женщин с неясными причинами репродуктивных дисфункций – может быть расширен.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Hypoplastic endometrium (thickness < 7 mm on preovulatory days of the menstrual cycle) is a predictor of abnormal blastocyst implantation.
- ▶ Altering the estrogen-progesterone receptor status of the endometrium leads to reproductive failures even with normal level of estradiol and progesterone in the peripheral blood.

What are the new findings?

- ▶ A knowledge on characteristics of proteomic level of endometrial receptivity (expression of estrogen and progesterone receptors) in women with unclear causes of reproductive dysfunction has been extended.
- ▶ Hormone-receptor characteristics of the endometrium as in healthy women without reproductive problems were determined by 1.5-fold (50%) less frequently in women with reproductive dysfunctions of unknown cause with «thin» endometrium than with normal endometrial thickness.
- ▶ It has been shown for the first time that every fifth woman with reproductive dysfunctions of unknown origin with a "thin" endometrium may have receptor characteristics of the uterine mucosa similar to those in women without reproductive failures.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ "Thin" endometrium increases the risk of reproductive dysfunctions, but it should not be considered as an absolute predictor of endometrial receptor characteristics disorders.
- ▶ The list of pregravid examinations – the study of the characteristics of endometrial receptivity in women with unclear causes of reproductive dysfunctions – can be expanded.

Введение / Introduction

Нарушения репродуктивной функции у женщин, такие как невынашивание беременности и бесплодие, являются значимыми проблемами для медицины и всего социума. Частота бесплодных браков в Российской Федерации достигает 24 % [1]. Треть инфертильных пар сталкиваются с репродуктивными проблемами «неясного генеза». За последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты идиопатических потерь беременности. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), каждая пятая беременность прерывается досрочно [2]. Своевременное выявление и коррекция нарушений функционирования женской репродуктивной системы остается важной задачей для медицины в целом. Этиопатогенез таких нарушений многокомпонентен. В литературе описано множество причин снижения фертильности у женщин [3–5]. Наименее изученным предрасполагающим фактором гравидарных неудач является эндометриальная дисфункция [6–8].

Эндометрий – это специализированная совокупность клеток, которая претерпевает циклическую трансформацию в течение всего менструального цикла под воздействием половых стероидных гормонов – эстрадиола (E_2) и прогестерона (P) [9–11]. Данные изменения эндометрия необходимы для подготовки слизистой оболочки матки к возможной имплантации плодного яйца [12]. Толщина эндометрия отражает интенсивность процессов в пролиферативную фазу цикла. Считается, что к 11–13-у дню менструального цикла (при его длительности 28 дней) толщина эндометрия должна составлять 7 мм и более [13–15]. Существует когорта женщин, у которых величина М-эхо в указанные сроки не достигает 7 мм, что определяется как гипопластический эндометрий [6, 8, 16, 17]. В литературе нет достаточной информации, является ли «тонкий» эндометрий безусловным прогностическим фактором репродуктивных неудач [18, 19].

Считается, что наиболее благоприятные условия для имплантации бластоцисты создаются во время «окна имплантации», которое наступает на 6–8-й день после овуляции [9, 12, 20]. Совокупность морфофункциональных характеристик слизистой матки, необходимых для процессов имплантации плодного яйца, определяют как рецептивность эндометрия [7, 9, 21, 22].

Одной из причин репродуктивных неудач может быть нарушение гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии [3, 23]. Так, например, повышенная экспрессия эстрогеновых рецепторов (англ. Estrogen Receptor, ER) с одновременной высокой экспрессией прогестероновых рецепторов (англ. Progesterone Receptor, PR) в среднюю секреторную фазу не соответствует нормальным характеристикам рецепторности эндометрия, необходимым для успеш-

ной имплантации плодного яйца. Также, существенно сниженная экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER, PR) в фолликулярную фазу менструального цикла не является адекватной характеристикой эндометрия при понимании стимулирующего эффекта эстрогенов на данные процессы [7, 20, 22].

Большинство изучений эндометриальных образцов проводят женщинам с несколькими эпизодами репродуктивных неудач при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). У женщин с репродуктивными дисфункциями в циклах естественного зачатия таких исследований существенно меньше. Нет достаточных данных о рецептивности эндометрия у женщин с «синдромом гипопластического эндометрия» [6, 15, 16]. Дискутабельным остается вопрос, является ли «тонкий» эндометрий (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в преовуляторный период) самостоятельным показанием к углубленному исследованию биоптатов слизистой тела матки.

Цель: оценить экспрессию ER и PR в эндометрии в период «окна имплантации» у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе при различной толщине эндометрия.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России – СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» проведено проспективное когортное сравнительное исследование. В период с 2016 по 2021 гг. обследовано 130 женщин, из которых были сформированы 3 группы: основная группа – 52 женщины с «тонким» эндометрием, группа сравнения – 62 женщины с нормальным по толщине эндометрием (в обеих группах – женщины с невынашиванием беременности и бесплодием неясного генеза в анамнезе); контрольная группа – 16 здоровых фертильных женщин.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в основную группу: репродуктивный возраст 20–40 лет; наличие репродуктивных дисфункций в анамнезе неясного генеза (бесплодие, невынашивание беременности до 12 нед гестации); нормальный уровень гонадотропинов, пролактина, тиреотропного гормона в крови; овуляторный менструальный цикл; «тонкий» эндометрий (толщина эндометрия < 7 мм на 11–13-й день менструального цикла при его длительности 28 дней по данным УЗИ); наличие подписанного информированного согласия.

Критерии включения в группу сравнения: репродуктивный возраст 20–40 лет; наличие репродуктивных

дисфункций в анамнезе неясного генеза (бесплодие, невынашивание беременности до 12 нед гестации); нормальный уровень гонадотропинов, пролактина, тиреотропного гормона в крови; овуляторный менструальный цикл; нормальная толщина эндометрия по данным УЗИ; наличие подписанного информированного согласия.

Критерии включения в контрольную группу: репродуктивный возраст 20–40 лет; отсутствие нарушений репродуктивной функции в анамнезе; наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения: соматические заболевания в стадии декомпенсации или нестойкой ремиссии; системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др., за исключением аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе); злокачественные опухоли в настоящее время и/или в анамнезе; гормон-продуцирующие опухоли в прошлом/настоящем; ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); факторы повышенного риска тромботических осложнений в личном и семейном анамнезе (в том числе выявленные генетические маркеры наследственных тромбофилий); аномалии развития матки; эндометриоз; наличие миоматозных узлов диаметром 30 мм и более, наличие субмукозной миомы матки; прием препаратов половых гормонов менее, чем за 3 мес до включения в исследование.

