

## Иммуногистохимическая оценка состояния рецептивности эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия

Царева Н. В.<sup>1</sup>, Анфиногенова Е. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Иммуногистохимические исследования относятся к современным информативным методам диагностики. Определение иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия позволяет прогнозировать возможность наступления беременности и, таким образом осуществлять целенаправленный отбор пациенток с гипоплазией эндометрия для лечения бесплодия. Целью выполненного исследования была разработка новых подходов для комплексной иммуногистохимической оценки состояния рецептивности эндометрия при его гипоплазии.

В результате исследования установлено повышение экспрессии эстрагенового рецептора  $\alpha$  в железах и гена *HOXA10*, в железах и строме эндометрия, снижение экспрессии лейкоциального ингибирующего фактора в железах эндометрия и экспрессии поверхностного *SUSD2* — как в железах, так и в строме эндометрия. Показано, что для локализации эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток в строме эндометрия характерно периваскулярное расположение. У пациенток, не забеременевших после стандартного лечения бесплодия, в отличие от забеременевших женщин, было отмечено относительное снижение экспрессии эстрагенового рецептора  $\alpha$  в строме эндометрия, интегрин  $\alpha v \beta 3$  в железах эндометрия, а гена *HOXA10* и поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток *SUSD2* — как в железах, так и в строме эндометрия.

**Ключевые слова:** иммуногистохимические исследования, рецептивность эндометрия, маточное бесплодие, гипоплазия эндометрия, эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки.

**Введение.** Патология эндометрия при маточном бесплодии (МБ) встречается у 88 % женщин, что подтверждает ключевую роль эндометрия в процессах имплантации и последующей плацентации [1]. Под рецептивностью понимают способность эндометрия обеспечивать адгезию, имплантацию и внедрение бластоцисты. При хорошем качестве эмбрионов проблема недостаточной рецептивности эндометрия становится одной из ключевых для диагностики и лечения МБ. Необходимым условием формирования рецептивности является способность внутренней оболочки матки к трансформации и продукции функциональным железистым слоем ряда веществ, обеспечивающих процессы адгезии и вторжения эмбриона в эндометрий. Именно определение маркеров «окна им-

плантации» имеет основное значение в диагностике МБ. Считается, что изучение таких критериев позволит прогнозировать возможность наступления беременности и таким образом осуществлять целенаправленный отбор пациенток для лечения бесплодия [2]. На сегодняшний день поиск подобных маркеров рецептивности определяет как актуальность исследований в области МБ, так и формирование возможных подходов к его лечению. Необходимо отметить, что несмотря на большое количество выполненных исследований, универсальный маркер для прогнозирования успешного наступления беременности не установлен и очевидно не существует. Сложный и многоэтапный процесс зачатия обеспечивается многочисленными биологически активными молекулярными продуктами, действие которых реализуется в эндометрии и опосредует его рецептивность.

В клинической практике для определения рецептивности эндометрия наиболее часто проводится измерение его толщины при ультразвуковом исследовании. Достаточный размер эндометрия чрезвычайно важен для прогнозирования нормальной имплантации эмбриона. Предложено использовать в качестве прогностического критерия неудачи для инвазии эмбриона толщину эндометрия 7 мм и менее, что дает минимальные шансы на продуктивное зачатие. Гипоплазия эндометрия (ГпЭ), вследствие его неполноценной секреторной трансформации, не редко сопровождается МБ и ранней потерей беременности. Патогенез ГпЭ по-прежнему не совсем ясен, а иммуногистохимические (ИГХ) критерии рецептивности учитывающие комплексную оценку экспрессии в различных слоях эндометрия таких общепризнанных маркеров, как уровень и соотношение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, достаточная продукция лейкоингибирующего фактора (ЛИФ), интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  и гена  $\text{HOXA10}$ , разработаны недостаточно. При ГпЭ ранее не исследовалась и локальная экспрессия маркера  $\text{SUSD2}$ . Поверхностный маркер  $\text{SUSD2}$  (суши-домен) используется для выделения эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (эМСК), которые играют важнейшую роль в регенерации эндометрия и формировании его рецептивности [3, 4].

**Цель работы** — разработка новых подходов для комплексной иммуногистохимической оценки состояния рецептивности эндометрия при его гипоплазии.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ результатов комплексного ИГХ-исследования данных биопсии эндометрия у 61 женщины. Все обследованные были разделены на три группы:

1. Пациентки с ГпЭ, у которых стандартная терапия по протоколам МБ (гормональная и/или ЭКО) не дала результата (основная группа) — 27 женщин.
2. Пациентки, страдавшие МБ при ГпЭ, у которых после стандартной терапии наступила беременность (группа сравнения) — 11 женщин.
3. Соматически здоровые фертильные женщины без заболеваний репродуктивной системы (контрольная группа) — 23 женщины.

