



ОСОБЕННОСТИ ГРАВИДАРНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

^{1,2}Траль Т.Г., ¹Хобец В.В., ^{1,3}Толибова Г.Х.

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Для цитирования:

Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х. Особенности гравидарной трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. Морфологические ведомости. 2022;30(4):713. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30\(4\).713](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(4).713)

Резюме. Проблемы патоморфологической диагностики привычного невынашивания беременности являются актуальными в современной репродуктивной медицине. Один из важных маркеров гравидарного эндометрия - прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, индуцируемый прогестероном под влиянием активированных лимфоцитов и оказывающий иммуномодулирующее влияние на имплантационные характеристики эндометрия. В процессе инвазии трофобласта особая роль принадлежит также молекулам стромального клеточного фактора, синтезируемому клетками эндометрия и трофобласта, как механизму, потенцирующему восприимчивость эндометрия к наступлению и развитию беременности, инвазии трофобласта и эмбриогенеза в целом. Цель исследования - изучение гистологических и иммуногистохимических особенностей гравидарной трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. Исследовано 100 образцов гравидарного эндометрия при неразвивающейся беременности на сроке развития 5-8 недель, 85 образцов при привычном невынашивании беременности и 15 образцов при беременности, прерванной по желанию женщины хирургическим путем. Наличие 2 неразвивающихся беременностей верифицировано в 57 случаях (67,1%), наличие 3 неразвивающихся беременностей в 28 случаях (32,9%). Выполнено гистологическое исследование абортного материала с окраской гематоксилином и эозином для верификации гравидарной трансформации эндометрия. Иммуногистохимическое исследование включало выявление рецепторов к эстрогену, и прогестерону, стромальному клеточному фактору (SDF1), прогестерон-индуцированному блокирующему фактору (PIBF). Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования показали, что при полноценной гравидарной трансформации эндометрия в группе пациенток с привычным невынашиванием беременности отмечается нарушение рецепторного профиля. Снижение экспрессии PIBF в железах и стромальном компоненте и экспрессии SDF1 в железах компактного слоя эндометрия является отражением иммунологического дисбаланса в гравидарном эндометрии при привычном невынашивании. Разработка единого морфологического алгоритма с учетом базовых показателей процессов гравидарной трансформации эндометрия с оценкой его рецепторного профиля и диагностически значимых иммунологических факторов позволяет верифицировать патологию эндометрия на молекулярном уровне и обосновать необходимость проведения прегравидарной подготовки с использованием патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: гравидарный эндометрий; привычное невынашивание беременности; прогестерон-индуцированный блокирующий фактор PIBF; стромальный клеточный фактор SDF-1

Статья поступила в редакцию 07 мая 2022

Статья принята к публикации 13 декабря 2022

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE ENDOMETRIUM TRANSFORMATION IN RECURRENT MISCARRIAGE

^{1,2}Tral' TG, ¹Khobets VV, ^{1,3}Tolibova GK

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; ²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; ³Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: ttg.tral@yandex.ru

For the citation:

Tral' TG, Khobets VV, Tolibova GK. Morphological features of the endometrium transformation in recurrent miscarriage. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2022;30(4):713. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30\(4\).713](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(4).713)

Summary. The problems of pathological diagnosis of recurrent miscarriage are relevant in modern reproductive medicine. One of the important molecular markers of endometrium is the progesterone-induced blocking factor, which is induced by progesterone under the influence of activated lymphocytes and has an immunomodulatory effect on the implantation characteristics of the endometrium. In the process of trophoblast invasion, a special role is also played stromal cell factor molecules synthesized by endometrial and trophoblast cells, as a mechanism that potentiates the susceptibility of the endometrium to the onset and development of pregnancy, trophoblast invasion and embryogenesis in general. The purpose of the study was the histological and immunohistochemical features of the transformation of the endometrium in recurrent miscarriage. It were studied 100 samples of endometrium in case of non-developing pregnancy at a development period of 5-8 weeks, 85 samples in habitual miscarriage and 15 samples in pregnancy interrupted surgically at the request of the woman. The presence of 2 non-developing pregnancies was verified in 57 cases (67,1%), the presence of 3 non-developing pregnancies in 28 cases (32,9%). A histological examination of the abortion material stained with hematoxylin and eosin was performed to verify the morphological transformation of the endometrium. Immunohistochemical study included detection of estrogen and progesterone receptors, stromal cell factor (SDF1), progesterone-induced blocking factor (PIBF). The results of histological and immunohistochemical studies showed that with a complete morphological transformation of the endometrium in the group of patients with habitual miscarriage, there is a violation of the receptor profile. The decrease in PIBF expression in the glands and the stromal component and the expression of SDF1 in the glands of the compact layer of the endometrium is a reflection of the immunological imbalance in the endometrium in recurrent miscarriage. The development of a unified morphological algorithm, taking into account the basic indicators of the processes of transformation of the endometrium with an assessment of its receptor profile and

diagnostically significant immunological factors, makes it possible to verify the pathology of the endometrium at the molecular level and justify the need for using pathogenetically substantiated therapy at recurrent miscarriage.

