

doi: 10.1002/alr.22587. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32301284; PMCID: PMC7262123.

30. Ottaviano G, Carecchio M, Scarpa B, Marchese-Ragona R. Olfactory and rhinological evaluations in SARS-CoV-2 patients complaining of olfactory loss. *Rhinology*. 2020 Aug 1;58(4):400-401. doi: 10.4193/Rhin20.136. PMID: 32338254.

31. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;368:1012-1015. doi: 10.1126/science.abb7314.

32. Ruthberg JS, Qureshy HA, Jella TK, Kocharyan A, D'Anza B, Maronian N, Otteson TD. Geospatial analysis of COVID-19 and otolaryngologists above age 60. *Am J Otolaryngol*. 2020 Jul-Aug;41(4):102514. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102514. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32386898; PMCID: PMC7192070.

33. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):814-820. doi: 10.1002/alr.22578. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32271490; PMCID: PMC7262311.

34. Spinato G., Fabbri C., Polesel J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *Jama*. 2020;323:2089-2090. doi: 10.1001/jama.2020.6771.

35. Sunag W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.

36. Vaira LA, Salzano G, Petrocilli M, Deiana

G, Salzano FA, De Riu G. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remote evaluation of COVID-19 patients in home quarantine. *Head Neck*. 2020 Jul;42(7):1570-1576. doi: 10.1002/hed.26228. Epub 2020 May 9. PMID: 32357379; PMCID: PMC7267597.

37. Wagner T, Shweta F, Murugados K, Awasthi S, Venkatakrishnan AJ, Bade S, Puranik A, Kang M, Pickering BW, O'Horo JC, Bauer PR, Razonable RR, Vergidis P, Temesgen Z, Rizza S, Mahmood M, Wilson WR, Challenger D, Anand P, Liebers M, Doctor Z, Silvert E, Solomon H, Anand A, Barve R, Gores G, Williams AW, Morice WG 2nd, Halamka J, Badley A, Soundararajan V. Augmented curation of clinical notes from a massive EHR system reveals symptoms of impending COVID-19 diagnosis. *Elife*. 2020 Jul 7;9:e58227. doi: 10.7554/eLife.58227. PMID: 32633720; PMCID: PMC7410498.

38. Williams F.M., Freyding M., Mangino M., Couvreur S., Visconti A., Bowyer R.C. Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.22.20072124. [2020.2004.2022.20072124, April 27]

39. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-104. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---27-january-2021>

40. World Health Organization WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

41. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and

other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240762; PMCID: PMC7146689.

42. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrand BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):821-831. doi: 10.1002/alr.22592. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32329222; PMCID: PMC7264572.

43. Yao H., Lu X., Chen Q., Xu K., Chen Y., Cheng L. Patient-derived mutations impact pathogenicity of SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.14.20060160. [2020.2004.2014.20060160, April 27]

44. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jul;10(7):806-813. doi: 10.1002/alr.22579. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32279441; PMCID: PMC7262089.

45. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:335-337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.

46. Zhao C, Viana A Jr, Wang Y, Wei HQ, Yan AH, Capasso R. Otolaryngology during COVID-19: Preventive care and precautionary measures. *Am J Otolaryngol*. 2020 Jul-Aug;41(4):102508. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102508. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32345446; PMCID: PMC7195080.

47. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.

Е.Г. Чухнина, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

РОЛЬ АББЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *НОХА* В ГЕНЕЗЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.28

УДК 618.148

В обзоре представлены современные данные о влиянии экспрессии в эндометрии генов гомеобокса *НОХА10* и *НОХА11* на процессы имплантации у здоровых фертильных женщин и при распространенных гинекологических заболеваниях. Описаны особенности экспрессии генов, потенциально неблагоприятные для имплантации и приводящие к бесплодию. Показана вариабельность экспрессии маркеров рецептивности до и после миомэктомии, сальпингэктомии, удаления эндометрием яйцников.

Ключевые слова: гены *НОХА10* и *НОХА11*, экспрессия, имплантация, эндометрий.

The review presents current data on the effect of endometrial expression of the homeobox genes *НОХА10* and *НОХА11* on implantation processes in healthy fertile women and in common gynecological diseases. The features of gene expression, potentially unfavorable for implantation and leading to infertility are described. The variability of receptivity markers expression before and after myomectomy, salpingectomy and the removal of ovarian endometriomas was shown.

