

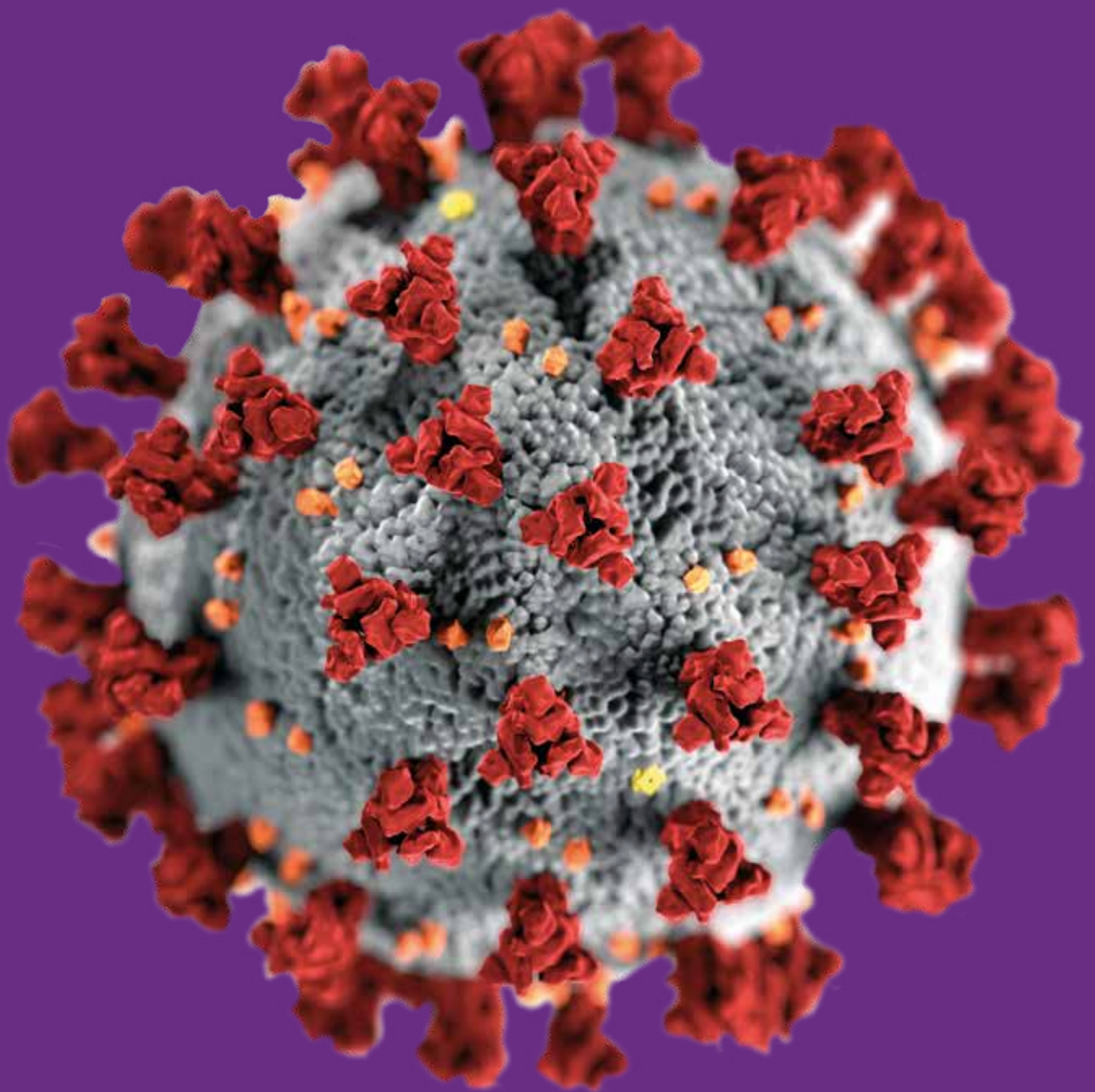
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить у редакции. Тел.: +7 (495) 649 54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Эндометриальная экспрессия е-кадгерина в соотношении с эстроген-прогестерон-рецепторными характеристиками эндометрия

С.С. Аганезов¹, В.Н. Эллиниди², А.В. Мороцкая¹, А.С. Артемьева³,
А.О. Нюганен³, Н.В. Аганезова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России;
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2а;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Для контактов: Наталия Владимировна Аганезова, e-mail: aganezova@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценить эндометриальную экспрессию е-кадгерина в соотношении с показателями эстроген-прогестерон-рецепторного статуса эндометрия.

Материалы и методы. Обследовано 137 женщин: основная группа – пациентки с бесплодием (n = 81) и ранними потерями беременности (n = 40) в анамнезе, контрольная группа – 16 здоровых фертильных женщин. Аспирационную биопсию эндометрия выполняли на 6–8 день после овуляции, в тот же день получали образец периферической крови для определения уровней эстрадиола и прогестерона. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов и е-кадгерина.

Результаты. У всех фертильных женщин (n = 16) и только у 44 % (n = 53) женщин основной группы определен нормальный вариант гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии: низкая экспрессия ER и PR в железах эндометрия, снижение экспрессии ER и высокая экспрессия PR в строме эндометрия. Анализ эндометриальной экспрессии е-кадгерина проводили в когортах женщин: а) с нормальными гормонально-рецепторными взаимодействиями (16 женщин контрольной группы и 53 женщины основной группы); б) с отличными от нормы вариантами гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии (68 пациенток основной группы). В когорте женщин с нормальным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия (а) сниженную экспрессию е-кадгерина определяли достоверно реже, чем в когорте пациенток с отличными от нормы вариантами эндометриального «ответа» (б): в люминальном эпителии – в 5 % (у 3 из 63) (а) и в 17 % (у 8 из 47) (б) женщин (p < 0,05); в железах – в 13 % (у 9 из 69) (а) и в 37 % (у 25 из 68) (б) женщин (p < 0,05).

