

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD654814>

EDN: KOAQKS



Сравнительная оценка морфологических особенностей гравидарного эндометрия при эмбриональных потерях

Т.Г. Траль^{1, 2}, Г.Х. Толибова^{1, 3}¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Применение программ вспомогательных репродуктивных технологий для преодоления бесплодия в ряде случаев продолжает оставаться единственным способом рождения ребенка. К сожалению, частота репродуктивных потерь достигает средних значений в популяции, эндометриальная дисфункция является причиной нарушения морфогенеза трансформации гравидарного эндометрия как одного из значимых факторов репродуктивных потерь в программах вспомогательных репродуктивных технологий и привычном невынашивании беременности.

Цель — сравнить морфологические особенности abortивного материала при неразвивающейся беременности I триместра, наступившей после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, и при привычном невынашивании беременности.

Материалы и методы. Исследования проведены на 97 образцах неразвивающейся беременности на сроке 5–8 нед. Выполнено гистологическое исследование по стандартной методике. Иммуногистохимическое исследование с оценкой экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, стромального клеточного фактора-1, апоптоз-индуцирующего фактора и эндотелиального маркера проведено по стандартной методике. Цифровую микроскопию выполнили на микроскопе Olympus BX46 (Olympus Co., Япония) с использованием программного обеспечения CellSens 47 Entry (Olympus Co., Япония). Экспрессию маркеров рассчитывали с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» (ООО «ВидеоТест», Россия) с последующим статистическим анализом с использованием пакетов программ SPSS 23.0 (США) и GraphPad Prism 9 (США).

Результаты. При неполноценной гравидарной трансформации эндометрия верифицированы статистически значимое снижение экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и стромального клеточного фактора-1 в строме и железах, статистически значимое повышение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в железах эндометрия. В железах эндометрия с полноценной гравидарной трансформацией после ЭКО экспрессия прогестерон-индуцированного блокирующего фактора была статистически значимо выше по сравнению экспрессией в условиях неразвивающейся беременности при привычном невынашивании. Аналогичные данные в экспрессии стромального клеточного фактора-1 в железах и строме и экспрессии CD34⁺ в строме гравидарного эндометрия получены при статистическом сравнении маркеров при полноценной гравидарной трансформации после ЭКО и привычном невынашивании беременности.

Заключение. Снижение экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и стромального клеточного фактора-1 в гравидарном эндометрии приводит к потере локальной иммуносупрессии и может стать причиной репродуктивных потерь независимо от способа наступления беременности. Повышение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в железах гравидарного эндометрия и повышение экспрессии CD34⁺ в строме эндометрия при ЭКО и привычном невынашивании беременности свидетельствуют о патологической активации процессов ангиогенеза и апоптоза.

Ключевые слова: гравидарный эндометрий; прогестерон-индуцированный блокирующий фактор; стромальный клеточный фактор-1; апоптоз-индуцирующий фактор; эндотелиальный маркер.

Как цитировать

Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Сравнительная оценка морфологических особенностей гравидарного эндометрия при эмбриональных потерях // Журнал акушерства и женских болезней. 2025. Т. 74. № 2. С. 59–67. DOI: 10.17816/JOWD654814 EDN: KOAQKS

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD654814>

EDN: KOAQKS

Comparative Assessment of Morphological Features of the Gravid Endometrium in Fetal Loss

Tatyana G. Tral^{1, 2}, Gulrukhsor Kh. Tolibova^{1, 3}¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The use of assisted reproductive technology programs to overcome infertility in some cases continues to be the only way to have a child. Unfortunately, the frequency of reproductive loss reaches average values in the population. Endometrial dysfunction is the cause of the abnormal morphogenesis of the gravid endometrium transformation as a significant factor of reproductive loss in assisted reproductive technology programs and habitual miscarriage.

AIM: The aim of this study was to compare the morphological features of aborted fetal tissue in non-developing pregnancies of the first trimester that occurred after the use of assisted reproductive technology and in habitual miscarriage.

METHODS: This study was conducted on 97 samples of non-developing pregnancy at 5–8 weeks of gestation. Histological examination was performed using standard methods. Immunohistochemical study to evaluate the expression of progesterone-induced blocking factor, stromal cell-derived factor-1, apoptosis-inducing factor, and endothelial marker was performed according to a standard procedure. Digital microscopy was performed on an Olympus BX46 microscope (Olympus Co., Japan) using cellSens 47 Entry software (Olympus Co., Japan). The expression of markers was calculated using the VideoTest-Morphology 5.2 program (VideoTest Ltd., Russia), followed by statistical analysis using the SPSS 23.0 (USA) and GraphPad Prism 9 (USA) software packages.

RESULTS: With incomplete gravid transformation of the endometrium, we verified a decrease in the expression of progesterone-induced blocking factor and stromal cell-derived factor-1 in the stroma and glands, and an increase in the expression of apoptosis-inducing factor in the glands. In the endometrial glands with full-fledged gravid transformation after IVF, the expression of progesterone-induced blocking factor was higher compared to non-developing pregnancy with habitual miscarriage. Similar data on the expression of stromal cell-derived factor-1 in the stroma and glands and CD34⁺ in the stroma of the gravid endometrium were obtained by statistical comparison of markers during full-fledged gravid transformation after IVF and habitual miscarriage.