Key words: *endometrium pathology; recurrent miscarriage; progesterone-induced blocking factor (PIBF); stromal cell-derived factor (SDF-1)*

Article received 07 May 2022
Article accepted 13 December 2022

Введение. Потеря желанной беременности является основным проявлением неблагоприятных репродуктивных исходов и длительно существующей актуальной проблемой гинекологии в современном мире [1-3]. Известно, что причинами привычного невынашивания беременности являются генетические, эндокринные, иммунологические и инфекционные факторы, а также сочетание нескольких факторов между собой [4-11] и у пациенток с привычным невынашиванием беременность наиболее часто прерывается путем перехода в неразвивающуюся беременность [12-13]. Однако у части пациенток причины невынашивания беременности вывить не удастся, при этом около половины пациенток с невынашиванием беременности имеют неотягощенный гинекологический и соматический анамнез [14-16]. Ключевыми факторами наступления и развития беременности является полноценная циклическая трансформация эндометрия, а именно - секреторная трансформация эндометрия необходимая для наступления и развития беременности при непосредственной синхронизации взаимодействия рецепторов к эстрогенам и прогестерону [17-18]. Показано, что при гистологическом исследовании в эндометрии женщин с привычным невынашиванием верифицируется нарушение секреторной трансформации и неполноценная децидуализация, у 22,5% женщин определяется нарушение гравидарной трансформации [19-21]. Если роль рецепторного профиля эндометрия в норме и патологии более или менее изучена с использованием иммуногистохимического анализа и внедрена, как показатель, в клиническую практику, то роль иммунологического фактора в генезе репродуктивных потерь остается не до конца ясной. Следует отметить, что важная роль для процессов имплантации эмбриона, роста, дифференцировки трофобласта и гравидарной трансформации эндометрия отводится паракринной регуляции с участием цитокинов и хемокинов,

обладающих модулирующим влиянием на общие и локальные иммунные процессы [22-26]. Одним из значимых маркеров является прогестерон-индуцированный блокирующий фактор – progesterone-induced-blocking factor (далее – PIBF), индуцированный прогестероном под влиянием активированных лимфоцитов и оказывающий иммуномодулирующее влияние на имплантационные характеристики эндометрия [27-28]. Кроме того, показано, что в процессе инвазии трофобласта, особая роль принадлежит молекулам стромального клеточного фактора – stromal cell-derived factor-1 (далее – SDF-1), синтезируемому клетками эндометрия и трофобласта, как фактору, потенцирующему восприимчивость эндометрия к наступлению и развитию беременности, инвазии трофобласта и эмбриогенезу в целом [29-30]. Следует признать, что многочисленные исследования потенциальных маркеров имплантационной восприимчивости и развития беременности остались на уровне экспериментальных (*in vivo*, *in vitro*, *in silico*) и внедрение их в клиническую практику для верификации патологии имплантации и гравидарного эндометрия так и не было осуществлено. В то же время, комплексный морфологический подход к верификации патологии эндометрия с оценкой экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, экспрессии PIBF и SDF-1 позволит выяснить их роль в патогенезе привычного невынашивания беременности и разработать новый алгоритм морфологической диагностики.

Цель исследования: изучить гистологические и иммуногистохимические особенности гравидарной трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности.

Материалы и методы исследования. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведено на 100 образцах абортного материала, при сроке беременности 5-8 недель, поступивших в отдел патоморфологии НИИ акушерства, ги-