Критерии включения в исследование: добровольное согласие женщины; фертильный возраст; маточное бесплодие, обусловленное гипоплазией эндометрия; отсутствие приема гормональных препаратов на протяжении трех месяцев перед началом исследования.

Критерии исключения из исследования: наличие других причин бесплодия, кроме гипоплазии эндометрия; гипер- или гипогонадотропная недостаточность функции яичников; гиперандрогенемия любого происхождения; синдром гиперстимуляции яичников.

Обследованные женщины были в возрасте от 20 до 43 лет. Их средний возраст в основной группе, группе сравнения и контрольной группах составлял  $34,63 \pm 5,75$  лет,  $34,45 \pm 4,98$  лет и  $34,67 \pm 5,49$  лет соответственно. Достоверных различий по возрасту в обследованных группах не выявлено.

Всем женщинам на 20–22-й день менструального цикла выполнялась пайпель-биопсия эндометрия. В работе использован также архивный материал пайпель-биопсий эндометрия пациенток, страдавших МБ при ГпЭ и здоровых фертильных женщин, предоставленный УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска за период с 01.07.2018 г. по 30.09.2020 г.

ИГХ-исследования эндометрия проводились на кафедре патологической анатомии БГМУ. Образцы эндометрия, взятые для гистологического исследования, маркировали с присвоением индивидуального номера каждому биоптату. После дополнительной фиксации в 10%-м нейтральном формалине в течение 24 ч осуществляли гистологическую проводку материала в автоматическом режиме с использованием гистопроцессора карусельного типа Leica TP 1020 по стандартной (спирты-ксиллол-парафиновая среда) методике. Материал заливали в парафиновую среду для микромирования. С парафиновых блоков делали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Окрашенные препараты исследовали в проходящем свете с помощью микроскопа Leica DM 2500, микрофото съемку проводили с увеличением  $\times 50$  и  $\times 200$  микрофотокамерой Leica DFC425. Оценива-

лась макро- и микроскопическая морфометрическая картина эндометрия (состояние стромы, железистого аппарата, соответствие эндометрия фазе менструального цикла, развитие сосудов стромы эндометрия).

Отработка методик и ИГХ-окрашивание биопсийного материала эндометрия с целью последующего анализа характера экспрессии биомолекулярных маркеров выполнены с использованием первичных антител к эстрогеновому рецептору  $\alpha$  ( $\text{ЭР}\alpha$ ), рецептору для прогестерона (ПР), интегрину  $\alpha\text{v}\beta 3$ , ЛИФ, гену  $\text{НОХА10}$  и маркеру  $\text{ЭМСК SUSD2}$ . В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител Uno Vue согласно спецификациям производителя (DBS, США), в качестве хромогена — диаминобензидин (ДАБ). Позитивный контроль — ткани и органы, рекомендованные производителем, негативный — исключение первичного антитела. Срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином Майера, заключали в канадский бальзам. Перечень использованных в работе первичных антител представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Первичные антитела, использованные в исследовании

Первичное антитело	Производитель, страна	Происхождение антител	Разведение
К интегрину $\alpha\text{v}\beta 3$	Gene Tex, США	Мышиные моноклональные (26С6)	1:100
К лейкоцистимин-ингибирующему фактору (ЛИФ)	Novus Biologicals, США	Кроличьи поликлональные	1:100
К гену $\text{НОХА10}$ (N-terminal region)	Abbeexa Ltd, Англия	Кроличьи поликлональные	1:100
К маркеру $\text{SUSD2}$	Abcam, Англия	Кроличьи поликлональные	1:300
К эстрогеновому рецептору альфа ( $\text{ЭР}\alpha$ )	BioGenex, США	Кроличьи поликлональные	1:50
К прогестероновому рецептору (ПР)	Leica BioSystems Inc., США	Мышиные моноклональные (С 16)	1:100

Для морфометрического исследования микропрепараты сканировали, а затем проводили оценку 4 полей зрения, соответствующих объективу  $\times 20$  с разрешением  $1920 \times 1080$  пикселей микроскопа Leica с цифровой камерой Levenhuk C-Series. В процессе программного анализа экспрессии изучаемых маркеров в железах и строме эндометрия — интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась Aperio Image Scope автоматически и разделялась на три уровня интенсивности и негативную реакцию. Результат программной оценки интенсивности экспрессии имел обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки.