Keywords: *НОХА10* and *НОХА11* genes, expression, endometrium, implantation

ЧУХНИНА Елена Галиевна – аспирант ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, chuhninaeg@yandex.ru;

ПОЛИНА Мирослава Леонидовна – к.м.н., Медицинский центр женского здоровья, Москва;

ДУГЛАС Наталья Ивановна – д.м.н., зав. кафедрой, Медицинский ин-т «Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова».

Гомеобокс-гены «*Нох/НОХ*» (греч. homios – подобный) млекопитающих являются гомологами генных комплексов плодовой мухи *Drosophila melanogaster* Antennapedia и Bithorax. Эти селекторные гены экспрессируются в процессе органогенеза и регулируют анатомическую и функциональную идентичность структур сегментов тела эмбриона посредством кодирования транскрипционных факторов, управ-

ляющих множеством «нижестоящих» генов, полностью неизвестных) [48]. Название «*Нох*» используется для гомеозисных генов позвоночных животных, «*НОХ*» – человека. Комплектация 39 *Нох/НОХ* генов у человека и мышей осуществляется в четырех кластерах (*НОХА*, *НОХВ*, *НОХС* и *НОХД*), каждый из которых содержит по 9-13 генов 7, 17, 12 и 2 хромосом соответственно. Гомеобокс *Нох/НОХ* генов пред-

ставлен последовательностью 183 пар оснований, кодирующих гомеодомен 61 аминокислоты, подобный бактериальной модели спирали/антиспираль. Гомеодомены представляют собой структуру «спираль-петля-спираль-виток-спираль», которая отвечает за распознавание и связывание специфических последовательностей ДНК, регулирующих экспрессию генов-мишеней. Гомеодомен опосредует связывание белка с промоторными участками генов-мишеней, содержащими последовательность 5' - ТААТ-3'. *Нох/НОХ* генам свойственна коллинеарность, указывающая на экспрессию вдоль переднезадней оси тела в последовательности, идентичной на хромосоме. *НОХ* ось генитальной системы человека совпадает с таковой мышей [49]. Специфичность временной и пространственной экспрессии генов *Нох/НОХ* проявляется в управлении органогенезом женского репродуктивного тракта. Гены *Нох9*, *Нох10*, *Нох11* и *Нох13* у млекопитающих регулируют дифференцировку мюллеровых протоков во взрослые половые структуры. Установлено, что гены преждевременно и одновременно экспрессируются в парамезонефральном протоке в раннем эмбриогенезе (исключение из принципа коллинеарности) в фазе, когда мюллеровы протоки лишены стромальных или эпителиальных различий [12,49].

Способность генов *Нох/НОХ* к регуляции морфогенеза сегментов тела объясняет развитие аномалий при мутациях гомеобокса. Потеря функции гена *Ном-С3'labial* у плодовой мухи приводит к нарушению инволюции головного сегмента эмбриона, слюнных желез и цефалоглоточного аппарата [40]. Возможно развитие вместо пары стопоров или преобразования антенны в ноги дрозофилы дополнительной пары крыльев [34]. При доминирующем положении гена, который располагается позади 5' мутировавшего гена, возможна задняя трансформация. При мутации или делеции 3' *Нох* гена вероятны изменения сегмента тела по типу передней трансформации. Свойство гомологичности *НОХ*-генов разных кластеров млекопитающих позволяет компенсировать утрату функции [14]. Делеция *Нох10* у мышей приводит к трансформации проксимальной части тела матки в трубчатую и узкую структуру, подобную маточной трубе, управляемой геном *Нох10* [9].

В уникальных преобразованиях женской репродуктивной системы в постнатальном периоде – в течение

менструального цикла и беременности участвуют некоторые из *Нох/НОХ* генов.

НОХА9 экспрессируется в маточных трубах, *Нох11* – нижнем сегменте матки, цервикальных железах и эпителии, *Нох13* – эктоцервиксе и верхней части влагалища (в эпителии) [18,49].

Белок *НОХА10* обнаружен в ядре и цитоплазме клеток эпителия и стромы эндометрия мышей и бабуинов [1]. У взрослого человека *Нох10/НОХА10* экспрессируется в эндометрии в течение менструального цикла [18]. Гибридизация мРНК *Нох10* in situ обнаруживает более выраженную экспрессию в функциональном слое эндометрия в сравнении с базальным, умеренную – в миометрии и дистальном отделе кишечника [49]. Гены *Нох/НОХ* регулируют клеточную дифференцировку и пролиферацию эндометрия посредством влияния на взаимосвязь рецепторов со стероидными женскими гормонами, пик секреции которых приходится на период «окна имплантации» [1,12,49].

