https://doi.org/10.17116/patol20188005133

# Морфологический субстрат и молекулярные механизмы нарушений исходов беременности у женщин с наследственными тромбофилиями и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Т.А. ДЕМУРА[1,2], Е.А. КОГАН[1], А.С. ЗАНОЗИН[1], Д.Ю. КОЛОСОВСКИЙ[3]

[1]ФГБАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ООО «Гематологический кабинет доктора Димитрия Колосовского», Москва, Россия

Наследственные тромбофилии (НТ) и синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) — важные причины женского бесплодия. При этом имеются признаки общего патогенеза: ряд белков, например PAI-1, играет важную роль в патогенезе обоих состояний, а также развития бесплодия у пациенток с НТ и синдромом нДСТ.
**Цель исследования** — определить морфологический субстрат и молекулярные механизмы нарушений исходов беременности у женщин с нДСТ и НТ. **Материал и методы.** В основную группу вошли 130 пациенток репродуктивного возраста с первичным бесплодием и 11 пациенток группы контроля (суррогатные матери), от каждой пациентки взяли образец пайпель-биоптата эндометрия на 6—8-й день после овуляции по данным УЗИ. Пациенток основной группы разделили на подгруппы: 1А с бесплодием и НТ (*n*=91), 1Б с бесплодием, НТ и нДСТ (*n*=19), 1В с бесплодием и нДСТ (*n*=20). Изучали акушерско-гинекологический анамнез, в образцах крови пациенток подгрупп с НТ (1А и 1Б) определяли уровни PAI-1 и гомоцистеина, результаты метионинового теста; полиморфизм или мутации следующих генов: *FII, FV* (Leiden), *FVII, FXII, FXIII, GpIa, GpIb* (-5), *GpIb* (T145M), *GpIIIa, PAI-1, FBGb, MTHFR, MTRR,MTR, SLC19A1*, ангиотензиногена (M235T и T145M), ангиотензинпревращающего фермента, их гомо- или гетерозиготность. Проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия с использованием первичных антител к рецепторам половых гормонов, LIF, PAI-1, остеопонтину. **Результаты.** Количество беременностей в основной группе было сопоставимо с количеством пациенток в каждой подгруппе. Исходы беременности рассматривали как благоприятные — роды и неблагоприятные — замершие беременности. Больше всего благоприятных исходов отмечено в подгруппе 1В с нДСТ, меньше всего — в подгруппе1Б. При сравнении показателей системы гемостаза статистически значимые различия выявлены только в частоте развития дезагрегационной тромбопатии — 88% в группе 1Б и 55% в группе 1А. В эндометрии основной группы отмечали замедление созревания, чаще выявляли очаги склероза и дисциркуляторные расстройства в строме. **Заключение.** При НТ, нДСТ, а также в большей степени при сочетании НТ и нДСТ развивается генетически детерминированная предрасположенность к нарушенной имплантации за счет генетически детерминированного ремоделирования эндометрия, что приводит к развитию бесплодия и нарушению исходов беременности.

*Ключевые слова: наследственные тромбофилии, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, PAI-1, остеопонтин.*

# The morphological substrate and molecular mechanisms of impaired pregnancy outcomes in women with hereditary thrombophilias and undifferentiated connective tissue dysplasia

T.A. DEMURA[1,2], E.A. KOGAN[1], A.S. ZANOZIN[1], D.YU. KOLOSOVSKY[3]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [3]Dr. Dimitry Kolosovsky's Hematological Office, Moscow, Russia

Hereditary thrombophilias (HT) and undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) are important causes of female infertility. Moreover, there are signs of their common pathogenesis: a number of proteins, such as PAI-1, play an important role in the pathogenesis of both conditions, as well as in the development of infertility in patients with HT and uCTD
**Objective** — to determine the morphological substrate and molecular mechanisms of impaired pregnancy outcomes in women with uCTD and HT. **Subject and methods.** A study group included 130 reproductive-aged female patients with primary infertility and a control group consisted of 11 patients (surrogate mothers). An endometrial pipelle biopsy sample was taken from each patient on days 6—8 after ovulation according to the ultrasound findings. The study group patients were divided into subgroups: 1A) infertility and HT (n=91); 1B) infertility, NT, and uCTD (n=19); 1C) infertility and uCTD (n=20).
The investigators examined obstetric/gynecological history data, determined the levels of PAI-1 and homocysteine in the blood samples of patients in the subgroups with HT (1A and 1B); assessed the results of the methionine test, and identified the polymorphism or mutations of the following genes: *FII, FV (Leiden), FVII, FXII, FXIII, GpIa, GpIb (-5), GpIb (T145M), GpIIIa, PAI-1, FBGb, MTHFR, MTRR, MTR, SLC19A1*, angiotensin gene (M235T and T145M), angiotensin-converting enzyme, and their homo- or heterozygosity. Endometrial morphological and immunohistochemical examinations were carried out using primary