Для анализа исследуемых групп по характеру экспрессии названных выше биомаркеров с использованием программы Aperio Image Score рассчитывались два основных параметра для каждого маркера:

- 1) позитивность (отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей  $\times 100\%$ );
- 2) общий индекс интенсивности ИГХ-реакции (отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова — Смирнова и критерий Шапиро — Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25% — q1, процентиль 75% — q3). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна — Уитни. При сравнении нескольких групп переменных использовали  $H$ -критерий Краскела — Уоллиса. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Результаты ИГХ-исследования экспрессии рецепторов половых гормонов в эндометрии в период «окна имплантации» представлены в таблице 2.



Таблица 2 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии рецепторов к половым гормонам в эндометрии, Me (25, 75 %о)

Группа обследованных	ЭР $\alpha$ в строме	ПР в строме	ЭР $\alpha$ в железах	ПР в железах	ПР/ ЭР $\alpha$	
					в строме	в железах
Основная	0,01 (0,00; 0,05)*^	0,14 (0,05; 0,25)	0,05 (0,01; 0,38)*	0,14 (0,01; 0,25)	13,32 (8,77; 19,13)	3,30 (1,46; 5,13)
Сравнения	0,13 (0,03; 0,29)*	0,21 (0,14; 0,38)	0,14 (0,08; 0,23)*	0,19 (0,08; 0,31)	13,59 (2,18; 18,0)	2,04 (1,61; 2,80)
Контрольная	0,01 (0,00; 0,02)	0,12 (0,02; 0,22)	0,02 (0,00; 0,04)	0,08 (0,01; 0,13)	3,88 (1,98; 4,22)	3,08 (1,78; 3,31)

\* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ( $p < 0,05$ ).

^ Различия с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ).

ПР и ЭР $\alpha$  определились как в клетках стромы, так и в железистых клетках эндометрия. По нашим данным, в подгруппах пациенток с ГпЭ экспрессия ЭР $\alpha$  и в строме и железах эндометрия была статистически значимо более выражена, чем в эндометрии женщин контрольной группы. Особый интерес для прогнозирования наступления беременности у пациенток с ГпЭ могут представлять различия в экспрессии рецепторов для половых гормонов в эндометрии в основной группе и группе сравнения. По данным таблицы 1 видно, что статистически значимые различия выявлены только для экспрессии ЭР $\alpha$  в строме эндометрия ( $p = 0,00006$ ). Диаграмма размаха экспрессии ЭР $\alpha$  в строме эндометрия у женщин основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 1.

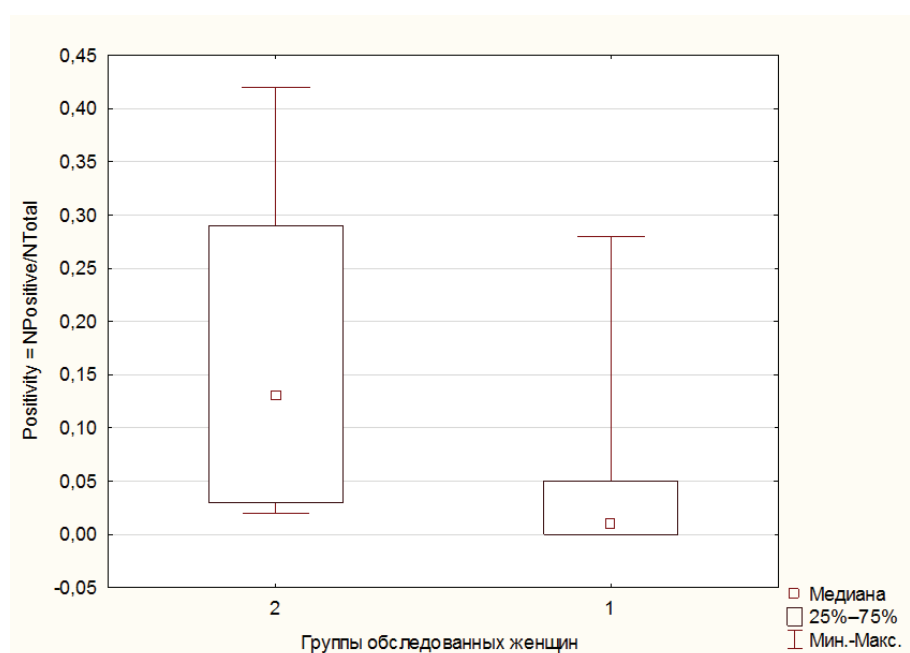


Рисунок 1 — Диаграмма размаха экспрессии ЭР $\alpha$  в строме эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

Считается, что снижение количества ЭР $\alpha$  в эндометрии является сигналом к активизации многих генов, ответственных за обеспечение рецептивности эндометрия [5]. Причинами отсутствия физиологического снижения концентрации ЭР $\alpha$  может быть неадекватный уровень прогестерона в крови, чрезмерная экспрессия ароматаз, наличие провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, эпидермального фактора роста), нарушение экспрессии эстрогеновых рецепторов  $\beta$ .