Модуляция экспрессии *НОХА10* осуществляется также тестостероном и витамином D [23].

Описано около 40 генов, регулирующих *НОХА10*, среди которых модераторы рецептивности эндометрия [41]. Гены *Нох10/НОХА10* и *Нох11/НОХА11* действуют как важные транскрипционные модераторы, которые либо активируют, либо подавляют нижестоящие гены-мишени [25].

Среди значимых для имплантации эмбриона мишеней – молекулы клеточной адгезии, факторы сигнальной трансдукции и медиаторы метаболизма [42].

Emx2 – это дивергентный Гомеобокс-ген, который является гомологом млекопитающих гена пустых спиралей дрозофилы. Ген *Emx2* позвоночных расположен вне *Нох*-кластера и экспрессируется в развивающемся мозге позвоночных и мочеполовой системе, в эмбрионе – в эпителиальных компонентах пронефроса, мезонефроса, мочеточниковых почек, вольфовом и мюллеровых протоках. У мышиных эмбрионов экспрессия *Emx2* значительно снижается в мужской гонаде, однако сохраняется в женской. У нулевых мутантов *Emx2* мышей не развиваются почки, гонады или репродуктивный тракт [17].

У взрослых людей *EMX2* обнаружен в матке человека. Экспрессия *EMX2* демонстрировала динамику в зависимости от фазы репродуктивного цикла человека [37]. *EMX2* циклически

экспрессируется во взрослом эндометрии, осуществляя антипролиферативный эффект, в перимплантационном эндометрии возрастает вдвое [17]. *Нох10*-регулируемая экспрессия *Emx2* является фундаментальной для имплантации эмбриона. *Нох10/НОХА10* подавляет экспрессию гена *homeobox Emx2/EMX2* [37].

Изменения экспрессии *НОХА10* у мышей и приматов связаны с дефектами функций матки, приводящими к бесплодию [42], за счет снижения рецептивности эндометрия, кровоизлияния и дезорганизации в зоне имплантации [36]. Нарушение синтеза белка происходит вследствие мутаций и эпигенетических отклонений, модификации ДНК при сохранной последовательности нуклеотидов. Присоединение метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца снижает экспрессию гена, вплоть до «эпигенетического выключения» с развитием эндометриопатий, эндометриоза и рака эндометрия.

Ген *НОХА-10* регулирует активность субъединицы $\beta 3$ -интегрина [25] и развитие пиноподий эндометрия [11]. В процессе децидуализации возрастает экспрессия *НОХА10* и *НОХА11* и фактора роста эндотелия сосудов *VEGF* [8].

Увеличение экспрессии мРНК генов *НОХА* в преобразованных из стромы децидуальных клетках усиливает восприимчивость слизистой к имплантации эмбриона [42].

Изменение экспрессии *НОХ*-генов связывают со снижением имплантации и заболеваниями, ассоциированными с бесплодием (неясного генеза, СПКЯ, эндометриозом), и рецидивирующими самопроизвольными выкидышами [13,26,28,33]. Среди патологических состояний эндометрия отмечают также полипы эндометрия, нарушения кровотока в сосудах слизистой матки и хронический эндометрит [20].

Роль *Нох10/НОХА10* в имплантации подтверждают аберрантно высокую экспрессию мРНК *НОХА10* в слизистой маточных труб при внематочной беременности [47].

Снижение уровня мРНК *НОХА10* в биоптатах эндометрия женщин с гиперандрогенией связывают со снижением фертильности при СПКЯ [30]. Ткань эндометрия, полученную методом пайпель-биопсии в секреторную фазу, немедленно помещали в жидкий азот и хранили при температуре -72 °С, после извлечения РНК проводили анализ Northern blot.

В проспективном исследовании Kara M. et al. (2019) изучали эндометрий 53 женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, не связанными с миомой матки и полипом в пролиферативной фазе менструального цикла. Экспрессия мРНК *HOXA-10* в железистых эпителиальных клетках эндометрия в группе с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) ($n=33$) оказалась достоверно ниже, чем у здоровых фертильных женщин ($0,60 \pm 0,14$ против $1,23 \pm 0,21$) ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция определена в отношении генов *HOXA-11* и *лейкемия-ингибирующего фактора (LIF)* ($p < 0,05$) [38].

