

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 618.177-07-08-06:618.14-007.21

ГАРБАР-ЦАРЕВА
Наталья Владимировна

**ДИАГНОСТИКА МАТОЧНОГО БЕСПЛОДИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ
ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
С ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Научный руководитель: **Курлович Иван Васильевич**, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Официальные оппоненты: **Арестова Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Захаренкова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 4 октября 2023 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; телефон 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан ____ сентября 2023 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь насчитывается в среднем около 14 % бесплодных супружеских пар [Остапчук Н.А., Тыновец С.В., 2018]. В связи с неблагоприятной демографической ситуацией сохранение репродуктивного потенциала у населения является одной из приоритетных задач для здравоохранения, что предполагает поиск новых подходов к увеличению рождаемости. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) помогают найти выход, но на сегодняшний день эффективность применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в среднем составляет до 30 % [Казачков Е.Л., 2014]. При этом приблизительно у 60 % женщин с повторными неэффективными имплантациями эмбрионов в циклах ЭКО диагностируют гипоплазию эндометрия (ГЭ) [Дюжева Е.В., 2010]. Патология эндометрия при неэффективности ВРТ встречается у 77,5 % женщин, что свидетельствует о важнейшем значении для наступления беременности, успешного ее течения и благополучного завершения именно состояния эндометрия [Кузнецова И.В., 2015]. Однако до настоящего времени комплексная оценка особенностей структуры эндометрия и эндометриальной экспрессии биомолекулярных маркеров рецептивности при бесплодии маточного происхождения (МБ) у женщин с ГЭ не проводилась.

В настоящее время в связи с ограниченными возможностями лечебного воздействия на нерцептивный эндометрий целенаправленный отбор женщин, страдающих ГЭ, для лечения МБ представляется одним из актуальных и практически реализуемых подходов, направленных на повышение рождаемости. Определение вероятности наступления беременности при МБ и ГЭ должно предшествовать применению программ ВРТ у данной категории женщин.

Таким образом, с учетом вышеизложенного, при выборе направления исследований в диссертационной работе сделан акцент на двух взаимосвязанных, ранее не изученных и требующих решения медико-социальных проблемах, характерных для МБ при ГЭ: оптимизации диагностики рецептивности эндометрия и повышении эффективности лечения МБ за счет целенаправленного отбора женщин.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в соответствии с планом научных исследований и грантом молодых ученых Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований на тему: «Разработать критерии отбора пациенток для лечения маточного бесплодия

эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками (№ регистрации НИОКТР 20192046, срок выполнения 02.05.2019–31.03.2021). Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований в Республике Беларусь, определенных Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., п. 2 (Здоровье матери и ребенка).

Цель исследования: на основании оценки клинико-анамнестических данных, особенностей структуры эндометрия и эндометриальной экспрессии биомолекулярных маркеров рецептивности разработать комплексный подход к диагностике имплантационной восприимчивости эндометрия и прогнозированию вероятности наступления беременности у женщин с гипоплазией эндометрия.

Задачи исследования:

1. Установить клинико-анамнестические особенности женщин с бесплодием маточного происхождения при гипоплазии эндометрия.

2. Определить у женщин с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием особенности структуры эндометрия на основании данных трехмерной ультразвуковой реконструкции в режиме реального времени и ультразвуковой эластографии.

3. Определить величину клеточной плотности стромы эндометрия и исследовать экспрессию в железистой ткани и строме гипоплазированного эндометрия женщин, страдающих маточным бесплодием, ядерных рецепторов эстрогенов α и прогестерона, интегрина $\alpha v \beta 3$, лейкемия ингибирующего фактора, гена *HOXA10* и поверхностного маркера мезенхимальных стволовых клеток *SUSD2*.

4. Оценить диагностическое значение полученных результатов клинико-анамнестического, эхо-структурного, морфометрического и иммуногистохимического обследования для определения рецептивности эндометрия у женщин с бесплодием маточного происхождения и гипоплазией эндометрия.

5. Разработать и внедрить в медицинскую практику удобную для применения математическую модель для оценки эффективности используемых методов лечения маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия.

Объект исследования: женщины с ГЭ, страдающие МБ (75 человек) и фертильные женщины (23 человека).

Предмет исследования: анамнестические и клинические данные, количественные параметры антропометрии, данные 3D УЗИ и ультразвуковой эластографии, результаты морфометрического, гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования эндометрия.

Научная новизна и значимость полученных результатов

Проведено комплексное обследование женщин, страдающих МБ, обусловленном дефектами имплантации яйцеклетки при ГЭ, с оценкой клинико-анамнестических данных, результатов 3D УЗИ и ультразвуковой эластографии эндометрия, а также данных морфометрического и ИГХ исследования эндометрия.

Впервые предложено для определения состояния рецептивности гипоплазированного эндометрия использовать ультразвуковую эластографию, морфометрическое определение величины клеточной плотности (КП) стромы эндометрия, ИГХ исследование экспрессии гена HOXA10 и поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (ЭМСК) SUSD2 в строме и железистой ткани эндометрия. Это позволило выявить такие, не известные ранее, особенности структуры тонкого эндометрия и экспрессии в нем биомолекулярных маркеров, как увеличение жесткости эндометрия, увеличение КП стромы эндометрия, увеличение экспрессии гена HOXA10 и уменьшение экспрессии поверхностного маркера ЭМСК SUSD2 в строме и железистой ткани эндометрия.

Впервые у женщин с ГЭ определены такие предикторы эффективности лечения МБ (гормонального и/или ЭКО), как наличие в анамнезе безуспешных попыток ЭКО, величина экспрессии интегрина $\alpha\upsilon\beta3$ и гена HOXA10 в строме эндометрия и маркера SUSD2 в железистой ткани эндометрия.

Впервые в Республике Беларусь разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод определения вероятности наступления беременности у женщин с МБ и ГЭ (рационализаторское предложение РНПЦ «Мать и дитя» № 173 от 15.11.2022 г.), позволяющий с высокой предсказательной точностью проводить качественный отбор женщин с ГЭ для лечения МБ в соответствии с клиническими протоколами «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» и (или) «Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения» (постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018 и №115 от 24.12.2020).

Разработанный метод прогнозирования за счет целенаправленного отбора женщин позволяет улучшить результаты лечения МБ при ГЭ, что с учетом высокой стоимости методик ВРТ даст несомненный экономический эффект. Для расширения спектра практического использования полученных результатов в будущем необходимы дальнейшие исследования по внедрению в практику здравоохранения Республики Беларусь методов выделения и культивирования ЭМСК, полученных из менструальной крови женщин. В перспективе, при неэффективности лечения МБ в соответствии с действующими клиническими протоколами, это позволит использовать

комплексное лечение женщин с включением клеточной регенераторной терапии собственными ЭМСК.

Положения, выносимые на защиту

1. МБ у женщин с ГЭ ассоциировано с гинекологическими и соматическими заболеваниями, отягощенным гинекологическим анамнезом.