Уровень экспрессии ПР у женщин с бесплодием (основная группа) как в строме эндометрия, так и в железистой ткани был несколько ниже экспрессии ПР в группе сравнения (родившие женщины). В норме при рецептивном эндометрии соотношение экспрессии ПР к рецепторам ЭР $\alpha$  должно быть в пределах 2–4. По нашим данным, отмечались статистически незначимые различия в соотношении

рецепторов к половым гормонам у пациенток с МБ при сравнении с группой контроля наиболее выраженные строма эндометрия ( $p > 0,05$ ). Суммирующим результатом действия прогестерона в секреторную фазу цикла являются прогрессирующая дифференцировка клеток эндометрия и завершение подготовки эндометрия к имплантации бластоцисты. Во время, предшествующее имплантации, концентрация ЭР $\alpha$  в слизистой оболочке матки зависит от периода фазы секреции. Эстрогены в этот промежуток времени способны оказывать только модулирующее влияние на генную экспрессию, обусловленную прогестероном [6].

Результаты ИГХ-исследования экспрессии интегрин  $\alpha v \beta 3$  в железах и строме эндометрия женщин трех обследованных групп в период «окна имплантации» представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии интегрин  $\alpha v \beta 3$  в стро-  
ме и железах эндометрия, Me (25, 75 %о)

Группа обследованных	Экспрессия интегрин $\alpha v \beta 3$		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная ( $n = 27$ )	0,03 (0,01; 0,07)*^	0,01 (0,01; 0,03)*	$p = 0,002$
Сравнения ( $n = 11$ )	0,05 (0,01; 0,15)	0,02 (0,01; 0,03)	$p = 0,007$
Контроль ( $n = 23$ )	0,07 (0,02; 0,16)	0,02 (0,01; 0,05)	$p = 0,055$

\* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ( $p < 0,05$ ).

^ Различия в сравнении с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ).

Отмечались статистически значимые различия экспрессии интегрин  $\alpha v \beta 3$  в строме и железах эндометрия у пациенток с ГпЭ ( $p = 0,002$  и  $p = 0,007$ ). По нашим данным, в фазу секреции ИГХ-экспрессия этого гликопротеида в железах эндометрия значительно превышала аналогичные значения в строме эндометрия во всех группах обследованных. Выявленные статистически значимые различия в экспрессии интегрин  $\alpha v \beta 3$  в железах эндометрия пациенток, у которых стандартная терапия по протоколам МБ (гормональная и/или ЭКО) не дала результата, и пациенток группы сравнения ( $p = 0,047$ ), а также здоровых фертильных женщин ( $p = 0,00005$ ) позволяют использовать этот маркер как один из прогностических критериев возможной беременности при МБ у пациенток с ГпЭ. Диаграмма размаха величины экспрессии интегрин  $\alpha v \beta 3$  у пациенток основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 2.

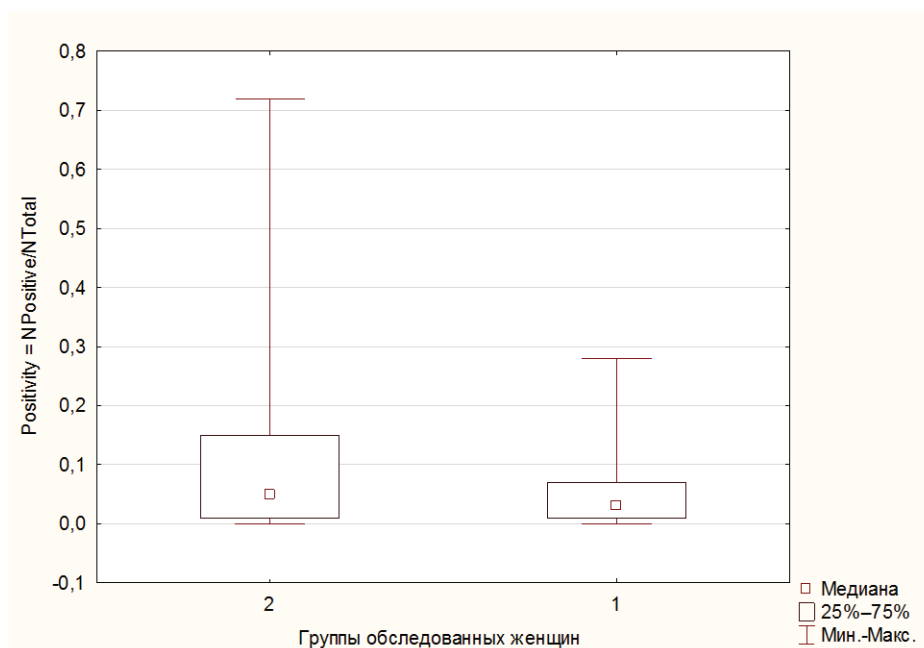


Рисунок 2 — Диаграмма размаха экспрессии интегрин  $\alpha v \beta 3$  в железах эндометрия пациенток  
основной группы (1) и группы сравнения (2)