CONCLUSION: A decrease in the expression of progesterone-induced blocking factor and stromal cell-derived factor-1 in the gravid endometrium leads to a loss of local immunosuppression and can cause reproductive loss regardless of the method of pregnancy. An increase in the expression of apoptosis-inducing factor in the glands of the gravid endometrium and CD34⁺ in the endometrial stroma after IVF and in habitual miscarriage indicate pathological activation of angiogenesis and apoptosis.

Keywords: gravid endometrium; progesterone-induced blocking factor; stromal cell-derived factor-1; apoptosis-inducing factor; endothelial marker.

To cite this article

Tral TG, Tolibova GK. Comparative Assessment of Morphological Features of the Gravid Endometrium in Fetal Loss. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2025;74(2):59–67. DOI: 10.17816/JOWD654814 EDN: KOAQKS

ОБОСНОВАНИЕ

Демографические показатели во всем мире с течением времени претерпевают глобальные изменения в сторону снижения рождаемости. Мировой опыт показывает, что на данном этапе не существует эффективной модели повышения демографических показателей [1, 2].

Реализация процессов деторождения отражает влияние комплекса факторов, где основополагающую роль играют не только социально-экономическая стабильность и репродуктивное здоровье семьи, но и реализация репродуктивного контроля со стороны женщин (отложенное материнство, планирование беременности, желанные дети). Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) было призвано улучшить демографические показатели во всем мире, однако достичь этого не удается. Данный факт свидетельствует о том, что ВРТ является скорее методом стабилизации и компенсации в реализации репродукции человека, нежели инструментом демографической политики [3].

Многочисленные исследования показывают, что основной акцент в программах ВРТ ориентирован на оценку эмбриона, и сегодня можно констатировать, что внедрение предимплантационного генетического тестирования эмбрионов с целью переноса зуплоидного эмбриона, к сожалению, так и не привело к значимому повышению эффективности программ ВРТ. В связи с неоспоримостью данного факта медицинское сообщество должно осмыслить роль эндометриального фактора как основной детерминанты успеха протоколов ВРТ и вынашивания беременности в целом [4–10].

Кроме непосредственной оценки готовности эндометрия к имплантации крайне важно выявление причин репродуктивных потерь, как в протоколах ВРТ, так и при привычном невынашивании беременности, а именно изучение особенностей морфогенеза трансформации эндометрия, основанного на балансе стероидогенеза, иммуногенеза, ангиогенеза и апоптоза [11, 12].

Общеизвестно, что при наступлении беременности под влиянием эстрогенов и прогестерона путем аутокринной и паракринной регуляции, а также баланса иммунных клеток активируются гены, ответственные за гравидарную трансформацию, регуляцию имплантации и инвазию трофобласта [13–15].

Трофобласт и эндометрий экспрессируют высокие уровни иммунологических факторов, таких как прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), контролирующий процессы децидуализации и инвазии через интерлейкин-4Ra/PIBF-рецепторный комплекс [16, 17], и стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1, CXCL12) влияющий на выживание и рост трофобласта и децидуоцитов, а также на нормальный ангиогенез путем баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов [18–20].

Развитие беременности на ранних сроках сопряжено с физиологически низким содержанием кислорода

и наличием среды с условиями анаэробного метаболизма [21, 22]. Избыток кислорода ведет к активации синтеза активных форм кислорода, оксидативному стрессу и клеточной токсичности с последующим самопроизвольным абортom, и идиопатическому привычному невынашиванию беременности [23, 24].

Адекватную микроциркуляцию обеспечивают капилляры и концевые ветви спиральных артерий в компактном слое гравидарного эндометрия. Их эндотелий экспрессирует CD34⁺ (ангиогенные стволовые клетки), обладающий выраженными антиапоптотическими свойствами. Доказано, что повышенная плотность кровеносных сосудов с высокой экспрессией CD34⁺ в децидуальной оболочке связана с ранними потерями беременности [25, 26].

Нарушение гемоциркуляции в растущем эмбриоплацентарном комплексе является мощным индуктором окислительного стресса и активации апоптоза. Апоптоз в клетках трофобласта обеспечивает процессы имплантации и плацентации в пределах эндометрия, при этом в децидуоцитах гравидарного эндометрия в физиологических условиях апоптоз отсутствует [27–29].

Изучение отдельных факторов, влияющих на репродуктивный потенциал эндометрия, не формирует общей стратегии понимания патогенетических механизмов наступления и прекращения развития беременности, а значит и способов профилактики повторных репродуктивных потерь, что обуславливает значимость комплексного подхода к данному вопросу.