Клинико-анамнестическими особенностями женщин, страдающих МБ, обусловленным ГЭ, являются: наличие дисменореи у 21,3 % ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,036$) и гипоменструального синдрома у 37,3 % ($\chi^2 = 7,68$; $p = 0,006$) женщин с поздним началом менструаций, короткой их продолжительностью и скудным характером. В структуре гинекологических заболеваний женщин с МБ при ГЭ преобладают хронические воспалительные заболевания органов малого таза ($\chi^2 = 17,70$; $p < 0,001$), такие как сальпингоофорит (у 26,7 % женщин), цервицит (у 16,0 %) и эндометрит (у 12,0 %). Перенесенные ранее ИППП ($\chi^2 = 7,16$; $p = 0,008$) и аборт в анамнезе ($\chi^2 = 18,00$; $p < 0,001$) необходимо рассматривать как факторы риска для вторичного бесплодия. Женщины, страдающие МБ и ГЭ, в целом, чаще болеют соматическими заболеваниями ($\chi^2 = 4,60$; $p = 0,032$).

2. У женщин с МБ при ГЭ, по сравнению с фертильными женщинами группы контроля, толщина эндометрия и его объем статистически значимо меньше, а сила корреляционной связи между толщиной эндометрия и величиной его объема менее выражена ($r = 0,779$ и $r = 0,928$ соответственно при $p < 0,05$). Характерными эхо-структурными особенностями тонкого эндометрия при МБ являются: его неоднородность ($\chi^2 = 21,47$; $p < 0,001$), отсутствие слоистости ($\chi^2 = 36,23$ при $p < 0,001$) и повышенная жесткость ($\chi^2 = 14,6$ при $p < 0,001$). Морфологическая структура стромы тонкого эндометрия характеризуется увеличением КП ($p = 0,014$). Характерными для ГЭ ИГХ особенностями экспрессии биомолекулярных маркеров в строме и железистой ткани эндометрия являются: увеличение экспрессии ЭРа и гена НОХА10, снижение экспрессии интегрина $\alpha v \beta 3$, ЛИФ и поверхностного маркера ЭМСК SUSD2.

3. С учетом аналогичных данных у не родивших и родивших женщин с ГЭ после лечения МБ, основными клиническими признаками нерцептивного состояния эндометрия являются наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза ($\chi^2 = 4,135$; при $p = 0,043$) и безрезультативных попыток ЭКО ($\chi^2 = 3,908$; $p = 0,049$). По данным 3D УЗИ органов малого таза основными эхо-маркерами имплантационной восприимчивости эндометрия являются его однородность ($\chi^2 = 4,752$; $p = 0,030$) и наличие трехслойной структуры ($\chi^2 = 23,319$ при $p < 0,001$). Величина объема эндометрия представляется более информативным признаком рецептивности, чем его толщина. ИГХ маркерами нерцептивного состояния эндометрия при

ГЭ являются снижение экспрессии ядерных рецепторов для эстрогенов α в строме эндометрия, интегрин $\alpha\beta 3$ в железистой ткани эндометрия, а гена *HOXA10* и поверхностного маркера ЭМСК *SUSD2* – как в железистой ткани, так и в строме эндометрия. Увеличение КП стромы эндометрия можно использовать в качестве одного из маркеров рецептивности у женщин с ГЭ.

4. Предикторами неэффективного лечения МБ при ГЭ являются наличие безуспешных попыток ЭКО в анамнезе, увеличение экспрессии интегрин $\alpha\beta 3$ в строме эндометрия, пониженный уровень экспрессии гена *HOXA10* в строме эндометрия и экспрессии *SUSD2* в железистой ткани эндометрия. Разработанная математическая модель для прогнозирования вероятности наступления беременности позволяет с чувствительностью 92,6 % и специфичностью 72,7 % проводить целенаправленный отбор женщин с ГЭ для лечения МБ в соответствии с действующими клиническими протоколами Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Личный вклад соискателя ученой степени

Научным руководителем предложена тема диссертации и оказана консультативная помощь в определении цели, задач и методов исследования, а также при обсуждении полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск, изучена современная отечественная и зарубежная литература по теме диссертационной работы, предложен дизайн исследования, разработаны критерии включения в исследование и карта обследования женщин, сформирована электронная база данных. Автором диссертации самостоятельно осуществлялись отбор и распределение женщин по группам, их клиническое и гинекологическое обследование, забор и доставка для исследования биопсийного материала эндометрия, дальнейшее наблюдение за женщинами. Соавторами публикаций оказывалась консультативная помощь при выполнении трехмерного ультразвукового исследования и ультразвуковой эластографии эндометрия, а также иммуногистохимических исследований эндометрия. Статистическая обработка результатов исследований, их анализ, обобщение, интерпретация полученных результатов, подготовка публикаций и оформление диссертационной работы с применением компьютерных технологий выполнены автором самостоятельно. В содержательном выражении вклад соискателя в проведение исследований, разработку выносимых на защиту положений, основных научных результатов исследования, практических рекомендаций и опубликованных работ по теме диссертации составляет 90 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на II республиканской научно-практической конференции с международным

участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (Витебск, 2020); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2021); VIII республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021» (Гродно, 2021); VIII международной научно-практической конференции молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов (Новосибирск, 2021); юбилейной республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности», посвященной 90-летию со дня создания службы охраны материнства и детства (Минск, 2021); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», посвящённой 60-летию создания кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, 2021); научной сессии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2022); IV съезде патологоанатомов Республики Беларусь с международным участием «Современная патологическая анатомия: научно-практический опыт, пути совершенствования и инновационные технологии морфологической диагностики, роль в клинической практике, актуальные проблемы и перспективы развития» (Минск, 2022); XI съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2022); VI Международном междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, 2022).

Автором разработан метод определения вероятности наступления беременности у женщин с маточным бесплодием и гипоплазией эндометрия (рацпредложение РНПЦ «Мать и дитя» № 173 от 15.11.22), который внедрен в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий РНПЦ «Мать и дитя». В соавторстве разработана инструкция по применению «Метод диагностики заболеваний эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (регистрационный № 078-0622 от 24.11.2022). Предложенный метод внедрен в практическое здравоохранение и в учебный процесс высших медицинских учреждений образования; имеется 1 акт о внедрении результатов исследований в учебный процесс и 8 актов о внедрении в лечебную практику. Получен Евразийский патент на

изобретение «Способ определения вероятности наступления беременности у пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия» (№ 041751).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам исследования опубликовано 26 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах и 5 статей в рецензируемых сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК Республики Беларусь (6,0 авторских листа). Список публикаций по теме диссертации включает также 15 работ (2 статьи в журналах, 5 статей в сборниках материалов международных и республиканских научно-практических конференций, 6 тезисов докладов, 1 патент и 1 инструкция по применению). В единоличном авторстве опубликованы 3 статьи в журналах, общим объемом 1,9 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав (аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста. Материал иллюстрирован 34 рисунками и 23 таблицами. Библиографический список включает 189 источников литературы (80 русскоязычных и 109 зарубежных). Список публикаций соискателя содержит 26 работ. Приложения занимают 14 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн работы соответствует проспективному сравнительному исследованию и включает три последовательных этапа. На первом этапе для решения поставленных задач были обследованы две группы женщин: 75 с МБ при ГЭ (основная группа) и 23 фертильные женщины (контрольная группа). Изучались клиничко-анамнестические данные у женщин с МБ при ГЭ, а также инструментальные, морфометрические, гистологические и иммуногистохимические особенности состояния эндометрия по сравнению с аналогичными данными фертильных женщин контрольной группы.