Методы исследования / Study methods

Метод анкетирования / Questionnaire method

Нами были разработаны специальные карты-анкеты (клинико-анамнестический метод), которые состояли из 5 разделов и включали 303 вопроса: первый раздел посвящен психосоциальным характеристикам пациенток, второй раздел включал вопросы о семейном анамнезе, остальные 3 раздела освещали вопросы личного акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, а также включали объективные данные женщин, являвшихся участницами исследования.

Гормональное обследование / Hormone testing

Для определения уровней гормонов в периферической крови были использованы иммуноферментный и хемилюминесцентный методы. Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) определяли в крови, полученной из локтевой вены на 2–3-й день менструального цикла (д.м.ц.); значения общего тестостерона (Т), свободного тестостерона (FTest), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) оценивали на 3–5-й д.м.ц.; концентрацию пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (FT4) – в любой д.м.ц. Гормональное обследование проводили при помощи тест-систем компаний «АлкорБио», Россия (ФСГ, ЛГ, ДГЭА-С,

17-ОНП, пролактин, ТТГ, FT4), «DRG Diagnostics», Германия (FTest), «Beckman Coulter», США (эстрадиол, прогестерон).

Ультразвуковое мониторирование роста фолликула, М-эхо, овуляции / Ultrasound monitoring of follicle growth, M-echo, ovulation

Всем испытуемым проводили ультразвуковое мониторирование роста фолликула и овуляции, отслеживали толщину эндометрия в двух менструальных циклах подряд и в менструальном цикле, в котором была выполнена биопсия эндометрия. Нормальной толщиной эндометрия по данным УЗИ на 11–13-й д.м.ц. считали величину М-эхо ≥ 7 мм.

На 6–8-й день после овуляции (д.п.о.) всем пациенткам проводили аспирационную пайпель-биопсию эндометрия. В течение менструального цикла, в котором выполняли биопсию эндометрия, женщины использовали барьерный метод контрацепции. Инвазивное внутриматочное вмешательство было выполнено при нормобиоценозе урогенитального тракта у всех участниц. Для биопсии эндометрия использовали специальный урогенитальный зонд типа Pipelle (Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd., Китай).

В день проведения биопсии эндометрия получали образец периферической крови для определения уровней эстрадиола (E₂) и прогестерона (P).

Оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии / Expression of endometrial estrogen and progesterone receptors

Исследование образцов эндометрия проводили на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (заведующая патологоанатомическим отделением к.м.н. В.Н. Эллиниди). Использовали гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Из образцов эндометрия были сформированы парафиновые блоки (использовали гистопроцессор Leica ASP200, Германия), с которых в дальнейшем выполняли срезы толщиной 3–5 мкм при помощи микротомы Microm HM 340E (Thermo Scientific, США). Срезы окрашивали эозином и гематоксилином для проведения гистологического исследования.

Применяли иммуногистохимическую методику окрашивания биоматериала для оценки экспрессии рецепторов половых стероидов в железах и в строме эндометрия при помощи полимерного EnVision-метода с применением системы визуализации (DakoCytomation, Дания). Для окрашивания использовали моноклональные мышиные антитела к рецепторам эстрогенов (clone 1D5, RTU, DakoCytomation, Дания), моноклональные антитела к рецепторам прогестерона (clone PgR 636, RTU, DakoCytomation, Дания).

Счет ER и PR в эндометрии определяли при помощи микроскопа Leica DM200 и рассчитывали H-score

(англ. Histochemical Score): H-score = 1 × (% клеток со слабо окрашенными ядрами) + 2 × (% клеток с умеренно окрашенными ядрами) + 3 × (% клеток с сильно окрашенными ядрами). Значения H-score были в диапазоне от 0 до 300 [5, 7].

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 10 от 09.11.2016, протокол № 8 от 11.11.2020), соответствует Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (последняя редакция 2013 г., Форталеза, Бразилия). Все обследованные женщины подписывали информированное согласие до начала исследования.

Статистический анализ / Statistical analysis

Полученные результаты были обработаны в программе Statistica portable v.13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели оценивали при помощи непараметрических методов (критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни); количественные данные представлены в формате $M \pm m$ (среднее \pm статистическая ошибка среднего). Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Средний возраст женщин основной группы составил $32,5 \pm 0,6$ лет, группы сравнения – $33,1 \pm 0,6$ лет, контрольной группы – $32,5 \pm 0,6$ лет ($p > 0,05$). Средний возраст менархе пациенток основной группы составил $12,6 \pm 0,2$ года (от 10 до 16 лет), группы сравнения – $12,8 \pm 0,1$ года (от 11 до 15 лет), контрольной группы – $12,9 \pm 0,7$ года (от 11 до 15 лет) ($p > 0,05$). Длительность менструального цикла составляла в основной группе $31,0 \pm 0,6$ дней, в группе сравнения – $30,2 \pm 0,8$ дней, в контрольной группе – $30,9 \pm 0,9$ дней ($p > 0,05$).

Все женщины, включенные в исследование, имели нормальные значения гонадотропных гормонов, пролактина, исследованных андрогенов, гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы; у всех выявлен овуляторный менструальный цикл и нормоэстрогения. Соответствующие показатели были сравнимы у женщин всех трех групп (табл. 1).

На 6–8-й д.п.о. всем женщинам выполняли биопсию эндометрия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (экспрессия ER, PR) эндометриальных образцов. У женщин контрольной группы были следующие характеристики рецепторного аппарата эндометрия: низкая экспрессия ER, PR в железах,

снижение экспрессии ER в строме и высокая экспрессия PR в строме эндометрия. Проводили сравнительный анализ показателей экспрессии ER и PR в эндометрии в зависимости от толщины слизистой оболочки тела матки. По всем показателям (кроме PR в строме) определены существенные различия ($p < 0,01$) между женщинами с репродуктивными неудачами в анамнезе и здоровыми женщинами из группы контроля, но без значимых различий ($p > 0,05$) в группах с различной толщиной эндометрия (табл. 2).

По результатам гистологического исследования образцов эндометрия у всех женщин контрольной группы ($n = 16$) имели место полноценные секреторные преобразования слизистой оболочки матки. В основной группе эндометрий средней фазы секреции определялся у 25 % женщин (у 13 из 52), в группе сравнения – у 39 % женщин (у 24 из 62). При указанных гистологических характеристиках эндометрия уровни E_2 и P в крови у соответствующих пациенток не различались ($p > 0,05$) (табл. 3).

Был проведен сравнительный анализ результатов иммуногистохимического исследования пайпель-биоптатов эндометрия в соотношении с данными гистологического заключения. Не было выявлено различий ($p > 0,05$) показателей экспрессии ER, PR (значения H-score в диапазоне от 0 до 300) при полноценной секреторной трансформации эндометрия у женщин основной группы и группы сравнения независимо от толщины эндометрия и при сравнении с контрольной группой. Также не выявлено существенных различий счета ER, PR в эндометрии при неполноценных секреторных эндометриальных преобразованиях у женщин основной группы и группы сравнения независимо от толщины эндометрия. При сравнительном анализе показателей эндометриальной экспрессии ER, PR в случаях различных вариантов трансформации эндометрия (полноценной и неполноценной) у женщин в основной группе и группе сравнения различия были статистически значимы ($p < 0,05$) (табл. 4).