В большинстве уже опубликованных работ зарегистрировано снижение экспрессии ЛИФ в эндометрии у пациенток с МБ [1, 6]. Выявленное нами уменьшение экспрессии ЛИФ в обоих слоях эндометрия у пациенток с МБ при ГпЭ подтверждает эти данные. Величина ИГХ-экспрессии ЛИФ в строме и в железистом слое эндометрия статистически не отличалась (таблица 4).

Таблица 4 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии ЛИФ в строме и железах эндометрия, Ме (25, 75%)

Группа обследованных	Экспрессия ЛИФ		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная ( $n = 27$ )	0,17 (0,04; 0,30)*	0,16 (0,07; 0,32)*	$p > 0,05$
Сравнения ( $n = 11$ )	0,195 (0,06; 0,27)*	0,18 (0,12; 0,29)	$p > 0,05$
Контроль ( $n = 23$ )	0,27 (0,17; 0,41)	0,215 (0,11; 0,34)	$p > 0,05$

\* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ( $p < 0,05$ ).

Существует корреляция эндометриальной экспрессии ЛИФ и его рецептора с продукцией пиноподий и их зрелостью. Ранее было показано, что вероятность зачатия повышается при увеличении экспрессии этого маркера рецептивности в эндометрии у пациенток с МБ [5]. Отмеченное в нашей работе более выраженное снижение экспрессии ЛИФ в основной группе пациенток с ГпЭ по сравнению с данными контрольной группы здоровых женщин может являться одной из причин МБ. Однако статистических различий экспрессии ЛИФ в эндометрии пациенток основной группы и группы сравнения нами не выявлено.

Результаты ИГХ-исследования экспрессии гена НОХА10 в железах и строме эндометрия женщин трех обследованных групп в период «окна имплантации» представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии гена НОХА10 в строме и железах эндометрия, Ме (25, 75%)

Группа обследованных	Экспрессия НОХА10		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная ( $n = 27$ )	0,73 (0,58; 0,90)*^	0,43 (0,25; 0,55)*^	$p = 0,00003$
Сравнения ( $n = 11$ )	0,85 (0,66; 0,93)*	0,59 (0,42; 0,73)*	$p = 0,0066$
Контроль ( $n = 23$ )	0,58 (0,38; 0,70)	0,30 (0,21; 0,35)	$p = 0,00006$

\* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ( $p < 0,05$ ).

^ Различия в сравнении с группой сравнения достоверны ( $p < 0,05$ ).

Экспрессия гена НОХА10 в железах эндометрия статистически значимо превышала аналогичные данные в строме эндометрия во всех обследованных группах женщин. У пациенток с ГпЭ как в железах, так и в строме эндометрия ген НОХА10 присутствовал в значительно большем количестве, чем в железах и в строме женщин контрольной группы ( $p = 0,000$ ).

Результаты размаха экспрессии гена НОХА10 в железах и строме эндометрия представлены на рисунках 3 и 4.

Нельзя исключить, что выявленное в нашем исследовании увеличение эндометриальной экспрессии данного маркера при ГпЭ является следствием и/или компенсаторным механизмом существующих взаимосвязанных репродуктивных нарушений при данной форме МБ. Наличие отрицательной корреляции ( $r = -0,3$  —  $(-0,44)$ ) величины экспрессии гена НОХА10 с экспрессией поверхностного маркера эмСК SUSD2 как в железах, так и в строме эндометрия обеих групп пациенток с ГпЭ подтверждает это предположение.

В доступной литературе мы не нашли данных, характеризующих величину экспрессии SUSD2 в железах и строме эндометрия при ГпЭ. В нашем исследовании величина экспрессии SUSD2 в железах эндометрия пациенток с ГпЭ была значительно меньше, чем у женщин группы контроля ( $p < 0,00$ ) (таблица 6).



