

## ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: АЛГОРИТМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© Г. Х. Толибова<sup>1</sup>, Т. Г. Траль<sup>1</sup>, М. А. Клещёв<sup>2</sup>, И. М. Кветной<sup>1</sup>, Э. К. Айламазян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

■ У пациенток с нарушением репродуктивной функции (бесплодием, невынашиванием беременности, неудачными попытками ЭКО) целесообразно проведение комплексного морфологического исследования эндометрия с оценкой экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, маркеров воспаления во второй фазе цикла. Оптимальным сроком для биопсии эндометрия при эндометриальной дисфункции является вторая фаза цикла (период «окна имплантации»). Создание алгоритма диагностики гистологического и иммуногистохимического исследования при эндометриальной дисфункции позволит обосновать оптимальный выбор терапии.

■ **Ключевые слова:** гистологическое и иммуногистохимическое исследование; эстроген и прогестерон; эндометриальная дисфункция; бесплодие; хронический эндометрит.

## ENDOMETRIAL DYSFUNCTION: AN ALGORITHM FOR HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES

© G. Kh. Tolibova<sup>1</sup>, T. G. Tral<sup>1</sup>, M. A. Kleshchov<sup>2</sup>, I. M. Kvetnoy<sup>1</sup>, E. K. Aylamazyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>N. N. Petrov Institute of oncology of Russian ministry of health, Saint Petersburg, Russia

■ It is advisable to conduct a comprehensive study of the morphological assessment of the expression of endometrial estrogen and progesterone receptors, inflammatory markers in the second phase of the menstrual cycle in patients with impaired reproductive function (infertility, miscarriage, failed IVF attempts). The optimal period for investigation of endometrial dysfunction via endometrial biopsy is the second phase of the cycle (the period of “implantation window”). Creating a diagnostic algorithm, histological and immunohistochemical studies in the endometrial dysfunction will allow to justify the optimal choice of therapy.

■ **Key words:** histological and immunohistochemical study; estrogen and progesterone; endometrial dysfunction; sterility; chronic endometritis.

Эндометрий является единственной морфо-функциональной структурой в организме, которая в среднем в течение 28–30 дней под воздействием сложных молекулярных и нейроиммуноэндокринных механизмов претерпевает ряд циклических биохимических и морфологических структурных изменений.

Адекватные изменения эндометрия на тканевом, клеточном, молекулярном уровне позволяют осуществлять основную его функцию — обеспечение успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, развития хориона и эмбриона.

Нарушение рецептивности эндометрия в период окна имплантации (19–22 д. ц. при 28-дневном менструальном цикле) или десинхронизация его взаимодействия с оплодотворенной яйцеклеткой являются причиной бесплодия, невынашивания беременности, неэффективных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и других методов вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку лишь 1/3 неудач ЭКО проис-

ходит из-за качества эмбриона и 2/3 неудачных попыток ЭКО связана с патологическими изменениями в эндометрии [10, 21, 23, 32].

В последние десятилетия получены данные о том, что эндометриальная дисфункция связана с патологическими изменениями экспрессии многочисленных факторов, и в связи с внедрением новых молекулярных методов исследования активно изучается роль цитокинов, факторов роста (лейкемия-ингибирующий фактор — LIF; интерлейкины — IL-1, IL-6; гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста — GM-CSF; сосудисто-эндотелиальный фактор роста — VEGF; трансформирующий фактор роста бета1 — TGF-β1; гепаринсвязывающий фактор роста — HB-EGF; инсулиноподобный фактор роста-1 — IGF1; трансформирующий ростовой фактор бета — TGF-β), экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) как маркеров рецептивности эндометрия [1, 9, 10, 13, 19, 34].

Кроме того, многочисленными исследователями доказана ведущая роль хронического эндометрита (ХЭ) в генезе эндометриальной дисфункции, сопровождающейся нарушением рецептивности эндометрия и патологией репродуктивной функции [2, 3, 6, 10, 13, 17, 22, 24, 25, 28, 33].

Несмотря на большое количество исследований в области неопухоловой патологии эндометрия, отсутствует единый алгоритм иммуногистохимической диагностики эндометриальной дисфункции.

Результаты наших многолетних клинко-морфологических исследований на основании большого количества материала с использованием гистологического, иммуногистохимического, иммуноцитохимического исследования биоптатов эндометрия, а также применение конфокальной лазерной микроскопии позволили разработать алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования при эндометриальной дисфункции.

Несомненно, стандартизация гистологического и иммуногистохимического исследований с оценкой экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также выбора антител для диагностики эндометриальной дисфункции позволит избежать искажения полученных результатов, упростит их интерпретацию и будет способствовать оптимизации выбора лечения.