*Демура Татьяна Александровна* — д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова; https://orcid.org/ 0000-0002-6946-6146; e-mail: uursula90@gmail.com; demura-t@yandex.ru
*Коган Е.А.* — https://orcid.org/0000-0003-1775-3060
*Занозин А.С.* — https://orcid.org/0000-0002-3254-3451

© Коллектив авторов, 2018

antibodies to sex hormone receptors, LIF, PAI-1, and osteopontin. **Results.** The number of pregnancies in the study group was comparable to the number of patients in each subgroup. Childbirth was considered to be a favorable pregnancy outcome; missed miscarriage was an unfavorable one. There were the most favorable outcomes in Subgroup 1C with uCTD and the least one in Subgroup 1B. Comparison of hemostatic system indicators revealed statistically significant differences only in the incidence of disaggregated thrombopathy (88% in Group 1B and 55% in Group 1A). In the endometrium of the study group, there was delayed maturation; sclerotic foci and dyscirculatory disorders were more frequent in the stroma. **Conclusion.** In HT, uCTD, and, to a greater extent, its concurrence, a genetically determined predisposition to impaired implantation develops due to genetically determined endometrial remodeling that leads to infertility and impaired pregnancy outcomes.

*Keywords: hereditary thrombophilias, undifferentiated connective tissue dysplasia, PAI-1, osteopontin.*

Проблема женского бесплодия актуальна в России и мире по сей день. В структуре идиопатического женского бесплодия важную роль играют наследственные тромбофилии (НТ). Согласно определению ВОЗ и Международного общества по тромбозу и гемостазу, тромбофилия — необычная наклонность к тромбозу с началом в раннем возрасте, отягощенность семейного анамнеза, степень тяжести тромбоза, непропорциональная известному причинному фактору и эпизодам рецидивов тромбоза. Наследственные тромбофилии, согласно T. Bombeli и соавт. [1], встречаются у 9% практически здоровых пациентов и у 30% с артериальным или венозным тромбозом в анамнезе, что подтверждается данными M. Demir и соавт. [2].

НТ, по данным разных исследований, оказывают негативное влияние на исход беременности как на ранних, так и на поздних ее сроках. В исследовании F. Azem и соавт. [3] выявлено, что частота встречаемости НТ в группе пациенток с 4 и более неудачными циклами ЭКО в анамнезе почти в 3 раза больше, чем в группе контроля. Также в метаанализе M. Di Nisio и соавт. [4] показано, что у пациенток с неудачными ЭКО выявляются НТ, в частности мутация фактора V Leiden.

В исследовании C. Coulam и соавт. [5] не выявлено статистически значимых различий в частоте специфических генных мутаций факторов свертывания в группе с повторным невынашиванием беременности и группе контроля. Однако гомозиготные мутации гораздо чаще встречались в группе с привычным невынашиванием беременности (59% против 10% в группе контроля) и множественными генными мутациями (68% против 21% в группе контроля). В исследовании H. Qublan и соавт. [6] приводятся следующие данные: комбинированные тромбофилии (2 тромбофилических фактора и более) встречаются существенно чаще среди женщин с повторными неудачыми ЭКО по сравнению с группой контроля (35,6% против 4,4% в группе контроля). Поэтому для развития невынашивания беременности необходимо наличие выраженных нарушений системы гемостаза.

В настоящее время в патогенезе нарушений имплантации (особенно в рамках ЭКО) обсуждается роль следующих факторов: дефицит факторов противосвертывающей системы (протеинов С и S, антитромбина III), дефекты факторов свертывания II, V и XIII, полиморфизм ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и адгезивных белков тромбоцитов (GPIIb/IIIa) [7].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) — генетически гетерогенная группа заболеваний мультифакториальной природы, в основе которых лежат нарушения синтеза и распада внеклеточного матрикса, возникающие под действием неблагоприятных факторов внешней среды у индивидуумов с определенной генетической предрасположенностью уже в периоде раннего эмбриогенеза или постнатально и характеризующиеся нечеткой клинической картиной [8, 9].

Имеется ряд сведений, косвенно указывающих на роль нДСТ в патогенезе нарушений рецептивности эндометрия и НТ.

Для инвазии трофобласта необходимы матриксные металлопротеиназы: MMP 1, 2, 3, 9, активность которых повышается посредством ингибирования TIMP 1, 2 и 3, индуцируемого LIF [10].