Ведущую роль генов *HOXA* в генезе эндометриоза подтверждают данные об аномальной рецептивности эндометрия в период «окна имплантации» на фоне изменения профиля метилирования ДНК [43].

В выборке бесплодных женщин с диагностированным при лапароскопии перитонеальным эндометриозом ($n=31$) без медикаментозной терапии в последние три месяца выявлено снижение экспрессии мРНК *HOXA-10* и *HOXA-11* в секреторном эндометрии методом количественной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-RT). Вестерн-блотт-анализ также показал снижение экспрессии эндометриальных белков при эндометриозе в сравнении с контрольной группой ($n=26$) [29].

Анализ экспрессии *HOXA-10* в эндометрии женщин с бесплодием идиопатического генеза, различными формами эндометриоза, миомой матки и здоровых фертильных в середине секреторной фазы осуществляли методом ПЦР-RT, одноименного белка – иммуногистохимическим. Уровень экспрессии мРНК *HOXA-10* в железах эндометрия оказался значительно ниже, чем в строме, однако без межгрупповых различий. В железах экспрессии белка обнаружено не было. Избыточную экспрессию белка *HOXA-10* в строме эндометрия у женщин с перитонеальной формой эндометриоза определяли чаще (100%), чем в других группах с бесплодием (на фоне инфильтративной формы эндометриоза (72,7%), эндометриом яичников (70,0), миомы матки (68,8), необъяснимого генеза (55,6%)) [5].

Нарушение эпигенетической регуляции в основе патогенеза эндометриоза подтверждает гиперметилирование промотора гена *HOXA10* и снижение его экспрессии в эутопическом эндометрии животных моделей (мыши и бабуины) [45].

Изменения в метилировании геномной ДНК в локусе *HOXA10* в строме эндометриоидных гетеротопий, включая очаги на брюшине, яичниках и паренхиме легких, связывают с резистентностью к прогестерону и повышенной местной продукцией эстрадиола [48].

Ген *HOXA10/HOXA10* в эмбриогенезе осуществляет внедрение незрелых мезенхимальных клеток в ткань эндометрия, у взрослых определяет эндометриоидный профиль незрелых клеток. «Выключение» генов гомеобокса, медикаментозное или хирургическое рассматривают как возможность предотвращения эндометриоза. Характерное для здоровых фертильных женщин снижение вдвое уровня *Emx2* от показателя в периимплантационном эндометрии отсутствует при эндометриозе [37].

Преимущественная экспрессия белка *HOXA10* отмечена в стромальных клетках в сравнении с железистыми эутопического и эктопического эндометрия фертильных и бесплодных женщин. Szczepańska M. et al. (2010) выявили значимое снижение транскрипта ($p=0,019$) и белка ($p=0,048$) гена *HOXA10* женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием [15].

В позднем исследовании авторов (2012) подтверждена низкая экспрессия уровня мРНК и белка *HOXA11* при эндометриозе в сравнении со здоровыми женщинами ($p=0,003$ и $p=0,004$ соответственно) и трубно-перитонеальным бесплодием ($p=0,041$ и $p=0,001$ соответственно) в середину лютеиновой фазы с помощью вестерн-блоттинга и ПЦР-RT [32]. В обеих работах при эндометриозе определено избыточное метилирование CpG-островка в 1-м экзоне гена *HOXA11* в сравнении с другими группами ($p < 0,001$) [4, 15].

Снижение экспрессии мРНК гена *HOXA10* в эутопическом эндометрии в середину лютеиновой фазы при бесплодии, связанном с эндометриозом, в исследовании Fambrini M. (2013) ассоциировано с избыточным метилированием промотора [9].

Аналогичные наблюдения имели место у женщин с эндометриомами яичников в среднюю лютеиновую фазу в сравнении со здоровыми. Выявлено повышение метилирования промотора *HOXA10* в эутопическом эндометрии при эндометриозе, чем при интактной слизистой (8,7% против 6,2%, $p=0,037$ и 11,9 против 9,2%, $p=0,032$ для последовательностей 1 и 2 соответственно). Уровень метилирования оказался достоверно выше в эутопической ткани при эндометриозе, чем эктопической:

средняя разница для последовательности 1 и 2 составила $-3,6$ ($p=0,001$) и $-6,0$ ($p=0,0001$) соответственно [35].

