

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77

# РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ. МАРКЕРЫ ИМПЛАНТАЦИИ

М. АБУ-АБДАЛЛАХ<sup>1,2</sup>, АРТЫМУК Н.В.<sup>3</sup>, СУРИНА М.Н.<sup>3</sup><sup>1</sup>Макгилл университет, Канадский фонд репродуктивной медицины, Монреаль, Канада<sup>2</sup>Ближневосточное общество фертильности, Бейрут, Ливан<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

## REVIEW ARTICLE

## ENDOMETRIUM RECEPTIVITY. MARKERS OF IMPLANTATION

MICHEL ABOU-ABDALLAH<sup>1,2</sup>, NATALIA V. ARTYMUК<sup>3</sup>, MARIA N. SURINA<sup>3</sup><sup>1</sup>McGill University, The Canadian Foundation for Reproductive Medicine (845 Sherbrooke St W, Montreal, QC H3A 0G4), Canada<sup>2</sup>Middle East Fertility Society (Achrafieh, P.O.Box, Beirut, 167220), Lebanon<sup>3</sup>Kemerovo State Medical University (22, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation

### Резюме

Процесс имплантации весьма уязвим и требует соблюдения ряда условий: высокой степени синхронности между эндометрием и эмбрионом, адекватного гормонального окружения, нормальных анатомических условий и нормального функционирования половых клеток. Принимая во внимание сложность процесса,

становится неудивительным факт частых неудач имплантации. С клинической точки зрения эти неудачи становятся все более значимой проблемой. Бесплодие встречается в среднем у каждой шестой пары, и этот процент продолжает расти.

**Ключевые слова:** рецептивность эндометрия, бесплодие, беременность.

### Abstract

The implantation process is very vulnerable and requires a number of conditions: a high degree of synchronism between the endometrium and the embryo, an adequate hormonal environment, normal anatomical conditions and the function of the sex cells. Taking into account the complexity of

the process, it is no wonder that frequent implant failures. From a clinical point of view, these failures are becoming an increasingly important problem. Infertility occurs on average for every sixth pair, and this percentage continues to grow.

**Keywords:** endometrial receptivity, infertility, pregnancy.

[◀ English](#)

Синхронизация между желтым телом, эндометрием и эмбрионом является решающим элементом нормальной имплантации. В этом процессе участвуют эндокринные, паракринные, аутокринные и юкстакринные механизмы клеточной коммуникации. Синхронизация между эмбрионом, эндометрием и желтым телом является необходимой для получения успешной беременности, а рецептивность эндометрия –

неотъемлемая часть окна имплантации. Эмбрион прикрепляется и имплантируется всю неделю после овуляции. Окно имплантации охватывает 20-24 дни менструального цикла [1]. Окно имплантации, по-видимому, открывается при максимальной концентрации прогестерона в сыворотке, примерно через 7-10 дня после овуляции. Согласно исследованию, проведенному еще в 1990 г., женщины, которые планирова-

ли беременность, но имплантация происходила до выработки лютеинизирующего гормона или после этого окна, имели высокий уровень выкидышей [2].

Определенные типы бесплодия или потери беременности являются результатом дефектов маточной рецептивности, что приводит к потере синхронности развития эмбриона, эндометрия и яичника.

**Маточная рецептивность и имплантация.** Пик сывороточного прогестерона соответствует времени, когда обычно происходит имплантация, – между 7-м и 10-м днями после овуляции. В раннюю секреторную фазу чувствительность как эпителиальных рецепторов эстрогена (ER), так и рецепторов прогестерона (PR) снижается, но чувствительность стромальных рецепторов PR-сохраняется [3,4]. Это преобразование сопровождается последовательной и хорошо организованной экспрессией определенных генов, которые могут облегчать и / или ограничивать способность бластоцисты и трофобласта к имплантации [5,6]. Децидуализация стромы эндометрия происходит в ответ на повышение уровня прогестерона (P). Прикрепление начинается только тогда, когда эндометрий распознает трофобласт. Вначале происходит пролиферация эндометрия под усиленным действием эстрогенов (Э), затем прогестерон вызывает дифференциацию эндометрия, далее бластоциста поступает в матку и свободно вращается над эндометрием под действием сигналов L-селектина (L-selectin), после чего муцин-1 (MUC-1) отталкивает бластоцисту и препятствует ее адгезии к области эндометрия с плохими шансами на имплантацию (E) [7].