некологии и репродуктологии имени Д.О. Отта. Было сформировано две группы образцов: основная группа – 85 образцов абортного материала от пациенток с привычным невынашиванием беременности и контрольная группа – 15 образцов абортного материала, после прерывания беременности (хирургическим путем) по желанию женщины на аналогичном сроке. Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH=7,2), после стандартной гистологической проводки в гистопроцессоре Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония) заливали в парафин на приборе модульной системы заливки TES 99 (Medite, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3-4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином («Био-Витрум», Россия). Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Оценивали наличие маточной беременности (инвазию трофобласта в зоне плацентарного ложа), полноценность гравидарной трансформации компактного и спонгиозного слоев эндометрия (стромы и желез), состояние спиральных артерий, наличие экссудативной или продуктивной инфильтрации и других изменений. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с использованием одноэтапного протокола с демаскировкой антигена. Иммуногистохимическое исследование оценки рецепторов к эстрогенам и прогестерону проведено во всех 100 образцах обеих групп. Для оценки во всех случаях использовали антитела к рецепторам эстрогена α (альфа) (клон 1D5) в стандартном разведении 1:35 и к рецепторам прогестерона (клон PgR 636) в стандартном разведении 1:50 производства Cytomation (Dako). Исследование экспрессии PIBF SDF-1 проводили на 20 образцах абортного материала основной группы и 15 образцах абортного материала контрольной группы с использованием первичных поликлональных кроличьих антител к рецепторам Anti-PIBF (клон ab 151491) в стандартном разведении (1:200) и первичных поликлональных кроличьих антител к Anti-SDF1 (клон ab 9797) в стандартном разведении (1:100) производства Abcam

(Великобритания). В качестве системы визуализации использовали abcam Mouse and Rabbit Specific HRP Plus (ABC) Detection IHC Kit RTU (ab93697), фирмы Abcam (Великобритания). Количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов половых гормонов проводили полуколичественным методом по формуле: $\text{Histochemical Score} = \sum P(i) \times I$, где I – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; $P(i)$ – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Визуализацию экспрессии маркеров проводили на микроскопе Olympus BX46 и программного обеспечения CellSens 47 Entry с последующей морфометрией в программе ВидеоТест-Морфология 5.2 (Россия).

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст пациенток в основной и контрольной группах составил $31,9 \pm 0,56$ и $29,8 \pm 0,9$ лет, соответственно. Наличие 2-х неразвивающихся беременностей верифицировано в 57 случаях (67,1%), наличие 3-х неразвивающихся беременностей в 28 случаях (32,9%).

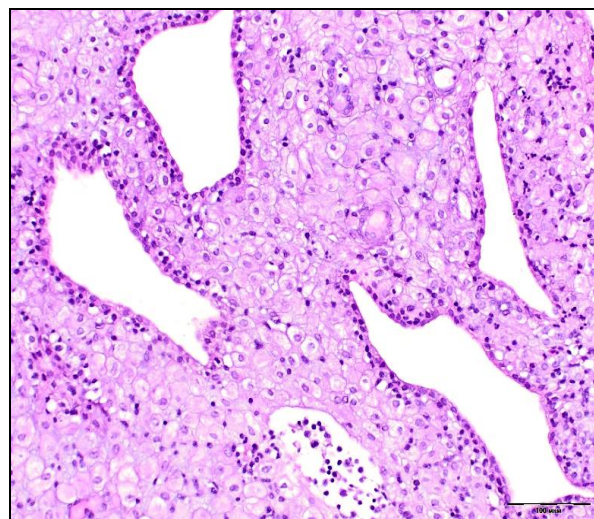


Рис. 1. Микрофото гистологического препарата матки человека при физиологически протекающей беременности. Полноценная трансформация стромы и желез эндометрия. Окр.: гематоксилином-эозином. Ув.: $\times 200$

Гистологические характеристики полноценного гравидарного эндометрия подробно представлены в классических руководствах и характеризуются зрелыми децидуоцитами эпителиодного типа плотно прилежащими друг к другу с обильной ци-

топлазмой и светлым пузырьковидным ядром, отмечается слабо выраженный отек и скудная лимфоидная инфильтрация (рис. 1). Железы компактного слоя со щелевидным или несколько эктазированным просветом, выстланы низким кубическим эпителием. Для спонгиозного слоя характерно

Таблица 1
Количественные показатели
гистологической картины гравидарной
трансформации эндометрия при
привычном невынашивании беременности

Основная группа (n=85)	n	%
Гравидарная трансформация эндометрия		
полноценная	71	83,5
неполноценная трансформация	14	16,5
Компактный слой		
полноценный	76	89,4
неполноценный	9	10,6
Спонгиозный слой		
полноценный	79	92,9
неполноценный	6	7,1
Железы компактного слоя		
нормального строения	79	89,4
секреторного типа	4	4,7
пролиферативного типа	3	3,5
пролиферативного и секреторного типа	2	2,4
Клубки спиральных артерий		
Выраженные	74	87,1
слабо выраженные	11	12,9
Инвазия трофобласта		
умеренно выраженная	83	97,6
слабо выраженная	2	2,4

обилие желез пилообразной формы, разделенных тонкой прослойкой цитогенной стромы с множественными островками толстостенных клубков спиральных артерий. Все образцы контрольной группы соответствовали полноценной гравидарной трансформации.