Термин «эндометриальная дисфункция» наилучшим образом отражает суть патологических изменений в эндометрии. При своевременной диагностике и полном объеме лечебных мероприятий возможно восстановление физиологического состояния эндометрия. В клинической практике морфологическое исследование эндометрия остается одним из важных звеньев в диагностике эндометриальной дисфункции.

Основными показаниями для осуществления морфологического исследования эндометрия являются: клинические проявления дисфункции эндометрия (невынашивание, бесплодие, неудачные протоколы ЭКО в анамнезе), изменение эхографических характеристик эндометрия (визуализация нарушений эхоструктуры, подозрение на железистый полип или субмукозный узел миомы). Стандартом в гинекологической практике является гистологическое исследование эндометрия. Принципы гистологического исследования не претерпели существенного изменения за последние десятилетия. Следует отметить, что при использовании новых молекулярных методов исследования может сложиться впечатление, что в настоящее время метод рутинной гистологии уже не столь актуален, однако это впечатление является не верным!

Половина успеха заключительного диагноза о наличии патологического процесса, помимо полноценности предоставленных клинических и анамнестических данных, зависит от первичного подготовительного комплекса: правильного забора материала с последующей адекватной фиксацией и его макроскопического исследования. Нарушение правил преаналитического этапа ведет к трудностям оценки материала на морфологическом уровне и, как следствие, неполноценной, а иногда даже ошибочной, интерпретации результатов патологом.

Основные способы взятия эндометрия из полости матки — биопсия эндометрия, аспирация эндометрия и соскоб из полости матки. Для комплексного морфологического исследования целесообразна пайпель-биопсия эндометрия или соскоб из полости матки.

На сегодняшний день мнения исследователей о сроках биопсии эндометрия для проведения гистологического и иммуногистохимического исследования с целью диагностики состояния рецепторного статуса и верификации хронического эндометрита разноречивы.

Следует отметить, что при хроническом эндометрите основной проблемой является нарушение рецепторного профиля эндометрия, поскольку воспалительный процесс служит ко-фактором и приводит к снижению экспрессии рецепторов за счет нарушения кровоснабжения ткани, фиброза в стромальном компоненте [15, 18, 19].

Исследование эндометрия в период «окна имплантации» с оценкой рецептивности эндометрия, воспалительных маркеров и эндометриальных факторов позволит дать комплексное заключение о составляющих эндометриальной дисфункции.

Многие авторы для диагностики хронического эндометрита предлагают выполнять биопсию в первую фазу цикла (на 8–11 день), когда в строме эндометрия отмечается наименьшее количество иммунокомпетентных клеток [15, 18, 19]. Однако в первой фазе цикла диагностическая оценка рецептивности эндометрия не целесообразна, поскольку нормальное течение первой фазы не является гарантией полноценности второй фазы цикла, а проводить повторную биопсию эндометрия дважды за цикл неприемлемо.

В зависимости от длительности цикла и клинической картины оптимальным сроком для биопсии эндометрия является:

- 19–22 д. м. ц. при 28-дневном, в том числе индуцированном цикле;
- 23–26 день при 35-дневном цикле;
- 4–6 месяцев после протокола ЭКО.

Особого внимания заслуживает обсуждение оптимального времени биопсии эндометрия по-

сле неудачной попытки ЭКО. По нашим данным, оптимальным для выполнения биопсии является период через 4–6 месяцев после протокола ЭКО. Данный временной промежуток обусловлен тем, что после неудачи ЭКО несколько менструальных циклов протекают с нарушениями в эндометрии как по типу гиперпластических процессов без признаков атипии, «лечебного патоморфоза», так и гипопластических изменений вплоть до функционально неактивного (индифферентного) эндометрия.

Для гистологического исследования эндометрия объем исследуемого материала должен быть не менее 1,0 см<sup>3</sup> и содержать функциональный и базальный слои эндометрия. Необходимость такого количества материала сводится не только к адекватному гистологическому заключению о наличии патологического процесса на основании достаточного объема материала, но и зачастую необходимостью дальнейших, в том числе иммуногистохимических, исследований.

Материал категорически *запрещается* делить по разным лабораториям. Если лаборатория не имеет возможности проведения иммуногистохимического анализа, проводится гистологическое исследование и потом готовый блок отправляется в лабораторию, где возможно проведение иммуногистохимического исследования.

После забора материал помещается в 10% нейтральный (забуференный) формалин в соотношении материал/фиксирующий раствор — 1:10.

