

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 18-25.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 18-25.

Научная статья
УДК 618.145:618.39
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-18-25

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Татьяна Георгиевна Траль¹, Владислав Владимирович Хобец², Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова³, Игорь Юрьевич Коган⁴

^{1, 2, 3, 4} Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹ ttg.tral@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>

² 9562635@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9305-0928>

³ gulyatolibova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>

⁴ ikogan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Аннотация

Введение. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) на протяжении длительного времени остается актуальной проблемой современной медицины и характеризуется множественными патогенетическими механизмами прерывания беременности на ранних сроках. **Цель исследования** – изучить экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерона, прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и стромального клеточного фактора-1 в биоптатах эндометрия у пациенток с ПНБ. **Материалы и методы.** Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведено на 75 биоптатах эндометрия: 50 биоптатов эндометрия – у пациенток с ПНБ и хроническим эндометритом при потере не более трех беременностей, 25 биоптатов эндометрия – от условно здоровых пациенток. Биопсия эндометрия была выполнена с 19-го по 22-й день менструального цикла. Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проведено по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическим методом оценивали экспрессию рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (anti-PIBF) и стромального клеточного фактора-1 (anti-SDF-1). **Результаты.** У пациенток с ПНБ эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции в 32 % случаев. Методом иммуногистохимического исследования у пациенток с ПНБ верифицировано мультифокальное снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте в 82 % случаев. Оценка экспрессии PIBF и SDF-1 в железах и стромах эндометрия средней стадии фазы секреции у пациенток с ПНБ выявила статистически значимое снижение по сравнению с контрольной группой. **Обсуждение.** Наличие хронического эндометрита у пациенток с ПНБ приводит к нарушению секреторной трансформации эндометрия, снижению экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона в стромах эндометрия, снижению экспрессии PIBF и SDF-1 в железах и стромах эндометрия. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости патогенетической терапии хронического эндометрита и прегравидарной подготовки у пациенток с ПНБ. **Заключение.** Независимо от полноценности трансформации эндометрия десинхронизация рецепторного профиля, изменение экспрессии иммунологических маркеров (PIBF и SDF-1) на фоне хронического эндометрита и нарушения структурно-молекулярных характеристик служат факторами потери беременности ранних сроков. **Ключевые слова:** эндометрий, хронический эндометрит, рецепторы эстрогена и прогестерона, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, стромальный клеточный фактор-1

Для цитирования: Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Структурно-функциональные и молекулярные механизмы трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5): 18-25. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-18-25>.

@ Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю.

@ Tral T.G., Khobets V.V., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu.

STRUCTURAL, FUNCTIONAL AND MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOMETRIAL TRANSFORMATION IN HABITUAL PREGNANCY FAILURE

Tatyana G. Tral¹, Vladislav V. Khobets², Gulrukhsor Kh. Tolibova³, Igor Yu. Kogan⁴

^{1,2,3,4} D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

¹ State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

¹ ttg.tral@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>

² 9562635@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9305-0928>

³ gulyatolibova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>

⁴ ikogan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Abstract

Introduction. Habitual pregnancy failure (HPF) has long been a pressing problem of modern medicine and is characterized by multiple pathogenetic mechanisms of early pregnancy termination. **The aim of the study** was to examine the expression of estrogen, progesterone, progesterone-induced blocking factor and stromal cell factor-1 receptors in endometrial biopsy specimens from patients with HPF. **Materials and methods.** Histological and immunohistochemical studies were performed on 75 endometrial biopsies: 50 endometrial biopsies were taken from patients with HPF and chronic endometritis with no more than three pregnancies, and 25 endometrial biopsies were taken from conditionally healthy patients. Endometrial biopsy was performed on days 19 to 22 of the menstrual cycle. Histological examination of endometrial biopsy specimens was performed according to the standard technique with hematoxylin and eosin staining. The expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), progesterone-induced blocking factor (anti-PIBF), and stromal cell factor-1 (anti-SDF-1) was assessed by immunohistochemistry. **Results.** In patients with HPF, the endometrium corresponded to the middle stage of the secretion phase in 32 % of cases. Immunohistochemical study in patients with HPF verified multifocal decrease of estrogen and progesterone receptor expression in the stromal component in 82 % of cases. Assessment of PIBF and SDF-1 expression in the glands and stroma of the endometrial mid-stage secretion phase in patients with HPF revealed a statistically significant decrease compared to the control group. **Discussion.** The presence of chronic endometritis in patients with HPF leads to impaired endometrial secretory transformation, decreased expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrial stroma, and decreased expression of PIBF and SDF-1 in the glands and endometrial stroma. The results of the study suggest the need for pathogenetic therapy of chronic endometritis and pregravidarial preparation in patients with HPF. **Conclusion.** Regardless of the completeness of endometrial transformation, desynchronization of the receptor profile, altered expression of immunological markers (PIBF and SDF-1) against the background of chronic endometritis, and structural and molecular disturbances serve as factors of early pregnancy loss.