Цель — сравнить морфологические особенности abortивного материала при неразвивающейся беременности I триместра, наступившей после применения методов ВРТ, а также при привычном невынашивании беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ морфологического профиля abortивного материала при неразвивающейся беременности I триместра на сроке 7–8 нед. Группы сформированы с учетом трансформации гравидарного эндометрия: I группа — полноценная гравидарная трансформация эндометрия после ЭКО ($n=20$), II группа — неполноценная гравидарная трансформация эндометрия после ЭКО ($n=42$), III группа (сравнения) — полноценная трансформация гравидарного эндометрия при неразвивающейся беременности I триместра у пациенток с привычным невынашиванием беременности ($n=20$). Контрольную группу составили 15 образцов abortивного материала после прерывания беременности по желанию женщины (хирургическим путем) при эмбриогистологическом сроке 5–8 нед. Оценка всех иммуногистохимических исследований проведена в компактном слое гравидарного эндометрия.

Гистологическое исследование

Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH 7,2), после стандартной гистологической проводки в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica, Германия) заливали в парафин на приборе модульной системы заливки TES 99 (Meditex, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином (ООО «БиоВитрум», Россия). Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличениях $\times 100$, $\times 400$.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах, нанесенных на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном с использованием одноэтапного протокола и последующей демаскировкой антигена. Метод включал качественную и количественную оценку экспрессии маркеров с использованием первичных поликлональных кроличьих антител к рецепторам:

- anti-PIBF — клон ab 151491 в стандартном разведении 1:200 (Abcam, Великобритания);
- anti-SDF-1 — клон ab 9797 в разведении 1:100 (Abcam, Великобритания);
- anti-AIF(E20) — клон b32516–100 в разведении 1:200 (Abcam, Великобритания);
- CD34⁺ — клон QBEnd-10 в разведении 1:25 (Dako Cytomation, Dako, Дания).

В качестве системы визуализации использовали Abcam Mouse and Rabbit Specific HRP Plus (ABC) Detection IHC Kit (RTU) — клон ab93697 (Abcam, Великобритания), а также Dako Cytomation LSAB2 System-HRP (Dako, Дания). Цифровую микроскопию проводили на микроскопе Olympus BX46 (Olympus, Япония) с использованием программного обеспечения CellSens 47 Entry (Olympus, Япония). Экспрессию изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» («Видео-Тест», Россия) в 10 полях зрения при $\times 400$. В каждом срезе в 5–10 полях зрения в зависимости от объема материала (в среднем в 7 полях) оценивали:

- относительную площадь экспрессии в процентах как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата по формуле $S = S_{\text{позитив}} / S_{\text{общ}} \times 100$;
- оптическую плотность экспрессии (вычислялась автоматически);
- средние величины исследуемых показателей.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием SPSS 23.0 (США) и GraphPad Prism 9 (США). Параметры распределения выборки оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовали однофакторный

дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95% доверительного интервала. При непараметрическом распределении данных применяли критерий Краскела–Уоллиса множественных сравнений групп с расчетом межквартильного размаха. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей, с нормальным распределением — в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Рассчитан апостериорный тест по методу Данна. Взаимосвязь показателей оценивали по силе связи с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическая картина полноценной гравидарной трансформации эндометрия в абортном материале после ЭКО и привычном невынашивании беременности однотипна и представлена зрелыми децидуоцитами эпителиоидного типа с обильной цитоплазмой и светлым пузырьковидным ядром. Клетки компактно прилегают друг к другу, отмечается слабо выраженный отек, может присутствовать скудная лимфоцитарная инфильтрация. Железы компактного слоя со щелевидным или несколько эктазированным просветом, выстланы низким кубическим эпителием.

Морфологическая картина неполноценной гравидарной трансформации в абортном материале после ЭКО характеризовалась отечной стромой секреторного типа с незрелыми децидуоцитами полигональной формы с овоидным ядром без формирования единого эпителиального пласта. Железы компактного слоя секреторного типа с разной выраженностью секреторной активности цилиндрического эпителия. При иммуногистохимическом исследовании экспрессию PIBF, SDF-1, AIF верифицировали в железах и строме компактного слоя эндометрия. Экспрессия эндотелиального маркера CD34⁺ определена в эндотелии капиллярного русла и концевых отделов спиральных артерий.

При сравнительной оценке PIBF верифицировано статистически значимое снижение экспрессии в железах ($p=0,04$) и строме ($p=0,001$) компактного слоя гравидарного эндометрия при неполноценной гравидарной трансформации эндометрия по сравнению с полноценной трансформацией (табл. 1).