На втором этапе исследования из основной группы женщин с МБ и ГЭ были сформированы две подгруппы: основная (59 женщин, у которых лечение МБ не дало результата) и подгруппа сравнения (16 женщин, у которых после лечения МБ наступила беременность, завершившаяся родами). Классификация женщин с ГЭ в основную подгруппу или подгруппу сравнения проводилась в процессе наблюдения за ними в течение 1 года после лечения в соответствии с действующими клиническими протоколами диагностики и лечения МБ.

На третьем этапе исследования путем сравнительной оценки прогностического значения наиболее информативных маркеров рецептивности эндометрия у 28 не родивших и 11 родивших после лечения МБ женщин с ГЭ были определены предикторы эффективности лечения МБ и на основе логистического регрессионного анализа разработана математическая модель для прогнозирования результатов лечения МБ.

Обследованные группы женщин по возрасту и антропометрическим данным были сопоставимы. По толщине эндометрия женщины с ГЭ также статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Для подтверждения ГЭ данными гистологического исследования и дальнейшего определения ИГХ маркеров рецептивности на 20–22 день менструального цикла всем женщинам выполнялась аспирационная биопсия эндометрия.

Клинико-гинекологическое обследование включало сбор акушерско-гинекологического анамнеза, осмотр (обращали внимание на тип телосложения, выраженность вторичных половых признаков), для оценки состояния органов малого таза выполнялось гинекологическое обследование и УЗИ органов малого таза.

УЗИ органов малого таза проводилось на 5–7 и 20–22 дни менструального цикла на ультразвуковом аппарате экспертного класса Voluson E8 Expert (General Electric, США). Вначале всем женщинам с целью оценки состояния органов малого таза выполнялась эхография в серошкальном и доплерографическом режимах с использованием стандартной схемы анализа нормы и патологии. На следующем этапе у 32 женщин (20 из основной и 12 из контрольной группы) после обязательного опорожнения мочевого пузыря с помощью трансвагинального датчика проводилось исследование матки с использованием режима компрессионной эластографии. Качественная оценка эластограмм по соответствующей цветовой шкале производилась после полного окрашивания окна интереса.

Гистологическое, морфометрическое и ИГХ исследование образцов эндометрия выполняли после их фиксации в нейтральном формалине и гистологической проводки в автоматическом режиме с использованием гистопроцессора карусельного типа Leica TP 1020 по стандартной (спирты-ксил-парафиновая среда) методике. 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. Определение величины клеточной плотности (КП) стромы эндометрия проводилось с помощью программы Digimizer (Version 5.6.0).

Отработка методик и ИГХ окрашивание биопсийного материала эндометрия с целью последующего анализа характера экспрессии биомолекулярных маркеров выполнены с использованием первичных антител к ядерным рецепторам для эстрогенов альфа (ЭР α) (BioGenex, США), ядерным рецепторам для прогестерона (ПР) (Leica BioSystems Inc., США), интегрину $\alpha v \beta 3$ (Gene Tex, США), лейкомиа ингибирующему фактору (ЛИФ) (Novus Biologicals, США), гену HOXA10 (Abnova Ltd, Англия) и поверхностному маркеру эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (ЭМСК) SUSD2 (Abcam, Англия). В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител Uno Vue, согласно спецификациям производителя (DBS, США). В качестве хромогена использовали диаминобензидин (ДАБ). Для морфометрического исследования микропрепараты сканировали, а затем проводили оценку 4 полей зрения, соответствующих объективу $\times 20$ с разрешением 1920×1080 пикселей микроскопа Leica с цифровой камерой Levenhuk C-Series. Интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась программой Aperio Image Score автоматически.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica10.0 и SPSS Statistics (версия 17.0, SPSS Incorporation, США). Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$. Для разработки математической модели прогнозирования эффективности лечения МБ у женщин с ГЭ использовали метод бинарной логистической регрессии.

Клинические данные, структурные и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием

В целом хронические воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингоофорит, цервицит и эндометрит), а также соматические заболевания у женщин, страдающих МБ при ГЭ, встречались статистически значимо чаще, чем в контроле: $\chi^2 = 17,700$ и $4,602$ при $p < 0,001$ и $p = 0,032$ соответственно. При ГЭ и вторичном МБ на медицинские аборт в анамнезе указывали 23 (53,5 %) женщины ($\chi^2 = 22,235$, $p < 0,001$), а на ранее перенесенные ИППП: хламидиоз, уреаплазмоз, вирус папилломы человека и генитальный герпес – 21 (48,8 %) и только 6 (18,8 %) из женщин, страдавших первичным МБ ($\chi^2 = 7,208$; $p = 0,008$). По нашему мнению, аборт и перенесенные ранее ИППП необходимо рассматривать как факторы риска для вторичного МБ при ГЭ.

Анализ менструальной функции женщин с МБ при ГЭ выявил увеличение частоты гипоменструального синдрома: 28 (37,3 %) у женщин основной группы против 1 (4,3 %) в контроле ($\chi^2 = 7,677$; $p = 0,006$) с поздним

началом менструаций, их короткой продолжительностью, скудным характером и дисменореей.

При количественном исследовании величины КП стромы эндометрия медиана ее значений у женщин основной и контрольной групп составила 4,5 (3,85; 6,3) и 3,9 (3,17; 4,3) клеток/см² соответственно (p = 0,014).

Отмеченное в нашей работе выраженное снижение экспрессии интегрин $\alpha\beta3$, ЛИФ и SUSD2 в железистом слое и строме эндометрия женщин основной группы по сравнению с данными контрольной группы фертильных женщин может являться одной из причин МБ. Экспрессия же ЭР α у женщин с ГЭ как в строме эндометрия, так и в железистой ткани была статистически значимо выше, как показано в таблице 1.