Заключение. Эстроген-прогестерон-рецепторный статус эндометрия значим для выраженности экспрессии е-кадгерина в люминальном эпителии и железах слизистой тела матки.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, секреторная трансформация эндометрия, е-кадгерин

Для цитирования: Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Мороцкая А.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Аганезова Н.В. Эндометриальная экспрессия е-кадгерина в соотношении с эстроген-прогестерон-рецепторными характеристиками эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):163–173. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.084>.

Endometrial expression of e-cadherin in relation to estrogen-progesterone receptor characteristics of the endometrium

Sergey S. Aganezov¹, Vera N. Ellinidi², Anastasia V. Morotskaya¹, Anna S. Artemyeva³,
Anna O. Nyuganen³, Natalia V. Aganezova¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Health Ministry of Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia;

²All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, EMERCOM of Russia;
4/2a Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg 194044, Russia;

³National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Health Ministry of Russian Federation;
68 Leningradskaya Str., Pesochny Village, Saint Petersburg 197758, Russia

Corresponding author: Natalia V. Aganezova, e-mail: aganezova@mail.ru

Abstract

Aim: to evaluate the endometrial expression of e-cadherin in relation to the estrogen-progesterone-receptor status of the endometrium.

Materials and methods. In total 137 women were examined including 81 patients with infertility and 40 with a history of early pregnancy loss (main group); for comparison, 16 healthy fertile women (control group) were also examined. Endometrial aspiration biopsy was performed on 6–8 days after ovulation; in parallel, a peripheral blood sample was taken to determine the levels of estradiol and progesterone. A histological and immunohistochemical study of the endometrium with determination of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors and e-cadherin expression was carried out.

Results. All fertile women (n = 16) and only 44 % (n = 53) of patients in the main group had the normal pattern of hormone-receptor endometrial interactions, i. e., low expression of ER and PR in the endometrial glands as well as reduced expression of ER and high expression of PR in the endometrial stroma. The endometrial e-cadherin expression was assessed in the following cohorts: a) women with normal hormone-receptor interactions (16 women in the control group and 53 women in the main group); b) with abnormal variants of hormone-receptor interactions in the endometrium (68 patients in the main group). The frequency of reduced e-cadherin expression was significantly lower in the cohort of women with normal estrogen-progesterone-receptor endometrial status (a) than in the cohort of women with abnormal variants of the endometrial “response” (b): in the luminal epithelium – in 5 % (3 out of 63) (a) vs. 17 % (8 out of 47) (b) (p < 0.05); in the glands – in 13 % (9 out of 69) (a) vs. 37 % (25 out of 68) (b) (p < 0.05).

Conclusion. The estrogen-progesterone-receptor status of the endometrium is significant for the e-cadherin expression in the luminal epithelium and glands of the endometrium.

Key words: endometrial receptivity, endometrial secretory transformation, e-cadherin

For citation: Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Morotskaya A.V., Artemyeva A.S., Nyuganen A.O., Aganezova N.V. Endometrial expression of e-cadherin in relation to estrogen-progesterone receptor characteristics of the endometrium. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):163–173. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.084>.

Введение / Introduction

Распространенность бесплодия и невынашивания беременности достигает 17–20 % среди населения репродуктивного возраста и не имеет тенденции к снижению [1, 2].

Имплантация бластоцисты в норму происходит в определенный период времени – на 6–8 день после овуляции, когда эндометрий претерпевает специфические морфофункциональные изменения [3–8]. На молекулярно-гистологическом уровне для рецептивного эндометрия характерны среднесекреторная трансформация и низкая экспрессия рецепторов эстрогенов (англ. estrogen receptors, ER) и прогестерона (англ. progesterone receptors, PR) в железах слизистой тела матки, тенденция к снижению ER

и высокая экспрессия PR в эндометриальной строме [9–11]. Одной из молекул – маркеров эндометриальной рецептивности является гликопротеин, формирующий межклеточные контакты в люминальном и железистом эпителиях эндометрия – е-кадгерин [12–15]. В единичном клиническом исследовании F. Bellati с соавт. (2019) было продемонстрировано, что у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности существенно чаще имеет место сниженная эндометриальная экспрессия е-кадгерина по сравнению со здоровыми участницами [16]. В доступных научных источниках не представлены данные об особенностях экспрессии е-кадгерина в эндометрии при различных вариантах рецепторных характеристик (показатели счета ER, PR) эндометрия.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Е-кадгерин – гликопротеин, формирующий межклеточные контакты в люминальном и железистом эпителиях эндометрия, один из маркеров рецептивности эндометрия.
- ▶ Сниженная эндометриальная экспрессия е-кадгерина имеет место существенно чаще у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности по сравнению с женщинами без репродуктивных дисфункций.

Что нового дает статья?

- ▶ Расширены представления о характеристиках протеомного уровня рецептивности эндометрия (экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, е-кадгерина) у женщин с неясными причинами нарушений репродуктивной функции.
- ▶ Впервые у женщин с неясными причинами нарушения фертильности показано значение эстроген-прогестерон-рецепторного статуса эндометрия для выраженности экспрессии е-кадгерина – одного из молекулярных факторов эндометриальной рецептивности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Перечень прегравидарных обследований (изучение характеристик рецептивности эндометрия у женщин с неясными причинами репродуктивных дисфункций) может быть расширен.

Цель исследования: оценить эндометриальную экспрессию е-кадгерина в соотношении с показателями эстроген-прогестерон-рецепторного статуса эндометрия.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное когортное наблюдательное сравнительное исследование по типу «случай–контроль».

Дизайн исследования / Study design

Первый визит – сбор анамнеза с заполнением индивидуальной карты-анкеты; определение соответствия критериям включения в исследование; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании; планирование ультразвукового мониторинга фолликулогенеза и овуляции в течение двух менструальных циклов; планирование исследования микробиоценоза урогенитального тракта (микроскопия отделяемого из уретры, цервикального канала, влагалища); информирование женщины о необходимости использования барьерных методов контрацепции (презерватив) в цикле проведения внутриматочной манипуляции.

Второй визит – оценка результатов ультразвукового мониторинга фолликулогенеза и овуляции; оценка результатов микроскопического исследования отделяемого из урогенитального тракта, планирование даты ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза на 12–14 день менструального цикла, в котором будет получен биоптат эндометрия.