Повышение экспрессии микро-РНК 135b в секреторную фазу матки коррелирует со снижением *HOXA-10*, подтверждая aberrантную рецептивность эндометрия женщин с эндометриозом [21]. Отмечено снижение уровня метилирования *HOXA10* в крови плодов женщин с эндометриозом, принимавших фолиевую кислоту ($n=22$), в отличие от контрольной группы ($n=15$) [6].

Возможный механизм нарушения рецептивности эндометрия при миоме матки в исследовании Doherty L.F. et al. [44] связывают со снижением экспрессии мРНК *HOXA10* вследствие активации трансформирующего фактора роста (*TGF- β 3*) после нанесения среды культивированных клеток миоматозных узлов.

Makker A. et al. (2017) оценивали экспрессию генов *HOXA10* и *HOXA11* в «окно имплантации» женщин с бесплодием и миомой матки без деформации полости ($n=18$) в сравнении со здоровыми фертильными ($n=12$). Показатели мРНК и белков, исследуемых методами количественной ПЦР-RT и иммуногистохимии соответственно, оказались ниже у бесплодных женщин, однако статистически значимое снижение отмечено только для мРНК *HOXA10* ($p=0,03$) и одноименного белка ($p=0,001$) [27].

В эндометрии женщин с интрамуральными, подслизистыми лейомиомами без деформации полости матки выявлена тенденция к снижению экспрессии мРНК *HOXA-10* и *HOXA-11* в середине лютеиновой фазы в сравнении с фертильными и перегородкой матки, однако без статистически значимых отличий. После миомэктомии интрамуральных узлов через три месяца выявлено статистически значимое увеличение экспрессии *HOXA10* (в 12,8 раз) и *HOXA11* (в 9 раз). Удаление подслизистых миом не оказало значимого влияния на экспрессию генов [24].

В исследовании случай-контроль Alizadeh Z. et al. (2013) бесплодных женщин с миомой матки размером более 5 см ($n=12$) различий в эндометриальной экспрессии мРНК *HOXA11* и *HOXA10* на 19-23 день менструального цикла не установлено. После миомэктомии отмечен прирост *HOXA11* в 1,24 раза ($p=0,7$) и *HOXA10* в 2,39 раза, однако без статистически значимых отличий ($p=0,15$) [19].

Снижение экспрессии мРНК *HOXA-10* и *HOXA-11* в секреторном эндоме-

трии бесплодных женщин с эндометриомой (n=20) и доброкачественными кистами яичников (n=5) в сравнении со здоровыми (n=5) оказалось статистически незначимым. Удаление эндометриомы сопровождалось достоверным повышением экспрессии мРНК *HOXA-10* (в 12,1 раз) и *HOXA-11* (в 17,2 раза) в отличие от предоперационных показателей (p=008 и p=035 соответственно) [31].

В ряде исследований отмечено снижение мРНК *HOXA-10* в среднюю фазу секреции в эндометрии бесплодных женщин с гидросальпинксом в отличие от фертильных. Сальпингэктомия привела к статистически значимому, 15-кратному увеличению экспрессии *HOXA10* как в железистом эпителии, так и строме эндометрия в сравнении с дооперационным показателем [32].

Оценка белков *HOXA10* и *HOXA11* в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия на 7–8-й день после овуляции путем расчета гистохимического индекса (h-score) в проспективном исследовании бесплодных женщин (n=65) не выявила статистически значимых отличий в группах (с низким овариальным резервом (n=22), трубно-перитонеальным фактором (n=13), эндометриозом (n=5)), за исключением выборки с бесплодием неясного генеза (n=15) в сравнении со здоровыми (p=0,005) [10].

В эндометрии женщин с полипами эндометрия (n=21) выявлено статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена *HOXA10* в 2,9 раза (p=0,016), *HOXA11* – 5,5 раза (p=0,03) в сравнении с контролем (n=9), независимо от размеров и количества [2].