Остеопонтин обеспечивает прикрепление остеобластов к неорганическому компоненту костного матрикса путем прочного связывания с кристаллами гидроксиапатита, а в эндометрии он необходим для адгезии бластоцисты за счет связывания с другими интегринами на пиноподиях эпителия [11].

Гены, которые могут инициировать развитие синдромов НТ и нДСТ, находятся в одном локусе. Например, в локусе 13q34 расположены гены коллагена IV типа *COL4A1* и *COL4A2*, а также гены факторов свертывания *FVII* и *FX*, также в локусе 7q22.1 расположен ген *SERPINE1*, кодирующий белок PAI-1, и ген *COL1A2*, кодирующий $\alpha_2$-цепь коллагена 1-го типа [12—14].

Белок PAI-1 имеет двоякую функцию: помимо своей основной функции ингибирования процессов фибринолиза, он также играет важную роль в процессах интерстициального фиброза [13].

Цель исследования — определить морфологический субстрат и молекулярные механизмы нарушений исходов беременности у женщин с нДСТ и НТ.

## Материал и методы

В исследование включили 130 пациенток репродуктивного возраста с первичным бесплодием, находившихся на обследовании и лечении по поводу первичного бесплодия во ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» и ООО «Гематологический кабинет доктора Димитрия Колосовского» и 11 пациенток группы контроля (суррогатные матери). В рамках этапа исследования эндометрия им выполняли пайпель-биопсию на 6—8-й день после овуляции по данным УЗИ. Пациенткам основной группы с НТ также проводили молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови на полиморфизмы или мутации следующих генов: *FII, FV* (Leiden), *FVII, FXII*, *FXIII, GpIa, GpIb* (-5), *GpIb* (T145M), *GpIIIa*, PAI-1, *FBGb, MTHFR*, *MTRR, MTR, SLC19A1*, ангиотензиногена (M235T и T145M), ангиотензинпревращающего фермента, их гомо- или гетерозиготность. Диагноз НТ основывался на молекулярно-генетическом исследовании в соответствии с клиническими рекомендациями Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии, диагноз нДСТ — на углубленном анамнестическом исследовании

***Таблица 1.*** **Исходы беременности в подгруппах основной группы пациенток с бесплодием, %**

| Показатель | 1А (*n*=91) | 1Б (*n*=19) | 1В (*n*=20) | Достоверность (*p*) |
|---|---|---|---|---|
| Беременности, всего | 101 | 37 | 42 | >0,05 |
| Роды | 15 (16,85) | 6 (16,21) | 25 (59,52) | >0,05 |
| Замершие беременности | 48 (47,52) | 17 (45,95) | 13 (30,95) | >0,05 |

с подробным изучением признаков нДСТ по Т.И. Кадуриной. Пациенток основной группы подразделили на подгруппы: 1А — с бесплодием и НТ (*n*=91), 1Б — с бесплодием, НТ и нДСТ (*n*=19), 1В — с бесплодием и нДСТ (*n*=20; группа морфологического контроля).

Проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия с использованием первичных антител к рецепторам половых гормонов, *LIF, PAI-1*, остеопонтину, а также статистическую обработку результатов.

## Результаты

Количество беременностей в основной группе было сопоставимо с количеством пациенток в каждой подгруппе. Исходы беременности рассматривали как благоприятные — роды и неблагоприятные — замершие беременности. Больше всего благоприятных исходов отмечено в подгруппе 1В с нДСТ, меньше всего — в подгруппе 1Б. Суммарные данные по исходам беременности представлены в **табл. 1**. В группе контроля все беременности заканчивались родами.

При анализе свертывающей системы в группе с НТ в 25% случаев наблюдалась повышенная концентрация PAI-1 в плазме крови, в 12,5% — гипергомоцистеинемия, в 55% — дезагрегационная тромбоцитопатия, в 35% случаев — синдром липких тромбоцитов и в 5% случаев отмечался низкий уровень толерантности к метиониновому тесту.

Исследовали также структуру полиморфизов гена *PAI-1,* из 91 пациентки выявлено 27 с гомозиготным полиморфизмом 4G/4G, 38 с гетерозиготным полиморфизмом 4G/5G и 25 без полиморфизма 5G/5G **(рис. 1, а)**.

Частота мутаций и полиморфизмов факторов свертывания в структуре рожавших и нерожавших женщин с НТ показана на **рис. 1, б**.