Третий визит – оценка результатов УЗИ органов малого таза; планирование даты проведения пайпель-биопсии эндометрия.

Четвертый визит – проведение биопсии эндометрия; получение образца периферической крови из локтевой вены для определения уровней эстрадиола и прогестерона.

Пятый визит – консультирование женщины о результатах морфологического исследования образца эндометрия и исследования половых стероидов в образце периферической крови.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: нормогонадотропное, нормо-пролактинемическое состояние; эутиреоз; овуляторный менструальный цикл; подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: в исследование не включали женщин с серьезными соматическими заболеваниями, влияющими на репродукцию; с клинически значимой миомой матки (миоматозные узлы 3 см и более, подслизистые узлы); с эндометриозом; женщин, принимавших препараты половых стероидов менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Основная и контрольная группы / Main and control groups

В основную группу были включены женщины с бесплодием и невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе. В контрольную группу были включены здоровые фертильные женщины без гинекологической патологии и без серьезных соматических заболеваний, проходившие обследование в связи с наличием диагноза «бесплодный брак, мужской фактор бесплодия»; участницы, добровольно давшие согласие на включение в исследование, а также женщины из базы данных архива патологоанатомического отделения ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ E-cadherin is a glycoprotein forming intercellular contacts in the luminal and glandular endometrial epithelium, and serves as one of the markers of endometrial receptivity.
- ▶ Lowered endometrial expression of e-cadherin occurs much more frequently in patients with infertility and miscarriage than in women without reproductive dysfunctions.

What are the new findings?

- ▶ A knowledge on characteristics of proteomic level of endometrial receptivity (expression of estrogen and progesterone receptors, e-cadherin) in women with unclear causes of reproductive dysfunction has been extended.
- ▶ For the first time, we show that estrogen-progesterone-receptor endometrial status in women with unclear causes of impaired fertility was of importance for e-cadherin expression as one of the molecular factors in endometrial receptivity.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The list of pregravid examinations (examining characteristics of endometrial receptivity in women with unclear causes of reproductive dysfunctions) may be expanded.

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ (протокол № 10 от 09.11.2016). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Инструментальные и лабораторные методы / Laboratory and instrumental methods

УЗИ органов малого таза проводили всем женщинам, как минимум, в двух менструальных циклах, а также в цикле получения образца эндометрия. Всем участницам была выполнена аспирационная биопсия эндометрия на 6–8 день после овуляции с использованием урогенитального зонда типа Pipelle (Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd., Китай); тогда же получали образец периферической крови для определения уровней эстрадиола и прогестерона.

Для формирования парафиновых блоков биоптаты эндометрия обрабатывали в гистопроцессоре Leica ASP200 (Германия). С парафиновых блоков выполняли срезы толщиной 3–5 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Срезы с парафиновых блоков окрашивали эозином и гематоксилином для проведения гистологического исследования эндометрия.

Срезы с парафиновых блоков окрашивали по иммуногистохимической методике для определения экспрессии рецепторов половых стероидов (эстрогенов, прогестерона) в железах и в стромах эндометрия при помощи полимерного EnVision-метода с применением системы визуализации (Dako Cytomation, Дания). Использовали моноклональные мышиные антитела к рецепторам эстрогенов (clone 1D5, RTU; Dako Cytomation, Дания), моноклональные антитела к рецепторам прогестерона (clone PgR 636, RTU; Dako Cytomation, Дания).

Оценку счета ER и PR в эндометрии проводили с использованием микроскопа Leica DM200 и расчетом H-score (Histochemical Score):

$$H\text{-score} = 1 \times (\% \text{ клеток со слабо окрашенными ядрами}) + 2 \times (\% \text{ клеток с умеренно окрашенными ядрами}) + 3 \times (\% \text{ клеток с сильно окрашенными ядрами}).$$

Значения H-score получали в диапазоне от 0 до 300.

Из парафиновых блоков сформировали 18 TMA-матриц (мультиблоков) в установке TMA Grand Master (3D Histech, Венгрия). Срезы с парафиновых блоков окрашивали моноклональными кроличьими антителами е-cadherin (EP700Y) в автоматизированной системе Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США). Полученные микропрепараты эндометрия сканировали в установке Pannoramic 250 (3D Histech, Венгрия) для получения цифровых изображений TMA-матриц, которые в дальнейшем оценивали при помощи программного обеспечения Case Viewer (3D Histech, Венгрия). Локализациями для изучения экспрессии е-кадгерина были люминальный эпителий, железы и строма слизистой тела матки. Экспрессию е-кадгерина на основании полуко-

личественных характеристик оценивали как сниженную – при диффузном или очаговом слабом (1) окрашивании или его отсутствии (0), как выраженную – при равномерном выраженном окрашивании (2).

Статистический анализ / Statistical analysis

Полученные результаты обрабатывали с использованием программного обеспечения Statistica portable v.10.0 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели оценивали с использованием методов непараметрической (критерии Краскела–Уолиса, Манна–Уитни) и параметрической (критерий Стьюдента) статистики. Качественные показатели оценивали при помощи двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости).

Результаты / Results

Обследовано 137 женщин в возрасте от 20 до 40 лет. В основную группу была включена 81 женщина с бесплодием и 40 женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе, в контрольную группу – 16 здоровых фертильных женщин без гинекологической патологии и без серьезных соматических заболеваний. Средний возраст пациенток основной группы составил $32,7 \pm 0,4$ лет, в контрольной группе – $32,5 \pm 0,6$ лет ($p > 0,05$).

Характеристики менструальной функции у участниц основной и контрольной групп не различались ($p > 0,05$): возраст менархе – $13,1 \pm 1,2$ лет и $12,9 \pm 0,7$ лет соответственно; длительность менструаций – $5,5 \pm 0,3$ дней и $5,7 \pm 0,2$ дней соответственно; длительность менструального цикла – $30,8 \pm 1,1$ дней и $30,9 \pm 0,9$ дней соответственно.