Эндометриальная экспрессия ER, PR у здоровых фертильных женщин имела следующие характеристики: низкую экспрессию ER, PR в железах, снижение ER в строме, высокую экспрессию PR в строме эндометрия. Описанные динамические изменения экспрессии ER, PR в эндометрии были условно определены как полноценный вариант гормонально-рецепторных характеристик слизистой тела матки (иммунофенотип 1, ИФТ-1). Сходные с группой контроля показатели счета ER, PR были отмечены у 21 % ($n = 11$) женщин с «тонким» эндометрием и у 32 % ($n = 20$) женщин из группы сравнения с нормальной толщиной эндометрия. Соответственно, в 79 % ($n = 41$) случаев у пациенток основной группы и в 68 % ($n = 42$) у пациенток группы сравнения были установлены отличные от здоровых женщин варианты гормонально-рецепторных характеристик эндометрия, характеризующиеся изолирован-

Таблица 1. Содержание гормонов в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия у обследованных женщин с различной толщиной эндометрия ($M \pm m$).**Table 1.** Peripheral blood serum hormone level during endometrial biopsy testing in women with varying endometrial thickness ($M \pm m$).

Показатель Parameter	Группа Group	Основная группа Main group М-эхо < 7 мм M-echo < 7 mm (n = 52)	Группа сравнения Comparison group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 62)	Группа контроля Control group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 16)	Референсные значения Reference values
E_2 , пмоль/л (6–8-й д.п.о.) E_2 , pmol/l (6–8 d.a.o.)		595,2 ± 36,2	685,9 ± 40,3	707,4 ± 66,1	180–1070
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.) P, nmol/l (6–8 d.a.o.)		47,7 ± 3,4	44,2 ± 2,6	39,1 ± 4,9	16,1–59,1
E_2/P (6–8-й д.п.о.) E_2/P (6–8 d.a.o.)		14,2 ± 0,9	15,9 ± 1,3	19,9 ± 1,8	–
ФСГ (2–3-й д.м.ц.), МЕ/мл FSH (2–3 d.m.c.), IU/ml		8,3 ± 0,3	7,6 ± 0,3	6,2 ± 0,5	1,8–11,3
ЛГ (2–3-й д.м.ц.), мМЕ/мл LH (2–3 d.m.c.), mIU/ml		6,1 ± 0,3	5,3 ± 0,3	5,3 ± 0,4	1,1–8,7
Пролактин, мМЕ/мл Prolactin, mIU/ml		290,6 ± 14,4	286,8 ± 18,2	285,4 ± 25,7	70–566
17-ОНП (3–5-й д.м.ц.), нмоль/л 17-OHP (3–5 d.m.c.), nmol/l		1,8 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,7 ± 0,5	0,3–2,8
ДГЭА-С (3–5-й д.м.ц.), мкмоль/л DHEA-S (3–5 d.m.c.), μmol/l		2,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3	4,6 ± 0,4	0,8–10,1
FTest (3–5-й д.м.ц.), пмоль/л FTest (3–5 d.m.c.), pmol/l		1,5 ± 0,1	2,9 ± 0,3	4,1 ± 0,2	0,10–9,89
ТТГ, мМЕ/мл TSH, mIU/ml		1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,3	0,34–3,50
FT ₄ , нмоль/л FT ₄ , nmol/l		12,6 ± 0,2	13,4 ± 0,4	12,4 ± 0,4	10,2–23,2

Примечание: E_2 – эстрадиол; P – прогестерон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; 17-ОНП – 17-гидроксипрогестерон; ДГЭА-С – дегидроэпиандростерона-сульфат; FTest – свободный тестостерон; ТТГ – тиреотропный гормон; FT₄ – свободный тироксин; д.п.о. – день после овуляции; д.м.ц. – день менструального цикла.

Note: E_2 – estradiol; P – progesterone; FSH – follicle stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; 17-OHP – 17-hydroxyprogesterone; DHEA-S – dehydroepiandrosterone sulfate; FTest – free testosterone; TSH – thyroid-stimulating hormone; FT₄ – free thyroxine; d.a.o. – the day after ovulation; d.m.c. – day of the menstrual cycle.

Таблица 2. Показатели счета рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии у обследованных женщин с различной толщиной эндометрия ($M \pm m$).**Table 2.** Quantification of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the endometrium of women with varying endometrial thickness ($M \pm m$).

Показатель (6–8-й д.п.о.) Parameter (6–8 d.a.o.)	Группа Group	Основная группа Main group М-эхо < 7 мм M-echo < 7 mm (n = 52)	Группа сравнения Comparison group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 62)	Группа контроля Control group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 16)	p
		1	2	3	
ER в железах / Glandular ER		185,2 ± 11,5	178,7 ± 10,3	113,7 ± 8,3	$p_{1-2} = 0,7$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$
ER в строме / Stromal ER		161,5 ± 10,9	160,9 ± 9,8	80,6 ± 8,7	$p_{1-2} = 0,9$ $p_{1-3} = 1 \times 10^{-4}$ $p_{2-3} = 1 \times 10^{-4}$
PR в железах / Glandular PR		186,7 ± 15,7	162,2 ± 2,4	28,1 ± 2,4	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 1 \times 10^{-6}$ $p_{2-3} = 1 \times 10^{-5}$
PR в строме / Stromal PR		266,3 ± 4,8	273,4 ± 3,1	285,0 ± 1,8	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,07$

Примечание: д.п.о. – день после овуляции

Note: d.a.o. – the day after ovulation.

Таблица 3. Содержание половых стероидных гормонов в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия у обследованных женщин с различной секреторной трансформацией эндометрия ($M \pm m$).**Table 3.** Level of sex steroid hormones in peripheral blood serum of women with varying secretory transformation of the endometrium ($M \pm m$).