Имплантация может быть разделена на несколько этапов: яйцеклетка после овуляции транспортируется через фаллопиеву трубу, где происходит оплодотворение (I стадию имплантации). II стадия имплантации определяется началом клеточного деления эмбриона. Далее, на III стадии, в виде морулы эмбрион попадает в полость матки. У человека это происходит через 72-96 часов после оплодотворения [8]. Выход эмбриона (выход из zona pellucida) происходит на 5-й день (около 110-120 часов после овуляции) [9]. Стадия IV соответствует адгезии. За адгезией быстро следует эпителиальная пенетрация и инвазия, обозначающая начало V стадии имплантации [10].

Определено, что рецепторы эндометрия, ферменты, цитокины, хемокины и другие генные

продукты имеют решающее значение для этого события. Пиноподии могут служить в качестве псевдолатеральной поверхности, которая позволяет эмбриону присоединиться и внедриться [11]. Поступление специфических белков может играть ключевую роль в процессах, которые инициируют нормальную плацентацию [12,13].

Многие из этих биомаркеров маточной рецептивности предполагают, что адгезия и / или прикрепление опосредуется молекулами клеточной адгезии (МАК) и / или соотношением МАК/фибронектин.

Развитие плаценты и стадии V заканчивается примерно через 11-12 дней после овуляции с формированием первичных ворсинок. Со временем, по мере роста, клетки цитотрофобласта начинают внедряться в материнскую сосудистую сеть, обеспечивая доступ к материнским ресурсам.

**Какие же существуют биомаркеры маточной рецептивности?**

**Прогестерон** отвечает за стимуляцию большого количества эндометриальных белков [14,15].

**Пиноподии**, пик активности которых наблюдается во время максимальной секреции прогестерона, вне узкого «окна имплантации» не активны [16,17]. Основные функции пиноподий заключаются в том, чтобы приподнять поверхностный эпителий, а также облегчить взаимодействие эмбриона и эндометрия [11,18].

**Иммуногистохимические биомаркеры:**

24 kDa: интегринными являются гетеродимерные молекулы клеточной адгезии (КАМ), которые служат в качестве рецепторов для клеточных поверхностных лигандов и действуют как модуляторы эндометриальной и эмбриональной функции. Они вовлечены как в процесс оплодотворения, так и в процесс имплантации [19,20,21]. Три интегрин присутствуют на эндометриальном эпителии и ко-экспрессируются только во время «окна имплантации» на 20-24 день менструального цикла. Апикальный полюс просвета эпителия содержит  $\alpha\beta 3$ .

Интегрины предположительно играют важную роль в начальном взаимодействии эмбриона и эндометрия. Интегрин  $\alpha\beta 3$  может взаимодействовать с внеклеточными лигандами, например, с остеопонтином [22,23].

Хемокины и цитокины, включая лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) (ИЛ-6 семейство), притягивают бластоцисту к оптимальному месту имплантации.

Молекулы адгезии, кадгерин, селектины и иммуноглобулин прочно прикрепляют blastocyst к эндометрию для обеспечения дальнейшей успешной имплантации [7].

Прогестерон индуцирует остеопоинтин, тогда как эпидермальный фактор роста (EGF) индуцирует субъединицу интегрин  $\beta 3$ ,  $\alpha \beta 3$  интегрин, действуя совместно со своим лигандом остеопоинтином.

Гликоделин, PP14 – маркер маточной рецептивности, поскольку экспрессия связана с уровнями функции прогестерона и желтого тела [24]. Существуют и другие молекулы клеточной адгезии: рецептор гиалуроновой кислоты CD44, трофинин и кадгерин -11 [25-30].

Кальцитонин также является паракринным фактором, который взаимодействует с blastocyst для стимуляции ее активности и дифференцировки [31]. Происходит регулирование клеточной адгезии, обеспечивающее потенциальный механизм для ослабления боковых прикреплений в эпителии во время имплантации [32].

Прогестерон регулирует снижение ER $\alpha$  и PR в эпителиальных клетках во время секреторной фазы цикла [33]. Потеря эпителиальных ER $\alpha$  и PR тесно коррелирует с включением маточной рецептивности. Задержка в открытии окна имплантации связана с корректируемой задержкой в отрицательной регуляции эпителиального PR [34]. Нормальная сниженная регуляция ER $\alpha$  во время середины секреторной фазы менструального цикла не встречается у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриозом [35,36].