Необходимость применения 10%-го раствора формалина обусловлена его оптимальными равномерными фиксирующими способностями по отношению к поверхностным и глубоким слоям материала. Более высокие концентрации фиксирующего раствора обладают дубящими свойствами в отношении поверхностных слоев биоптатов и недостаточному его проникновению в глубокие отделы. Концентрация формалина менее 10% не обеспечивает достаточной фиксации и приводит к гнилостным процессам в материале.

Транспортная емкость подлежит обязательной маркировке с указанием ФИО пациента. При отправке материала на исследование заполняется бланк, где, помимо паспортной части, обязательно указываются данные гинекологического анамнеза: дата последней менструации, длительность цикла, день цикла и особенности менструального цикла. Необходимым условием при заполнении направления являются данные о приеме гормональных препаратов за последние 6 месяцев, с указанием названия, дозы и длительности приема (включая комбинированные оральные контрацептивы). Столь подробное изложение краткого гинекологического анамнеза крайне важно для правильной оценки гистологического строения эндометрия и является необходимым для интерпретации результатов иммуногистохимического исследования как рецепторного профиля, так и воспалительного процесса в эндометрии. Разработанный нами бланк представлен на рисунке 1.

ФГБНУ «НИИ АГиР. им. Д. О. Отта»	
НАПРАВЛЕНИЕ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ	
ФИО _____	
Возраст _____	
Диагноз _____	
_____	
Дата взятия материала _____	
Характер материала: биопсия эндометрия, соскоб из полости матки, аспират из п/м	
П. м. _____	День цикла _____
Длительность цикла _____	
Б _____ Р _____ А _____ С/В _____	на сроке _____
НРV-онкогенный тип в наст. время / анамнезе _____	
Прием гормональных препаратов за последние 6 мес. _____	
Длительность приема, дозы _____	
_____	
Индукция овул. _____	
Неуд. ЭКО в анамнезе _____	
_____	
Гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, оценка рецепторов	
ER, RP, комплексное исследование на хронический эндометрит ( доп. антитела).	
	Врач _____

Рис. 1. Образец направления на морфологическое исследование эндометрия

Время фиксации материала перед проведением гистологического исследования составляет от 24 до 48 часов. Сроки хранения архивного материала в фиксирующем растворе не ограничены, способ хранения — комнатная температура. После фиксации эндометрий подвергается проводке в гистологическом процессоре с обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации (70–95%), с дальнейшим помещением в ксилол и пропитыванием парафином. После извлечения проведенный материал заливается в парафин и получают готовые для порезки парафиновые блоки. Для гистологического исследования эндометрия делается 2–3 микротомных среза, тогда как для иммуногистохимического исследования количество срезов составляет от 6 и более в зависимости от набора антител. Для обзорной окраски препарата используется гематоксилин и эозин, при необходимости дополнительные гистологические срезы окрашиваются другими красителями (Ван-Гизон и т. д.). В зависимости от оснащения лаборатории современной техникой для приготовления гистологических препаратов срок исследования с учетом гистологического заключения может составлять от 2 до 5 дней.

С основными характеристиками эндометрия в разные фазы менструального цикла можно познакомиться в классических работах по морфологии. При просмотре препаратов эндометрия врачом-морфологом с помощью световой микроскопии оценивается адекватность и достаточность объема взятого материала, описывается состояние желез, стромального и сосудистого компонента эндометрия с наличием или отсутствием гистологических признаков воспалительных и патологических изменений. Завершается исследование заключением о соответствии строения эндометрия дню менструального цикла. При этом надо помнить о том, что даже в случае соответствия морфологической структуры эндометрия фазе менструального цикла, возможно нарушение его функциональных свойств, необходимых для процессов имплантации.

Совокупность иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов) эндометрия представляет собой составляющую единой системно-ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной (лимфатической) ткани (MALT — mucosa associated lymphatic tissue) [4].

Морфологическим субстратом хронического эндометрита являются лимфоидные инфильтраты в строме эндометрия, состоящие из лимфоцитов и плазмочитов. Длительное течение воспалительного процесса в слизистой оболочке тела матки приводит к значительной перестройке не только стромального, но и железистого компонента.

При этом отмечается пролиферация фибробластических клеток с формированием муфт вокруг эндометриальных желез [15, 17].

Следует отметить, что в последнее время многими исследователями констатируется бессимптомное, волнообразно-прогрессирующее течение хронического воспалительного процесса, что связано с широким использованием противомикробной, противовоспалительной, противопаразитарной и противогрибковой терапии. В подобной ситуации классические признаки хронического эндометрита при гистологическом исследовании могут не выявляться, что требует проведения дополнительных методов диагностики [12, 14, 15, 18, 19].