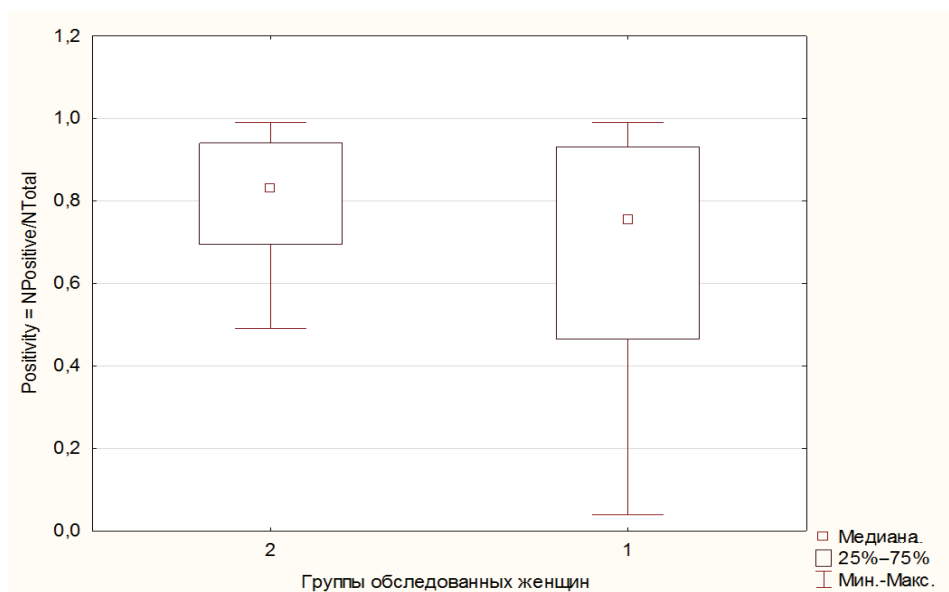


Рисунок 3 — Диаграмма размаха экспрессии гена HOXA10 в железах эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

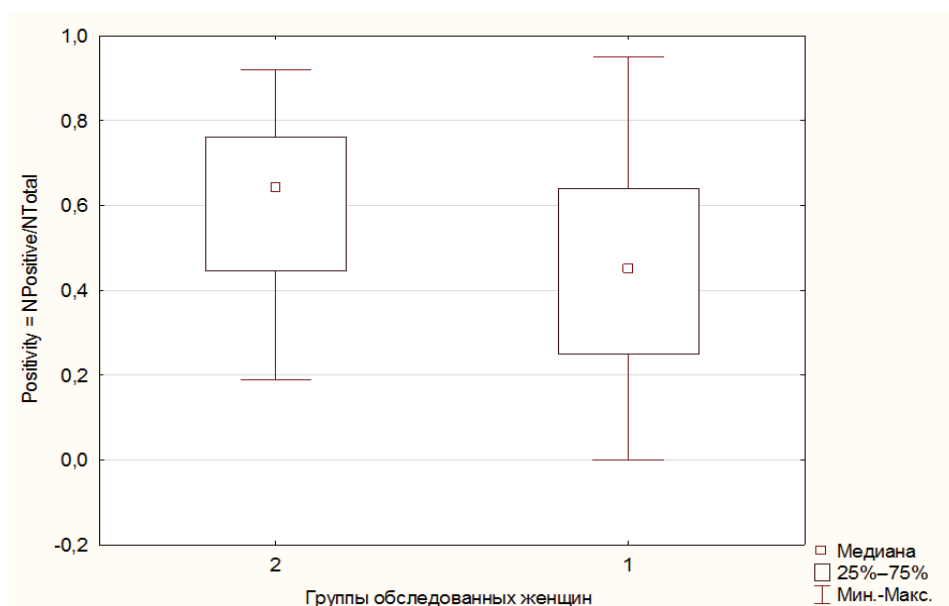


Рисунок 4 — Диаграмма размаха экспрессии гена HOXA10 в строме эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

Таблица 6 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии SUSD2 в строме и железах эндометрия, Me (25, 75%)

Группа обследованных	Экспрессия SUSD2		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная (n = 27)	0,03 (0,01; 0,06)*^	0,02 (0,01; 0,03)*^	p > 0,05
Сравнения (n = 11)	0,085 (0,02; 0,22)*	0,03 (0,01; 0,07)*	p > 0,05
Контроль (n = 23)	0,44 (0,26; 0,55)	0,18 (0,09; 0,26)	p = 0,000

Примечание. p — статистическая значимость различий между железами и стромой.

\* Различия в сравнении с группой контроля достоверны (p < 0,05).

^ Различия в сравнении с группой сравнения достоверны (p < 0,05).

Диаграммы размаха экспрессии маркера SUSD2 в железах и строме эндометрия по группам обследованных женщин представлены на рисунках 5 и 6.