Таблица 1 – Экспрессия маркеров «окна имплантации» в эндометрии женщин с ГЭ и фертильных женщин контроля, Me (25 %, 75 %)

Маркеры	Основная группа	Контрольная группа	P
ЭР α в строме эндометрия	0,02 (0,00; 0,06)	0,01 (0,00; 0,02)	0,000
ЭР α в железистой ткани	0,06 (0,01; 0,21)	0,01 (0,00; 0,02)	0,000
ПР в строме эндометрия	0,16 (0,05; 0,33)	0,12 (0,02; 0,22)	0,606
ПР в железистой ткани	0,15 (0,01; 0,28)	0,08 (0,01; 0,13)	0,142
Интегрин $\alpha\beta3$ в строме	0,01 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,05)	0,025
Интегрин $\alpha\beta3$ в железистой ткани	0,03 (0,01; 0,08)	0,07 (0,02; 0,16)	0,0002
ЛИФ в строме эндометрия	0,17 (0,07; 0,32)	0,215 (0,11; 0,34)	0,048
ЛИФ в железистой ткани	0,16 (0,06; 0,28)	0,27 (0,17; 0,41)	0,000
Ген HOXA10 в строме	0,47 (0,28; 0,665)	0,30 (0,16; 0,38)	0,000
Ген HOXA10 в железистой ткани	0,785 (0,49; 0,93)	0,58 (0,41; 0,74)	0,000
SUSD2 в строме	0,02 (0,01; 0,04)	0,18 (0,09; 0,26)	0,000
SUSD2 в железистой ткани	0,03 (0,01; 0,08)	0,44 (0,26; 0,55)	0,000

В строме эндометрия женщин с ГЭ маркер ЭМСК SUSD2 выявлялся преимущественно вблизи сосудов.

По данным 3D УЗИ у 61 (81,3 %) женщины основной группы тонкий эндометрий характеризовался неоднородной эхографической структурой, в отличие от женщин контрольной группы, у которых неоднородность структуры эндометрия отмечалась в 7 (30,4 %) случаях ($\chi^2 = 21,47$; p < 0,001). Трехслойный паттерн структуры эндометрия выявлялся у большинства (87,0 %) обследованных контрольной группы и у 30,7 % женщин основной группы ($\chi^2 = 36,23$ при p < 0,001). Средняя толщина эндометрия на 20–22 день менструального цикла у женщин основной группы составляла 5,65 (4,7; 6,2) мм против 11,7 (9,6; 13,1) мм в контроле (p = 0,000). Медиана объема эндометрия в основной группе была 2,55 (2,15; 3,24) см³ против 9,8 (5,5; 11,8) см³ в контрольной группе соответственно (p = 0,000). При ГЭ взаимосвязь толщины и объема эндометрия оказалась менее выраженной, чем в контроле: r = 0,928 и 0,779 соответственно, при p < 0,05. При ультразвуковой эластографии у 14

(70,0 %) обследованных женщин с ГЭ качественные значения эластичности эндометрия характеризовались синим окрашиванием, а в эндометрии еще 5 (25,0 %) женщин с ГЭ на фоне синего цвета определялись единичные светло-синие вкрапления или вкрапления светло-зеленого цвета. В контрольной группе женщин в целом отмечалась менее выраженная жесткость эндометрия, а граница с миометрием прослеживалась достаточно четко. У 8 (66,7 %) женщин контрольной группы эластичность эндометрия кодировалась преимущественно зеленым цветом ($\chi^2 = 14,8$ при $p < 0,001$).

Маркеры имплантационной восприимчивости эндометрия у женщин с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия

Среди обследованных женщин с ГЭ в основной подгруппе чаще встречались случаи безрезультативных попыток ЭКО: 21 (35,6 %) против 1 (6,3 %) у женщин подгруппы сравнения ($\chi^2 = 3,908$; $p = 0,049$). Две и более попытки ЭКО наблюдались у 17 (28,8 %) женщин основной подгруппы и не встречались в подгруппе сравнения ($\chi^2 = 4,431$; $p = 0,036$). Женщины основной подгруппы чаще страдали хроническим сальпингоофоритом, хроническим цервицитом и хроническим эндометритом: всего 34 (57,6 %) случая против 4 (25,0 %) у женщин подгруппы сравнения ($\chi^2 = 4,135$; $p = 0,043$).

КП стромы эндометрия у женщин основной подгруппы и подгруппы сравнения составила 5,37 (4,03; 6,77) и 4,17 (3,6; 4,57) клеток/1 см² поля зрения микроскопа соответственно ($p = 0,023$), что позволяет использовать данный маркер, как один из признаков рецептивности эндометрия у женщин с ГЭ.

При 3D УЗИ органов малого таза выявлено, что у 51 (86,4 %) женщины основной подгруппы и 10 (62,5 %) женщин подгруппы сравнения тонкий эндометрий характеризовался неоднородной эхографической структурой ($\chi^2 = 4,752$ при $p = 0,030$). Трехслойный паттерн структуры эндометрия выявлялся у большинства (81,3 %) из обследованных женщин подгруппы сравнения и только у 10 (16,9 %) женщин основной подгруппы ($\chi^2 = 23,319$ при $p < 0,001$).

Медиана толщины эндометрия у женщин основной подгруппы и подгруппы сравнения составила 5,3 (4,3; 6,7) мм и 5,6 (4,9; 6,1) мм соответственно ($p = 0,841$). Медиана же объема эндометрия в основной подгруппе была 2,3 (2,1; 2,6) см³, а в подгруппе сравнения – 3,4 (3,3; 4,0) см³ ($p < 0,001$). С учетом полученных данных можно утверждать, что у женщин с ГЭ объем эндометрия является более информативным УЗ-параметром имплантационной восприимчивости эндометрия, чем его толщина.

По данным ИГХ исследования экспрессии биомолекулярных маркеров критериями для оценки рецептивности эндометрия у женщин с ГЭ и МБ являются: величина экспрессии ЭР α в строме эндометрия, интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ в железистой ткани эндометрия, а гена НОХА10 и поверхностного маркера

ЭМСК SUSD2 – как в железистой ткани, так и в строме эндометрия, как показано в таблице 2.

Таблица 2 – Величина экспрессии биомолекулярных маркеров рецептивности в эндометрии женщин с ГЭ

Маркеры	Основная подгруппа	Подгруппа сравнения	P
ЭРа в строме эндометрия	0,01(0,00;0,05)	0,13(0,03;0,29)	0,003
ЭРа в железистой ткани	0,05(0,01;0,38)	0,14(0,08;0,23)	>0,05
ПР в строме эндометрия	0,14(0,05;0,25)	0,21(0,14;0,38)	>0,05
ПР в железистой ткани	0,14(0,01;0,25)	0,19(0,08;0,31)	>0,05
Интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ в строме	0,01 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,03)	>0,05
Интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ в железистой ткани	0,02 (0,01; 0,07)	0,05 (0,01; 0,15)	0,047
ЛИФ в строме	0,16 (0,07; 0,32)	0,18 (0,12; 0,29)	>0,05
ЛИФ в железистой ткани	0,17 (0,04; 0,30)	0,195 (0,06; 0,27)	>0,05
Ген НОХА10 в строме	0,44 (0,25; 0,56)	0,58 (0,38; 0,70)	0,0003
Ген НОХА10 в железистой ткани	0,75 (0,56; 0,91)	0,86 (0,65; 0,94)	0,013
SUSD2 в строме	0,02 (0,01; 0,03)	0,03 (0,01; 0,07)	0,0006
SUSD2 в железистой ткани	0,04 (0,01; 0,11)	0,09 (0,02; 0,22)	0,0001

Определение вероятности наступления беременности у женщин с гипоплазией эндометрия, страдающих бесплодием маточного происхождения

В качестве независимых переменных в логистический регрессионный анализ были включены показатели, значимо влияющие на возможность зачатия: возраст женщин, их индекс массы тела, наличие или отсутствие нарушений менструальной функции, ранних репродуктивных потерь и неэффективных попыток ЭКО в анамнезе, количество соматических и гинекологических заболеваний, толщина эндометрия по данным 3D УЗИ, результаты ИГХ исследования маркеров рецептивности эндометрия: величины экспрессии ЭРа, ПР, интегрин $\alpha\upsilon\beta3$, ЛИФ, гена НОХА10 и поверхностного маркера ЭМСК SUSD2.