Потеря интегрин у женщин с бесплодием связана с нарушением снижения количества ER. Персистирующий эндометриальный ER $\alpha$  в средней секреторной фазе может включать неадекватную циркуляцию прогестерона, потерю чувствительности клеток к прогестерону. При эндометриозе аномальная экспрессия ароматазы может привести к увеличению местной продукции эстрогенов. При СПКЯ избыточная экспрессия коактиваторов стероидных рецепторов также объясняет повышенный уровень чувствительности ER с плохим прогестероновым ответом [35].

Следующие иммуногистохимические биомаркеры – это **коннексины**. Гены щелевидного соединения коннексина очень чувствительны не только к сигналам blastocyst, но также к гормонам яичников. Структура ще-

левидного соединения и последовательность аминокислот Cx43 заключается в следующем: каждый канал щелевого соединения состоит из пары гемиканалов (соединений), которые содержат шесть коннексинов, расположенных вокруг поры, заполненной водой. Каждый коннексин выявляет четыре трансмембранных домена. С-концевая область отличается по длине и аминокислотной последовательности среди различных изоформ коннексина и может содержать участки связывания для взаимодействующих партнеров, таких как ZO1,  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулинов, и c-Src (модифицированный из Giertmans). В начале реакции имплантации наблюдается сильная индукция щелевидных соединений коннексинов в эндометрии исключительно в эпителиальных клетках имплантационной части. Исследование, изучавшее нозерн-блоттинг РНК из эндометрия крыс с 1-го по 6-й день беременности и от матки мыши в течение 0-6,5 дней (дни после коитуса), показало следующие результаты: транскрипция генов Cx26 и Cx43 значительно подавлялась во время фазы рецептивности у обоих видов и индуцировалась в присутствии blastocyst, в то время как экспрессия Cx26 у крыс сохранялась после имплантации вследствие ее экспрессии в развивающейся децидуа, транскрипты Cx26 у мышей больше не обнаруживались с 6,5 дня после коитуса и далее, когда эпителий окна имплантации исчез [37]. Коннексины выделяются для различных тканевых компартментов в эндометрии человека и, по-видимому, гормонально регулируются в течение менструального цикла. Ген Cx26 в эпителии показал более выраженную чувствительность к эстрогенам по сравнению с геном Cx43 в стромальных клетках [37].

Индукция сигнализации blastocyst до имплантации опосредуется сигнальным каскадом, независимым от рецепторов эстрогенов ER $\alpha$  и ER $\beta$ . Межклеточная связь через щелевидные соединения, участвующие в дифференцировке клеток, играет важную роль в подготовке матки к имплантации эмбриона, а также в контроле процесса имплантации трофобласта. Коннексины в качестве генов маркеров помогут включать эндометриальные каскады передачи, индуцированные эмбрионом, которые необходимы для успешной имплантации [37].

#### **Имплантация blastocyst: каскад адгезии.**

Имплантация требует фазы прикрепления, в которой наружный слой blastocyst,

Trophectoderm (TE), взаимодействует с люминальным эпителием (LE) матки.

Для осуществления имплантации как бластоциста, так и матка должны дифференцироваться синхронно, будто они выражают точный молекулярный репертуар, требуемый для адгезивного взаимодействия (трофэктодерм / трофобласта и люминальный эпителий) и последующей пенетрации в строму [38].

У женщин период, когда матка готова для имплантации, оказывается длиннее, вероятно, между 19-20 днями и 24 днем стандартного менструального цикла [39,40]. Специфические щелевидные соединения коннексинов в эпителии при имплантации четко регулируются овариальными стероидами [41,42].

Человеческие утеродомы (Uterodomes) связаны с рецептивностью, и было высказано предположение, что они потенциально имеют молекулы адгезии. Луковичные утеродомы появляются между 20-м и 22-м днями менструального цикла, коррелируя с началом ожидаемого периода имплантации [43,44]. Утеродомы важны при первоначальном прикреплении человеческих эмбрионов. Специфическое гликозилирование происходит в ожидаемое время имплантации для того, чтобы маскировать эпителий и усиливать возможность взаимодействия молекул, подобных лектину, и трофобласта с временно регулируемые сиалированными или сульфатированными углеводами.