Секреторная трансформация эндометрия Secretory transformation of the endometrium	Группа Group	Основная группа Main group М-эхо < 7 мм M-echo < 7 mm (n = 52)		Группа сравнения Comparison group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 62)		Группа контроля Control group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 16)
		Полноценная Adequate (n = 13)	Неполноценная Inadequate (n = 39)	Полноценная Adequate (n = 24)	Неполноценная Inadequate (n = 38)	Полноценная Adequate (n = 16)
E_2 , пмоль/л (6–8-й д.п.о.) E_2 , pmol/l (6–8 d.a.o.)		591,0 ± 75,8	596,5 ± 41,8	614,1 ± 49,3	732,4 ± 57,3	707,4 ± 66,1
P , нмоль/л (6–8-й д.п.о.) P , nmol/l (6–8 d.a.o.)		49,6 ± 9,0	47,0 ± 3,4	40,3 ± 3,3	46,7 ± 3,7	39,1 ± 4,9
E_2/P (6–8-й д.п.о.) E_2/P (6–8 d.a.o.)		14,3 ± 1,9	14,2 ± 1,0	15,5 ± 1,7	16,2 ± 1,8	19,9 ± 1,8

Примечание: E_2 – эстрадиол; P – прогестерон; д.п.о. – день после овуляции.

Note: E_2 – estradiol; P – progesterone; d.a.o. – the day after ovulation.

ной или сочетанной гиперэкспрессией стероидных рецепторов в железах и/или строме слизистой тела матки (иммунофенотип 2,3,4; ИФТ-2,3,4) [22].

В ряде случаев определяли несоответствие гистологических характеристик эндометрия и его рецепторности. При полноценной секреторной трансформации слизистой тела матки были отмечены варианты эндометриальной экспрессии ER и PR, отличные (ИФТ-2,3,4) от здоровых женщин: в основной группе – 15 % случаев (у 2 из 13), в группе сравнения – 33 % случаев (у 8 из 24). И наоборот, при отставании секреторных преобразований эндометрия от соответствующих дней менструального цикла имела место сходная с группой контроля экспрессия ER и PR: в основной группе – 3 % (у 1 из 39), в группе сравнения – 10 % (у 4 из 38).

Пациентки были разделены на подгруппы в зависимости от толщины эндометрия (М-эхо < 7 мм и М-эхо ≥ 7 мм) и варианта гормонально-рецепторного статуса эндометрия (ИФТ-1 и ИФТ-2,3,4). Значения гонадотропинов, пролактина, половых стероидов, гормонов щитовидной железы в крови не различались ($p > 0,05$) в подгруппах женщин с различной толщиной эндометрия (табл. 5).

Экспрессия PR в строме эндометрия у женщин в исследуемых подгруппах не различалась ($p > 0,05$) (табл. 6). Экспрессия ER и PR в железах, ER в строме эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения 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 счета рецепторов половых стероидов не различались у женщин с различной толщиной эндометрия и репродук-

тивными дисфункциями в прошлом, имеющих полноценный гормонально-рецепторный эндометриальный «ответ», и у здоровых женщин ($p > 0,05$) (табл. 6).

Обсуждение / Discussion

В литературных источниках описано, что отличная от нормальной толщина эндометрия может быть прогностическим фактором для успеха/неудачи наступления и исхода беременности [6, 16]. Эндометрий, толщина которого в фолликулярную фазу в преовуляторные дни по данным УЗИ менее 7 мм, считается «тонким», что снижает вероятность наступления беременности [6, 15, 16]. В то же время в других источниках описаны случаи успешного наступления беременности и при более гипопластическом эндометрии – при его толщине 4–5 мм [24, 25]. Подобные противоречивые данные являются основанием для постановки вопроса: каково значение гипопластического эндометрия в аспекте нарушений эндометриальной рецептивности?

Ведущее значение в успешном наступлении беременности имеет комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия, которые объединены в понятие «рецептивность эндометрия» [5, 7, 9]. В литературе описано, что для достаточной фазовой трансформации эндометрия важен не только уровень половых гормонов в периферической крови, но и полноценное взаимодействие половых стероидов с эндометриальными рецепторами [21, 22]. Известно, что эстрадиол стимулирует новообразование собственных рецепторов, а также рецепторов прогестерона. Прогестерон, в свою очередь, подавляет экспрессию собственных рецепторов и рецепторов эстрадиола [3, 7, 20, 26]. В литературе не описаны гормонально-рецепторные характеристики эндометрия при его толщине менее 7 мм.

Многие исследователи считают, что полноценная

Таблица 4. Показатели счета рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии у обследованных женщин с различной секреторной трансформацией эндометрия ($M \pm m$).**Table 4.** Quantification of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the endometrium of women with varying endometrial secretory transformation ($M \pm m$).

Секреторная трансформация эндометрия Secretory transformation of the endometrium	Группа Group	Основная группа Main group М-эхо < 7 мм M-echo < 7 mm (n = 52)		Группа сравнения Comparison group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 62)		Группа контроля Control group М-эхо ≥ 7 мм M-echo ≥ 7 mm (n = 16)	p
		Полноценная Adequate (n = 13)	Неполноценная Inadequate (n = 39)	Полноценная Adequate (n = 24)	Неполноценная Inadequate (n = 38)	Полноценная Adequate (n = 16)	
		1	2	3	4	5	
ER в железах / Glandular ER		118,5 ± 20,4	207,4 ± 11,8	137,9 ± 13,2	204,5 ± 13,2	113,7 ± 8,3	$p_{1-2} = 0,0004$ $p_{1-3} = 0,4$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{1-5} = 0,8$ $p_{2-3} = 3 \times 10^{-4}$ $p_{2-4} = 0,9$ $p_{2-5} = 1 \times 10^{-5}$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,2$ $p_{4-5} = 7 \times 10^{-5}$
ER в строме / Stromal ER		122,3 ± 17,0	174,6 ± 12,9	133,3 ± 14,4	178,4 ± 12,5	80,6 ± 8,7	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,6$ $p_{1-4} = 0,02$ $p_{1-5} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,8$ $p_{2-5} = 4 \times 10^{-5}$ $p_{3-4} = 0,02$ $p_{3-5} = 0,009$ $p_{4-5} = 1 \times 10^{-5}$
PR в железах / Glandular PR		61,5 ± 30,7	228,5 ± 12,6	71,3 ± 19,9	219,7 ± 15,1	28,1 ± 2,4	$p_{1-2} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{1-3} = 0,8$ $p_{1-4} = 7 \times 10^{-6}$ $p_{1-5} = 0,2$ $p_{2-3} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{2-4} = 0,6$ $p_{2-5} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{3-4} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{3-5} = 0,1$ $p_{4-5} = 1 \times 10^{-7}$
PR в строме / Stromal PR		256,9 ± 14,5	269,5 ± 4,2	274,2 ± 5,1	272,9 ± 4,1	285,0 ± 1,8	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{1-4} = 0,1$ $p_{1-5} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,5$ $p_{2-4} = 0,6$ $p_{2-5} = 0,05$ $p_{3-4} = 0,8$ $p_{3-5} = 0,1$ $p_{4-5} = 0,06$

секреторная трансформация эндометрия реализуется в большинстве случаев при нормальной толщине эндометрия [27]. Применение в клинической практике иммуногистохимического метода исследования экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии позволило получить новые данные о влиянии эстрадиола и прогестерона на слизистую оболочку матки, в том числе и при гипопластическом эндометрии [3,

10, 7, 27]. Показано, что для полноценной рецептивности слизистой тела матки важно не абсолютное значение половых стероидов в крови, а их адекватное функциональное взаимодействие со своими ядерными рецепторами [5, 7, 20].