Результаты гистологического исследования абортного материала у пациенток с привычным невынашиванием беременности представлены в таблице 1. Представленные данные в таблице указывают на то, что при привычном невынашивании беременности на гестационном сроке 5-8 недель в 83,5% случаев верифицируется полноценная гравидарная трансформация эндометрия.

Гистологические признаки хромосомной патологии трофобласта (нарушение дифференцировки ворсин, патология вас-

куляризации стромы ворсин, гидропические изменения стромы ворсин с формированием гидропических булл, истончение хориального синцития ворсин хориона или очаговая пролиферация, синцитиальные инвагинаты) диагностированы в 40 (47,1%) случаях. Результаты цитогенетического исследования ворсин хориона показали, что в 46 (54,1%) образцах диагностированы хромосомные аномалии трофобласта – трисомии в 24 (52,2%), моносомия в 7 (15,2%), полиплоидии в 15 (32,6%), в 39 случаях хромосомных аномалий трофобласта не выявлено.

При сравнительном иммуногистохимическом исследовании экспрессии рецепторного профиля гравидарного эндометрия при привычном невынашивании беременности и в контроле верифицировано достоверное снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам в железах ($48,4 \pm 5,2$ и $112,5 \pm 2,6$, соответственно, $p < 0,05$) и в стромальном компоненте гравидарного эндометрия ($55,2 \pm 5,4$ и $135,3 \pm 4,7$, соответственно, $p < 0,05$). Экспрессия рецепторов прогестерона в железах при привычном невынашивании составила $31,0 \pm 7,1$ в контрольной группе экспрессия отсутствовала, что является нормой. В стромальном компоненте гравидарного эндометрия экспрессия рецепторов прогестерона статистически в обеих группах значимо не различилась ($196,8 \pm 4,2$ и $228,5 \pm 6,8$, соответственно, $p > 0,05$). Сопоставление оценки экспрессии рецепторного профиля эндометрия в зависимости от наличия или отсутствия хромосомной патологии трофобласта статистически значимых отличий не выявило ($p > 0,05$).

Следует отметить, что комплексное морфологическое исследование всех структур гравидарного эндометрия не выявило патогномоничных признаков патологии гравидарной трансформации характерных для хромосомных аномалий трофобласта, в связи с чем, разделение на группы в зависимости от данных цитогенетического исследования является нецелесообразным.

Экспрессия PIBF в гравидарном эндометрии при привычном невынашивании беременности и эндометрии контрольной группы верифицирована в железах и стромальном компоненте представлена на рис. 2.

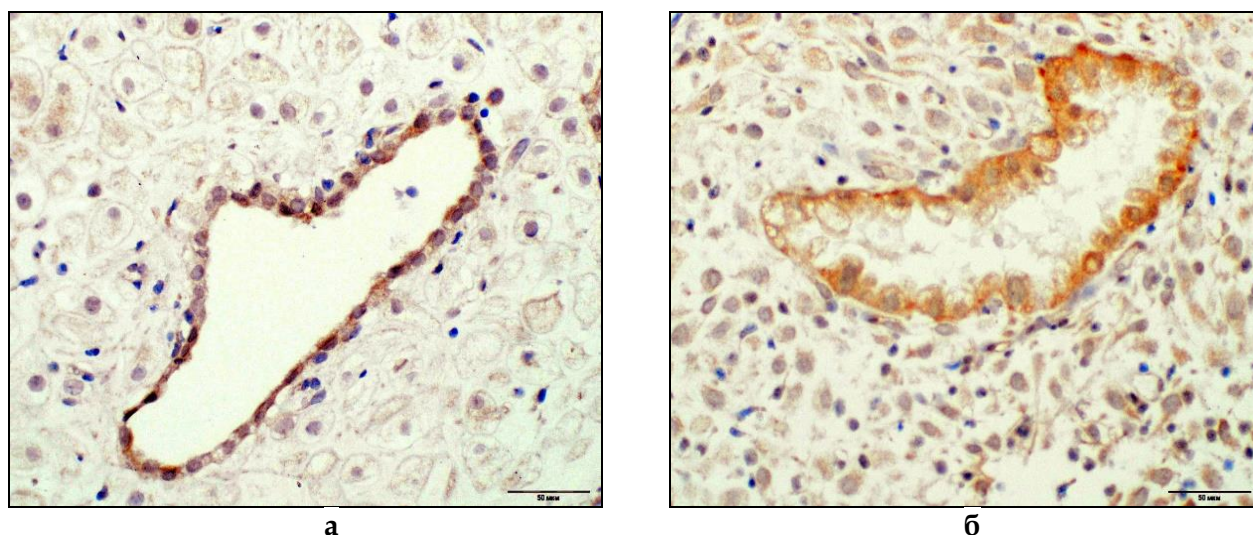


Рис. 2. Экспрессия PIBF в гравидарном эндометрии; а – при привычном невынашивании беременности; б – в группе контроля. Окр. иммуногистохимическим методом. Ув.: $\times 200$