Иммуногистохимическое исследование представляет собой метод выявления искомым веществ при маркировке специфическими антителами.

Иммуногистохимическое исследование можно разделить на ряд важных этапов:

- преаналитический (взятие биологического материала, приготовление микропрепарата);
- аналитический (протокол окрашивания, депарафинизация, демаскировка антигенов, блокирование эндогенного биотина, инкубация с первичными и вторичными антителами, хромогеном, докрасивание гематоксилином и т. д.);
- постаналитический (интерпретация результатов реакции патоморфологом).

Существуют два метода иммуногистохимического исследования: прямой, основанный на непосредственном связывании маркированных антител с веществом, и непрямой метод — немаркированные первичные антитела связываются с антигеном, а введение вторичных антител служит для выявления первичных антител, связанных с веществом, когда первичные антитела становятся антигенами. Непрямой метод иммуногистохимического исследования является более чувствительным и чаще используется для диагностики. Наиболее часто используют пероксидазно-антипероксидазный (PAP-method, ПАП-метод) и метод авидин-биотинового комплекса (ABC-method, ABC-метод). В настоящее время для проведения иммуногистохимического исследования применяют ручной и автоматизированный способы постановки. Подробная методика проведения иммуногистохимической реакции представлена в работах Петрова С. В., Райхлин Н. Т., 2004.

В иммуногистохимическое исследование эндометриальной дисфункции целесообразно включать оценку экспрессии: рецепторов эстрогена, прогестерона (ER, PR); маркеров хронического эндометрита — цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), Т-хелперов (CD4+), В-лимфоцитов (CD20+), плазмочитов (CD138+) в период предполагаемого окна имплантации.

Выбор именно данных воспалительных маркеров обусловлен тем, что количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в поздней стадии фазы пролиферации, ранней и средней стадии фазы секреции не имеет существенных различий по сравнению с первой половиной фазы пролиферации. По мнению других исследователей, в эндометрии секреторной фазы цикла количество CD8+-клеток низкое, поскольку их число находится в обратной зависимости от концентрации прогестерона и эстрогена в крови, при этом количество В-лимфоцитов (CD20+) и плазматиков (CD138+) в эндометрии незначительно изменяется в течение менструального цикла [20, 26, 27, 29, 31, 35].

Выбор комплекса антител для иммуногистохимического исследования эндометрия зависит от гистологического заключения, анамнестических и клинических данных. Для диагностической оценки течения гиперпластических, пролиферативных процессов и канцерогенеза в эндометрии целесообразно применять маркер пролиферации Ki67, проапоптотический белок митохондриального пути активации апоптоза — Вах, маркер антиапоптоза — Bcl 2. С целью исследования сосудистого компонента эндометрия возможно применение сосудистого эндотелиального фактора роста — VEGF A, который участвует в регуляции ангиогенеза в репродуктивной системе, что, в свою очередь, является важным диагностическим критерием для оценки состояния стромального компонента эндометрия [7, 8, 11].

Следует отметить, что у пациенток, которые являются носителем вируса папилломы человека (ВПЧ) онкогенного типа или имели его в анамнезе, целесообразно включить в исследование онкопротеин ингибитор циклин-зависимой киназы p16<sup>ink4a</sup> для исключения цитопатического действия вируса на эндометрий.

При подозрении на опухолевую патологию эндометрия (атипическую железистую гиперплазию, аденокарциному, карциносаркому и др.) рекомендуется консультация онкоморфолога в специализированном учреждении с проведением возможного иммунофенотипирования опухолевых клеток для уточнения гистогенеза.

После проведения иммуногистохимического анализа проводится качественная и количественная оценка результатов исследования с применением световой микроскопии и морфометрии.

Оценка экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона проводится по системе Histochemical Score. Существующая система гистологического подсчета Histochemical Score, которая активно используется в исследованиях, не отражает полную

картину. Даже в разных исследованиях данная методика описана по-разному.

$$\text{Histochemical Score} = \sum P(i) \times I,$$

где I — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3;

P(i) — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Система подсчета включает в себя интенсивность иммуногистохимической окраски по 3-балльной шкале и долю (%) окрашенных клеток, представляет собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность окраски 0 — нет окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное окрашивание, 3 — сильное окрашивание. Максимальное значение счета должно соответствовать 300 единицам. Основным недостатком данного метода является именно суммирование баллов, поэтому целесообразно использование данной модели не только для оценки выраженности экспрессии рецепторов, но и характера распределения экспрессии рецепторов в исследуемом материале (равномерно, неравномерно).