В образцах секреторного эндометрия женщин репродуктивного возраста с бесплодием выявлена более низкая экспрессия мРНК *HOXA10* в 0,69 раза (p=0,047) в сравнении с контролем. Экспрессия *miRNA-135b* оказалась в 1,81 раза выше (p<0,01). Экспрессия гена *HOXA10* значительно возрастает в середине лютеиновой фазы и остается высокой с момента имплантации до конца репродуктивного цикла [3].

В когортном исследовании Yang Y. et al. (2017) 18 здоровых женщин, 12 с привычной неудачей имплантации в возрасте до 40 лет (перенос не менее четырех эмбрионов хорошего качества в течение минимум трех свежих или замороженных циклов) и 20 – с привычным невынашиванием оценивали интенсивность экспрессии *HOXA-10* и E-кадгерина. Расчет проводили по уравнению H-score: $H\text{-score} = \sum P_i (i+1)$,

где i-интенсивность окрашивания (0 = отрицательная; 1 = слабая; 2 = умеренная; 3 = сильная), P_i – процент клеток, окрашенных при каждой интенсивности (0% -100%). H-баллы измеряли отдельно в клетках стромы и железистом эпителии.

Экспрессия *HOXA-10* была локализована в ядрах клеток стромы и цитоплазме клеток железистого эпителия. Показатели *HOXA-10* H-баллов в группах с привычным невынашиванием и неудачами имплантации оказались ниже, чем в контрольной группе, как в железистом эпителии, так и строме [16].

Образцы эндометрия, полученные при гистероскопии 84 женщин с гинекологическими заболеваниями (подслизистой (n=13) и интрамуральной миомой матки (n = 13), эндометриозом (n = 27), перегородкой матки (n=6), синдромом Ашермана (n=8), гидросальпинксом (n=4) или полипами матки (n=11)) отличало метилирование не менее одного кластера CpG в промоторной области *HOXA10* в сравнении со здоровым контролем (n=7). Высокое метилирование в ряде CpG-островков промотора гена *HOXA10* выявлено при полипах эндометрия, подслизистых и интрамуральных миомах. Женщин с эндометриозом в отличие от здорового контроля отличало снижение метилирования. Выявлена корреляция экспрессии генов при подслизистой миоме матки с метилированием ДНК 1 кластера CpG во второй интронной области (CpG 4.5.6; r=0,72, p=0,02), как и эндометриозе (r=-0,9, p=0,04) [39].

В 25 биоптатах эутопического эндометрия женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне хронического эндометрита методом бисульфитного секвенирования у 84% выявлено метилирование в промоторном участке гена *HOXA10*, 64% – гена *HOXA11*. Определена корреляция с длительностью бесплодия: до одного года уровень метилирования составил 5,7%, более 10 лет – приближался к 50% [46].

Статус метилирования генов *HOXA10* и *HOXA11* позволяет утверждать о вероятном молекулярном маркере бесплодия при различных гинекологических заболеваниях. Нивелирование аномального ДНК метилирования генов связывают с препаратами индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом, опосредованно влияющими на рецептивность эндометрия [22]. Эндометрий женщин с наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями

отличает специфический для болезни паттерн метилирования гена *HOXA10*. Предполагается, что данные о характере экспрессии генов *HOXA* при различных гинекологических заболеваниях помогут в разработке конкретных терапевтических средств для управления фертильностью.