Результаты исследования уровней эстрадиола и прогестерона в периферической крови / Estradiol and progesterone levels in the peripheral blood

У всех участниц исследования в соответствии с критериями включения был овуляторный менструальный цикл: содержание прогестерона в периферической крови (на 6–8 после овуляции) в основной группе составило $44,9 \pm 2,0$ нмоль/л, в контрольной группе – $39,1 \pm 4,9$ нмоль/л ($p > 0,05$); уровень эстрадиола в периферической крови в основной группе составил $690,8 \pm 29,3$ пмоль/л, в контрольной группе – $707,4 \pm 66,1$ пмоль/л ($p > 0,05$).

Данные ультразвукового исследования органов малого таза и гистологического исследования образцов эндометрия / Pelvic ultrasound and histology of endometrial specimens

Толщина М-эха на 12–14 день менструального цикла была сопоставима ($p > 0,05$) у пациенток основной группы ($8,4 \pm 0,3$ мм) и у здоровых фертильных женщин ($8,3 \pm 0,8$ мм).

У всех женщин контрольной группы ($n = 16$) эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции по результатам гистологического исследования; у пациенток основной группы сходные гистологические характеристики определены только в 42 %

($n = 51$) случаев при сопоставимом содержании половых стероидов в периферической крови.

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия (экспрессии ER и PR) / Immunohistochemistry of endometrium specimens (ER and PR expression)

По результатам иммуногистохимического исследования счета ER и PR в эндометрии у здоровых фертильных женщин во всех случаях определяли низкую экспрессию ER и PR в железах, тенденцию к снижению ER в строме, высокую экспрессию PR в строме слизистой тела матки (рис. 1, 2); такая динамика эндометриальной экспрессии ER и PR была установлена только у 44 % ($n = 53$) женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе при сравнимых уровнях эстрадиола и прогестерона в крови у женщин основной и контрольной групп. Описанные динамические характеристики экспрессии ER и PR в эндометрии были определены как нормальные и обозначены как первый иммунофенотип (ИФТ-1) гормонально-рецепторного эндометриального «ответа». В остальных случаях у пациенток основной группы (56 %; $n = 68$) были установлены отличные от нормы варианты гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии, характеризующиеся высокой экспрессией ER и PR в железах и строме эндометрия – ИФТ-2 (36 %; $n = 44$) (рис. 3, 4); изолированно высокой экспрессией ER в железах и строме, низкой экспрессией PR в железах и высокой в строме эндометрия – ИФТ-3 (7 %; $n = 8$); изолированно высокой экспрессией PR в железах и строме слизистой тела матки – ИФТ-4 (13 %; $n = 16$).

Исследованные показатели у женщин с разными иммунофенотипами гормонально-рецепторного взаимодействия в эндометрии / Examination of women with different immunophenotypes of hormonal-receptor interaction in the endometrium

Содержание половых стероидов (эстрадиола, прогестерона) в периферической крови и значения

М-эха не различались у пациенток с репродуктивными дисфункциями с нормальным (ИФТ-1) и с отличными от нормального (ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4) вариантами гормонально-рецепторного «ответа» слизистой тела матки. У пациенток основной группы с ИФТ-1 «ответа» эндометрия показатели счета ER и PR в железах и строме эндометрия были сопоставимы с таковыми у женщин контрольной группы (последние во всех случаях имели ИФТ-1 при иммуногистохимическом исследовании эндометрия). В то же время у пациенток с репродуктивными неудачами в прошлом и ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4 эндометриального «ответа» показатели экспрессии ER в железах и строме, PR в железах эндометрия существенно отличались от таковых у пациенток основной группы с ИФТ-1 гормонально-рецепторных взаимодействий, а также от здоровых женщин (табл. 1).

В целом, содержание эстрадиола и прогестерона в периферической крови, величина М-эха и счет рецепторов половых стероидов (эстрогенов, прогестерона) в эндометрии были сопоставимы у здоровых участниц исследования и у пациенток основной группы с полноценными секреторными изменениями слизистой тела матки ($n = 51$) и с ИФТ-1 эндометриального «ответа» ($n = 53$).

Оценка экспрессии е-кадгерина в эндометрии / Expression of e-cadherin in the endometrium

Экспрессия е-кадгерина была определена в люминальном и железистом эпителиях слизистой тела матки (рис. 5, 6). Ни в одном случае (ни в основной, ни в контрольной группе) не было экспрессии е-кадгерина в строме эндометрия. В подготовленных препаратах эндометрия оказалось возможным оценить экспрессию е-кадгерина в люминальном эпителии у 94 пациенток основной группы и у 16 женщин контрольной группы; в железах – у всех испытуемых (121 участница основной группы и 16 участниц контрольной группы).

Сравнительный анализ эндометриальной экспрессии е-кадгерина был проведен в зависимости от



Рисунок 1. Иммуногистохимическое исследование: низкий уровень экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия (6–8 день после овуляции), $\times 100$ (пациентка Б., 2018 г.).

Figure 1. Immunohistochemical study: low expression of estrogen receptors in the endometrial glands (6–8 day after ovulation), $\times 100$ (patient B., 2018).

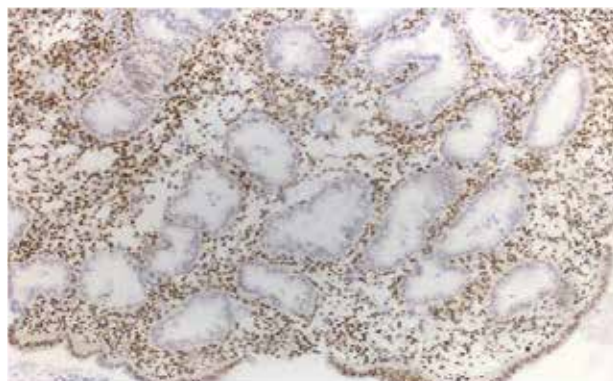


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование: низкий уровень экспрессии рецепторов прогестерона в железах эндометрия (6–8 день после овуляции), $\times 100$ (пациентка Б., 2018 г.).

Figure 2. Immunohistochemical study: low expression of progesterone receptors in the glands of the endometrium (6–8 day after ovulation), $\times 100$ (patient B., 2018).