При сравнении экспрессии SDF-1 также верифицировано ее статистически значимое снижение в железах ($p=0,005$) и строме ($p=0,00001$) при неполноценной трансформации гравидарного эндометрия. Сравнительная оценка экспрессии AIF в железах гравидарного эндометрия выявила статистически значимое повышение показателя в железах эндометрия в группе с неполноценной гравидарной трансформацией эндометрия ($p=0,0002$)

Таблица 1. Сравнение средних значений площади экспрессии (%) исследованных маркеров в железах и строме в зависимости от полноценности гравидарной трансформации эндометрия после ЭКО**Table 1.** Comparison of the average expression area (%) values of the studied markers in the stroma and glands, depending on the usefulness of the gravid transformation of the endometrium after IVF

Маркер	I группа (n=20)	II группа (n=42)	t	Уровень p
Железы				
Anti-PIBF	14,4±0,7	12,6±0,5	2,09	0,04
Anti-SDF-1	20,3±1,7	14,9±0,8	2,87	0,005
Anti-AIF	9,8±0,7	13,7±0,7	3,94	0,0002
Строма				
Anti-PIBF	20,6±0,9	15,4±0,5	5,05	0,001
Anti-SDF-1	40,1±1,2	27,4±1,2	7,48	0,00001
Anti-AIF	15,6±1,1	18,0±1,1	1,54	0,128
CD34 ⁺	4,4±0,4	4,2±0,2	0,45	0,656

Примечание. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. *t* — статистический критерий, рассчитываемый статистической программой для дополнительного обоснования статистической значимости; PIBF — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор; SDF-1 — стромальный клеточный фактор-1; AIF — апоптоз-индуцирующий фактор.

Таблица 2. Сравнение средних значений площади экспрессии (%) прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, стромального клеточного фактора-1, апоптоз-индуцирующего фактора и эндотелиального фактора в полноценно сформированном гравидарном эндометрии**Table 2.** Comparison of the average expression area (%) values of the progesterone-induced blocking factor, stromal cell-derived factor-1, apoptosis-inducing factor and endothelial factor in the fully formed gravid endometrium

Маркер	Контрольная группа (n=15)	I группа (n=20)	III группа (n=20)	Уровень p
Железы				
Anti-PIBF	24,12 (22,63–25,61)	14,34 (12,84–15,83)	8,64 (7,33–9,95)	$p_{K-I}=0,0001$ $p_{K-II}=0,0001$ $p_{I-II}=0,0001$
Anti-SDF-1	22,43 (20,99–23,87)	20,32 (16,97–23,66)	10,86 (9,54–12,19)	$p_{K-I}=0,261$ $p_{K-II}=0,0001$ $p_{I-II}=0,0001$
Anti-AIF*	4,08 (3,42–4,75)	9,76 (8,75–10,77)	10,39 (9,15–11,62)	$p_{K-I}=0,0001$ $p_{K-II}=0,0001$ $p_{I-II}=0,512$
Строма				
Anti-PIBF	31,52 (29,89–33,15)	20,63 (18,80–22,45)	19,57 (17,0–22,14)	$p_{K-I}=0,0001$ $p_{K-II}=0,0001$ $p_{I-II}=0,509$
Anti-SDF-1	26,19 (24,13–28,25)	40,05 (35,79–44,31)	23,39 (19,45–27,33)	$p_{K-I}=0,0001$ $p_{K-II}=0,201$ $p_{I-II}=0,0001$
Anti-AIF	5,01 (4,32–5,70)	15,63 (14,19–17,08)	14,15 (12,17–16,13)	$p_{K-I}=0,0001$ $p_{K-II}=0,0001$ $p_{I-II}=0,331$
CD34 ⁺	2,78 (2,47–3,09)	4,37 (3,73–5,02)	3,51 (3,38–3,64)	$p_{K-I}=0,001$ $p_{K-II}=0,003$ $p_{I-II}=0,035$

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. PIBF — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор; SDF-1 — стромальный клеточный фактор-1; AIF — апоптоз-индуцирующий фактор. * *F*-тест составил 27,759.

без статистически значимых различий в строме эндометрия ($p=0,128$). При сравнении экспрессии эндотелиального маркера CD34⁺ статистически значимых отличий между группами не выявлено ($p=0,656$).

Таким образом, результаты сравнительного анализа показали, что при неполноценной гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности

после ЭКО верифицировано статистически значимое снижение экспрессии PIBF и SDF-1 в железах и строме. Полученные данные позволяют предположить, что снижение экспрессии иммунологических маркеров PIBF и SDF-1 приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, патологии инвазии трофобласта, потере локальной иммуносупрессии и выкидышу [30, 31].

Высокая экспрессия AIF в железах gravidарного эндометрия и высокая экспрессия CD34⁺ в строме эндометрия свидетельствуют о гипоксии эндометрия и патологической активации процессов ангиогенеза и апоптоза. Необходимо отметить, что нарушение сосудистой циркуляции в растущем эмбриоплацентарном комплексе является мощным индуктором окислительного стресса с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов и активации апоптоза [32, 33].

Следует подчеркнуть, что несмотря на полноценность gravidарной трансформации стромы и желез эндометрия в абортном материале после ЭКО, верифицировано статистически значимое снижение экспрессии исследуемых маркеров (PIBF и SDF-1) и статистически значимое повышение экспрессии AIF и CD34⁺ по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 2).