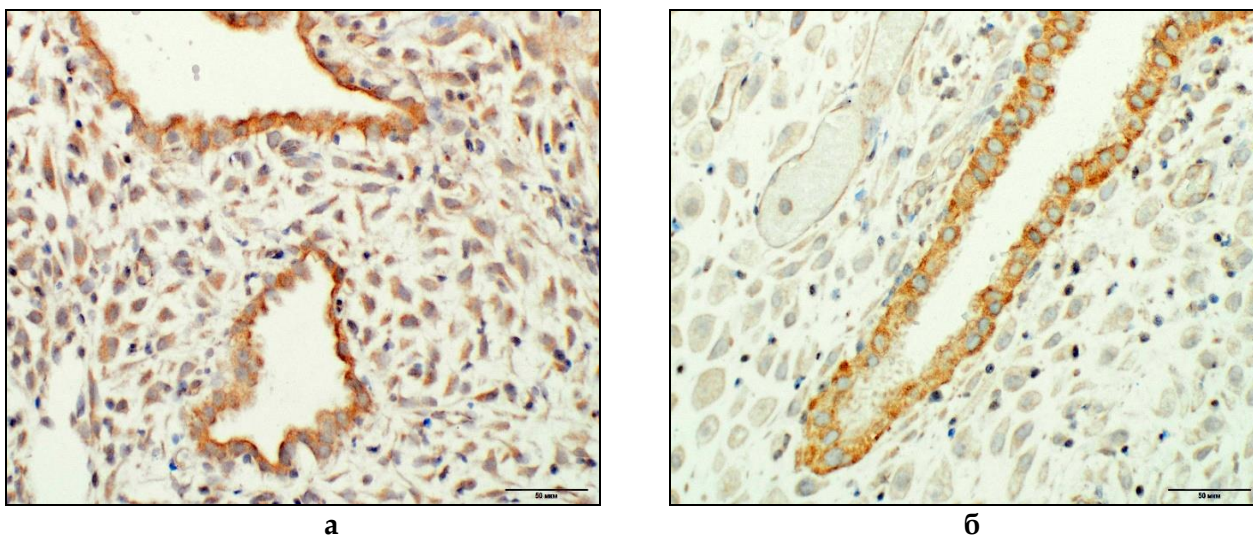


Рис. 3. Экспрессия SDF-1 в гравидарном эндометрии; а – при привычном невынашивании беременности; б – в группе контроля. Окр. иммуногистохимическим методом. Ув.: $\times 200$

Таблица 2

Количественные показатели экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора PIBF и стромального клеточного фактора SDF-1 в железах и строме гравидарного эндометрия

Группы	Железы компактного слоя		Стромальный компонент	
	Относительная площадь экспрессии (%)	Оптическая плотность экспрессии (усл. ед.)	Относительная площадь экспрессии (%)	Оптическая плотность экспрессии (усл. ед.)
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m	M $\pm$ m
Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор PIBF				
Основная (n=20)	8,6 $\pm$ 0,63**	0,09 $\pm$ 0,001	19,6 $\pm$ 1,21*	0,12 $\pm$ 0,006
Контрольная (n=15)	24,1 $\pm$ 0,74	0,13 $\pm$ 0,001	31,5 $\pm$ 0,81	0,10 $\pm$ 0,001
Стромальный клеточный фактор SDF-1				
Основная (n=20)	10,6 $\pm$ 0,64**	0,11 $\pm$ 0,001	22,9 $\pm$ 1,8	0,08 $\pm$ 0,001
Контрольная (n=15)	22,43 $\pm$ 0,72	0,12 $\pm$ 0,001	26,2 $\pm$ 1,03	0,11 $\pm$ 0,001

Примечание: * - уровень достоверности различий при сравнении между группами равен $p < 0,05$; ** - равен $p < 0,01$

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии PIBF при привычном невынашивании беременности верифицировано статистическое значимое снижение экспрессии маркера в железах и строме эндометрия по сравнению с контрольной группой (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, соответственно). Оптическая плотность экспрессии в железах и стромальном компоненте гравидарного эндометрия статистически значимо не отличалась (табл. 2).