Фукозилированные углеводы и лиганды при имплантации: углевод Ntуре-1 находится в избытке на верхушечной поверхности клеток люминального эпителия до 4-го дня беременности и поэтому может взаимодействовать с трофобластом при прикреплении [45]. Ntуре1 имеет двойную функцию: как компонент барьера против прикрепления эмбрионов или в качестве молекулы присоединения, в зависимости от молекулярной среды в апикальном люминальном эпителии. Фермент Fut2 необходим для получения лиганда. Селектины представляют собой кальций-зависимые углевод-связывающие молекулы с хорошо установленными ролями при первоначальном взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками в очагах воспаления. Существует хорошее доказательство по экспрессии бластоцистой углевод-связывающего галектина. Галектин-1, -3, присутствуют на поверхности имплантации бластоцисты TE. Галектины, связывающие ламинин, могут модулировать его взаимодействие с интегри-

ном  $\alpha 7\beta 1$ , участвующим в инвазии трофобласта у мышей [46-48].

Существуют и другие селекты, галектины и другие углевод-связывающие рецепторы, например, галектин-9 увеличивает эпителий эндометрия женщины в течение средней и поздней секреторной фазы [49]. Галектин 3 – потенциальный лиганд, кубилин, предполагающий роль во взаимодействии мать-плод в раннем постимплантационном эмбрионе. CD44, участвующие в адгезии TE, присутствуют как в эндометрии, так и в бластоцисте, однако абляция CD44 не нарушает фертильность, поэтому экспрессия не появляется ни в матке, ни в эмбрионе [50].

#### **Гепарансульфат протеогликана (HSPG).**

Базальная мембрана из HSPG и перлекана окружает бластоцисту после хэтчинга [51]. HSPG находится в правильном положении, чтобы выступать в качестве связующего лиганда, соединяющего трофэктодерм с люминальным эпителием. Клетки RL-95 являются одной из немногих линий эпителиальных клеток эндометрия человека, которые позволяют произойти адгезии трофобласта на их апикальной поверхности [52].

#### **Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (ГС-ЭФР).**

ГС-ЭФР имеет две функции: созревание трофобласта и взаимодействие с люминальным эпителием – трофобластом. ГС-ЭФР увеличивает процент эмбрионов человека, достигающих стадии бластоцисты, и способствует хэтчингу [53]. Эндометрий человека показывает изменения, зависящие от менструального цикла в матричной РНК ГС-ЭФР. Происходит увеличение ГС-ЭФР в секреторной фазе и достигает пика перед окном имплантации, после чего содержание ГС-ЭФР уменьшается. Экспрессия белка ГС-ЭФР была наивысшей на эпителии эндометрия, когда рецептивность, связанная с утеродомами, была также значительно выражена.

Сигнальные события при начальной имплантации – это серии взаимодействий трофэктодермы / трофобласта и люминального эпителия и нижележащей стромы, заключаются в следующем: 1-пререцептивный эндометрий: десмосомы, распределенные вдоль боковых поверхностей клеток LE и неадгезивная апикальная клеточная поверхность; 2-рецептивный эндометрий и первоначальное прикрепление эмбрионов: реорганизация латеральных адгезионных комплексов LE сопровождается апикальное

взаимодействие углеводного лиганда с blastocyst, а интегралы  $\alpha v$  теперь становятся доступными для связывания; 3-стабилизация начального присоединения:  $\alpha v$  интегрин-опосредованная адгезия с использованием мостиковых лигандов; 4-потенциальная сигнализация через взаимодействие лиганд-рецептор адгезии клеток; 5-пенетрация LE и взаимодействие с внеклеточной матрицей через  $\beta 1$ -интегрины; 6- инвазия в строму: продолжение активности  $\beta 1$ -интегрин и сигнализация трофобласта.

Для успешной имплантации необходима транспортировка кальция в LE. Циклооксигеназа 2 (Cox-2), по-видимому, является наиболее важной для ряда сигнальных путей, участвующих в ранних событиях имплантации. Она обладает глубокими регуляторными эффектами при воз-

действии простагландинов и факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) на сосудистую проницаемость и ангиогенез. COX-2 люминального эпителия также может играть роль в подготовке матки к имплантации. Неадекватная рецептивность отвечает за 2/3 неудач при имплантации [54].

## Заключение

Сложный и уязвимый процесс зачатия, имплантации и дальнейшего благоприятного течения беременности изначально требует синхронности процессов, происходящих в эндометрии и эмбрионах, а также адекватного биохимического окружения, нормального содержания иммуногистохимических маркеров – хемокинов, цитокинов, интегринов и других факторов.