В группе с сочетанием признаков НТ и нДСТ обнаруживали следующие изменения: в 15,8% случаев повышенная концентрация PAI-1 в плазме крови, в 10,5% — гипергомоцистеинемия, в 88% — дезагрегационная тромбоцитопатия, в 36,8% случаев синдром липких тромбоцитов и в 5,2% случаев отмечали низкий уровень толерантности к метиониновому тесту.

Качественный состав мутаций и полиморфизмов в группе с НТ и нДСТ показан на **рис. 1, в**.

Исследовали также структуру полиморфизов гена *PAI-1*, среди 19 пациенток в подгруппе с нДСТ и НТ выявлено 12 с гомозиготным полиморфизмом 4G/4G, 5 с гетерозиготным полиморфизмом 4G/5G и 2 без полиморфизма 5G/5G.

Также проведен анализ частот мутаций генов факторов свертывания в зависимости от наличия родов в анамнезе у женщин подгрупп 1А и 1Б. В группе женщин, которые не имели родов в анамнезе, отмечены существенно более высокие частоты полиморфизмов генов фибриногена и метилентетрагидрофолатредуктазы, при этом мутация фактора VII была чаще у женщин с родами в анамнезе **(см. рис. 1, г)**.

Чаще всего у пациенток с НТ, страдающих бесплодием, наблюдали мутации и полиморфизмы генов *PAI-1, SLC19A1, GpIa, MTRR*. В подгруппе 1А у 9 (9,9%) пациенток наблюдали полиморфизм 3 и менее генов системы свертывания крови, у остальных их было 4 и более — от 4 до 11, в среднем полиморфизм 6,6±2,3 гена у каждой пациентки. Поскольку предполагалось, что большее количество мутаций и полиморфизмов генов белков, влияющих на свертываемость крови, приведет к снижению вероятности родоразрешения, проведен анализ частот мутаций генов, факторов свертывания в зависимости от наличия родов в анамнезе. Анализ показал неоднозначные результаты в группе с НТ: у пациенток с бесплодием, у которых в анамнезе были роды (т.е. у пациенток с вторичным бесплодием), частота мутаций в целом выше, чем у пациенток, у которых в анамнезе родов не было (т.е. у пациенток с первичным бесплодием) **(табл. 2)**.

У пациенток обеих подгрупп с НТ наблюдали мутации и полиморфизмы генов *PAI-1, SLC19A1, GpIa, MTRR*, в подгруппе с НТ и нДСТ в большем проценте случаев выявлены мутации *FV* (*Leiden*), *GpIa* и *SLC19A1,* а также *GpIb*. В структуре мутаций гена *PAI-1* в группе с НТ и нДСТ гомозиготные полиморфизмы встречались существенно чаще, чем в группе 2 (77,8% против 30%), что может свидетельствовать в пользу того, что мутации PAI-1 могут играть определенную роль в патогенезе синдрома нДСТ, аналогично можно говорить о структуре полиморфизмов гена *GpIa*.

В группе с НТ у 4 (10%) пациенток наблюдали полиморфизм 3 и менее генов системы свертывания крови, у остальных их было 4 и более — от 4 до 11, в среднем полиморфизм 6,6±2,3 гена у каждой пациентки. В группе с сочетанием НТ и нДСТ только у 1 (5,3%) пациентки был полиморфизм 3 и менее генов системы свертывания крови, у остальных 18 — 5 и более, до 12. В среднем наблюдали полиморфизм 7,3±3,0 гена у каждой пациентки. Коэффициент Манна—Уитни *U*=136,0; *p*=0,266. Полученные данные подтверждаются полигенным наследованием НТ в исследуемых подгруппах. При этом различие в числе полиморфизмов в этих подгруппах не является статистически значимым, т.е. наличие нДСТ не влияет на число полиморфизмов генов белков, влияющих на свертываемость крови.

В морфологическое исследование вошел биопсийный материал эндометрия от 141 пациентки основной и контрольной групп. Распределение материала в каждой исследуемой группе по морфологическим стадиям эндометрия в период «окна имплантации» показано в **табл. 3**. Отмечено отставание созревания эндометрия в основной группе, особенно в подгруппе с сочетанием НТ и нДСТ **(рис.2 , а, б)**.