Помимо шкалы H-Score в патоморфологических лабораториях используется система компьютерного анализа микроскопических изображений, которая оценивает оптическую плотность и площадь экспрессии изучаемого маркера в иммуногистохимических препаратах. Площадь экспрессии (S) измеряют в пикселях; оптическую плотность — в условных единицах. Достоинство метода заключается в оценке реакции вне зависимости от локализации рецепторов (ядерные или цитоплазматические). После подсчета полученные результаты обрабатываются пакетом статистического анализа.

На втором этапе оценки проводится верификация хронического эндометрита. Исследование проводится на основании оценки 10 полей зрения при увеличении  $\times 400$ , но не менее 4 полей, в зависимости от объема материала, по системе подсчета количества иммунопозитивных клеток. Для получения результата общее количество иммунопозитивных клеток делится на количество полей зрения. Для верификации воспалительного процесса по совокупности исследуемых маркеров оценивается степень выраженности хронического эндометрита.

Результаты наших многолетних морфологических исследований биоптатов эндометрия и микробиологического исследования содержи-

Таблица 1

## Степень выраженности хронического эндометрита

Маркеры	Норма (кол-во клеток в п/зр)	Слабо выраженный	Умеренно выраженный	Выраженный
<b>CD8+</b> (цитотоксические Т-лимфоциты)	до 10	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 5 раз
<b>CD 20+</b> (В-лимфоциты)	до 3	> в 2 раза	> в 3 раза	> в 4–5 раз
<b>CD 138+</b> (плазмоциты)	0	Единичные клетки	> в 2–3 раза	> 5 раз
<b>CD 4+</b> (Т-хелперы)	до 10	Имеют обратную связь с количеством CD8		

мого полости матки позволили обосновать степень выраженности хронического эндометрита. Данные представлены в таблице 1.

Следует отметить, что при наличии хронического эндометрита отмечаются особенности распределения экспрессии рецепторов ER и PR в стромальном компоненте. При умеренно выраженной и выраженной степени хронического эндометрита отмечается неравномерное снижение и практически полное отсутствие экспрессии рецепторов ER и PR в фибропластически измененной строме эндометрия. Снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов на фоне хронического эндометрита является основным диагностическим критерием эндометриальной дисфункции.

На заключительном этапе устанавливается диагноз по совокупности гистологического и иммуногистохимического исследований, который должен обязательно отражать состояние эндометрия в соответствии с днем менструального цикла, экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона (соответствие морфологической картине) и наличие или отсутствие хронического эндометрита.

Таким образом, создание и применение единого алгоритма диагностики эндометриальной дисфункции у пациенток с нарушением репродуктивной функции позволит обосновать патогенетическую терапию, направленную на коррекцию и восстановление репродуктивного потенциала, или провести адекватную подготовку и лечение для осуществления вспомогательных репродуктивных технологий.

Статья представлена И.Ю. Коганом,  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,  
Санкт-Петербург

## Литература

1. Айламазан Э.К. Гинекология. Учебник для медицинских ВУЗов. 2-ое изд. СПб.: СпецЛит; 2012.
2. Алимova О.А., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом

эндометрите. В кн.: Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: материалы Всерос. науч.-практ. патологоанатомической конф. Челябинск; 2008: 198–01.

3. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. Архив патологии. 2008; 70 (4): 31–4.
4. Быков В.П. Функциональная морфология больших гранулоцитарных лимфоцитов эндометрия человека. Морфология. 2001; 2: 70–6.
5. Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2012; 8/1: 40–5.
6. Гогсадзе Л.Г., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н. Клиническая значимость иммуноморфологического исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона в комплексной диагностике хронического эндометрита. В кн.: Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М.; 2013: 284–5.
7. Гулиева В.Н., Биштани А.Х., Костин А.Ю., Иванов А.Е., Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю. Особенности состояния эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями. Акушерство, гинекология, репродукция. 2014; 8 (1): 12–4.
8. Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Молекулярные механизмы канцерогенеза эндометрия. Научный центр проблем семьи и репродукции человека. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2012; 3(85), ч. 1: 110–5.
9. Дюжева Е.В., Кузьмичев Л.Н., Коган Е.А. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ. Вестн. РУДН. 2009; 6: 98–104.
10. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Хелашвили И.Г., Мирошниченко Л.Е. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Уральский медицинский журнал. 2013, 109 (4): 60–4.
11. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Клиническое значение комплексной оценки рецепторного статуса эндометрия при эндометриальных полипах. Акушерство и гинекология. 2011; 3: 37–41.