Литература

1. Аномальное гиперметилирование генов *HOXA10* и *HOXA11* при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Сухих Г.Т., Осипьянц А.И., Мальцева Л.И. [и др.] // Акушерство и гинекология. -2015. – 12. – С. 69-74.
2. Abnormal hypermethylation of genes *HOXA10* and *HOXA11* in infertility associated with chronic endometritis / G.T. Sukhikh, A.I. Osipyants, L.I. Maltseva, G.R. Smolina, A.A. Poloznikov, E.L. Muizhnek, V.I. Kiselev // Obstetrics and gynecology. 2015; 12: 69-74.
3. Киселёв В.И. Регуляция активности генов и новые лекарственные средства / Киселёв В.И., Пальцев М.А. // Вестник РАН. -2016; 86(6): 512-9.
4. Kiselev B.I. Regulation of gene activity and new drugs / B.I. Kiselev, M.A. Paltsev // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2016; 86(6): 512-9.
5. Шуршалина А.В. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / Шуршалина А.В., Демур Т.А. // Акушерство и гинекология. – 2011. - 7-2: С. 9-13.
6. Shurshalina A.V. Morpho-functional restructuring of the endometrium into the «implantation window» / A.V. Shurshalina, T.A. Demura. Obstetrics and gynecology. 2011; 7-2: 9-13.
7. Alizadeh Z, Faramarzi S, Saidijam M, Alizamir T, Esna-Ashari F, Shabab N, Farimani Sanooee M. Effect of intramural myomectomy on endometrial *HOXA10* and *HOXA11* mRNA expression at the time of implantation window. Iran J Reprod Med. 2013 Dec;11(12):983-8.
8. Andersson KL, Bussani C, Fambrini M, Polverino V, Taddei GL, Gemzell-Danielsson K, Scarselli G. DNA methylation of *HOXA10* in eutopic and ectopic endometrium. Hum Reprod. 2014 Sep;29(9):1906-11.
9. Ashary N, Laheri S, Modi D. Homeobox genes in endometrium: from development to decidualization. Int J Dev Biol. 2020;64(1-2-3):227-237.
10. Benson GV, Lim H, Paria BC, Satokata I, Dey SK, Maas RL. Mechanisms of reduced fertility in *Hoxa-10* mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal *Hoxa-10* expression. Development. 1996;122(9):2687-96.
11. Bourdieu A, Ahmad SF, Lachhab A, Akoum A. Regulation of inflammatory and angiogenesis mediators in a functional model of decidualized endometrial stromal cells. Reprod Biomed Online. 2016 Jan;32(1):85-95.
12. Browne H, Taylor H. *HOXA10* expression in ectopic endometrial tissue. Fertil Steril. 2006 May;85(5):1386-90.
13. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. Hum Reprod Update. 2011 Mar-Apr;17(2):242-53.
14. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Sep;170(1):152-6.
15. Celik O, Unlu C, Oflu B, Celik N, Cal-