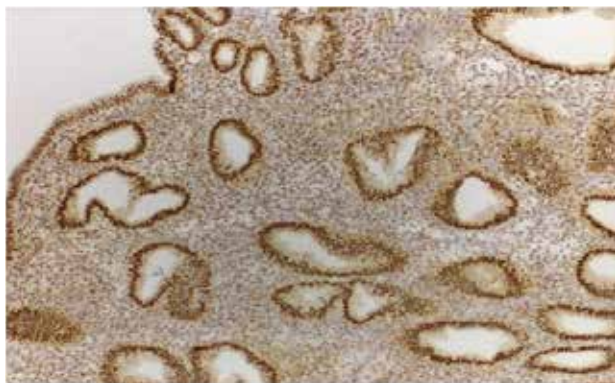


Рисунок 3. Иммуногистохимическое исследование: высокие уровни экспрессии рецепторов эстрогенов в железах и в строме эндометрия (6–8 день после овуляции), ×100 (пациентка С., 2018 г.).

Figure 3. Immunohistochemical study: high levels of expression of estrogen receptors in the glands and in the stroma of the endometrium (6–8 day after ovulation), ×100 (patient S., 2018).

особенностей эстроген-прогестерон-рецепторного статуса эндометрия. Первую когорту составили женщины контрольной ($n = 16$) и основной ($n = 53$) группы с нормальными (ИФТ-1) гормонально-рецепторными взаимодействиями, вторую когорту – пациентки основной группы с ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4 «ответа» эндометрия. В когорте женщин с нормальным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия сниженную экспресси е-кадгерина в люминальном и железистом эпителиях определяли существенно реже, чем в когорте пациенток с отличными от нормы вариантами эндометриального «ответа» (табл. 2).

Анализ экспрессии е-кадгерина в соотношении с характеристиками эстроген-прогестерон-рецепторного статуса слизистой тела матки продемонстрировал, что гормонально-рецепторный эндометриальный «ответ» значим для выраженности экспрессии е-кадгерина в слизистой тела матки.

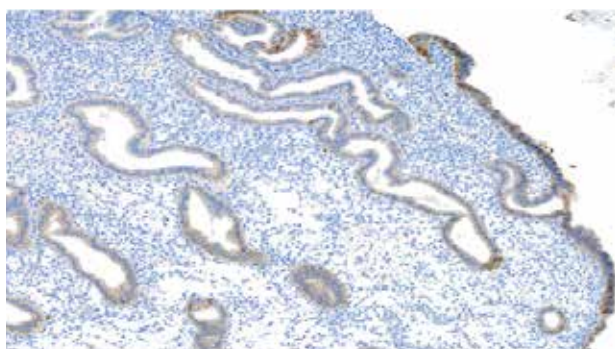


Рисунок 5. Иммуногистохимическое исследование: сниженная экспрессия е-кадгерина в эндометрии (6–8 день после овуляции), ×100 (пациентка В., 2018 г.).

Figure 5. Immunohistochemical study: reduced expression of e-cadherin in the endometrium (6–8 day after ovulation), ×100 (patient B., 2018).

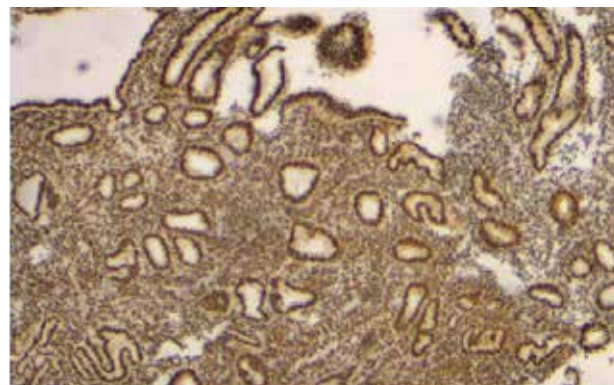


Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование: высокие уровни экспрессии рецепторов прогестерона в железах и в строме эндометрия (6–8 день после овуляции), ×50 (пациентка С., 2018 г.).

Figure 4. Immunohistochemical study: high levels of expression of progesterone receptors in the glands and in the stroma of the endometrium (6–8 day after ovulation), ×50 (patient S., 2018).

Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании в основную группу были включены женщины с неочевидными причинами репродуктивных неудач. У всех участниц были нормальные значения гонадотропинов и пролактина в крови, эутиреоз, овуляторный менструальный цикл. Испытуемые не имели серьезных соматических и гинекологических заболеваний, заболеваний, значимых для репродукции. Углубленное морфологическое исследование эндометрия проводили этим женщинам для выявления/исключения эндометриальной дисфункции как возможной причины репродуктивных неудач.

В период имплантационного «окна» эндометрий соответствует средней стадии фазы секреции и имеет развитые железы с широким просветом, крупные, везикулярные, базально расположенные ядра, извитые спиральные артерии, округлые, полигональные клетки стромы [17, 18]. Такие изменения в слизистой



Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование: выраженная экспрессия е-кадгерина в эндометрии (6–8 день после овуляции), ×100 (пациентка Д., 2018 г.).

Figure 6. Immunohistochemical study: significant expression of e-cadherin in the endometrium (6–8 days after ovulation), ×100 (patient D., 2018).

Таблица 1. Значения эстрадиола и прогестерона в периферической крови, М-эха и счета эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии у женщин основной группы с нормальным и отличными от нормального иммунофенотипами (ИФТ) гормонально-рецепторного «ответа» эндометрия и у женщин контрольной группы ($M \pm m$).

Table 1. Estradiol and progesterone levels in peripheral blood, M-echo, estrogen and progesterone receptors counts in endometrium in women of the main group with normal and nonnormal immunophenotypes (IFT) of endometrial hormone-receptor “response” and in women of control group ($M \pm m$).