12. Коваленко В.Л., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом. *Архив патологии.* 2008; 70 (2): 6–8.
13. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии.* 2012; 74 (3): 15–7.
14. Корнеева И.Е., Шуршалина А.В. Другие патологические изменения матки и эндометрия как причина бесплодия (классификация, клиника, диагностика, лечение). В кн. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. ред. Бесплодный брак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 464–5.
15. Кондриков Н.И. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2008.
16. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 3-е изд. Казань: Титул; 2004.
17. Сухих Г.Т. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
18. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология.* 2014; 1: 104–9.
19. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. *Гинекология.* 2014; 4: 4–6.
20. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecan1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 1000–3.
21. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002; 77 (6): 1148–5.
22. Cravello L., Porcu G., D'Ercole C., Roger V., Blanc B. Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertil Sex.* 1997; 25: 585–6.
23. Diedrich K., Fauser B.C.J.M., Devroey P., Griesinger G. The role of endometrium and embryo in human implantation. *Hum. Reprod.* 2007; 13: 365–77.
24. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186 (4): 690–5.
25. Feghali J., Bakar J., Mayenga J.M., Ségard L., Hamou J., Driguez P., Belaisch-Allart J. Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2003; 31: 127–31.
26. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66: 410–5.
27. Kitaya K., Yamaguchi T., Yasuo T., Okubo T., Honjo H. Post-ovulatory rise of endometrial CD16 (–) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J. Reprod. Immunol.* 2007; 76: 45–53.
28. Kiviat N.B., Wolner-Hanssen P., Eschenbach D.A., Wasserheit J.N., Paavonen J.A., Bell T.A., Critchlow C.W., Stamm W.E., Moore D.E., Holmes K.K. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14: 167–75.
29. Klentzeris L.D., Bulmer J.N., Warren M.A., Morrison L., Li T.C., Cooke I.D. Lymphoid tissue in the endometrium of women with unexplained infertility: morphometric and immunohistochemical aspects. *Hum. Reprod.* 1994; 9 (4): 646–52.
30. Morris H., Edwards J.T., Tiltman A., Emms M. Endometrial lymphoid tissue: an immunohistological study. *J. Clin. Pathol.* 1985; 38: 644–52.
31. Sabbaj S., Hel Z., Richter H.E., Mestecky J., Goepfert P.A. Menstrual blood as a potential source of endometrial derived CD3+ T cells. *PLoS One.* 2011; 6 (12): e28894. doi: 10.1371/journal.pone.0028894. Epub 2011 Dec 9.
32. Simon A., Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil. Steril.* 2012; 97 (5): 1039–43.
33. Staun-Ram E., Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005; 3: 56.
34. Stoikos C.J., Harrison C.A., Salamonsen L.A., Dimitriadis E. A distinct cohort of the TGFbeta superfamily members expressed in human endometrium regulate decidualization. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (6): 1447–56.
35. White H.D., Crassi K.M., Givan A.L., Stern J.E., Gonzalez J.L., Memoli V.A., Green W.R., Wira C.R. CD3+ CD8+ CTL activity within the human female reproductive tract: influence of stage of the menstrual cycle and menopause. *J. Immunol.* 1997; 158 (6): 3017–27.

## References

1. Aylamazyan E.K. *Ginekologiya — uchebnyk dlya meditsinskikh VUZov [Gynecology. Textbook]. 2-oe izd. SPb.: Spt-sLit; 2012 (in Russian).*
2. Alimova O.A., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. Polukolichestvennaya morfologicheskaya otsenka aktivnosti vospalitel'nogo protsessa pri khronicheskom endometrite [Semi-quantitative morphological assessment of inflammatory activity in chronic endometritis]. V kn.: Aktual'nye problemy patologoanatomicheskoy sluzhby munitsipal'nykh uchrezhdeniy zdravookhraneniya: materialy Vseros. nauch.-prakt. Patologoanatomicheskoy konf. Chelyabinsk; 2008: 198–01 (in Russian).
3. Bessmertnaya V.S., Samoylov M.V., Serebrennikova K.G., Babichenko I.I. Morfologicheskie i immunogistokhimicheskie osobennosti endometriya u zhenshchin s pervichnym i vtorichnym besplodiem [Morphological and immunohistochemical features of the endometrium in women with primary and secondary infertility]. *Arkhiv patologii.* 2008; 70(4): 31–4 (in Russian).
4. Bykov V.P. Funktsional'naya morfologiya bol'shikh granulotsitarnykh limfotsitov endometriya cheloveka [Functional morphology big granulocytic lymphocytes endometrial]. *Morfologiya.* 2001; 2: 70–6 (in Russian).
5. Gombolevskaya N.A., Murav'eva V.V., Marchenko L.A., Ankirskaya A.S. Sovremennye vozmozhnosti etiologicheskoy diagnostiki khronicheskogo endometrita [Modern possibilities of etiologic diagnosis of chronic endometritis]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 8/1: 40–5 (in Russian).