Пиноподии в поверхностном эпителии эндометрия определялись в подгруппах 1А, 1Б и 1В и 19, 12 и 24 соответственно (*p*>0,05). В основной группе часто обнаруживали очаговый склероз, расстройства микроциркуляции — кровоизлияния в строме, сладж и тромбы в микрососудах. В подгруппах 1Б и 1В расстройства микроциркуляции выявлены в 47,3 и 55% случаев соответственно, в подгруппе 1А их было 40%, тогда как в контроле указанные изменения не обнаружены (*p*>0,05). Очаги склероза встречались в подгруппах 1Б и 1В в 68,4 и 70% случаев, в группе с НТ в 50%; *p*>0,05




***Рис. 1.*** **Гистограммы, отражающие качественный состав мутаций и полиморфизмов в основной группе женщин с наследственными тромбофилиями и сочетанием наследственных тромбофилий и недифференцированной дисплазии соединительной ткани.**

а — качественный состав мутаций и полиморфизмов в группе с НТ; б — частота мутаций и полиморфизмов факторов свертывания крови в структуре рожавших и нерожавших женщин в группе с НТ; в — качественный состав мутаций и полиморфизмов в группе с НТ и нДСТ; г — частота мутаций и полиморфизмов факторов свертывания крови в структуре рожавших и нерожавших женщин в группе с НТ и нДСТ; д — частота сладжа или микротромбоза, а также очагового фиброза при каждой мутации генов, участвующих в процессе гемостаза.

***Таблица 2.*** **Сравнение частоты показателей системы гемостаза**

| Показатель | Группа НТ и нДСТ, % | Группа НТ, % | Достоверность (*p*) |
|---|---|---|---|
| Повышение PAI-1 в сыворотке | 15,8 | 25 | >0,05 |
| Гипергомоцистеинемия | 10,5 | 12,5 | >0,05 |
| Дезагрегационная тромбоцитопатия | 88 | 55 | <0,05 |
| Синдром липких тромбоцитов | 36,8 | 35 | >0,05 |
| Низкий уровень толерантности к метиониновому тесту | 5,2 | 5 | >0,05 |