## Литература / References:

1. Navot D, Bergh PA, Williams M, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72 (2): 408-414. DOI:10.1210/jcem-72-2-408.
2. Wilcox AJ, Braid DD, Wenberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 340 (23): 1796-1799. DOI:10.1056/NEJM199906103402304.
3. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (22): 334-340. DOI: 10.1210/jcem-67-2-334.
4. Garcia E, Bouchard P, De Brux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, et al. Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (1): 80-87. DOI: 10.1210/jcem-67-1-80.
5. Carson DD, Lagow E, Thathiah A, Al-Shami R, Farach-Carson MC, Vernon M, et al. Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8 (9): 871-879. DOI: 10.1093/molehr/8.9.871.
6. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology.* 2002; 143 (6): 2119-2138. DOI: 10.1210/endo.143.6.8885.
7. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006; 12 (6): 731-746. DOI: 10.1093/humupd/dml004.
8. Croxatto HB, Ortiz ME, Díaz S, Hess R, Balmaceda J, Croxatto HD, et al. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132 (6): 629-634. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90854-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90854-2).
9. Buster JE, Bustillo M, Rodi IA, Cohen SW, Hamilton M, Simon JA, et al. Biologic and morphologic development of donated human ova recovered by nonsurgical uterine lavage. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153 (2): 211-217.
10. Enders AC. Implantation (embryology). In: *Encyclopedia Hum Biol.* 1991; 4: p. 423.
11. Bentin-Ley U, Sjögren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T, et al. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod.* 1999; 14 (2): 515-520. DOI: 10.1093/humrep/14.2.515.
12. Campbell S, Swann HR, Seif MW, Kimber SJ, Aplin JD. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod.* 1995; 10 (6): 1571-1578.
13. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science.* 2003; 299 (5605): 405-408. DOI: 10.1126/science.1079546.
14. Joshi SG. Progesterin-regulated proteins of the human endometrium. *Semin Reprod Endocrinol.* 1983; 1: 221-236. DOI: 10.1055/s-2008-1067957.
15. Bell SC, Drife JO. Secretory proteins of the endometrium – potential markers for endometrial dysfunction. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol.* 1989; 3: 271-291.
16. Usadi RS, Murray MJ, Bagnell RC, Fritz MA, Kowalik AI, Meyer WR, et al. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil Steril.* 2003; 79 (4): 970-974. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04929-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04929-4).
17. Acosta AA, Elberger L, Borghi M, Calamera JC, Chemes H, Doncel GF, et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil Steril.* 2000; 73 (4): 788-798. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00605-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00605-6).
18. Bentin-Ley U, Horn T, Sjögren A, Sorensen S, Falck Larsen J, Hamberger L. Ultrastructure of human blastocyst-endometrial interactions in vitro. *J Reprod Fertil.* 2000; 120 (2): 337-350. doi:10.1530/jrf.0.1200337.
19. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol.* 2000; 223 (2): 217-237. DOI: 10.1006/dbio.2000.9767.
20. Bronson RA, Fusi FM. Integrins and human reproduction. *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (3): 153-168.
21. Sueoka K, Shiokawa S, Miyazaki T, Kuji N, Tanaka M,