Всего в процессе анализа программе потребовалось четыре шага. После того как на 4-м шаге были отобраны предикторы, оказывающие наибольшее влияние на прогноз (безуспешные попытки ЭКО в анамнезе, величины экспрессии интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ и гена НОХА10 в строме эндометрия, маркера SUSD2 в железистом слое эндометрия), при точке отсечения на уровне 0,500, стало возможным правильно прогнозировать отсутствие беременности после лечения МБ (чувствительность метода) в 92,6 % и наступление беременности – (специфичность) в 72,7 %. Полученные для данной модели межгрупповые отличия по критерию χ^2 составили 27,253 при значении $p = 0,000$, как представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Процент правильной классификации отсутствия или наступления беременности на различных этапах логистического регрессионного анализа у женщин с МБ при ГЭ

Этапы анализа	Наблюдения	Количество предсказанных исходов		Процент правильных определений
		Бесплодие	Беременность	
Шаг 1	Основная подгруппа	25	2	92,6
	Подгруппа сравнения	7	4	36,4
	Общая доля правильных определений в %			76,3
Шаг 2	Основная подгруппа	25	2	92,6
	Подгруппа сравнения	5	6	54,5
	Общая доля правильных определений в %			81,6
Шаг 3	Основная подгруппа	25	2	92,6
	Подгруппа сравнения	4	7	63,6
	Общая доля правильных определений в %			84,2
Шаг 4	Основная подгруппа	25	2	92,6
	Подгруппа сравнения	3	8	72,7
	Общая доля правильных определений в %			86,8

У каждой новой женщины с ГЭ расчет вероятности наступления беременности после лечения МБ проводится по формуле:

$$P = 1 / 1 + e^{-z}, \quad (1)$$

где:

1. P – вероятность наступления беременности у женщин с ГЭ после лечения МБ в соответствии с клиническими протоколами.

2. e – основание натуральных логарифмов.

3. Z – отрицательная степень рассчитанной программой величины линейной регрессии, равной: $18,988 \times C1 + 14,492 \times C2 - 94,52 \times C3 - 4,985 \times C4 - 7,357$ (где C1 – величина экспрессии маркера SUSD2 в железистом слое эндометрия, C2 – величина экспрессии гена HOXA10 в строме эндометрия, C3 – величина экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в строме эндометрия и C4 – количество неэффективных попыток ЭКО в анамнезе).

Качество и предсказательная точность разработанной модели оценивались при помощи ROC-анализа. По полученным данным площадь под ROC-кривой составила 0,932 при $p = 0,044$.

Интерпретация результатов прогнозирования: при значениях $P > 0,5$ предполагается высокая эффективность стандартной терапии МБ у женщин, страдающих ГЭ, а при значениях $P \leq 0,5$ – отсутствие результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Клинико-анамнестическими особенностями женщин с бесплодием маточного происхождения, обусловленном гипоплазией эндометрия, в отличие от фертильных женщин, являются: сравнительно позднее начало менструаций

($\chi^2 = 8,65$; $p = 0,004$), относительно короткая их продолжительность ($\chi^2 = 7,68$; $p = 0,006$), скудный характер ($\chi^2 = 9,34$; $p = 0,003$) и наличие дисменореи у 21,3 % женщин ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,036$). В целом, гипоменструальный синдром имеет место у 37,3 % женщин, страдающих гипоплазией эндометрия ($\chi^2 = 7,68$ при $p = 0,006$) [8-А, 13-А, 15-А].

2. В структуре гинекологических заболеваний женщин, страдающих маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия, в отличие от фертильных женщин, преобладают хронические воспалительные заболевания органов малого таза ($\chi^2 = 17,70$; $p < 0,001$): сальпингоофорит (26,7 %), цервицит (16,0 %) и эндометрит (12,0 %). Перенесенные ранее инфекции, передающиеся половым путем ($\chi^2 = 7,16$; $p = 0,008$), аборт в анамнезе ($\chi^2 = 18,00$; $p < 0,001$) необходимо рассматривать как факторы риска для формирования вторичного бесплодия. Женщины, страдающие маточным бесплодием и гипоплазией эндометрия, чаще болеют соматическими заболеваниями ($\chi^2 = 4,60$; $p = 0,032$) [8-А, 13-А, 15-А].

3. По данным трехмерного ультразвукового исследования органов малого таза у женщин с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия, по сравнению с фертильными женщинами группы контроля, толщина эндометрия и его объем статистически значимо меньше, а сила корреляционной связи между толщиной эндометрия и величиной его объема менее выражена ($r = 0,779$ и $r = 0,928$ соответственно; $p < 0,05$). Характерными эхо-структурными особенностями тонкого эндометрия при маточном бесплодии являются его неоднородность ($\chi^2 = 21,47$; $p < 0,001$), отсутствие слоистости ($\chi^2 = 36,23$; $p < 0,001$) и повышенная жесткость ($\chi^2 = 14,8$; $p < 0,001$) [5-А, 14-А, 15-А, 16-А].

4. При гипоплазии эндометрия, по сравнению с аналогичными данными фертильных женщин группы контроля, морфологическая структура стромы эндометрия характеризуется увеличением клеточной плотности: 4,5 (3,85; 6,3) против 3,9 (3,17; 4,3), $p = 0,014$. Для иммуногистохимической экспрессии биомолекулярных маркеров в строме и железистой ткани гипоплазированного эндометрия характерно: увеличение эстрогеновых рецепторов α – 0,02 (0,00; 0,06) и 0,06 (0,01; 0,21) против 0,01 (0,00; 0,02) и 0,01 (0,00; 0,02) соответственно ($p < 0,05$) и гена *HOXA10* – 0,47 (0,28; 0,665) и 0,785 (0,49; 0,93) и против 0,30 (0,16; 0,38) и 0,58 (0,41; 0,74) соответственно ($p < 0,05$), а также снижение интегрина $\alpha\upsilon\beta3$ – 0,01 (0,01; 0,03) и 0,03 (0,01; 0,08) против 0,02 (0,01; 0,05) и 0,07 (0,02; 0,16) соответственно ($p < 0,05$), лейкемия ингибирующего фактора – 0,17 (0,07; 0,32) и 0,16 (0,06; 0,28) против 0,215 (0,11; 0,34) и 0,27 (0,17; 0,41) соответственно ($p < 0,05$), поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток *SUSD2* – 0,02 (0,01; 0,04) и 0,03 (0,01; 0,08) против 0,18 (0,09; 0,26) и 0,44 (0,26; 0,55) соответственно ($p < 0,05$). Для локализации эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток в строме эндометрия при его гипоплазии характерно

периваскулярное расположение [4-А, 5-А, 9-А, 10-А, 12-А, 16-А, 18-А, 19-А, 20-А, 22-А].