Мы провели сравнительный анализ показателей счета рецепторов половых стероидных гормонов в эндометрии при различной толщине эндометрия у жен-

Таблица 5. Содержание гормонов в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия у обследованных женщин с различными значениями М-эхо и различными вариантами гормонально-рецепторного статуса эндометрия (M ± m).**Table 5.** Peripheral blood serum level of hormones during endometrial biopsy testing in women with varying M-echo and types of hormone-receptor status in the endometrium (M ± m).

Показатель Parameter	Основная группа Main group (n = 52)		Группа сравнения Comparison group (n = 62)		Группа контроля Control group (n = 16)	p
	М-эхо < 7 мм + ИФТ-1 M-echo < 7 mm + IPhT-1 (n = 11)	М-эхо < 7 мм + ИФТ-2,3,4 M-echo < 7 mm + IPhT-2,3,4 (n = 41)	М-эхо ≥ 7 мм + ИФТ-1 M-echo ≥ 7 mm + IPhT-1 (n = 20)	М-эхо ≥ 7 мм + ИФТ-2,3,4 M-echo ≥ 7 mm + IPhT-2,3,4 (n = 42)	М-эхо ≥ 7 мм + ИФТ-1 M-echo ≥ 7 mm + IPhT-1 (n = 16)	
	1	2	3	4	5	
E ₂ , пмоль/л (6–8-й д.п.о.) E ₂ , pmol/l (6–8 d.a.o.)	662,5 ± 106,1	577,1 ± 36,5	659,4 ± 72,5	700,1 ± 48,6	707,4 ± 66,1	p > 0,05
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.) P, nmol/l (6–8 d.a.o.)	50,6 ± 8,2	46,3 ± 3,1	39,6 ± 4,8	46,4 ± 3,1	39,1 ± 4,9	p > 0,05
E ₂ /P (6–8-й д.п.о.) E ₂ /P (6–8 d.a.o.)	15,2 ± 2,2	13,9 ± 1,0	18,2 ± 1,7	14,9 ± 1,7	19,9 ± 1,8	p > 0,05
ФСГ (2–3-й д.м.ц.), МЕ/мл FSH (2–3 d.m.c.), IU/ml	8,9 ± 0,4	8,1 ± 0,3	7,4 ± 0,4	7,8 ± 0,4	6,2 ± 0,5	p > 0,05
ЛГ (2–3-й д.м.ц.), мМЕ/мл LH (2–3 d.m.c.), mIU/ml	6,9 ± 0,3	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,5	5,0 ± 0,3	5,3 ± 0,4	p > 0,05
Пролактин, мМЕ/мл Prolactin, mIU/ml	275,1 ± 35,2	294,5 ± 15,8	254,6 ± 23,1	302,0 ± 24,3	285,4 ± 25,7	p > 0,05
17-ОНП (3–5-й д.м.ц.), нмоль/л 17-OHP (3–5 d.m.c.), nmol/l	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,5	p > 0,05
ДГЭА-С (3–5-й д.м.ц.), мкмоль/л DHEA-S (3–5 d.m.c.), μmol/l	1,9 ± 0,2	2,5 ± 0,4	2,8 ± 0,4	5,0 ± 0,4	4,6 ± 0,4	p > 0,05
FTest (3–5-й д.м.ц.), пмоль/л FTest (3–5 d.m.c.), pmol/l	1,2 ± 0,04	1,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1	3,6 ± 0,5	4,1 ± 0,2	p > 0,05
ТТГ, мМЕ/мл TSH, mIU/ml	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,3	p > 0,05
FT ₄ , нмоль/л FT ₄ , nmol/l	12,9 ± 0,5	12,5 ± 0,2	12,9 ± 0,6	13,6 ± 0,5	12,4 ± 0,4	p > 0,05
М-эхо, мм (11–13-й д.м.ц.) M-echo, mm (11–13 d.m.c.)	5,9 ± 0,3	5,7 ± 0,1	8,9 ± 0,4	9,1 ± 0,3	8,3 ± 0,8	p ₁₋₂ = 0,5 p ₁₋₃ = 3×10 ⁻⁵ p ₁₋₄ = 1×10 ⁻⁶ p ₁₋₅ = 1×10 ⁻⁸ p ₂₋₃ = 1×10 ⁻⁷ p ₂₋₄ = 1×10 ⁻⁷ p ₂₋₅ = 1×10 ⁻⁷ p ₃₋₄ = 0,6 p ₃₋₅ = 0,4 p ₄₋₅ = 0,7

Примечание: E₂ – эстрадиол; P – прогестерон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; 17-ОНП – 17-гидроксипрогестерон; ДГЭА-С – дегидроэпиандростерона-сульфат; FTest – свободный тестостерон; ТТГ – тиреотропный гормон; FT₄ – свободный тироксин; ИФТ – иммунофенотип; д.п.о. – день после овуляции; д.м.ц. – день менструального цикла.

Note: E₂ – estradiol; P – progesterone; FSH – follicle stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; 17-OHP – 17-hydroxyprogesterone; DHEA-S – dehydroepiandrosterone sulfate; FTest – free testosterone; TSH – thyroid-stimulating hormone; FT₄ – free thyroxine; IPhT – immunophenotype; d.a.o. – the day after ovulation; d.m.c. – day of the menstrual cycle.

щин с репродуктивными дисфункциями неясного генеза в анамнезе и у здоровых женщин без неудач репродукции; также провели более детальный анализ в подгруппах при различных гистологических и гормонально-рецепторных характеристиках эндометрия в соотношении с толщиной слизистой оболочки матки.

В группах женщин с репродуктивными неудачами

в анамнезе и у здоровых женщин не было выявлено ассоциаций значений E₂ и P в периферической крови (в случае нормоэстрогенемии и овуляторных значений P) с вариантами рецепторных характеристик эндометрия, а также с толщиной эндометрия.

В нашем исследовании при проведении дополнительного анализа было продемонстрировано отсут-

Таблица 6. Показатели счета рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометрии у обследованных женщин с различными вариантами гормонально-рецепторного статуса эндометрия ($M \pm m$).**Table 6.** Quantification of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the endometrium of women with varying types of endometrial hormone-receptor status ($M \pm m$).