Показатели Parameters	Группы Groups	Основная группа Main group (n = 121)		Контрольная группа Control group	Уровень значимости Significance p
		ИФТ-1 IFT-1 (n = 53)	ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4 IFT-2, IFT-3, IFT-4 (n = 68)	ИФТ-1 IFT-1 (n = 16)	
		1	2	3	
Эстрадиол (6–8 день после овуляции), пмоль/л Estradiol (Day 6–8 post ovulation), pmol/l		701,7 $\pm$ 43,7	684,4 $\pm$ 39,3	707,4 $\pm$ 66,1	$p_{1-2} = 0,8$ $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} = 0,7$
Прогестерон (6–8 день после овуляции), нмоль/л Progesterone (Day 6–8 post ovulation), nmol/l		44,1 $\pm$ 3,3	45,8 $\pm$ 2,4	39,1 $\pm$ 4,9	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,07$
М-эхо (12–14 день менструального цикла), мм M-echo (Day 12–14 of menstrual cycle), mm		8,7 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 0,3	8,3 $\pm$ 0,8	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{1-3} = 0,6$ $p_{2-3} = 0,9$
ER в железах (6–8 день после овуляции) ER in glands (Day 6–8 post ovulation)		105,8 $\pm$ 6,4	212,6 $\pm$ 9,1	113,8 $\pm$ 8,3	$p_{1-2} = 1 \times 10^{-5}$ $p_{1-3} = 0,5$ $p_{2-3} = 2 \times 10^{-5}$
ER в строме (6–8 день после овуляции) ER in stroma (Day 6–8 post ovulation)		115,5 $\pm$ 9,4	169,6 $\pm$ 10,3	80,6 $\pm$ 8,7	$p_{1-2} = 0,0005$ $p_{1-3} = 0,09$ $p_{2-3} = 0,0003$
PR в железах (6–8 день после овуляции) PR in glands (Day 6–8 post ovulation)		41,1 $\pm$ 6,7	237,1 $\pm$ 8,9	28,1 $\pm$ 2,5	$p_{1-2} = 1 \times 10^{-5}$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 1 \times 10^{-5}$
PR в строме (6–8 день после овуляции) PR in stroma (Day 6–8 post ovulation)		266,0 $\pm$ 5,6	279,5 $\pm$ 3,4	285,0 $\pm$ 1,8	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,09$

Примечание: ER – эстрогеновые рецепторы; PR – прогестероновые рецепторы.

Note: ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors.

Таблица 2. Характеристики экспрессии е-кадгерина в эндометрии в когортах женщин с нормальным и отличными от нормального иммунофенотипами (ИФТ) гормонально-рецепторного взаимодействия в слизистой тела матки ($M \pm m$).

Table 2. Characteristics of endometrial e-cadherin expression in cohorts of women with normal and nonnormal immunophenotypes (IFT) of hormone-receptor interactions in body of uterus ($M \pm m$).

Экспрессия е-кадгерина Expression of e-cadherin	Когорты Cohorts	Основная и контрольная группы Main and control groups % (n)	Основная группа Main group % (n)	Уровень значимости Significance p
		ИФТ-1 IFT-1	ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4 IFT-2, IFT-3, IFT-4	
Экспрессия е-кадгерина в люминальном эпителии эндометрия Endometrial e-cadherin expression in luminal epithelium				
		n = 63	n = 47	0,03
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		4,8 (3)	17,0 (8)	
Выраженная (2) Pronounced (2)		95,2 (60)	83,0 (39)	
Экспрессия е-кадгерина в железах эндометрия Endometrial e-cadherin expression in glands				
		n = 69	n = 68	0,03
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		13,0 (9)	36,8 (25)	
Выраженная (2) Pronounced (2)		87,0 (60)	63,2 (43)	

тела матки возможны при наличии овуляторного менструального цикла с формированием в яичнике желтого тела. Под воздействием половых стероидов меняется экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в железах и строме эндометрия. Биологические эффекты прогестерона состоят в торможении экспрессии как собственных, так и эстрогеновых рецепторов, поэтому для средней стадии фазы секреции характерны следующие показатели счета ER и PR: низкая экспрессия обоих видов рецепторов в железах, тенденция к снижению экспрессии ER в строме, высокая экспрессия PR в строме эндометрия [9–11, 19]. В нашей работе такая динамика экспрессии рецепторов половых стероидов в слизистой тела матки определена у всех здоровых фертильных женщин и менее чем у половины (44 %; $n = 53$) пациенток с репродуктивными дисфункциями. Динамика показателей счета ER и PR в эндометрии, отличающаяся (ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4) от нормальной (ИФТ-1) при достаточных среднесекреторных эндометриальных преобразованиях, отражает неадекватность гормонально-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки (даже при наличии полноценных овуляторных процессов в яичниках), является проявлением эндометриальной дисфункции.

В последние годы активно изучают различные белковые молекулы, синтезируемые клетками эндометрия и, как считают, значимые для имплантации плодного яйца [20]. Одной из таких молекул является е-кадгерин – гликопротеин, участвующий в формировании межклеточных соединений в люминальном и железистом эпителиях эндометрия. Вероятно, е-кадгерин участвует в первичном взаимодействии бластоцисты с поверхностью эндометрия [12, 13]. В исследовании F. Bellati с соавт. (2019) продемонстрировано, что у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности экспрессия е-кадгерина в эндометрии существенно ниже, чем у фертильных женщин [16]. В нашей более ранней публикации мы указали, что не выявили статистически значимых различий частоты выраженной/сниженной экспрессии е-кадгерина у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе и у здоровых фертильных женщин; также не определено значимых различий частоты выраженной/сниженной эндометриальной экспрессии е-кадгерина у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности [21]. Такой критерий деления на группы участниц исследования, как анамнестический (наличие/отсутствие репродуктивных дисфункций в прошлом) не был значимым для различий экспрессии е-кадгерина в эндометрии [21].

В доступных источниках не описаны особенности экспрессии е-кадгерина в соотношении с фазовой трансформацией эндометрия и эстроген-прогестерон-рецепторным статусом слизистой тела матки. Ранее мы опубликовали результаты сравнительного анализа эндометриальной экспрессии е-кадгерина

среди женщин с полноценными/неполноценными секреторными преобразованиями эндометрия. Критерий деления участниц исследования на когорты в зависимости от достаточности фазовой трансформации эндометрия по результатам гистологического исследования не оказался значимым для определения существенных различий выраженности эндометриальной экспрессии е-кадгерина [21].