5. В структуре гинекологических заболеваний женщин с неэффективным лечением маточного бесплодия в соответствии с клиническими протоколами, в отличие от родивших женщин с маточным бесплодием и гипоплазией эндометрия, преобладают хронические воспалительные заболевания органов малого таза ($\chi^2 = 4,135$; $p = 0,043$), а также безрезультативные попытки ($\chi^2 = 3,908$; $p = 0,049$) и повторные неудачи при выполнении экстракорпорального оплодотворения ($\chi^2 = 4,431$; $p = 0,036$). Основными ультразвуковыми маркерами рецептивности эндометрия у женщин с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия являются однородность эндометрия ($\chi^2 = 4,752$; $p = 0,030$) и наличие его трехслойной структуры ($\chi^2 = 23,319$; $p < 0,001$). Величина объема эндометрия представляется более информативным критерием рецептивности, чем его толщина [1-А, 5-А, 8-А, 13-А, 14-А, 16-А].

6. Относительно аналогичных данных у родивших женщин с гипоплазией эндометрия иммуногистохимическими маркерами нерцептивного состояния гипоплазированного эндометрия являются снижение экспрессии эстрагеновых рецепторов α в строме эндометрия, интегрин $\alpha v \beta 3$ в железистом слое эндометрия, а гена *HOXA10* и поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток *SUSD2* – как в железистой ткани, так и в строме эндометрия. Увеличение клеточной плотности стромы эндометрия можно использовать в качестве одного из маркеров имплантационной способности эндометрия у женщин с его гипоплазией [4-А, 6-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 16-А, 17-А, 18-А, 20-А, 22-А, 23-А].

7. Клинико-anamnestическими и иммуногистохимическими предикторами неэффективности стандартной терапии маточного бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия в соответствии с клиническими протоколами являются: наличие безуспешных попыток ЭКО в анамнезе, увеличение экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в строме эндометрия, пониженный уровень экспрессии гена *HOXA10* в строме эндометрия и экспрессии *SUSD2* в железистой ткани эндометрия [5-А, 6-А, 7-А, 11-А, 16-А, 21-А, 26-А].

8. Разработанная математическая модель позволяет с чувствительностью 92,6 % и специфичностью 72,7 % проводить отбор женщин с гипоплазией эндометрия для лечения бесплодия маточного происхождения в соответствии с действующими клиническими протоколами. Предложенный способ прогнозирования вероятности наступления беременности у женщин с маточным бесплодием и гипоплазией эндометрия обладает достаточно высоким качеством и предсказательной точностью (площадь под ROC-кривой составляет 0,932 при $p = 0,044$). При низкой вероятности успеха лечения маточного бесплодия в соответствии с действующими клиническими

протоколами одним из перспективных подходов может быть включение клеточной регенераторной терапии собственными эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками в комплексное лечение, с учетом выявленного нами снижения экспрессии эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток в гипоплазированной эндометрии и их важной роли в формировании состояния рецептивности эндометрия [7-А, 11-А, 17-А, 21-А, 24-А, 26-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Диагноз гипоплазии эндометрия по данным аспирационной биопсии на 7–11 день менструального цикла подтверждается редкими митозами в клетках желез и стромы эндометрия и уменьшением количества и извитости желез [25-А].

2. С целью повышения качества диагностики рецептивности эндометрия у женщин с маточным бесплодием и гипоплазией эндометрия следует на 20–22 день менструального цикла:

а) проводить трехмерное ультразвуковое исследование эндометрия для определения его толщины, объема и структуры (с оценкой однородности и паттерна трехслойности эндометрия);

б) выполнять аспирационную биопсию эндометрия (для определения клеточной плотности стромы эндометрия и иммуногистохимического исследования величины экспрессии ядерных рецепторов для эстрогенов α в строме эндометрия, интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ в железистом слое эндометрия, а гена *HOXA10* и поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток *SUSD2* – как в строме, так и в железистой ткани эндометрия) [4-А, 6-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 16-А, 17-А, 18-А, 20-А, 22-А, 23-А].

3. Для повышения эффективности лечения МБ при ГЭ в соответствии с существующими клиническими протоколами (постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19.02.2018 и № 115 от 24.12.2020) необходимо использовать математическую модель, позволяющую с чувствительностью 92,6 % и специфичностью 72,7 % проводить целенаправленный отбор женщин для лечения МБ. Расчет вероятности наступления беременности (P) проводится по формуле логистической регрессии ($P = 1 / 1 + e^{-z}$) с учетом количества безуспешных попыток ЭКО в анамнезе, величины ИГХ экспрессии интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ и гена *HOXA10* в строме эндометрия, поверхностного маркера ЭМСК *SUSD2* – в железистом слое эндометрия. При значениях $P > 0,5$ предполагается успех лечения, в соответствии с клиническими протоколами, а при значениях $P \leq 0,5$ определяется необходимость в перспективе включения клеточной регенераторной терапии собственными ЭМСК в комплексное лечение МБ при ГЭ [7-А, 11-А, 17-А, 21-А, 24-А, 26-А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Клинико-анамнестические особенности у пациенток с повторными неудачами лечения бесплодия при гипоплазии эндометрия / Н.В. Царева, Т.В. Лемешевская, И.В. Курлович // Медицинский журнал. – 2019. – № 4 (70). – С. 127–131.

2-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Лечение маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия (обзор) / Н.В. Царева, С.Н. Царева // Медицинский журнал. – 2020. – № 3 (73). – С. 31–39.

3-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Маточное бесплодие при гипоплазии эндометрия. Маркеры рецептивности и «окна имплантации» (обзор) / Н.В. Царева // Медицинский журнал. – 2020. – № 3 (73). – С. 40–45.

4-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Иммуногистохимическое исследование экспрессии поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток SUSD2 в здоровом и гипопластическом эндометрии / Н.В. Царева, И.В. Курлович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Том 11, № 2. – С. 150–154.

5-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Структурные и иммуногистохимические особенности тонкого эндометрия у пациенток с бесплодием / Н.В. Царева // Здоровоохранение. – 2022. – № 6 (903). – С. 11–15.