Показатель (6-8-й д.п.о.) Parameter (d.a.o.)	Группа Group	Основная группа Main group (n = 52)		Группа сравнения Comparison group (n = 62)		Группа контроля Control group (n = 16)	p
		М-эхо < 7 мм + ИФТ-1 M-echo < 7 mm + IPhT-1 (n = 11)	М-эхо < 7 мм + ИФТ-2,3,4 M-echo < 7 mm + IPhT-2,3,4 (n = 41)	М-эхо ≥ 7 мм + ИФТ-1 M-echo ≥ 7 mm + IPhT-1 (n = 20)	М-эхо ≥ 7 мм + ИФТ-2,3,4 M-echo ≥ 7 mm + IPhT-2,3,4 (n = 42)	М-эхо ≥ 7 мм + ИФТ-1 M-echo ≥ 7 mm + IPhT-1 (n = 16)	
		1	2	3	4	5	
ER в железах / Glandular ER		90,9 ± 13,9	210,5 ± 11,2	103,5 ± 8,3	214,5 ± 11,1	113,7 ± 8,3	$p_{1-2} = 3 \times 10^{-6}$ $p_{1-3} = 0,4$ $p_{1-4} = 2 \times 10^{-6}$ $p_{1-5} = 0,1$ $p_{2-3} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{2-4} = 0,8$ $p_{2-5} = 3 \times 10^{-6}$ $p_{3-4} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{3-5} = 0,4$ $p_{4-5} = 2 \times 10^{-6}$
ER в строме / Stromal ER		109,1 ± 16,4	175,6 ± 12,3	119,5 ± 14,7	180,7 ± 11,6	80,6 ± 8,7	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,6$ $p_{1-4} = 0,004$ $p_{1-5} = 0,1$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{2-4} = 0,8$ $p_{2-5} = 2 \times 10^{-5}$ $p_{3-4} = 0,003$ $p_{3-5} = 0,06$ $p_{4-5} = 4 \times 10^{-6}$
PR в железах / Glandular PR		26,4 ± 12,4	229,7 ± 13,0	20,5 ± 4,4	229,8 ± 12,3	28,1 ± 2,4	$p_{1-2} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{1-3} = 0,6$ $p_{1-4} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{1-5} = 0,9$ $p_{2-3} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{2-4} = 1,0$ $p_{2-5} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{3-4} = 1 \times 10^{-7}$ $p_{3-5} = 0,2$ $p_{4-5} = 1 \times 10^{-7}$
PR в строме / Stromal PR		252,7 ± 16,9	270,0 ± 4,0	270,0 ± 6,1	275,0 ± 3,6	285,0 ± 1,8	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{1-4} = 0,05$ $p_{1-5} = 0,05$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{2-4} = 0,4$ $p_{2-5} = 0,05$ $p_{3-4} = 0,5$ $p_{3-5} = 0,06$ $p_{4-5} = 0,1$

Примечание: ИФТ – иммунофенотип; д.п.о. – день после овуляции

Note: IPhT – immunophenotype; d.a.o. – the day after ovulation.

ствие различий в содержании E_2 , P в крови, соотношения E_2/P при различных морфологических характеристиках эндометрия. Полученные нами результаты согласуются с мнением M.H. Saxtorph с соавт. (2020), которые отметили, что уровни прогестерона в среднюю фазу менструального цикла не коррелировали с характеристиками (гистологическими, иммунологи-

ческими) рецептивности эндометрия [28], и с данными G. Varrenetxea с соавт. (2021), которые написали, что определение уровней прогестерона в крови у пациенток не были полезны для прогнозирования рецептивности слизистой оболочки матки [29]. Также полученные в текущем исследовании данные согласуются с результатами наших предыдущих научных

работ об отсутствии ассоциаций между значениями уровня среднелютеинового прогестерона и показателями (счет ER, PR) рецепторности (компонент рецептивности) эндометрия [30].

Данные рутинного гистологического исследования биоптатов эндометрия отражают эффекты E₂, P с точки зрения фазовой трансформации эндометрия. В то же время определенная субъективность данного объективного метода, а также некоторые противоречия результатов гистологического и иммуногистохимического методов исследования биоптатов эндометрия не позволяют полностью оценить состояние слизистой тела матки у когорты женщин с неясными репродуктивными дисфункциями. При иммуногистохимическом анализе эндометриальных образцов есть возможность получить более глубокую информацию об особенностях гормонально-рецепторных характеристик эндометрия.

При определении счета рецепторов половых стероидов в соотношении с гистологическим заключением было выявлено, что у большинства женщин основной группы и группы сравнения с полноценной секреторной трансформацией эндометрия была соответствующая здоровым женщинам экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Однако в 15 % случаев (2 из 13 женщин) в основной группе и в 35 % случаев (8 из 24 женщин) в группе сравнения в среднесекреторной фазе трансформации эндометрия выявлены показатели счета рецепторов половых стероидов, не соответствующие таковым у женщин контрольной группы, что позволяет при иммуногистохимическом исследовании диагностировать у таких женщин недостаточность лютеиновой фазы на эндометриальном уровне. В ряде случаев у женщин с неполноценной секреторной трансформацией эндометрия по данным гистологического заключения (1 % женщин в основной группе и 10 % женщин в группе сравнения) были показатели экспрессии ER, PR как у здоровых женщин из группы контроля.

Изолированный гистологический метод исследования эндометриальных биоптатов является рутинным методом исследования эндометрия при репродуктивных дисфункциях, но в ряде случаев этих данных недостаточно для детального понимания рецепторных характеристик эндометрия, особенно в случае репродуктивных неудач неясного генеза. Именно сочетанное морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование биоптатов эндометрия создает более ясное представление о рецепторности эндометрия.

Мы выявили, что и при «тонком» эндометрии возможны нормальные гормонально-рецепторные взаимодействия в слизистой оболочке матки, хотя это встречается в 1,5 раза (на 50 %) реже, чем при нормальной толщине эндометрия: 21 % случаев (у 11 из

52 женщин) в основной группе и 32 % (у 20 из 62 женщин) в группе сравнения. Таким образом, в исследованной когорте женщин у каждой пятой участницы с «тонким» эндометрием показатели экспрессии ER и PR соответствовали таковым у здоровых женщин без репродуктивных неудач. В то же время две трети женщин в исследованных когортах с репродуктивными дисфункциями имели неполноценные гормонально-рецепторные характеристики эндометрия. Значения экспрессии ER, PR в этих случаях не имели достоверных различий в зависимости от толщины эндометрия. Подобных сведений в специальной литературе мы не обнаружили.

В целом, по результатам проведенного нами исследования отмечено, что толщина эндометрия по данным УЗИ в преовуляторный период не является наиболее важной характеристикой эндометрия. Иммуногистохимический метод оценки экспрессии ER, PR предоставляет более детальные сведения об эндометрии, чем сочетанные ультразвуковые и гистологические данные. Сам по себе гипопластический эндометрий без анамнеза репродуктивных дисфункций не является показанием для углубленного исследования его биоптатов. Именно анамнез нарушения реализации репродуктивной функции (в том числе анамнез привычного невынашивания беременности ранних сроков) является основанием для более детального изучения эндометриальных образцов. Это соответствует рекомендациям ESHRE [2].