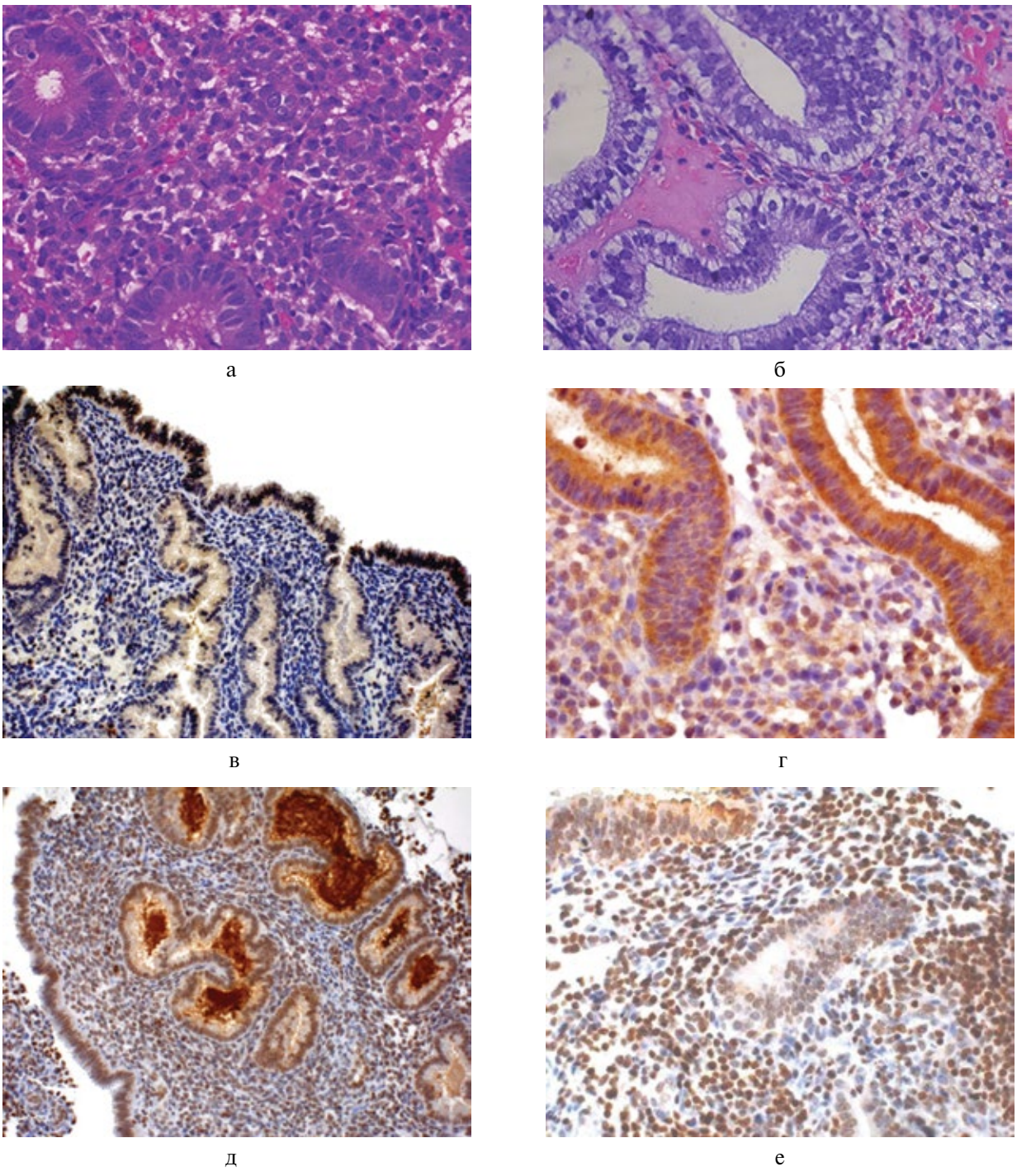


***Рис. 2, а—е.*** **Морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия в основной и контрольной группах.**

а — эндометрий поздней стадии пролиферации, подруппа с НТ и нДСТ, окраска гематоксилином и эозином, ×630; б — эндометрий ранней стадии секреции, подруппа с НТ, окраска гематоксилином и эозином, ×630; в — низкая экспрессия PAI-1 в эндометрии пациенток группы контроля, иммунопероксидазная реакция, ×200; г — высокая экспрессия PAI-1 в эндометрии пациенток подгруппы с НТ и нДСТ, иммунопероксидазная реакция, ×630; д — высокая экспрессия остеопонтина в эпителии и пиноподиях в эндометрии пациенток группы контроля, иммунопероксидазная реакция, ×250; е — умеренная экспрессия остеопонтина в эпителии и строме, отсутствие в просвете желез эндометрия пациенток подгруппы с нДСТ, ×400.

**(см. табл. 3)**.Частота сладжа, микротромбоза или очагов склероза в основной группе с НТ (1А и 1Б) зависела не столько от каких-то конкретных мутаций генов системы свертывания, сколько от их количества **(см. рис. 1, д)**.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования показано, что у пациенток основной группы имеются нарушения рецептивности как на структурном, так и на молекулярном уровне, что проявляется снижени-

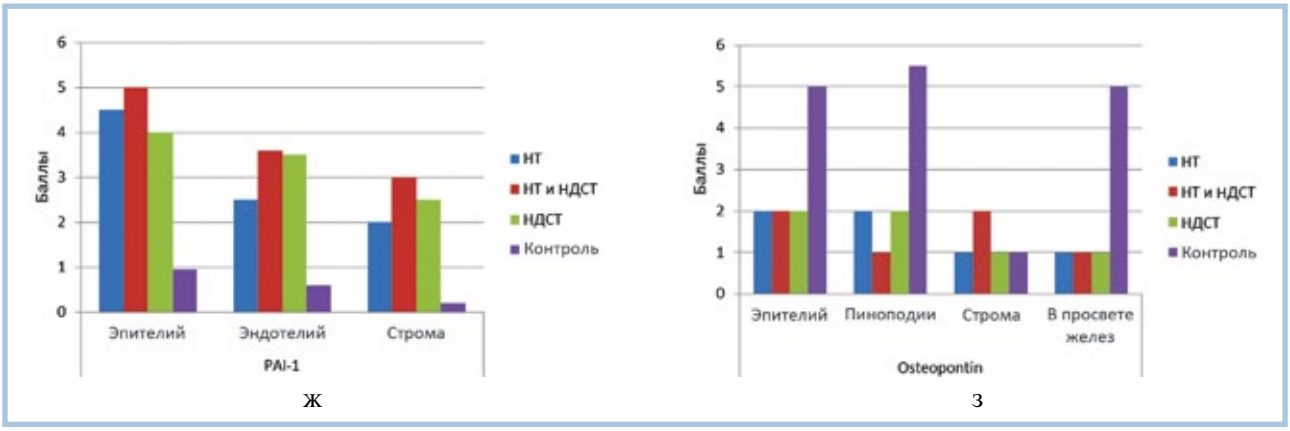


***Рис. 2, ж—з.*** **Морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия в основной и контрольной группах.**

ж — анализ иммуногистохимической экспрессии PAI-1 в эндометрии у женщин основной и контрольной групп; з — анализ иммуногистохимической экспрессии остеопонтина в эндометрии у женщин основной и контрольной групп.

ем количества зрелых пиноподий, экспрессии LIF, а также дисбалансом экспрессии рецепторов эстрогеновых и прогестероновых гормонов в строме эндометрия. Данные по экспрессии рецепторов половых гормонов и LIF опубликованы ранее в наших статьях [8, 15].