6-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Маркеры имплантационной восприимчивости при гипоплазии эндометрия / Н.В. Царева // Медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 132–136.

7-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Прогнозирование вероятности наступления беременности у женщин с гипоплазией эндометрия, страдающих бесплодием маточного происхождения / Н.В. Царева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Том 12, № 5. – С. 534–539.

8-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Данные клинического обследования женщин с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием / Н.В. Царева, И.В. Курлович // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Том 12, № 5. – С. 582–587.

Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов

9-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Иммуногистохимические критерии восприимчивости эндометрия при его гипоплазии / Н.В. Царева, Е.А. Анфиногенова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. трудов / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С.П. Рубникович, В.Я. Хрыщанович – Минск, БГМУ, 2020. – Вып. 10. – С. 94–100.

10-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Иммуногистохимическая оценка состояния рецептивности эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия / Н.В. Царева, Е.А. Анфиногенова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. трудов / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С.П. Рубникович, В.А. Филонюк. – Минск: ИВЦ Минфина, 2021. – Вып. 11. – С. 73–81.

11-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Предикторы наступления беременности у пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия / Н.В. Царева, И.В. Курлович, С.Н. Царева // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. трудов / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С.П. Рубникович, В.А. Филонюк. – Минск: ИВЦ Минфина, 2021. – Вып. 11. – С. 199–204.

12-А. Tsareva, N.V. (Гарбар-Царева, Н.В.) Results of immunohistochemical analysis of thin endometrial in infertility women / N.V. Tsareva // Материалы XXVI международной научно-практической конференции «Fundamental and applied sciences today XXVI» 17–18 августа 2021 г. North Charleston, USA. – Lulu Press, Inc. 627 Davis Drive, Suite 300, Morrisville, NC, USA 27560, 2021. – P. 19–24.

13-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Результаты клинико-анамнестического обследования пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия / Н.В. Царева, И.В. Курлович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов / ГУ РНПЦ «Мать и дитя»; Отв. ред. А.А. Гусина. – Минск: ООО «Медисонт», 2021. – Вып. 14. – С. 286–290.

14-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Результаты ультразвукового обследования пациенток с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием / Н.В. Царева, Т.В. Лемешевская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов / ГУ РНПЦ «Мать и дитя»; Отв. ред. А.А. Гусина. – Минск: ООО «Медисонт», 2021. – Вып. 14. – С. 291–298.

15-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Результаты клинико-инструментального обследования пациенток с тонким эндометрием, страдающих бесплодием / Н.В. Царева // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей Респ. Науч.-практ. конф. с междунар. участием (Гомель, 11 ноября 2021 г.): в 3 т. /И.О. Стома [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2021. – Т. 3. – С. 171–174.

16-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Структурные и иммуногистохимические предикторы имплантации при гипоплазии эндометрия / Н.В. Царева // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021; сб. мат. VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар.

участием, 26 ноября 2021 г. / редкол.: Е.Н. Короткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2021. – С. 293–296.

17-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Математическая модель для прогнозирования результатов лечения маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия [Электронный ресурс] / Н.В. Царева // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сборник материалов республиканской научно-практической-конференции с международным участием, посвящённой 60-летию создания кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета (3 декабря 2021) / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»; [редсовет: Л.В. Гутикова]. – Гродно, 2021. – С. 164–168.

18-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Иммуногистохимическое исследование маркеров рецептивности эндометрия у пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия / Н.В. Царева, Е.А. Анфиногенова // Современная патологическая анатомия: научно-практический опыт, пути совершенствования и инновационные технологии морфологической диагностики, роль в клинической практике, актуальные проблемы и перспективы развития: сборник материалов IV съезда патологоанатомов Республики Беларусь с международным участием, г. Минск, 24–25 марта 2022 г. / ред. Е.А. Анфиногенова, Т.А. Бич, С.А. Гузов и др. – Минск: БГМУ, 2022. – С. 401–405.

Тезисы докладов

19-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Результаты изучения иммуногистохимических критериев рецептивности эндометрия при его гипоплазии / Н.В. Царева // Материалы II республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии проблемы и перспективы» гл. ред. С.Н. Занько; УО ВГМУ – Витебск, 2020. Рецензируемый научно-практический медицинский журнал «Охрана материнства и детства». – 2020. – № 2 (36). – С. 129–130.

20-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Иммуногистохимические исследования рецептивности «тонкого эндометрия» у пациенток с маточным бесплодием / Н.В. Царева // Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии: Междунар. науч. конф., 20–21 мая 2021 г., Минск, Беларусь: сб. тезисов / редкол.: А.Е. Гончаров [и др.]. – Минск, 2021. – С. 20.

21-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Критерии отбора пациенток для лечения маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками / Н.В. Царева // Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии: Междунар. науч. конф., 20–21 мая 2021 г., Минск, Беларусь: сб. тезисов / редкол.: А.Е. Гончаров [и др.]. – Минск, 2021. – С. 29.

22-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Анализ молекулярных маркеров рецептивности эндометрия при его гипоплазии / Н.В. Царева // VIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов – 2021: Сб. тез. / АНО «Иннов. центр Кольцово». – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2021. – С. 352.

23-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Величина клеточной плотности стромы эндометрия как возможный критерий для отбора пациенток с гипоплазией эндометрия для клеточной регенераторной терапии маточного бесплодия / Н.В. Царева // Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии [Электронный ресурс]: тез. докл. междунар. науч. конф. (Респ. Беларусь, Минск, 13–14 окт. 2022 г.) / Ин-т биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; редкол.: А.Е. Гончаров (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Ин-т биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; Колоград, 2022. – С. 44.

24-А. Царева, Н.В. (Гарбар-Царева, Н.В.) Применение математического моделирования для применения клеточной регенераторной терапии маточного бесплодия эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками при гипоплазии эндометрия / Н.В. Царева // Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии [Электронный ресурс]: тез. докл. междунар. науч. конф. (Респ. Беларусь, Минск, 13–14 окт. 2022 г.) / Ин-т биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; редкол.: А.Е. Гончаров (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Ин-т биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; Колоград, 2022. – С. 45.

Инструкции по применению

25-А. Метод диагностики заболеваний эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий: инструкция по применению № 078-0622: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.11.2022 г. / Т.А. Летковская, Е.А. Анфиногенова, А.А. Сыантович, И.В. Курлович, Ващилина, Н.В. Царева (Н.В. Гарбар-Царева). – Минск, 2022. – 7 с.

Патенты

26-А. Способ определения вероятности наступления беременности у пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия: евразийский пат. № 041751, МПК А61В10/00 / Н.В. Царева (Н.В. Гарбар-Царева), И.В. Курлович; заявители Царева Н.В., Курлович И.В. (ВУ); заявл. 11.08.2021; опубл. 29.11.2022 // Бюл. Евразийского пат. ведомства / Изобретения (евразийские заявки и патенты). – 2022. – № 11.