- Yoshimura Y. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation. *Fertil Steril.* 1997; 67 (5): 799-811. DOI: 0015-0282/971\$17.00.
22. Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, Meyer WR, Chambers AF, Truong PR, et al. Osteopontin and its receptor alphavbeta (3) integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (10): 4991-5000. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7906.
23. Von Wolff M, Strowitzki T, Becker V, Zepf C, Tabibzadeh S, Thaler CJ. Endometrial osteopontin, a ligand of beta 3-integrin, is maximally expressed around the time of the «implantation window». *Fertil Steril.* 2001; 76 (4): 775-781. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02015-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02015-5).
24. Stewart DR, Erikson MS, Erikson ME, Nakajima ST, Overstreet JW, Lasley BL, et al. The role of relaxin in glycodelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (3): 839-846. DOI: 10.1210/jcem.82.3.3839.
25. Fukuda MN, Sato T, Nakayama J, Klier G, Mikami M, Aoki D, et al. Trophinin and tasin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation. *Genes Dev.* 1995; 9 (10): 1199-1210. DOI: 10.1101/gad.9.10.1199.
26. Albers A, Thie M, Hohn HP, Denker HW. Differential expression and localization of integrins and CD44 in the membrane domains of human uterine epithelial cells during the menstrual cycle. *Acta Anat (Basel).* 1995; 153 (1): 12-19. DOI: 0001-5180/95/1531-0012\$8.00/0.
27. Yaegashi N, Fujita N, Yajima A, Nakamura M, et al. Menstrual cycle dependent expression of CD44 in normal human endometrium. *Hum Pathol.* 1995; 26 (8): 862-865. doi: [10.1016/0046-8177\(95\)90008-X](https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90008-X).
28. Saegusa M, Hashimura M, Okayasu I. CD44 expression in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *J Pathol.* 1998; 184 (3): 297-306. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199803)184:3<297::AID-PATH995>3.0.CO;2-7.
29. MacCalman CD, Furth EE, Omigbodun A, Bronner M, Coutifaris C, Strauss JF. Regulated expression of cadherin-11 in human epithelial cells: a role for cadherin-11 in trophoblast-endometrium interactions? *Dev Dyn.* 1996; 206 (2): 201-211. DOI:10.1002/(SICI)1097-0177(199606)206:2<201::AID-AJA9>3.0.CO;2-M.
30. Getsios S, Chen GT, Stephenson MD, Leclerc P, Blaschuk OW, MacCalman CD. Regulated expression of cadherin-6 and cadherin-11 in the glandular epithelial and stromal cells of the human endometrium. *Dev Dyn.* 1998; 211 (3): 238-247. DOI: 10.1002/(SICI)10970177(199803)211:3<238::AID-AJA5>3.0.CO;2-I.
31. Wang J, Rout UK, Bagchi IC, Armant DR. Expression of calcitonin receptors in mouse preimplantation embryos and their function in the regulation of blastocyst differentiation by calcitonin. *Development.* 1998; 125 (21): 4293-4302.
32. Li Q, Wang J, Armant DR, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *J Biol Chem.* 2002; 277 (48): 46447-46455. DOI:10.1074/jbc.M203555200
33. Savouret JF, Rauch M, Redeuilh G, Sar S, Chachereau A, Woodruff K, et al. Interplay between estrogens, progestins, retinoic acid and AP-1 on a single regulatory site in the progesterone receptor gene. *J Biol Chem.* 1994; 269 (46): 28955-28962.
34. Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Fritz MA, Ilesanmi AO, Korzeniowski P, et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril.* 1996; 65 (3): 477-483. doi:10.1016/S0015-0282(16)58140-0.
35. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, Lininger RA, Meyer WR, Kowalik A, et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (6): 2960-2966. DOI:10.1210/jcem.87.6.8572.
36. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, Young SL, Lininger RA. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4 Suppl 1: S9. DOI:10.1186/1477-7827-4-S1-S9.
37. Grummer R, Traub O, Winterhager E. Gap junction connexin genes cx26 and cx43 are differentially regulated by ovarian steroidhormones in rat endometrium. *Endocrinology.* 1999; 140 (6): 2509-2516. DOI: 10.1210/endo.140.6.6640
38. Aplin JD, Kimber SI. Trophoblast-uterine interactions at implantation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004; 2: 48. DOI: 10.1186/1477-7827-2-48.
39. Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril.* 1992; 58 (3): 537-542. doi: 10.1016/S0015-0282(16)55259-5.
40. Navot D, Bergh PA, Williams M, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72 (2): 408-414. DOI:10.1210/jcem-72-2-408.
41. Winterhager E, Grummer R, Jahn E, Willecke K, Traub O. Spatial and temporal expression of connexin26 and connexin43 in rat endometrium during trophoblast invasion. *Dev Biol.* 1993; 157 (2): 399-409. DOI:10.1006/dbio.1993.1144
42. Grummer R, Hewitt SW, Traub O, Korach KS, Winterhager E. Different regulatory pathways of endometrial connexin expression: preimplantation hormonal-mediated pathway versus embryo implantation-initiated pathway. *Biol Reprod.* 2004; 71 (1): 273-281. DOI:10.1095/biolreprod.103.024067.
43. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod.* 1999; 14 Suppl 2: 99-106. doi:10.1093/humrep/14.suppl\_2.99.
44. Creus M, Ordi J, Fábregues F, Casamitjana R, Ferrer B, Coll E, et al. alphavbeta3 integrin expression and pinopod formation in normal and out-of-phase endometria of fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 2002; 17 (9): 2279-2286.
45. Kimber SJ, Lindenberg S, Lundblad A. Distribution of some Gal beta 1-3(4)GlcNAc related carbohydrate antigens on the mouse uterine epithelium in relation to the peri-implantational period. *J Reprod Immunol.* 1988; 12 (4): 297-313. doi:10.1016/0165-0378(88)90015-0.
46. Cooper DN, Massa SM, Barondes SH. Endogenous muscle lectin inhibits myoblast adhesion to laminin. *J Cell Biol.* 1991; 115 (5): 1437-1448. DOI: 10.1083/jcb.115.5.1437.
47. Sutherland A. Mechanisms of implantation in the mouse: differentiation and functional importance of trophoblast giant cell behavior. *Dev Biol.* 2003; 258 (2): 241-251. doi:10.1016/S0012-1606(03)00130-1.
48. Klaffky E, Williams R, Yao CC, Ziober B, Kramer R, Sutherland A. Trophoblast-specific expression and function of the integrin alpha 7 subunit in the peri-implantation mouse embryo. *Dev Biol.* 2001; 239 (1): 161-175. DOI:10.1006/dbio.2001.0404.
49. Popovici RM, Krause MS, Germeyer A, Strowitzki T, von Wolff M. Galectin-9: a new endometrial epithelial marker for the mid- and late-secretory and decidual phases in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (11): 6170-6176. DOI: 10.1210/jc.2004-2529.
50. Schmits R, Filmus J, Gerwin N, Senaldi G, Kiefer F, Kundig