Заключение / Conclusion

Толщина эндометрия не является характеристикой, безусловно определяющей особенности рецептивности эндометрия. При «тонком» эндометрии (< 7 мм на 11–13-й день по данным УЗИ при длительности менструального цикла 28–30 дней) возможны рецепторные характеристики слизистой тела матки, сходные с таковыми у женщин без репродуктивных неудач (по результатам данного исследования – в 21 % случаев). В то же время нормальные гормонально-рецепторные взаимодействия при гипопластическом эндометрии отмечены в 1,5 раза (на 50 %) реже, чем при нормальной толщине эндометрия у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе. Таким образом, «тонкий» эндометрий предопределяет больший процент женщин с нарушениями гормонально-рецепторного статуса эндометрия, но не является абсолютным признаком нарушений эндометриальной рецепторности. Сочетанное (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование биоптатов эндометрия позволяет оценить соответствие гормонально-рецепторных характеристик слизистой оболочки матки (как компонента эндометриальной рецептивности) таковым у здоровых женщин.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 25.02.2022. В доработанном виде: 27.03.2022.	Received: 25.02.2022. Revision received: 27.03.2022.
Принята к печати: 29.03.2022. Опубликована онлайн: 30.03.2022.	Accepted: 29.03.2022. Published online: 30.03.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Аганезова Н.В. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала (клиническая и лабораторная составляющие), статистическая обработка результатов, написание и редактирование текста; Аганезов С.С. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала (клиническая и лабораторная составляющие), статистическая обработка результатов, написание текста; Гогичашвили К.Э. – обзор литературы, сбор и обработка материала (клиническая и лабораторная составляющие), статистическая обработка результатов, написание текста.	Aganezova N.V. – study concept and design, review of literature, sample collection and processing (clinical and laboratory components), statistical data processing, text writing and editing; Aganezov S.S. – study concept and design, review of literature, sample collection and processing (clinical and laboratory components), statistical data processing, text writing; Gogichashvili K.E. – review of literature, sample collection and processing (clinical and laboratory components), statistical data processing, text writing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Благодарности	Acknowledgements
Коллектив авторов выражает благодарность к.м.н. В.Н. Эллиниди (на момент проведения данного исследования – зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России) за методологическую помощь и исследование образцов эндометрия при проведении данного исследования.	The team of authors would like to thank Vera N. Ellinidi – MD, PhD, Associate Professor, Honored Doctor of RF (while conducting this study – Head of the Department of Pathology, Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia) for methodological assistance and examination of endometrial samples.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 10 от 09.11.2016, протокол № 8 от 11.11.2020).	Study design was approved by the Local Ethics Committee of Mechnikov North-Western State Medical University (protocol № 10 dated of November 9, 2016; protocol № 8 dated of November 11, 2020).
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные отдельных участников и протокол исследования после деидентификации будут доступны исследователям, которые предоставят методологическое обоснованное предложение, спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик aganezova@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Individual participant data and study protocol after deidentification will be available to researchers who provide a methodologically sound proposal beginning 9 months and ending 3 years following article publication. Proposals should be directed to aganezova@mail.ru. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Клинические рекомендации. Женское бесплодие (первичное и вторичное). 2021–2022–2023 (24.06.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 50 с. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf>.
- ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B, Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
- Аганезов С.С., Пономаренко К.Ю., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Экспрессия стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe*. 2016;12(1):90–3.
- Лещенко О.Я. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения: версии и контрверсии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(3):166–76. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176>.
- Пономаренко К.Ю. Характеристика гормон-рецепторного аппарата эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: Автореф. дис... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2018. 25 с.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Оперативная гинекология*. 2018;(2):7–17.
- Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: Автореф. дис... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2020. 24 с.
- 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.
- Paulson R.J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609–10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.029>.
- Dvoran M., Vodicka J. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynekol*. 2018;83(4):291–8.
- Fox C., Morin S., Jeong J.W. et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016;105(4):873–84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.018>.
- Мороцкая А.В. Молекулярные факторы рецептивности эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66S:128–9.
- Onogi S., Ezo K., Nishihara S. et al. Endometrial thickness on the day of

- the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa060. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa060>.
14. Bu Z., Hu L., Yang X., Sun Y. Cumulative live birth rate in patients with thin endometrium: a real-world single-center experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:469. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00469>.
 15. Xi J., Cheng J., Jin C.C. et al. Electroacupuncture improves pregnancy outcomes in rats with thin endometrium by promoting the expression of pinopode related molecules. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6658321. <https://doi.org/10.1155/2021/6658321>.
 16. Mouhayar Y., Franasiak J.M., Sharara F.I. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):607–11. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01407-y>.
 17. Zhang J., Sun Y.F., Xu Y.M. 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. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.578783>.
 18. Luo X., Li Y., Zheng H. et al. Thicker endometrium on hCG trigger day improves the live birth rate of fresh cleavage embryo transfer in GnRH-agonist regimen of normogonadotrophic women. *Ann Transl Med*. 2021;9(10):856. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1922>.
 19. Karavani G., Alexandroni H., Sheinin D. et al. Endometrial thickness following early miscarriage in IVF patients – is there a preferred management approach? *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00780-7>.
 20. 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. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616529-36>.
 21. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):90–7. <https://doi.org/10.17816/JOWD66490-97>.
 22. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю. и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;(2):63–7. <https://doi.org/10.17816/brmma12236>.
 23. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции. В кн: Молекулярная морфология и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. М.: АО «Шико», 2015:239–52.
 24. 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. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1550>.
 25. Check J.H., Dietterich C., Check M.L., Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(2–3):93–4.
 26. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Мороцкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии лейкомиа-ингибирующего фактора у женщин с различным уровнем эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):85–94. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094>.
 27. Gao M., Cao C., Zhang X. et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):544–47. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1554035>.
 28. Saxtorph M.H., Persson G., Hallager T. et al. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(6):e13323. <https://doi.org/10.1111/aji.13323>.
 29. Barrenetxea G., Romero I., Celis R. et al. Correlation between plasmatric progesterone, endometrial receptivity genetic assay and implantation rates in frozen-thawed transferred euploid embryos. A multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:192–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.047>.
 30. Аганезов С.С., Кузьмина А.В., Эллиниди В.Н. и др. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника. *Гинекология*. 2021;23(6):516–23. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201068>.