Представленные данные демонстрируют при полноценной gravidарной трансформации эндометрия в абортном материале после ЭКО статистически значимое снижение экспрессии PIBF в железах и строме по сравнению с показателем в абортном материале контрольной группы ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно). При сравнении показателей при полноценной gravidарной трансформации эндометрия после ЭКО и привычном невынашивании беременности выявлены статистически значимо высокая экспрессия данного маркера в железах ($p=0,0001$) и отсутствие статистических отличий экспрессии в стромальном компоненте ($p=0,509$), что, вероятно, связано с посттрансферной поддержкой беременности гестагенами в протоколах ЭКО.

Полученные данные согласуются с результатами исследования S. Wu и соавт. (2014), где установлено статистически значимое снижение экспрессии PIBF в децидуальной оболочке и клетках трофобласта у пациенток с привычным выкидышем, а также экспрессии прогестерона в стромальном компоненте децидуальной ткани при привычной потере не более трех беременностей [34].

При оценке SDF-1 в образцах с полноценной gravidарной трансформацией после ЭКО верифицировано статистически значимое снижение экспрессии в строме по сравнению с показателем в контрольной группе ($p=0,0001$) без статистически значимых различий в железах gravidарного эндометрия ($p=0,261$). При сравнении с показателем в III группе обнаружено статистически значимое повышение экспрессии SDF-1 в железах и строме ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно).

Сравнение экспрессии SDF-1 в строме эндометрия в III группе не выявило статистически значимых отличий с показателем контрольной группы ($p=0,201$). Экспрессия SDF-1 повышается в ответ на гипоксию ткани и сопровождается увеличением пролиферативной активности клеток.

Статистически значимое повышение экспрессии SDF-1 в строме gravidарного эндометрия в абортном материале после ЭКО свидетельствует о более значимой гипоксии

и выраженном повреждении стромы исходного эндометрия по сравнению с таковыми в gravidарном эндометрии пациенток с привычным невынашиванием беременности.

При сравнении AIF в железах и стромальном компоненте gravidарного эндометрия с полноценной трансформацией после ЭКО и при неразвивающейся беременности I триместра от пациенток с привычным невынашиванием беременности отмечено статистически значимое повышение экспрессии по сравнению с показателем в контрольной группе ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно) и отсутствие статистических отличий между группами в железах ($p=0,512$) и строме ($p=0,331$), что свидетельствует об активации апоптоза в структурах gravidарного эндометрия.

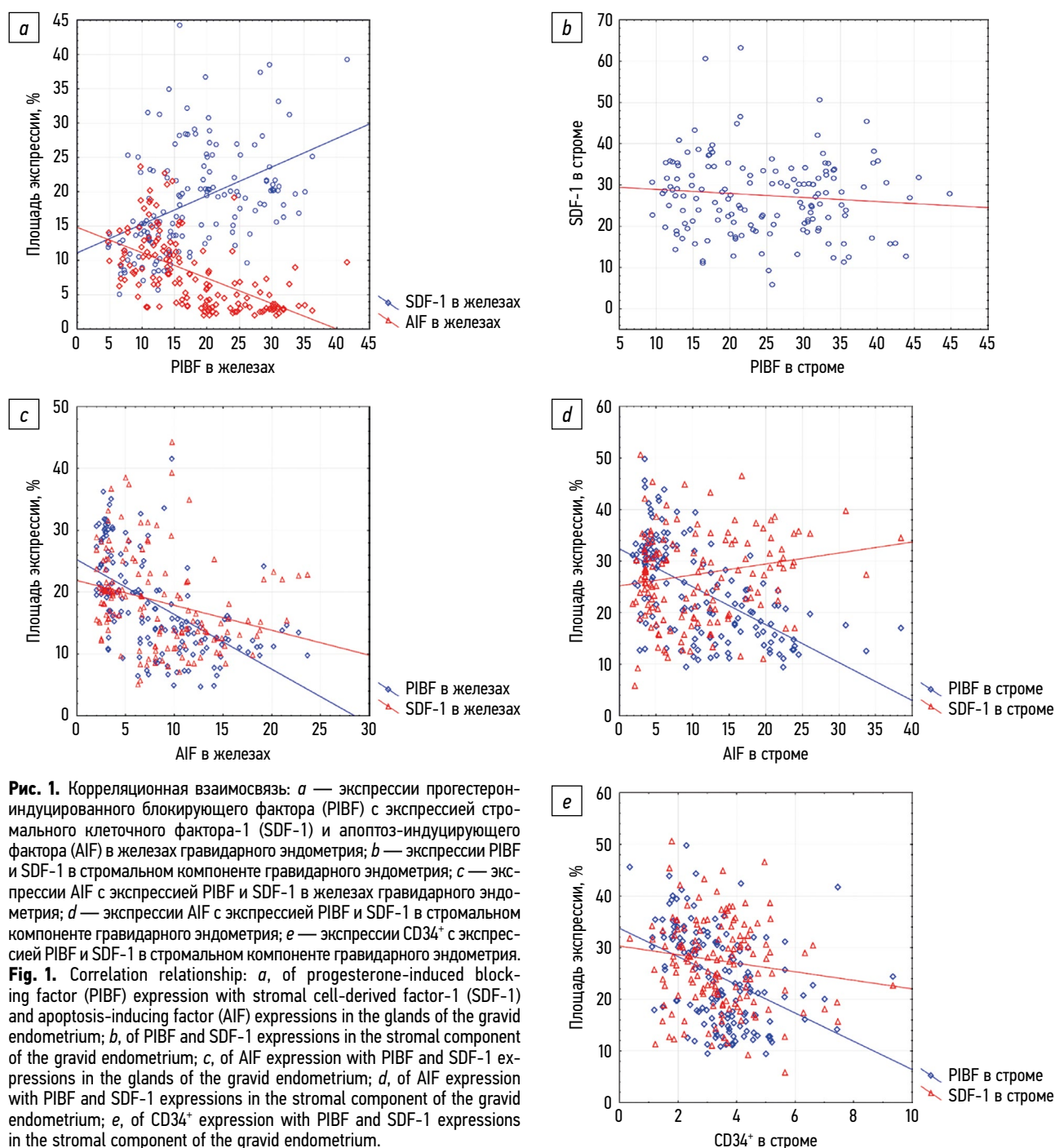
Сравнительная оценка эндотелиального маркера в строме gravidарного эндометрия выявила статистически значимое повышение экспрессии в группе с полноценной gravidарной трансформацией эндометрия после ЭКО и при неразвивающейся беременности I триместра от пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с показателем при полноценной gravidарной трансформации в контрольной группе ($p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно), что свидетельствует об активации патологического неоангиогенеза.