- iskan E. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial *HOXA-10* and *HOXA-11* mRNA expression. *Fertil Steril*. 2015 Aug;104(2):356-65.
13. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of *HOXA-10* expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):238-43.
14. Daftary GS, Taylor HS. Hydrosalpinx fluid diminishes endometrial cell *HOXA10* expression. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):577-80.
15. Daftary GS, Troy PJ, Bagot CN, Young SL, Taylor HS. Direct regulation of beta3-integrin subunit gene expression by *HOXA10* in endometrial cells. *Mol Endocrinol*. 2002 Mar;16(3):571-9.
16. Doherty LF, Taylor HS. Leiomyoma-derived transforming growth factor- β impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):845-52.
17. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of *HOXA10* by 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol*. 2005 Sep;19(9):2222-33.
18. DU H, Taylor HS. Molecular regulation of mullerian development by Hox genes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:152-65.
19. Du H, Taylor HS. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Nov 9;6(1):a023002.
20. Fambrini M, Sorbi F, Bussani C, Cioni R, Sisti G, Andersson KL. Hypermethylation of *HOXA10* gene in mid-luteal endometrium from women with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Nov;92(11):1331-4.
21. Jana SK, Banerjee P, Mukherjee R, Chakravarty B, Chaudhury K. *HOXA-11* mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Nov;30(11):1505-12.
22. Kara M, Ozcan SS, Aran T, Kara O, Yilmaz N. Evaluation of Endometrial Receptivity by Measuring *HOXA-10*, *HOXA-11*, and Leukemia Inhibitory Factor Expression in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019 Aug 29;8(3):118-122.
23. Kulp JL, Cakmak H, Taylor HS. HOX Genes and Endometriosis. In: Giudice LC, Evers JLH, Healy DL, editors. *Endometriosis: science and practice*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2012. p. 184-9.
24. Kulp JL, Mamillapalli R, Taylor HS. Aberrant *HOXA10* Methylation in Patients With Common Gynecologic Disorders: Implications for Reproductive Outcomes. *Reprod Sci*. 2016 Apr;23(4):455-63.
25. Lee B, Du H, Taylor HS. Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. *Biol Reprod*. 2009 Jan;80(1):79-85.
26. Makker A, Goel MM, Nigam D, Bhatia V, Mahdi AA, Das V, Pandey A. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women With Intramural Fibroids During Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2017 Mar;24(3):435-444.
27. Margioulas-Siarkou C., Petousis S., Miliadis S., Ravanos K., Kalogiannidis I., Mavromatidis G. et al. Endometrial expression of Leukemia Inhibitory Factor (*LIF*), *LIF*-receptor and *HOXA-11* but not *HOXA-10* is significantly impaired in women with unexplained infertility during implantation window. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2016; 206: e165-6.
28. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly JL, Mage G. *HOXA-10* expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2009 Dec;24(12):3180-7.
29. McGinnis W, Levine MS, Hafen E, Kuroiwa A, Gehring WJ. A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the *Drosophila* Antennapedia and bithorax complexes. *Nature*. 1984 Mar 29-Apr 4;308(5958):428-33.
30. Mirabutalebi SH, Karami N, Montazeri F, Fesahat F, Sheikhha MH, Hajimaqsoodi E, Karimi Zarchi M, Kalantar SM. The relationship between the expression levels of miR-135a and *HOXA10* gene in the eutopic and ectopic endometrium. *Int J Reprod Biomed*. 2018 Aug;16(8):501-506.
31. Miyamoto N, Yoshida M, Kuratani S, Matsuo I, Aizawa S. Defects of urogenital development in mice lacking *Emx2*. *Development*. 1997 May;124(9):1653-64.
32. Mlodzik M, Fjose A, Gehring WJ. Molecular structure and spatial expression of a homeobox gene from the labial region of the *Antennapedia*-complex. *EMBO J*. 1988 Aug;7(8):2569-78.
33. Modi D, Godbole G. *HOXA10* signals on the highway through pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2009 Dec;83(1-2):72-8.
34. Petracco R, Grechukhina O, Popkhadze S, Massasa E, Zhou Y, Taylor HS. MicroRNA 135 regulates *HOXA10* expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):E1925-33.
35. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:66-79.
36. Quinonez SC, Innis JW. Human HOX gene disorders. *Mol Genet Metab*. 2014 Jan;111(1):4-15.
37. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2690-2.
38. Saare M, Modhukur V, Suhorutshenko M, Rajashekar B, Rekker K, Sõritsa D, Karro H, Soplepmann P, Sõritsa A, Lindgren CM, Rahmioglu N, Drong A, Becker CM, Zondervan KT, Salumets A, Peters M. The influence of menstrual cycle and endometriosis on endometrial methylome. *Clin Epigenetics*. 2016 Jan 12;8:2.
39. Salih SM, Taylor HS. *HOXA10* gene expression in human fallopian tube and ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1404-6.
40. Szczepańska M, Wirstlein P, Luczak M, Jagodziński P, Skrzypczak J. Expression of *HOXA-10* and *HOXA-11* in the endometria of women with idiopathic infertility. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(1):111-8.
41. Szczepańska M, Wirstlein P, Luczak M, Jagodziński PP, Skrzypczak J. Reduced expression of *HOXA10* in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed Pharmacother*. 2010 Dec;64(10):697-705.
42. Szczepańska M, Wirstlein P, Skrzypczak J, Jagodziński PP. Expression of *HOXA11* in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jan 10;10:1.
43. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. *HOXA10* is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest*. 1998 Apr 1;101(7):1379-84.
44. Taylor HS, Vanden Heuvel GB, Igarashi P. A conserved *Hox* axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the *Hoxa* cluster genes. *Biol Reprod*. 1997 Dec;57(6):1338-45.
45. Taylor HS. The role of *HOX* genes in human implantation. *Hum Reprod Update*. 2000 Jan-Feb;6(1):75-9.
46. Troy PJ, Daftary GS, Bagot CN, Taylor HS. Transcriptional repression of peri-implantation *EMX2* expression in mammalian reproduction by *HOXA10*. *Mol Cell Biol*. 2003 Jan;23(1):1-13.
47. Unlu C, Celik O, Celik N, Otlu B. Expression of Endometrial Receptivity Genes Increase After Myomectomy of Intramural Leiomyomas not Distorting the Endometrial Cavity. *Reprod Sci*. 2016 Jan;23(1):31-41.
48. Yang Y., Chen X., Saravelos S.H., Liu Y., Huang J., Zhang J., Li T.C. *HOXA-10* and E-cadherin expression in the endometrium of women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Fertil. Steril*. 2017; 107(1): 136-43. e2.
49. Zheng J, Luo X, Bao J, Huang X, Jin Y, Chen L, Zheng F. Decreased Expression of *HOXA10* May Activate the Autophagic Process in Ovarian Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018 Sep;25(9):1446-1454.