Особый интерес представляло исследование экспрессии PAI-1, который в норме обнаруживается в клетках стромы эндометрия, а также в эндотелии его сосудов на протяжении всего менструального цикла, причем к середине фазы секреции его количество начинает увеличиваться и достигает максимума в позднюю стадию секреторной фазы [12]. Такое физиологическое увеличение уровня белка способствует имплантации бластоцисты и снижает риск развития кровоизлияний во время ее инвазии в эндометрий. Чрезмерно высокий уровень PAI-1 приводит к невозможности глубокой инвазии бластоцисты, а низкий — к развитию глубокой неестественной инвазии и кровоизлияний в эндометрии.

В нашем исследовании PAI-1 выявлялся на более высоком уровне в эпителии и строме у пациенток основной группы по сравнению с группой контроля ($p \leqslant 0{,}05$). Важно отметить, что максимальная экспрессия белка обнаружена в поверхностном эпителии эндометрия пациенток подгруппы 1Б с НТ и нДСТ, составив 5±1,2 балла, и в подгруппе с НТ — 4,5±1,1 балла, что превысило аналогичный показатель в группе контроля — 0,95±1,23 балла ($p \leqslant 0{,}05$). Похожая тенденция прослеживалась и в экспрессии маркера в эндотелии сосудов и в строме эндометрия ($p \leqslant 0{,}05$) **(см. рис. 2, ж)**.

Следующим новым маркером рецептивности эндометрия был остеопонтин, являющийся одним из факторов адгезии. В нашем исследовании маркер обнаруживался в поверхностном и железистом эпителии эндометрия, в пиноподиях и строме слизистой тела матки **(см. рис. 2, д, е)**. В группе контроля экспрессия белка достоверно выше вне зависимости от его локализации в эндометрии по сравнению с основной группой ($p \leqslant 0{,}05$) **(см. рис. 2, з).**

## Обсуждение

Результаты исследования показали, что синдром нДСТ играет определенную роль в развитии бесплодия у пациенток с НТ, однако она не является определяющей. Это подтверждается следующими данными: отсутствие статистически значимых различий в частоте замерших беременностей и родов у пациенток в обеих группах. Частота мутаций и полиморфизмов всех исследованных факторов свертывания в целом сопоставима, однако нет статистически значимых различий между количеством мутаций и полиморфизмов у пациенток в исследуемых подгруппах с НТ (1А и 1Б). Кроме того, между частотами выявления отклонений в различных показателях системы гемостаза, как правило, статистически значимые различия отсутствовали. Однако при этом отмечается ряд тенденций, указывающих на роль синдрома нДСТ в патогенезе бесплодия у пациенток с НТ. Во-первых, в подгруппе 1Бс НТ и нДСТ существенно чаще встречались гомозиготные полиморфизмы гена PAI-1, а также статистически значимо чаще выявлялась дезагрегационная тромбоцитопатия. Во-вторых, отмечается тенденция к замедлению морфологического созревания эндометрия: в группе с НТ средняя стадия секреции, необходимая для имплантации бластоцисты, отмечалась более чем в 2 раза чаще, чем в подгруппе 1А с НТ, а морфологические изменения, соответствующие стадии пролиферации, при которой имплантация бластоцисты невозможна, на 12% чаще. Кроме того, в данной подгруппе статистически значимо чаще встречались очаги склероза и дисциркуляторные расстройства в эндометриальной строме. Данные этого исследования сопоставимы с ранее опубликованными в наших предыдущих работах [8, 15].

Как при нДСТ и НТ, особенно при сочетании данных синдромов, нарушается рецептивность эндометрия, что проявляется замедлением созревания эндометрия, уменьшением количества зрелых пиноподий в поверхностном эпителии эндометрия, а также нарушением микроциркуляции, что подтверждается на молекулярном уровне усилением экспрессии PAI-1. В результате в эндометрии развиваются микротромбозы, что приводит к локальной ишемии. Описанные выше измненения делают невозможным инвазию бластоцисты в слизистую тела матки. Морфологическим подтверждением нарушения рецептивности эндометрия служит выявление микротромбозов, очагов дезорганизации и фокального склероза в строме эндометрия.

Кроме того, отмечается нарушение адгезии и имплантации бластоцисты, о чем косвенно свидетельствует понижение экспрессии LIF и остеопонтина особенно существенно, что уменьшает накопление данных маркеров в пиноподиях.