Корреляционная взаимосвязь исследованных маркеров представлена на рис. 1.

По результатам исследования gravidарного эндометрия в железах (рис. 1, а) выявлена прямая корреляция экспрессии PIBF и экспрессии SDF-1 ($r_s=0,509$; $p < 0,001$) без таковой в строме ($r_s=-0,070$; $p > 0,05$) (рис. 1, б). При исследовании выявлена обратная корреляция в железах экспрессии AIF с экспрессией PIBF ($r_s=-0,661$; $p < 0,001$; рис. 1, с, d) и SDF-1 ($r_s=-0,367$; $p < 0,001$). При этом в строме отсутствует значимая корреляция экспрессии AIF с экспрессией SDF-1 ($r_s=0,114$; $p > 0,05$) и присутствует — с экспрессией PIBF ($r_s=-0,593$; $p < 0,001$). Исследование эндотелиального маркера CD34⁺ в gravidарном эндометрии обследованных групп выявило отрицательную корреляцию его экспрессии с экспрессией PIBF ($r_s=-0,481$; $p < 0,001$) и отсутствие корреляции с экспрессией SDF-1 ($r_s=-0,097$; $p > 0,05$). Данные представлены на рис. 1, е.

Воспалительный процесс в полости матки приводит к склерозу стенок спиральных артерий и, как следствие, патологической активации микроциркуляторного русла с формированием патологического неоангиогенеза на фоне гипоксии. Это ведет к усилению перекисного окисления липидов, накоплению активных форм кислорода и формированию эндотелиальной дисфункции, что замыкает порочный круг [35].

Таким образом, результаты сравнительного анализа данных иммуногистохимического исследования показали, что, несмотря на полноценность gravidарной трансформации при неразвивающейся беременности I триместра после ЭКО и при привычном невынашивании беременности, выявляются нарушения иммунологического и апоптотического баланса, а также патология микроциркуляторного



русла. Это свидетельствует о неблагоприятных локальных условиях в зоне плацентарного ложа еще на прегравидарном тапе. В железах и строме гравидарного эндометрия верифицировано статистически значимое снижение экспрессии PIBF и повышение экспрессии AIF. Кроме того, в строме эндометрия выявлена статистически значимо высокая экспрессия эндотелиального маркера и SDF-1. Следует подчеркнуть, что в гравидарном эндометрии с полноценной трансформацией при привычном невынашивании беременности также верифицировано статистически значимое снижение экспрессии PIBF и повышение экспрессии AIF в железах и строме эндометрия. При этом выявлено статистически значимое снижение экспрессии

SDF-1 в железах эндометрия. В строме эндометрия выявлена статистически значимо высокая экспрессия эндотелиального маркера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для формирования демографической стабильности в долгосрочной перспективе медицинское сообщество должно акцентировать внимание не только на процессах подготовки эндометрия к наступлению беременности, но и на изучении патогенетических механизмов ее прерывания. Комплексные подходы к оценке селективности эндометрия и морфогенеза трансформации эндометрия

в естественном или индуцированном цикле необходимы для разработки диагностических и прогностических тестов с целью предотвращения повторных репродуктивных потерь [36, 37].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости гистологического исследования абортного материала с подробным описанием всех структур гравидарного эндометрия для выявления полноценности его формирования. Однако, несмотря на гистологическую полноценность гравидарной трансформации стромы и желез в абортном материале после протоколов ЭКО и при привычном невынашивании беременности методом иммуногистохимического исследования верифицировано нарушение морфогенеза гравидарной трансформации на молекулярном уровне. Это свидетельствует о структурно-функциональных характеристиках, способных потенцировать или активировать прекращение развития беременности.