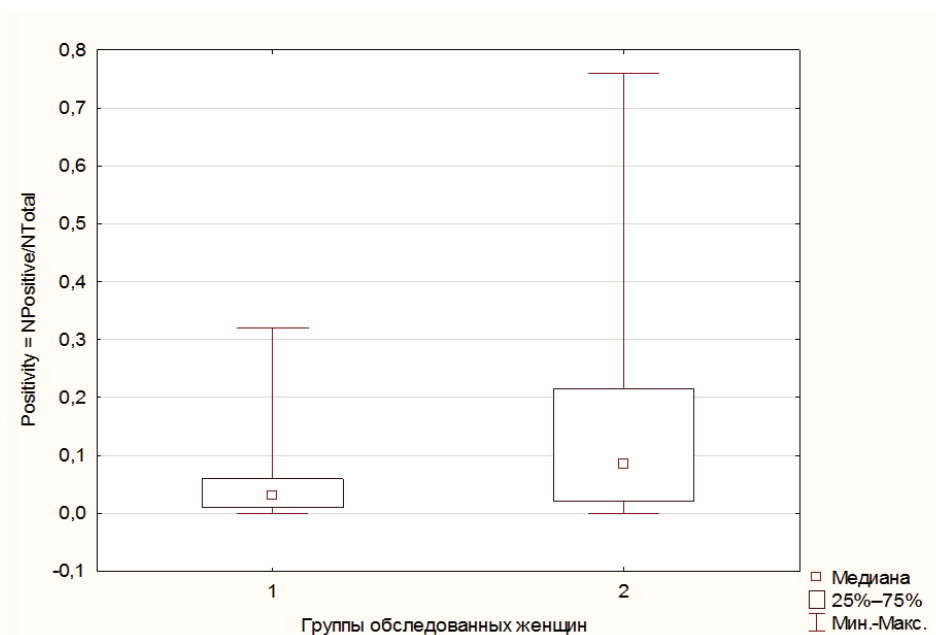


Рисунок 5 — Диаграмма размаха экспрессии SUSD2 в железах эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

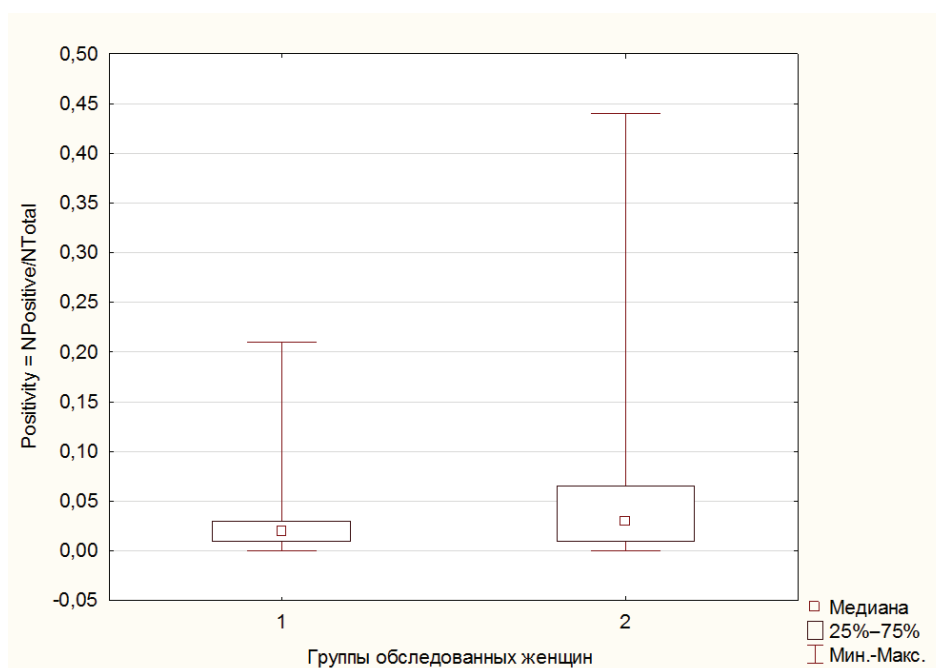
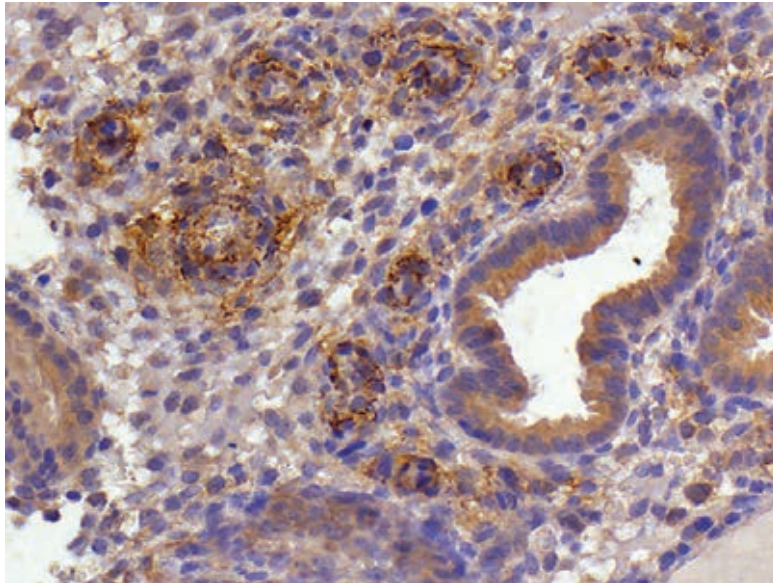