6. Gogsadze L. G., Manukhin I. B., Ponomareva Yu. N. Klinicheskaya znachimost' immunomorfologicheskogo issledovaniya retseptorov estrogenov i progesterona v kompleksnoy diagnostike khronicheskogo endometrita [The clinical relevance of the study immunomorphological estrogen and progesterone receptors in the complex diagnosis of chronic endometritis]. V kn.: Materialy XIV Vserossiyskogo nauchnogo foruma "Mat' i ditya". M.; 2013: 284–5 (in Russian).
7. Gulieva V. N., Bishtavi A. Kh., Kostin A. Yu., Ivanov A. E., Solopova A. G., Tabakman Yu. Yu. Osobennosti sostoyaniya endometriya u bol'nykh s anomal'nymi matochnymi krvotekheniyami [Features of the endometrium in patients with abnormal uterine bleeding]. Akusherstvo ginekologiya reproduksiya. Irbis. 2014; 8 (1): 12–4 (in Russian).
8. Gulyaeva L. F., Krasil'nikov S. E. Molekulyarnye mekhanizmy kantserogeneza endometriya [Molecular mechanisms of carcinogenesis of endometrial]. Nauchnyy tsentr problem sem'i i reproduksii cheloveka. Byulleten' vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. 2012; 3 (85, pt. 1): 110–5 (in Russian).
9. Dyuzheva E. V., Kuz'michev L. N., Kogan E. A. Immunogistokhimicheskoe issledovanie endometriya v programmakh VRT [Immunohistochemical study of the endometrium in the programs of assisted reproductive technologies]. Vestn. RUDN. 2009; 6: 98–04 (in Russian).
10. Kazachkov E. L., Kazachkova E. A., Voropaeva E. E., Khelashvili I. G., Miroshnichenko L. E. Strukturnaya kharakteristika retseptivnosti endometriya pri khronicheskom endometrite [Structural characterization of endometrial receptivity in chronic endometritis]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2013, 109 (4): 60–4.
11. Klinyshkova T. V., Frolova N. B., Mozgovoy S. I. Klinicheskoe znachenie kompleksnoy otsenki retseptornogo statusa endometriya pri endometrial'nykh polipakh [The clinical significance of a comprehensive assessment of the status of the receptor in the endometrial polyps endometrial]. Akusherstvo i ginekologiya. 2011; 3: 37–41 (in Russian).
12. Kovalenko V. L., Voropaeva E. E., Kazachkov E. L., Kazachkova E. A. Patomorfologiya endometriya pri bakterial'nom vaginoze, assotsiirovannym s khronicheskim endometritom [Pathology of the endometrium in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis]. Arkhiv patologii. 2008; 70 (2): 6–8 (in Russian).
13. Kogan E. A., Demura T. A., Vodyanoy V. Ya., Shurshalina A. V. Molekulyarnye i morfologicheskie aspekty narusheniy retseptivnosti endometriya pri khronicheskom endometrite [Molecular and morphological aspects of the receptivity of the endometrium disorders in chronic endometritis]. Arkhiv patologii. 2012; 74 (3): 15–7 (in Russian).
14. Korneeva I. E., Shurshalina A. V. Drugie patologicheskie izmeneniya matki i endometriya kak prichina besplodiya (klassifikatsiya, klinika, diagnostika, lechenie) [Other abnormalities of the uterus and endometrium as a cause of infertility (classification, clinic, diagnostics, treatment)]. Besplodnyy brak. pod red. G. T. Sukhikh, T. A. Nazarenko. M: GEOTAR-Media; 2010: 464–5 (in Russian).
15. Kondrikov N. I. Patologiya matki [Pathology of the uterus]. M.: Prakticheskaya meditsina; 2008 (in Russian).
16. Petrov S. V., Raykhlin N. T. Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka [Guidelines for immunohistochemical diagnosis of human tumors]. 3-e izd. pererab. i dop. Kazan': Titul; 2004. (in Russian).
17. Sukhikh G. T., Shurshalina A. V. Khronicheskiy endometrit: rukovodstvo [Chronic endometritis]. M: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
18. Tapol'skaya N. I., Karpeev S. A., Kuznetsova I. V. Khronicheskiy endometrit — subklinicheskoe vospalitel'noe zabolevanie organov malogo taza [Chronic endometritis — subclinical inflammatory disease of the pelvic organs]. Media Medika. Ginekologiya, 2014; 1: 104–09 (in Russian).
19. Shurshalina A. V. Khronicheskiy endometrit kak prichina narusheniy reproduktivnoy funktsii [Chronic endometritis as a cause of reproductive disorders Chronic endometritis as a cause of reproductive disorders]. Media Medika. — Ginekologiya. 2014; 4: 4–6 (in Russian).
20. Bayer-Garner I. B., Nickell J. A., Korourian S. Routine syndecan immunohistochemistry aids in the diagnosis of endometritis. Arch Pathol Lab Med. 2004; 128: 1000–3.
21. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002; 77 (6): 1148–5.
22. Cravello L., Porcu G., D'Ercole C., Roger V., Blanc B. Identification and treatment of endometritis. Contracept Fertil Sex. 1997; 25: 585–6.
23. Diedrich K., Fauser B. C. J. M., Devroey P., Griesinger G. The role of endometrium and embryo in human implantation. Hum. Reprod. 2007; 13: 365–77.
24. Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 186 (4): 690–5.
25. Feghali J., Bakar J., Mayenga J. M., Ségard L., Hamou J., Dri-guez P., Belaisch-Allart J. Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. Gynecol. Obstet. Fertil. 2003; 31: 127–31.
26. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinico-pathological characterization of chronic endometritis Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 66: 410–5.
27. Kitaya K., Yamaguchi T., Yasuo T., Okubo T., Honjo H. Post-ovulatory rise of endometrial CD16 (–) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? J. Reprod. Immunol. 2007; 76: 45–53.
28. Kiviat N. B., Wolner-Hanssen P., Eschenbach D. A., Wasserheit J. N., Paavonen J. A., Bell T. A., Critchlow C. W., Stamm W. E., Moore D. E., Holmes K. K. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Am. J. Surg. Pathol. 1990; 14: 167–75.
29. Klentzeris L. D., Bulmer J. N., Warren M. A., Morrison L., Li T. C., Cooke I. D. Lymphoid tissue in the endometrium of women with unexplained infertility: morphometric and immunohistochemical aspects. Hum. Reprod. 1994; 9 (4): 646–52.
30. Morris H., Edwards J. T., Tiltman A., Emms M. Endometrial lymphoid tissue: an immunohistological study. J. Clin. Pathol. 1985; 38: 644–52.