***Таблица 3.*** **Распределение материала в каждой исследуемой группе по морфологическим стадиям эндометрия в период «окна имплантации», %**

| Группа | Фаза пролиферации | Ранняя стадия фазы секреции | Средняя стадия фазы секреции |
|---|---|---|---|
| 1А (НТ) | 27 | 39 | 34 |
| 1Б (НТ и нДСТ) | 37 | 47 | 16 |
| 1В (нДСТ) | 25 | 40 | 35 |
| Контроль, | 0 | 45 | 55 |

## Заключение

Таким образом, обобщая полученные результаты и данные изученной литературы, можно заключить, что при сочетании НТ и нДСТ развивается генетически детерминированная предрасположенность к нарушенной имплантации за счет генетически детерминированного ремоделирования эндометрия, ведущее к развитию бесплодия и нарушению исходов беременности.

**Участие авторов:**
Концепция и дизайн исследования — Д.Т.А., К.Е.А.
Сбор и обработка материала — Д.Т.А., К.Д.Ю., З.А.С.
Статистическая обработка — З.А.С.
Написание текста — Д.Т.А., З.А.С.
Редактирование — К.Е.А., Д.Т.А..
**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol.* 2002;70(2):126-132. https://doi.org/10.1002/ajh.10103
2. Demir M, Vural O, Sunar H, Altun A, Yorulmaz F, Ozbay G. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Med J.* 2000;41(4):436-440. https://doi.org/10.3349/ymj.2000.41.4.436
3. Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupferminc MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod.* 2004;19(2):368-370. https://doi.org/10.1093/humrep/deh276
4. Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011; 118(10):2670-2678. https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-340216
5. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(3):322-327. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.272
6. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2694-2698. https://doi.org/10.1093/humrep/del203
7. Клеменов А.В., Алексеева О.П., Востокова А.А., Коркоташвили Л.В., Гусева О.И., Верткин А.Л., Ткачева О.Н. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Русский медицинский журнал.* 2003;11(28):1565-1567. [Klemenov AV, Alekseeva OP, Vostokova AA, Korkotashvili LV, Guseva OI, Vertkin AL, Tkacheva ON. The course and outcomes of pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2003;11(28):1565-1567. (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Techenie_i_ishody_beremennosti_u_ghenschin_s_nedifferencirovannoy_displaziey_soedinitelynoy_tkani/
8. Демура Т.А. *Морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2014. [Demura TA. *Morphofunctional and molecular-genetic features of undifferentiated connective tissue dysplasia in obstetric-gynecological practice (Morfofunktsional'nye i molekulyarnogeneticheskie osobennosti nedifferentsirovannoi formy displazii soedinitel'noi tkani v akushersko-ginekologicheskoi praktike).* Dis. Moscow. 2014. (In Russ.)].
9. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009. [Kadurina TI, Gorbunova VN. *Connective tissue dysplasia. Guide for doctors (Displaziya soedinitel'noi tkani. Rukovodstvo dlya vrachei).* Sankt-Petersburg: ELBI-SPb; 2009. (In Russ.)].
10. Huppertz B, Kertschanska S, Demir AY, Frank HG, Kaufmann P. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta. *Cell Tissue Res.* 1998;291(1):133-148.
11. Peyghambari F, Salehnia M, Forouzandeh M, Rezazadeh Valujerdi M., Hajizadeh E. The correlation between the endometrial integrins and osteopontin expression with pinopodes development in ovariectomized mice in response to exogenous steroids hormones. *Iran Biomed J.* 2010;14(3):109-119.
12. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В., Демура Т.А., Файзуллина Н.М., Ежова Л.С. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ. *Проблемы репродукции.* 2011;4:45-49. [Okhtyrskaya TA, Yavorovskaya KA, Shurshalina AV, Demura TA, Faizullina NM, Ezhova LS. The role of PAI-1 in recurrent ART failure. *Problemy reproduktsii.* 2011;(4):45-49. (In Russ.)].
13. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol.* 2012;227(2):493-507. https://doi.org/10.1002/jcp.22783
14. Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2012;97(5): 1028-1032. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.039
15. Демура Т.А., Коган Е.А., Занозин А.С., Колосовский Д.Ю., Файзуллина Н.М., Калинина Е.А. Роль наследственных тромбофилий и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе женского бесплодия (клинико-морфологическое исследование). *Архив патологии.* 2015;77(4):3-10. [Demura TA, Kogan EA, Zanozin AS, Kolosovskii DYu, Faizullina NM, Kalinina EA. The role of hereditary thrombophilia and syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in the pathogenesis of female infertility (clinical and morphological study). *Arkhiv patologii.* 2015;77(4):3-10. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/patol20157743-10

Поступила 05.02.18