Мы предположили, что, возможно, более «тонкие» особенности рецептивности эндометрия могут быть значимы для экспрессии е-кадгерина, и провели сравнительный анализ изучаемой протеомной экспрессии у женщин с нормальным и отличными от нормального иммунофенотипами гормонально-рецепторного «ответа» слизистой тела матки. При анализе особенностей экспрессии е-кадгерина в когортах испытуемых с различными вариантами эстроген-прогестерон-рецепторного статуса слизистой тела матки установлено, что у пациенток с нарушенными гормонально-рецепторными взаимодействиями в эндометрии существенно чаще определяли сниженную экспрессию е-кадгерина в люминальном и железистом эпителиях эндометрия, чем в когорте женщин с нормальным иммунофенотипом (ИФТ-1) эндометриального «ответа» ($p < 0,05$). Указанные значимые различия были определены при наличии у всех пациенток овуляторного менструального цикла без различий концентраций эстрадиола и прогестерона в периферической крови (на 6–8 день после овуляции), которые были в пределах референсных интервалов.

Таким образом, в представленном исследовании получены данные о том, что иммуногистохимическое исследование экспрессии ER и PR в железах и строме, е-кадгерина в эндометрии является более точным диагностическим инструментом (по сравнению с изолированным гистологическим исследованием эндометрия), результаты которого более детально характеризуют морфофункциональные особенности эндометрия. Более чем у половины пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе определен нарушенный эстроген-прогестерон-рецепторный статус слизистой тела матки, у этих пациенток в 20–40 % случаев выявлена сниженная экспрессия е-кадгерина. У женщин основной и контрольной групп с полноценными гормонально-рецепторными взаимодействиями в слизистой тела матки в подавляющем большинстве случаев была установлена выраженная экспрессия е-кадгерина в эндометрии.

Заключение / Conclusion

Эстроген-прогестерон-рецепторный статус эндометрия значим для выраженности экспрессии е-кадгерина в люминальном эпителии и железах в слизистой тела матки. Сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия позволяет получить более точную информацию о морфофункциональном состоянии эндометрия.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.09.2019. В доработанном виде: 01.10.2019.	Received: 09.09.2019. Revision received: 01.10.2019.
Принята к печати: 21.10.2019. Опубликована: 30.06.2020.	Accepted: 21.10.2019. Published: 30.06.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Эллиниди В.Н. – концепция и дизайн исследования; Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Мороцкая А.В., Эллиниди В.Н., Артемьева А.С., Нюганен А.О. – сбор и обработка материала (клиническая и лабораторная составляющие); Мороцкая А.В., Аганезов С.С., Аганезова Н.В. – статистическая обработка результатов; Аганезов С.С., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. – написание текста; Аганезова Н.В., Эллиниди В.Н., Артемьева А.С. – редактирование текста.	Aganezova N.V., Aganezov S.S., Ellinidi V.N. – conceptualization and study design; Aganezov S.S., Aganezova N.V., Morotskaya A.V., Ellinidi V.N., Artemyeva A.S., Nyuganen A.O. – sample collection and processing (clinical and laboratory components); Morotskaya A.V., Aganezov S.S., Aganezova N.V. – statistical processing of the results; Aganezov S.S., Morotskaya A.V., Aganezova N.V. – drafting the manuscript; Aganezova N.V., Ellinidi V.N., Artemyeva A.S. – text editing and proofreading.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации	The authors declare that there is no need to disclose a conflict of interest in relation to this publication
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare that there is no need to disclose the financial support.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, протокол № 10 от 09.11.2016.	The research design was approved by the local ethics committee of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, protocol № 10 from 09.11.2016..
Политика раскрытия данных клинических исследований	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные отдельных участников и протокол исследования после деидентификации будут доступны исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение, спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик aganezova@mail.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Individual participant data and study protocol after deidentification will be available to researchers who provide a methodologically sound proposal beginning 9 months and ending 3 years following article publication. Proposals should be directed to aganezova@mail.ru . To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Шарапова Е.И., Машина М.А., Кузьмин В.Н. Возможные пути оптимизации специализированной помощи бесплодной паре. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2014;(4):25–8.
- Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Невынашивание беременности: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с.
- Vasquez Y.M., Wang X., Wetendorf M. et al. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS Genet*. 2018;14(11):e1007787. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007787.
- Su R.W., Fazleabas A.T. Implantation and establishment of pregnancy in human and nonhuman primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2015;216:189–213. DOI: 10.1007/978-3-319-15856-3_10.
- Zlotkowska A., Andronowska A. Chemokines as the modulators of endometrial epithelial cells remodeling. *Sci Rep*. 2019;9:12968. DOI: 10.3390/cells8080811.
- Luddi A., Zarovni N., Maltinti E. et al. Clues to non-invasive implantation window monitoring: isolation and characterisation of endometrial exosomes. *Cells*. 2019;8(8). pii: E811. DOI: 10.3390/cells8080811.
- Marquardt R.M., Hoon Kim T., Shin J.H., Jeong J. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15). pii: E3822. DOI: 10.3390/ijms20153822.
- Li X., Zeng C., Shang J. et al. Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(10):1194–201. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000251.
- Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю. и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушениями менструальной функции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;(2):63–7.
- Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. и др. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):8–15.
- Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты в клинико-морфологической диагностике. Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2018. 40 с.
- Makker A., Goel M.M., Nigam D. et al. Endometrial expression of homeobox genes and cell adhesion molecules in infertile women with intramural fibroids during window of implantation. *Reprod Sci*. 2017;24(3):435–44. DOI: 10.1177/1933719116657196.
- Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731–46. DOI: 10.1093/humupd/dml004.
- Yurdakan G., Ekem T.E., Bahadır B. et al. Expression of adhesion molecules in first trimester spontaneous abortions and their role in abortion pathogenesis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(7):775–82. DOI: 10.1080/00016340802177412.
- Stemmler M.P. Cadherins in development and cancer. *Mol Biosyst*. 2008;4(8):835–50. DOI: 10.1039/b719215k.
- Bellati F., Costanzi F., De Marco M.P. et al. Low endometrial beta-catenin and cadherins expression patterns are predictive for primary infertility and recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol*. 2019;26:1–5. DOI: 10.1080/09513590.2019.1579790.
- Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. Williams obstetrics. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2014. 1377 p.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.

19. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):63–74.
 20. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Мороцкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии лейкоцит-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(2):85–94. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094.
 21. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Мороцкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии е-кадгерина у женщин с репродуктивными дисфункциями и у здоровых фертильных женщин при овуляторном менструальном цикле. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):44–52.
- References:**
1. Sharapova E.I., Mashina M.A., Kuzmin V.N. Possible ways for optimizing specialized medical aid in infertile married couples. [Vozmozhnye puti optimizatsii specializirovannoy pomoshchi besplodnoy pare]. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2014;(4):25–8. (In Russ.).
 2. Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Sheveleva T.V. Miscarriage: a guide for doctors. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2013. 136 s. (In Russ.).
 3. Vasquez Y.M., Wang X., Wetendorf M. et al. FOXO1 regulates uterine epithelial integrity and progesterone receptor expression critical for embryo implantation. *PLoS Genet*. 2018;14(11):e1007787. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007787.
 4. Su R.W., Fazleabas A.T. Implantation and establishment of pregnancy in human and nonhuman primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2015;216:189–213. DOI: 10.1007/978-3-319-15856-3_10.
 5. Zlotkowska A., Andronowska A. Chemokines as the modulators of endometrial epithelial cells remodeling. *Sci Rep*. 2019;9:12968. DOI: 10.3390/cells8080811.
 6. Luddi A., Zarovni N., Maltinti E. et al. Clues to non-invasive implantation window monitoring: isolation and characterisation of endometrial exosomes. *Cells*. 2019;8(8). pii: E811. DOI: 10.3390/cells8080811.
 7. Marquardt R.M., Hoon Kim T., Shin J.H., Jeong J. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15). pii: E3822. DOI: 10.3390/ijms20153822.
 8. Li X., Zeng C., Shang J. et al. Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(10):1194–201. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000251.
 9. Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Ponomarenko K.Yu. et al. Features of the hormone-receptor interaction in the endometrium during ovulatory menstrual cycle in women with reproductive failure. [Osobennosti gormon-receptornogo vzaimodejstviya v endometrii pri ovulyatornom menstrual'nom cikle u zhenshchin s narusheniyami menstrual'noj funktsii]. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2018;(2):63–7. (In Russ.).
 10. Aylamazyan E.K., Tolibova G.Kh., Tral T.G. et al. New approaches to the estimation of endometrial dysfunction. [Novye podhody k ocenke endometrial'noj disfunktsii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2017;66(3):8–15. (In Russ.).
 11. Tolibova G.Kh. Endometrial dysfunction in women with infertility: pathogenetic determinants in clinical and morphological diagnostics. [Endometrial'naya disfunktsiya u zhenshchin s besplodiem: patogeneticheskie determinanty v kliniko-morfologicheskoy diagnostike]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. *SPb.*, 2018. 40 s. (In Russ.).
 12. Makker A., Goel M.M., Nigam D. et al. Endometrial expression of homeobox genes and cell adhesion molecules in infertile women with intramural fibroids during window of implantation. *Reprod Sci*. 2017;24(3):435–44. DOI: 10.1177/1933719116657196.
 13. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731–46. DOI: 10.1093/humupd/dml004.
 14. Yurdakan G., Ekem T.E., Bahadir B. et al. Expression of adhesion molecules in first trimester spontaneous abortions and their role in abortion pathogenesis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(7):775–82. DOI: 10.1080/00016340802177412.
 15. Stemmler M.P. Cadherins in development and cancer. *Mol Biosyst*. 2008;4(8):835–50. DOI: 10.1039/b719215k.
 16. Bellati F., Costanzi F., De Marco M.P. et al. Low endometrial beta-catenin and cadherins expression patterns are predictive for primary infertility and recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol*. 2019;26:1–5. DOI: 10.1080/09513590.2019.1579790.
 17. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. Williams obstetrics. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2014. 1377 p.
 18. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. Obstetrics: national guide. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2015. 1080 s. (In Russ.).
 19. Krylova Yu.S., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Endometrial receptivity: the molecular mechanisms regulation of implantation. [Receptivnost' endometriya: molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii implantatsii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013;62(2):63–74. (In Russ.).
 20. Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Morotskaya A.V. et al. Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium. [Osobennosti endometrial'noj ekspressii leikemiya-ingibiruyushchego faktora u zhenshchin s razlichnym estrogen-progesteron-receptornym statusom endometriya]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2019;13(2):85–94. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094.
 21. Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Morotskaya A.V. et al. Endometrial e-cadherin expression in women with reproductive dysfunctions and healthy fertile women with ovulatory menstrual cycle. [Osobennosti endometrial'noj ekspressii e-kadgerina u zhenshchin s reproduktivnymi disfunktsiyami i u zdorovykh fertil'nykh zhenshchin pri ovulyatornom menstrual'nom cikle]. *Translyacionnaya medicina*. 2019;6(3):44–52. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Аганезов Сергей Станиславович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9922>.

Эллиниди Вера Николаевна – к.м.н., доцент, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7091-3142>.

Мороцкая Анастасия Владиславовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6783-1923>.

Артемова Анна Сергеевна – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

Нюганен Анна Олеговна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>.

Аганезова Наталия Владимировна – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aganezova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1570>.

About the authors:

Sergey S. Aganezov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9922>.

Vera N. Ellinidi – MD, PhD, Associate Professor, Honored Doctor of RF, Head of the Department of Pathology, All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7091-3142>.

Anastasia V. Morotskaya – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6783-1923>.

Anna S. Artemyeva – MD, PhD, Head of the Department of Pathology, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

Anna O. Nyuganen – MD, Pathologist, Department of Pathology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>.

Natalia V. Aganezova – MD, Dr Sci Med, Professor, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aganezova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1570>.