РЭЗІЮМЭ

Гарбар-Царова Наталля Уладзіміраўна Дыягностыка маткавага бясплоддзя і вызначэнне верагоднасці цяжарнасці ў жанчын з гіпаплазіяй эндаметрыя

Ключавыя словы: гіпаплазія эндаметрыя, маткавае бясплоддзе, рэцэптыўнасць эндаметрыя, прагназаванне вынікаў лячэння

Мэта даследавання: на падставе ацэнкі клініка-анамнестычных дадзеных, асаблівасцяў структуры эндаметрыя і эндаметрыяльнай экспрэсіі біямалекулярных маркераў рэцэптыўнасці распрацаваць комплексны падыход да дыягностыкі імплантацыйнай успрымальнасці эндаметрыя і прагназаванню верагоднасці наступлення цяжарнасці ў жанчын з гіпаплазіяй эндаметрыя.

Метады даследавання: клініка-дыягнастычныя, інструментальныя, марфалагічныя, імунагістахімічныя і матэматычнае мадэляванне.

Вынікі даследавання і іх навізна. Упершыню прапанавана для вызначэння стану рэцэптыўнасці эндаметрыя пры яго гіпаплазіі выкарыстоўваць ультрагукавую эластаграфію, марфаметрычнае вызначэнне велічыні клеткавай шчыльнасці стромы эндаметрыя, імунагістахімічнае даследаванне экспрэсіі гена *HOXA10* і павярхоўнага маркера эндаметрыяльных мезенхімальных ствалавых клетак *SUSD2* у строме і жалезістай тканіне эндаметрыя. Устаноўлены прэдыктары неэфектыўнасці стандартнай тэрапіі (гарманальнай і/або ЭКА) маткавага бясплоддзя пры гіпаплазіі эндаметрыя, якімі з'яўляюцца наяўнасць у анамнезе беспаспяховых спробаў ЭКА, велічыня экспрэсіі інтэрына $\alpha\beta 3$ і гена *HOXA10* у строме эндаметрыя, маркера *SUSD2* у залозах эндаметрыя.

Распрацавана матэматычная мадэль, якая дазваляе з адчувальнасцю 92,6 % і спецыфічнасцю 72,7 % праводзіць адбор жанчын з гіпаплазіяй эндаметрыя для лячэння маткавага бясплоддзя.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: мэтанакіраваны адбор жанчын з гіпаплазіяй эндаметрыя для лячэння маткавага бясплоддзя можа выкарыстоўвацца лекарамі акушэрамі-гінекалагамі і рэпрадуктолагамі для лячэння па існуючых пратаколах лячэння маткавага бясплоддзя або, у далейшым, для клеткавай рэгенератарнай тэрапіі ўласнымі эндаметрыяльнымі мезенхімальнымі ствалавымі клеткамі, атрыманымі з менструальнай крыві жанчын.

Галіна прымянення: акушэрства, гінекалогія, рэпрадуктологія.

РЕЗЮМЕ

Гарбар-Царева Наталия Владимировна

Диагностика маточного бесплодия и определение вероятности наступления беременности у женщин с гипоплазией эндометрия

Ключевые слова: гипоплазия эндометрия, маточное бесплодие, рецептивность эндометрия, прогнозирование результатов лечения

Цель исследования: на основании оценки клиничко-анамнестических данных, особенностей структуры эндометрия и эндометриальной экспрессии биомолекулярных маркеров рецептивности разработать комплексный подход к диагностике имплантационной восприимчивости эндометрия и прогнозированию вероятности наступления беременности у женщин с гипоплазией эндометрия.

Методы исследования: клиничко-диагностические, инструментальные, морфометрические, иммуногистохимические и математическое моделирование.

Результаты исследования и их новизна. Впервые предложено для определения состояния рецептивности эндометрия при его гипоплазии использовать ультразвуковую эластографию, морфометрическое определение величины клеточной плотности стромы эндометрия, иммуногистохимическое исследование экспрессии гена HOXA10 и поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток SUSD2 в строме и железистой ткани эндометрия. Установлены предикторы неэффективности стандартной терапии (гормональной и/или ЭКО) маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия, которыми являются наличие в анамнезе безуспешных попыток ЭКО, величина экспрессии интегрина $\alpha v \beta 3$ и гена HOXA10 в строме эндометрия, маркера SUSD2 в железах эндометрия. Разработана математическая модель, позволяющая с чувствительностью 92,6 % и специфичностью 72,7 % проводить отбор женщин с гипоплазией эндометрия для лечения маточного бесплодия.

Рекомендации по использованию: целенаправленный отбор женщин с гипоплазией эндометрия для лечения маточного бесплодия может использоваться врачами акушерами-гинекологами и репродуктологами для лечения по существующим протоколам лечения маточного бесплодия или, в дальнейшем, для клеточной регенераторной терапии собственными эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из менструальной крови женщин.

Область применения: акушерство, гинекология, репродуктология.

SUMMARY

Garbar-Tsareva Natalia Vladimirovna

Diagnosis of uterine infertility and determination of the probability of pregnancy in women with endometrial hypoplasia

Key words: endometrial hypoplasia, uterine infertility, markers of endometrial receptivity, prediction of treatment results

The aim of research: based on the assessment of clinical and anamnestic data, the structural features of the endometrium and endometrial expression of biomolecular markers of receptivity, to develop a comprehensive approach to diagnosing implantation susceptibility of the endometrium and predicting the likelihood of pregnancy in women with endometrial hypoplasia.

Methods of research: clinical diagnostic, instrumental, morphological, immunohistochemical and mathematical modeling.

Research results and their novelty. For the first time, it was proposed to use ultrasound elastography, morphometric determination of the cell density of the endometrial stroma, immunohistochemical study of the expression of the NOHA10 gene and the surface marker of endometrial mesenchymal stem cells SUSD2 in the stroma and glandular tissue of the endometrium to determine the state of endometrial receptivity in its hypoplasia. Predictors of the ineffectiveness of standard therapy (hormonal and/or IVF) for uterine infertility in endometrial hypoplasia have been established, which are the presence in the anamnesis of unsuccessful IVF attempts, the expression value of the integrin $\alpha v\beta 3$ and the gene NOHA10 in the endometrial stroma, the marker SUSD2 in the endometrial glands. A mathematical model has been developed that allows for the selection of women with endometrial hypoplasia for the treatment of uterine infertility with a sensitivity of 92.6 % and a specificity of 72.7 %.

Recommendations for use: targeted selection of women with endometrial hypoplasia for the treatment of uterine infertility can be used by obstetricians, gynecologists and reproductologists for treatment according to existing protocols for the treatment of uterine infertility or, in the future, for cellular regenerative therapy with their own endometrial mesenchymal stem cells obtained from women's menstrual blood.

Area of application: obstetrics, gynecology, reproduction.

Подписано в печать 30.08.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,46. Тираж 60 экз. Заказ 493.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.