Рисунок 6 — Диаграмма размаха экспрессии SUSD2 в строме эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

В строме эндометрия пациенток с ГпЭ и особенно фертильных женщин контрольной группы маркер эмСК SUSD2 экспрессировался периваскулярно (рисунок 7).





**Рисунок 7 — Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к эмМК SUSD2 (Хромоген DAB, контролокрашивание гематоксилином Майера — ув.  $\times 200$ .)**

**Заключение.** Результаты, полученные при сравнительном исследовании экспрессии ЛИФ, интегрин  $\alpha v \beta 3$ , гена *HOXA-10* и маркера *SUSD2* в эндометрии обследованных групп женщин, позволяют сделать следующие выводы:

1. У пациенток с ГпЭ при сравнении с контрольной группой здоровых женщин отмечается повышение ИГХ-экспрессии  $ER\alpha$  в железах и гена *HOXA10* в железах и строме эндометрия, снижение экспрессии ЛИФ в железах эндометрия и экспрессии поверхностного маркера эмМК *SUSD2* как в железах, так и в строме эндометрия. Для локализации эмМК в строме эндометрия характерно периваскулярное расположение.

2. При сравнении ИГХ-экспрессии маркеров рецептивности в эндометрии пациенток основной группы с данными пациенток группы сравнения, у которых наступила беременность, отмечено относительное снижение экспрессии ЭР $\alpha$  в строме эндометрия, интегрин  $\alpha v \beta 3$  в железах эндометрия, а гена *HOXA10* и поверхностного маркера эмМК *SUSD2* как в железах, так и в строме эндометрия.

3. Наличие достоверной отрицательной корреляционной связи средней силы между величиной экспрессии гена *HOXA10* и экспрессией поверхностного маркера эмМК *SUSD2* в эндометрии у пациенток с ГпЭ основной группы и группы сравнения позволяет предполагать компенсаторный механизм существующих взаимосвязанных репродуктивных нарушений при данной форме МБ.

### Литература

1. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И. В. Кузнецова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 1. — С. 42–50.
2. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study / R. A. Saleh [et al.] // Fertility Sterility. — 2002. — Vol. 78, № 3. — P. 491–499.
3. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells / H. Masuda [et al.] // Cell Transplant. — 2012. — Vol. 21. — P. 2201–2214.
4. Макаренко, Т. А. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана / Т. А. Макаренко, Д. Е. Никифорова // РМЖ. — 2016. — № 5. — С. 1001–1004.
5. Крылова, Ю. С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю. С. Крылова, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — № 2. — С. 63–74.
6. Крылова, Ю. С. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия / Ю. С. Крылова, Ю. Н. Шарфи // Молекулярная медицина. — 2014. — № 5. — С. 24–28.

## Immunohistochemical assessment of the state of endometrial receptivity in patients with hypoplasia endometri

*Tsareva N. V.<sup>1</sup>, Anfinogenova E. A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The study revealed increased expression of estrogen receptor  $\alpha$  in the glands and HOXA10 gene in the glands and endometrial stroma, decreased expression of leukemia inhibitory factor in endometrial glands and expression of surface SUSD2 — both in the glands and endometrial stroma. The localization of endometrial mesenchymal stem cells in the endometrial stroma was shown to be characterized by a perivascular location. The patients who failed to become pregnant after standard fertility treatment, unlike the women who became pregnant, showed a relative decrease in the expression of estrogen receptor  $\alpha$  in the endometrial stroma, integrin  $\alpha v \beta 3$  in the endometrial glands, and HOXA10 gene and the surface marker of endometrial mesenchymal stem cells SUSD2 in both the glands and endometrial stroma.

**Keywords:** immunohistochemical studies, endometrial receptivity, uterine infertility, endometrial hypoplasia, endometrial mesenchymal stem cells.

*Поступила 07.06.2021*