Экспрессия SDF-1 также верифицирована в обеих гистогенетических структурах гравидарного эндометрия (рис. 3). Оценка экспрессии SDF-1 в железах гравидарного эндометрия при привычном невынашивании беременности верифицировала статистически значимое ее снижение по сравнению с контрольной группой (** $p < 0,01$), в строме гравидарного эндометрия статистически значимых отличий не выявлено. Оптическая плотность экспрессии в железах и строме также статистически не отличалась ($p > 0,05$). Полученные результаты комплексного морфологического исследования гравидарного эндометрия при привычном невынашивании свидетельствуют о том, что, несмотря на гистологическую полноценность гравидарной трансформации эндометрия на молекулярном уровне имеется нарушение экспрессии PIBF в железах и строме гравидарного эндометрия и экспрессии SDF-1 в стромальном компоненте.

Привычное невынашивание беременности, является актуальной проблемой современного общества, и, несмотря на многочисленные исследования в этой области, многие вопросы остаются дискуссионными. Этиология репродуктивных потерь давно известна и не претерпела изменений, по-прежнему она представлена генетическими, эндокринными, иммунологическими и инфекционными факторами. В тоже время многие вопросы остаются дискуссионными. С чем связаны репродуктивные потери при нормальном кариотипе абортуса, отсутствии инфекционной и эндокринной патологии гравидарного эндометрия? Отсутствие единого алгоритма комплексного морфологического исследования абортного материала не позволяет в последующем прове-

сти реабилитацию и прегравидарную подготовку пациенток. Результаты нашего исследования выявили полноценную гравидарную трансформацию эндометрия при привычном невынашивании беременности в 83,5% случаев, при этом хромосомные аномалии трофобласта диагностированы в 54,1% случаев, что позволяет полагать, что хромосомная патология трофобласта не имеет решающего влияния на гравидарную трансформацию эндометрия.

Несмотря на полноценную трансформацию эндометрия, при привычном невынашивании методом иммуногистохимического исследования верифицировано снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и наличие экспрессии рецепторов к прогестерону в железах компактного слоя эндометрия. Прогестерон регулирует иммунотолерантность в эндометрии посредством экспрессии PIBF, который является необходимым условием для полноценной гравидарной трансформации эндометрия и развития беременности [31-32]. Результаты оценки экспрессии PIBF показали статистически значимое снижение ее в железах и строме гравидарного эндометрия при привычном невынашивании беременности по сравнению с контрольной группой. Наши результаты согласуются с исследованиями авторов, в которых было показано значительное снижение экспрессии PIBF и прогестероновых рецепторов в децидуальной оболочке у женщин с привычным невынашиванием по сравнению с беременностью, прерванной по желанию женщины, а также снижение экспрессии при преждевременных родах и эклампсии, что подтверждает существенное влияние PIBF на течение беременности [33].

Непосредственно прогестерон и эстрогены участвуют в полноценной циклической трансформации эндометрия и регуляции экспрессии SDF-1, влияющего на рост клеток, устойчивости к апоптозу, имплантации, децидуализации и дифференцировке ворсин хориона [34-36]. Единого мнения исследователей об экспрессии SDF-1 в циклическом и гравидарном эндометрии нет. Tsutsumi и соавт. (2011) не выявили экспрессии SDF-1 в железах эндометрия, однако обнаружили наличие

экспрессии его рецептора (CXCR4) в стро-
ме, причем экспрессия в эпителии желез
была выше по сравнению с клетками
стромы. Авторы установили значимость
паракринного влияния эстрадиола на
SDF-1 в клетках стромы и активацию про-
лиферативных процессов в железах эндо-
метрия под их влиянием [37]. В исследова-
ниях Savova и соавт. (2020) показано в
среднем 14-кратное увеличение экспрес-
сии SDF-1 в децидуальной оболочке
абортного материала при невынашивании
беременности по сравнению с беременно-
стями, прерванными по желанию женщи-
ны [38]. Экспериментальным исследова-
нием Zhang и соавт. (2015), наоборот, по-
казали более достоверно высокую экспрес-
сию SDF-1 в децидуальных клетках эндо-
метрия в группе без потери беременности
по сравнению с эндометрием в группе с
абортом [39]. Результаты нашего исследо-
вания показали статистически значимое
снижение экспрессии SDF-1 в железах
компактного слоя эндометрия при при-
вычном невынашивании беременности по
сравнению с контрольной группой и от-
сутствие статистических отличий в его
экспрессии в стромальном компоненте.