31. Sabbaj S., Hel Z., Richter H.E., Mestecky J., Goepfert P.A. Menstrual blood as a potential source of endometrial derived CD3+ T cells. *PLoS One*. 2011; 6 (12): e28894. doi: 10.1371/journal.pone.0028894. Epub 2011 Dec 9.
32. Simon A., Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil. Steril.* 2012; 97 (5): 1039–43.
33. Staun-Ram E., Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005; 3: 56.
34. Stoikos C.J., Harrison C.A., Salamonsen L.A., Dimitriadis E. A distinct cohort of the TGFbeta superfamily members expressed in human endometrium regulate decidualization. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (6): 1447–56.
35. White H.D., Crassi K.M., Givan A.L., Stern J.E., Gonzalez J.L., Memoli V.A., Green W.R., Wira C.R. CD3+ CD8+ CTL activity within the human female reproductive tract: influence of stage of the menstrual cycle and menopause. *J. Immunol.* 1997; 158 (6): 3017–27.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна* — к. м. н., старший научный сотрудник, отдел патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

*Траль Татьяна Георгиевна* — врач -патологоанатом, отдел патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

*Клещёв Максим Александрович* — к. м. н. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. **E-mail:** makleshchov@mail.ru.

*Кветной Игорь Моисеевич* — з. д. н., профессор, д. м. н., руководитель отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

*Айламазян Эдуард Карпович* — директор, академик РАН, з. д. н., профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Tolibova Gulrukhsor Haybulloevna* — PhD, MD, senior scientist, department of pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

*Tral' Tatyana Georgievna* — MD, Pathologist, department of pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** TTG2008@bk.ru.

*Kleshchov Maxim Alexandrovich* — MD. FGBU "Oncology Institute. NN Petrov" Russian Ministry of Health. 197758, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya St., 68, Russia. **E-mail:** makleshchov@mail.ru.

*Kvetnoy Igor Moiseevich* — MD, professor. The head of a Department patomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

*Aylamazyan Edvard Karpovich* — academician, professor, the chief. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.