References:

1. Clinical recommendations. Female infertility (primary and secondary). [Klinicheskie rekomendacii. Zhenskoe besplodie (pervichnoe i vtorichnoe)]. 2021–2022–2023 (24.06.2021). Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 50 p. (In Russ.). Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendacii.-Zhenskoe-besplodie.pdf>.
2. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
3. Аганезов С.С., Пономаренко К.Ю., Моротская А.В., Аганезова Н.В. Expression of steroid receptors in endometrium within women with disorders in reproductive system. [Ekspressiya steroidnyh receptorov v endometrii u zhenshchin s narusheniyami v reproductivnoj sisteme]. *Vschodnioevropejskie Czasopismo Naukowe*. 2016;12:90–3. (In Russ.).
4. Leshchenko O.Ya. Chronic endometritis and reproductive disorders: versions and contro versions (review). [Hronicheskij endometrit i reproductivnye narusheniya: versii i kontraversii]. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2020;19(3):166–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-166-176>.
5. Ponomarenko K.Yu. Characteristics of the hormone-receptor apparatus of the endometrium in women with reproductive disorders. [Harakteristika gormon-receptornogo apparata endometriya u zhenshchin s narusheniyami reproductivnoj funkcii: Avtoref. dis... kand. med. nauk]. *Sankt Peterburg*, 2018. 25 p. (In Russ.).
6. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B. et al. Secrets of reproductive failures: "thin" endometrium. [Tajny reproductivnyh neudach: «tonkij» endometrii]. *Operativnaya ginekologiya*. 2018;(2):7–17. (In Russ.).
7. Kuzmina A.V. Characteristics of the proteomic level of endometrial receptivity in women with reproductive disorders. [Harakteristika proteomnogo urovnya receptivnosti endometriya u zhenshchin s narusheniyami reproductivnoj funkcii: Avtoref. dis... kand. med. nauk]. *Sankt Peterburg*, 2020. 24 p. (In Russ.).
8. Popova M.V., Lutsik V.V., Rykova D.V. et al. Thin endometrium as a cause of reproductive losses and unsuccessful IVF attempts (review). [Tonkij endometrii kak prichina reproductivnyh poter' i neudachnyh popytok EKO (obzor literatury)]. *Mediko-social'nye problemy sem'i*. 2020;25(1):86–9. (In Russ.).
9. Paulson R.J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609–10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.029>.
10. Dvoran M., Vodieka J. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynekol*. 2018;83(4):291–8.
11. Fox C., Morin S., Jeong J.W. et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016;105(4):873–84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.018>.
12. Morotskaya A.V. Molecular factors of endometrial receptivity [Molekulyarnye faktory receptivnosti endometriya]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2017;66S:128–9. (In Russ.).
13. Onogi S., Ezoe K., Nishihara S. et al. Endometrial thickness on the day of the LH surge: an effective predictor of pregnancy outcomes after modified natural cycle-frozen blastocyst transfer. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa060. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa060>.
14. Bu Z., Hu L., Yang X., Sun Y. Cumulative live birth rate in patients with thin endometrium: a real-world single-center experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:469. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00469>.
15. Xi J., Cheng J., Jin C.C. et al. Electroacupuncture improves pregnancy outcomes in rats with thin endometrium by promoting the expression of pinopode related molecules. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6658321. <https://doi.org/10.1155/2021/6658321>.
16. Mouhayar Y., Franasiak J.M., Sharara F.I. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):607–11. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01407-y>.
17. Zhang J., Sun Y.F., Xu Y.M. 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. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.578783>.
18. Luo X., Li Y., Zheng H. et al. Thicker endometrium on hCG trigger day improves the live birth rate of fresh cleavage embryo transfer in GnRH-agonist regimen of normogonadotrophic women. *Ann Transl Med*. 2021;9(10):856. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1922>.
 19. Karavani G., Alexandroni H., Sheinin D. et al. Endometrial thickness following early miscarriage in IVF patients – is there a preferred management approach? *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00780-7>.
 20. Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Esareva A.V. Problems of embryo/endometrium communication: markers of dysfunction and mechanisms of action. [Problemy kommunikacii embriona i endometriya: markery narushenij i mekhanizmy vliyaniya]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(5):29–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616529-36>.
 21. Ponomarenko K.Y. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. [Receptivnost' endometriya u zhenshchin s narusheniyami v reproduktivnoj sisteme]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2017;66(4):90–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD66490-97>.
 22. Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Ponomarenko K.Yu. et al. Features of hormone-receptor interaction in the endometrium during the ovulatory menstrual cycle in women with impaired reproductive function.. [Osobennosti gormon-receptornogo vzaimodejstviya v endometrii pri ovulyatornom menstrual'nom cikle u zhenshchin s narusheniem reproduktivnoj funkcii]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2018;(2):63–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/brmma12236>.
 23. Paltsev M.A., Kvetnoy I.M., Polyakova V.O. et al. Molecular aspects of endometrial dysfunction. In: Molecular morphology and applied aspects of neuroimmunoendocrinology. [Molekulyarnye aspekty endometrial'noj disfunkcii. V kn: Molekulyarnaya morfologiya i prikladnye aspekty nejroimmunoendokrinologii]. *Moscow: AO «Shiko»*, 2015. 239–52. (In Russ.).
 24. 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. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1550>.
 25. Check J.H., Dietterich C., Check M.L., Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(2–3):93–4.
 26. Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Morotskaya A.V. et al. Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium. [Osobennosti endometrial'noj ekspressii lejkemiya-ingibiruyushchego faktora u zhenshchin s razlichnym estrogen-progesteron-receptornym statusom endometriya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):85–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094>.
 27. Gao M., Cao C., Zhang X. et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):544–47. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1554035>.
 28. Saxtorph M.H., Persson G., Hallager T. et al. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(6):e13323. <https://doi.org/10.1111/aji.13323>.
 29. Barrenetxea G., Romero I., Celis R. et al. Correlation between plasmatic progesterone, endometrial receptivity genetic assay and implantation rates in frozen-thawed transferred euploid embryos. A multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:192–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.047>.
 30. Aganezov S.S., Kuzmina A.V., Ellinidi V.N. et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrium in women with impaired reproductive function with different functional activity of the ovarian corpus luteum. [Ekspressiya receptorov estrogenov i progesterona v endometrii u zhenshchin s narusheniyami reproduktivnoj funkcii pri razlichnoj funkcional'noj aktivnosti zhel'togo tela yaichnika]. *Ginekologiya*. 2021;23(6):516–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201068>.

Сведения об авторах:

Аганезова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aganezova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1570>. SPIN: 2961-5377

Аганезов Сергей Станиславович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9922>. SPIN: 8186-6778.

Гогичашвили Ксения Эдуардовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-7118>. SPIN: 8683-2954.

About the authors:

Natalia V. Aganezova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aganezova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1570>. SPIN: 2961-5377.

Sergey S. Aganezov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9922>. SPIN: 8186-6778.

Ksenia E. Gogichashvili – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-7118>. SPIN: 8683-2954.