Полноценное морфологическое исследование абортного материала с применением комплекса классического и иммуногистохимического исследований способно дать информацию о структурно-молекулярном соответствии строения ткани и наличии патологических процессов, что необходимо для понимания причин прекращения развития беременности и профилактики повторных репродуктивных потерь.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Т.Г. Траль, Г.Х. Тolibova — определение концепции, проведение исследования, анализ данных, написание черновика, просмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этический комитет. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта (№ 125 от 12.05.2023). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия на использование результатов обследования и лечения с научной целью. Исследование и его протокол не регистрировали.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках поискового научного исследования № 1022040700846-2-3.2.2;3.1.9 «Разработка алгоритма морфологической диагностики при неразвивающейся беременности после ВРТ у женщин с эндометриальной дисфункцией»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ гос. регистрации 123120700017-4).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внутренних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: T.G. Tral, G.Kh. Tolibova: conceptualization, investigation, formal analysis, writing – original draft, writing – review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the local Ethics Committee at the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (Protocol No. 125 dated May 12, 2023). All participants provided written informed consent for the use of their clinical assessment and treatment data for research purposes. The study and its protocol were not registered.

Funding sources: The study was part of an exploratory study No. 1022040700846-2-3.2.2;3.1.9 "Developing an Algorithm for Morphological Diagnosis in Post-ART Missed Abortion in Women With Endometrial Dysfunction" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (state registration No. 123120700017-4).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data) in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are included in this article.

Generative AI: No generative AI was used in preparing this article.

Provenance and peer-review: This work was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two in-house reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Warren SG. Can human populations be stabilized? *Earth's Future*. 2015;3:82–94. doi: 10.1002/2014EF000275
- Aitken RJ. The changing tide of human fertility. *Human Reprod*. 2022;37:629–638. EDN: JTFJS doi: 10.1093/humrep/deac011
- Spiridonov DV, Polyakova IG. The phenomenon of delayed motherhood and assisted reproductive technologies: socio-economic and demographic aspects. *The world of Russia*. 2024;33(3):75–98. (In Russ.) EDN: CWHCL doi: 10.17323/1811-038X-2024-33-3-75-98
- Zhiryayeva EA, Kiyasova EV, Rizvanov AA. Comic book technologies in reproductive medicine: assessment of the quality of oocytes and embryos. *Genes and cells*. 2018;13(1):35–41. EDN: YNQDWH doi: 10.23868/201805003
- Adamyant LV, Elagin VV, Pivazyant LG, et al. Preimplantation genetic testing in gynecology – to be or not to be? *Problems of reproduction*. 2023;29(3):16–24. EDN: FVDXI doi: 10.17116/repro20232903116
- Tolibova GH, Tral TG. Chronic endometritis – a protracted discussion. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):142–152. EDN: DPKBJR doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152
- Fransiasak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, et al. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. *Fertil Steril*. 2016;105:861–866. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.030
- Ticconi C, Di Simone N, Campagnolo L, et al. Clinical consequences of defective decidualization. *Tissue Cell*. 2021;72:101586. EDN: MCTICI doi: 10.1016/j.tice.2021.101586
- Yang AM, Xu X, Han Y, et al. Risk factors for different types of pregnancy losses: analysis of 15,210 pregnancies after embryo transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:683236. EDN: GKNKGZ doi: 10.3389/fendo.2021.683236