- T, et al. CD44 regulates hematopoietic progenitor distribution, granuloma formation, and tumorigenicity. *Blood*. 1997; 90 (6): 2217-2233. DOI: 0006-4971/97/9006-0019\$3.00/0.
51. Julian J, Das SK, Dey SK, Baraniak D, Ta VT, Carson DD. Expression of heparin/heparan sulfate interacting protein/ribosomal protein l29 during the estrous cycle and early pregnancy in the mouse. *Biol Reprod*. 2001; 64 (4): 1165-1175. DOI: 10.1095/biolreprod64.4.1165.
52. Heneweir C, Adelmann HG, Kruse LH, Denker HW, Thie M. Human uterine epithelial RL95-2 cells reorganize their cytoplasmic architecture with respect to Rho protein and F-actin in response to trophoblast binding. *Cells Tissues Organs*. 2003; 175 (1): 1-8. DOI: 10.1159/000073432.
53. Martin KL, Barlow DH, Sargent IL. Heparin-binding epidermal growth factor significantly improves human blastocyst development and hatching in serum-free medium. *Hum Reprod*. 1998; 13 (6): 1645-1652.
54. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011; 96 (3): 522-529. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1095.

## Сведения об авторах

**Мишель Абу Абдаллах**, доктор медицинских наук, профессор, Middle East Fertility Society, Исполнительный Директор,

McGill Университет, Канадский Фонд Репродуктивной Медицины, Бейрут, Ливан.

**Вклад в статью:** обзор литературы.

**Артмук Наталья Владимировна**, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** обзор литературы.

**Сурина Мария Николаевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** обзор литературы, перевод на русский язык.

### Корреспонденцию адресовать:

Сурина Мария Николаевна  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а  
E-mail: masha\_surina@mail.ru

### Для цитирования:

М. Абу-Абдаллах, Артмук Н.В., Сурина М.Н. Рецептивность эндометрия. Маркеры имплантации. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77>

Статья поступила: 24.08.18

Принята в печать: 30.08.18

## Authors

**Prof. Michel Abou-Abdallah**, MD, PhD, Professor, Middle East Fertility Society, Executive Director, McGill University, The Canadian Foundation for Reproductive Medicine, Beirut, Lebanon  
**Contribution:** wrote the manuscript.

**Prof. Natalia V. Artymuk**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** wrote the manuscript.

**Dr. Maria N. Surina**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** wrote and translated the manuscript.

### Corresponding author:

Dr. Maria N. Surina,  
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation  
E-mail: masha\_surina@mail.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

### For citation:

Michel Abou-Abdallah, Natalia V. Artymuk, Maria N. Surina. Endometrium receptivity. Markers of implantation. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77>