Заключение. Таким образом, ре-
зультатами проведенного гистологическо-
го и иммуногистохимического исследова-
ния установлено, что при полноценной
гравидарной трансформации эндометрия
в группе пациенток с привычным невы-
нашиванием беременности отмечается
нарушение его рецепторного профиля.
Снижение экспрессии PIBF в железах и
стромальном компоненте и экспрессии
SDF-1 в железах компактного слоя эндо-
метрия является отражением иммуноло-
гического дисбаланса в гравидарном эн-
дометрии при привычном невынашива-
нии. Разработка единого морфологиче-
ского алгоритма с учетом базовых пара-
метров морфогенеза гравидарной транс-
формации эндометрия (оценки рецептор-
ного профиля, уровня экспрессии значи-
мых иммунологических факторов, таких,
как прогестерон индуцированного блоки-
рующего фактора, стромального клеточ-
ного фактора) позволяет верифицировать
патологию эндометрия на молекулярном
уровне и обосновать необходимость про-
ведения прегравидарной подготовки с ис-
пользованием патогенетически обосно-
ванной терапии.

Литература References

1. Molchanova OK, Ordiansky IM, Lutsenko IV, Podstavkina VA. Sovremennye predstavleniya o molekulyarnykh mekhanizмах regulatsii implantatsii. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2020;8(3):106–111. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13917. In Russian
2. Tseng YF, Cheng HR, Chen YP et al. Grief reactions of couples to perinatal loss: A one-year prospective follow-up. J Clin Nurs. 2017;26(23–24):5133–5142. DOI: 10.1111/jocn.14059
3. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent Pregnancy Loss: Current Perspectives. Int. J. Womens Health. 2017;9:331–345. DOI: 10.1093/humrep/dey362
4. Bashmakova NV, Tret'yakova TB, Demchenko NS. Tsitogeneticheskie narusheniya u embriona pri nerazvoivayushcheyseya beremennosti. Rossiyskiy vestnik akush. gin. 2013;13(4):18–21. In Russian
5. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. The frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. Fertil Steril. 2014;102(2):455–459. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.005
6. Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J et al. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? Am J Reprod Immunol. 2016;76(1):8–28. DOI: 10.1111/aji.12493
7. Peretyatko LP, Fateeva NV, Kuznetsov RA, Malysheva AI. Vaskulyarizatsiya vovsin khloriona v pervom trimestre beremennosti pri fiziologicheskoy techenii i privychnom nevyynashivani na fone khronicheskogo endometrita. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2017;25(4):612–620. In Russian
8. Cuevas S, Burks C, McQueen D, Barkoff MS, Stephenson MD. Maternal antithyroid antibodies and euploid miscarriage in women with recurrent early pregnancy loss. Fertil Steril. 2018;110(3):452–458. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.026
9. Abusueva ZA, Omarpashaeva MI, Khashaeva TKh. Reabilitatsiya posle preryvaniya nerazvoivayushcheyseya beremennosti: izmeneniye tsitokinovogo statusa v dinamike razlichnykh metodov terapii. Bezopasnost' zdorov'ya cheloveka. 2018;1:6–17. In Russian
10. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J et al. ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018;2018:hoy004
11. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. Commun. Biol. 2020;3:37. DOI: 10.1038/s42003-020-0763-1
12. Arzhanova ON, Kosheleva ON, Pluzhnikova TA, Kosheleva NG. Profilaktika i lecheniye nevyynashivaniya beremennosti: uchebnoye posobie. Pod. red. E.K. Aylama-zyana. 2-e izd. pereab. i dop. S-Pb.: N-L, 2013. S. 78–79. In Russian
13. Prilepskaya VN. Infektsii, peredavaemye polovym putem. Klinicheskie lektsii. Pod red. V.N. Prilepskoy. Moskva: GEOTAR-Media, 2014.- 160s. In Russian
14. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent Miscarriage: Causes, Evaluation and Management. Postgrad. Med. J. 2015;91:151–162. DOI: 10.1136/postgradmedj-2014-132672
15. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N et al. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. Int J Mol Sci. 2019;20(21):5332. DOI: 10.3390/ijms20215332
16. Morita K, Ono Y, Takeshita T et al. Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan. J Obstet and Gynaecol Res. 2019;45:1997–2006. DOI: 10.1111/jog.14083
17. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. Reprod BioMed Online. 2013;27:497–505. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010
18. Tral' TG, Tolibova GK, Serdyukov SV, Polyakova VO. Morfofunktsional'naya otsenka prichin zamershey beremennosti v pervom trimestre. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2013;62(3):83–87. In Russian

19. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem. Cells.* 2016;34:346–356. DOI: 10.1002/stem.2222
20. Peter Durairaj RR, Aberkane A, Polanski L et al. Deregulation of the endometrial stromal cell secretome precedes embryo implantation failure. *Mol Hum Reprod.* 2017;23:478–487
21. Luchko EV, Shtabinskaya TT, Zubritskiy MG, Basinskiy VA. Osobennosti detsidualizatsii stromy endometriya pri neyvnashivanii beremennosti rannikh srokov. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2018;16(6):702–705. In Russian
22. Liang Wang, Xueyi Li, Yilin Zhao et al. Insights into the mechanism of CXCL12-mediated signaling in trophoblast functions and placental angiogenesis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* 2015;47(9):663–672. DOI: 10.1093/abbs/gmv064
23. Wang X, Wu SP, De Mayo FJ. Hormone dependent uterine epithelial-stromal communication for pregnancy support. *Placenta.* 2017;60(Suppl 1):20–26. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.07.003. Epub 2017 Jul 6
24. Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018;17:220–227. DOI: 10.1002/rmb2.12088
25. Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual Control of Trophoblast Invasion. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75:341–350. DOI: 10.1111/aji.12466
26. Zannota N, Monasta L, Skerk K et al. Cervico-vaginal secretion cytokine profile: A non-invasive approach to study the endometrial receptivity in IVF cycles. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(1):e13064. DOI: 10.1111/aji.13064
27. Szekeres-Bartho J, Šučurović S, Mulac-Jeričević B. The Role of Extracellular Vesicles and PIBF in Embryo-Maternal Immune-Interactions. *Front Immunol.* 2018;9:2890. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02890
28. Pallinger E, Bogner Z, Bogdan A et al. PIBF+ extracellular vesicles from mouse embryos affect IL-10 production by CD8+ cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):4662. DOI: 10.1038/s41598-018-23112-z
29. 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;16(1):17. DOI: 10.1186/s12958-018-0333-2
30. Tral' TG, Tolibova GK. Verifikatsiya stromal'nogo kletchnogo faktora SDF-1 v gravidarnom endometrii pri nerazvivayushcheyseya beremennosti posle primeneniya tekhnologii ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. *Morfologicheskie vedomosti.* 2022;30(1):616. In Russian. DOI: 10.20340/mv-mn.2022.30(1).616
31. Halasz M, Polgar B, Berta G et al. Progesterone-induced blocking factor differentially regulates trophoblast and tumor invasion by altering matrix metalloproteinase activity. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2013;70:4617–4630. DOI: 10.1007/s00018-013-1404-3
32. Balassa T, Berta G, Jakab L et al. The effect of the Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) on E-cadherin expression, cell motility and invasion of primary tumour cell lines. *J Reprod Immunol.* 2018;125:8–15. DOI: 10.1016/j.jri.2017.10.047
33. 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
34. Ren L, Liu YQ, Zhou WH, Zhang YZ. Trophoblast-derived chemokine CXCL12 promotes CXCR4 expression and invasion of human first-trimester decidual stromal cells. *Hum. Reprod.* 2012;27:366–374. DOI: 10.1093/humrep/der395
35. Zhou WH, Wu X, Hu WD, Du MR. Co-expression of CXCR4 and CXCR7 in human endometrial stromal cells is modulated by steroid hormones. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):2449–2460
36. Huang B, Faucette AN, Pawlitz MD et al. Interleukin33-induced expression of PIBF1 by decidual B cells protects against preterm labor. *Nat Med.* 2017;23:128–135. DOI: 10.1038/nm.4244
37. Tsutsumi A, Okada H, Nakamoto T et al. Estrogen induces stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) production in human endometrial stromal cells: a possible role of endometrial epithelial cell growth. *Fertil Steril.* 2011;95(1):444–447. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.037
38. Savova M, Milachich T, Djonov V, Shterev A. Molecular pathogenesis of spontaneous abortions – Whole genome copy number analysis and expression of angiogenic factors. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;(1):99–104. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.015
39. Zhang Y, Wang J, Gu Y, Li Y. Relationship between the expression of chemokines and their receptors in the maternal-fetal interface and pathogenesis of unexplained recurrent spontaneous abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015;50(8):608–613

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования. Работа выполнена в рамках Фундаментального научного исследования № 1021062512052-5-3.2.2 по заказу Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Траль Татьяна Георгиевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, старший научный сотрудник отдела патоморфологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Хобец Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела патоморфологии, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 9562635@gmail.com

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией иммуногистохимии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; доцент кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: gulyatolibova@yandex.ru

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study. The study was carried out within the framework of Fundamental Scientific Research No. 1021062512052-5-3.2.2 by order of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tatyana G. Tral', Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathology Department of the Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Vladislav V. Khobets, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of the Pathology Department, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: 9562635@gmail.com

Gulruksor Kh. Tolibova, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Immunohistochemistry of the Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction; Associate Professor of the Davydov Department of Obstetrics and Gynecology of the Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: gulyatolibova@yandex.ru