10. Evans J, Hutchison J, Salamonsen LA, et al. Proteomic insights into endometrial receptivity and embryo-endometrial epithelium interaction for implantation reveal critical determinants of fertility. *Proteomics*. 2020;20(1):e1900250. EDN: QUYKTS doi: 10.1002/prot.201900250
11. Tral TG, Tolibova GH, Serdyukov SV, et al. Morphofunctional assessment of the causes of frozen pregnancy in the first trimester. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(3):83–87. EDN: RJMDYJ doi: 10.17816/JOWD62383-87
12. Tral TG, Tolibova GH, Kogan IY. Implantation failure of the endometrium in cycles of in vitro fertilization in patients with chronic endometritis. *Klin Exp Morphology*. 2023;12(1):24–33. doi: 10.31088/CEM2023.12.1.24-33
13. Ng SW, Norwitz GA, Pavlicev M, et al. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4092. EDN: FJXLXV doi: 10.3390/ijms21114092
14. Harris LK, Benaglio M, D'Elia MM, et al. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):457–469. doi: 10.1016/j.ajog.2019.07.010
15. Li D, Zheng L, Zhao D, et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3303–3315. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y
16. Mori M, Bogdan A, Balassa T, et al. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(6):635–649. EDN: BXAWTJ doi: 10.1007/s00281-016-0574-0
17. Mulac-Jericevic B, Sucurovic S, Gulic T, et al. The involvement of the progesterone receptor in PIBF and Gal-1 expression in the mouse endometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(5):e13104. doi: 10.1111/aji.13104
18. Zheng J, Wang H, Zhou W. Modulatory effects of trophoblast-secreted CXCL12 on the migration and invasion of human first-trimester decidual epithelial cells are mediated by CXCR4 rather than CXCR7. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;6(1):17. EDN: WPUWHA doi: 10.1186/s12958-018-0333-2
19. Kuo CY, Shevchuk M, Opfermann J, et al. Trophoblast-endothelium signaling involves angiogenesis and apoptosis in a dynamic bioprinted placenta model. *Biotechnol Bioeng*. 2019;116(1):181–192. EDN: VSDZIF doi: 10.1002/bit.26850
20. Koo S, Yoon MJ, Hong SH, et al. CXCL12 enhances pregnancy outcome via improvement of endometrial receptivity in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):7397. EDN: MEXWTA doi: 10.1038/s41598-021-86956-y
21. Burton GJ, Jauniaux E. Placentation in the human and higher primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2021;234:223–254. EDN: RRHQJR doi: 10.1007/978-3-030-77360-1_11
22. Hempstock J, Jauniaux E, Greenwold N, et al. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Hum Pathol*. 2003;34(12):1265–1275. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.006
23. Fortis MF, Fraga LR, Boquett JA, et al. Angiogenesis and oxidative stress-related gene variants in recurrent pregnancy loss. *Reprod Fertil Dev*. 2018;30(3):498–506. doi: 10.1071/RD17117
24. Hussain T, Murtaza G, Metwally E, et al. The role of oxidative stress and antioxidant balance in pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2021;9962860. EDN: MJMWJE doi: 10.1155/2021/9962860
25. Vacca P, Vitale C, Montaldo E, et al. CD34⁺ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(6):2402–2407. doi: 10.1073/pnas.1016257108
26. Bai L, Sun L, Chen W, et al. Evidence for the existence of CD34⁺ angiogenic stem cells in human first-trimester decidua and their therapeutic for ischaemic heart disease. *J Cell Mol Med*. 2020;24(20):11837–11848. EDN: HHIMOA doi: 10.1111/jcmm.15800
27. Makri D, Efsthathiou P, Michailidou E, et al. Apoptosis triggers the release of microRNA miR-294 in spent culture media of blastocysts. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(7):1685–1694. EDN: SOWFCL doi: 10.1007/s10815-020-01796-5
28. Bakri NM, Ibrahim SF, Osman NA, et al. Embryo apoptosis identification: oocyte grade or cleavage stage? *Saudi J Biol Sci*. 2016;23(1):S50–S55. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.10.0234
29. Ramos-Ibeas P, Gimeno I, Cañón-Beltrán K, et al. Senescence and apoptosis during in vitro embryo development in a bovine model. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:619902. EDN: GKFWCC doi: 10.3389/fcell.2020.619902
30. Bogdan A, Polgar B, Szekeres-Bartho J. Progesterone induced blocking factor isoforms in normal and failed murine pregnancies. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71(2):131–136. doi: 10.1111/aji.12183
31. Warner JA, Zvezdaryk KJ, Day B, et al. Human cytomegalovirus infection inhibits CXCL12-mediated migration and invasion of human extravillous cytotrophoblasts. *Viral J*. 2012;9:255. EDN: VFWNBS doi: 10.1186/1743-422X-9-255
32. Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacental angiogenesis in normal pregnancy: the role of vascular endothelial growth factor. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;3(3):C11–C16. (In Russ.)
33. Steller JG, Alberts JR, Ronca AE. Oxidative stress as cause, consequence, or biomarker of altered female reproduction and development in the space environment. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3729. EDN: TSKYMK doi: 10.3390/ijms19123729
34. Wu S, Zhang H, Tian J, et al. Expression of kisspeptin/GPR54 and PIBF/PR in the first trimester trophoblast and decidua of women with recurrent spontaneous abortion. *Pathol Res Pract*. 2014;210(1):47–54. doi: 10.1016/j.prp.2013.09.017
35. Ivanova AN, Popova EB, Tereshkina NE, et al. Vasomotor function of the endothelium. *Advances in physiological sciences*. 2020;51(4):82–104. EDN: IINNBV doi: 10.31857/S0301179820030066
36. Tolibova GH. *Endothelial dysfunction in women with infertility: pathogenic determinants and clinical and morphological diagnostics* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2018. 40 p. EDN: YRHZUT
37. Kogan IY. *In vitro fertilization: a practical guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.) EDN: FINBZV doi: 10.33029/9704-5941-6-IVF-2021-1-368

ОБ АВТОРАХ

* **Траль Татьяна Георгиевна**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: 0000-0001-8948-4811;
eLibrary SPIN: 1244-9631;
e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Толубова Гулрухсор Хайбуллоевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6216-6220;
eLibrary SPIN: 7544-4825;
e-mail: gulyatolibova@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Tatyana G. Tral**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg,
199034, Russia;
ORCID: 0000-0001-8948-4811;
eLibrary SPIN: 1244-9631;
e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Gulruksor Kh. Tolibova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6216-6220;
eLibrary SPIN: 7544-4825;
e-mail: gulyatolibova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author