Keywords: endometrium, chronic endometritis, estrogen and progesterone receptors, progesterone-induced blocking factor, stromal cell factor-1

For citation:

Tral T.G., Khobets V.V., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. Structural, functional, and molecular mechanisms of endometrial transformation in habitual pregnancy failure. Ural medical journal. 2022;21(5):18-25. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-18-25>

ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) на протяжении длительного времени остается актуальной проблемой современной медицины. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования выявили полиэтиологичность ранних репродуктивных потерь, однако определить ведущий механизм ПНБ не удается [1–6].

Следует подчеркнуть, что преобладающая концепция хромосомной патологии трофобласта в этиологии прерывания беременности раннего срока нивелировала вклад эндометриального фактора при репродуктивных потерях, однако внедрение высокотехнологичных методов диагностики (иммуногистохимическое, иммуноцитохимическое, имму-

нофлуоресцентное исследование с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии) для верификации патологии эндометрия убедительно продемонстрировали роль патологии эндометрия в патогенезе репродуктивных неудач при нормальном кариотипе эмбриона.

Известно, что полноценная трансформация эндометрия основана на балансе стероидогенеза, полноценности рецепторного профиля эндометрия, ангиогенеза и иммуногенеза. Кроме того, цитокины, хемокины, факторы роста и дифференцировки, которые непосредственно участвуют в циклической трансформации эндометрия, децидуализации и имплантации имеют опосредованную или непосредственную взаимосвязь с эстрогеном и прогестероном.

Показано, что паракринная регуляция циклической трансформации эндометрия обладает модулирующим влиянием на общие и локальные иммунные и эндокринные процессы, необходимые для имплантации эмбриона, роста и дифференцировки трофобласта [7–10].

В обеспечении иммунологического баланса в зоне имплантации участвует хемокин – стромальный клеточный фактор-1 – SDF-1 (CXCL12). В эндометрии SDF-1 опосредует пролиферативное действие эстрадиола и является эстрогензависимым фактором, участвующим в регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиально-стромального взаимодействия, роста клеток и устойчивости к апоптозу, а также нормальному ангиогенезу в эндометрии [11, 12].

Во вторую половину цикла прогестерон совместно с прогестерон-индуцированным блокирующим фактором (PIBF – progesterone-induced-blocking factor) моделирует сбалансированное функционирование локального иммунитета в зоне имплантации, необходимого для установления и поддержания беременности [13–15].

С наступлением беременности синтез PIBF увеличивается во всех структурных компонентах плодово-эмбрионального комплекса – как в зоне nidации, так и в инвазивном трофобласте и самом эмбрионе, обеспечивая регуляторные механизмы трофобластической инвазии [16, 17]. Недостаток PIBF изменяет баланс цитокинов, что может привести к потере беременности [18].

Прогестерон может ингибировать SDF-1 – эстрогензависимый фактор и его рецептор в стромальных клетках эндометрия, что свидетельствует о необходимости баланса между эстрогеном и прогестероном для инвазии трофобласта в эндометрий, индукции плацентарного ангиогенеза и ремоделирования спиральных артерий матки [19–21].

Несмотря на многогранность проблемы ПНБ, доказано, что воспалительные заболевания органов малого таза оказывают значимое негативное влияние на репродуктивный потенциал [22, 23], что подтверждается высокой частотой выявления хронического эндометрита (ХЭ) (от 45 до 70 %) у женщин с ПНБ [24, 25].

Наличие ХЭ у пациенток с ПНБ препятствует прогрессированию беременности [26–29] вследствие персистенции воспалительного агента в ткани эндометрия, что влечет за собой изменение местного иммунного баланса, патологическое заживление ткани с формированием фиброза стромы и коллагенизации стенок сосудов [30–32], а также повреждению рецепторного профиля эндометрия с последующей аномальной циклической трансформацией, неполноценной имплантацией и децидуализацией эндометрия [33, 34].

Применение комплексного подхода к изучению морфофункциональных особенностей в период «окна имплантации» позволит уточнить патогенетические взаимодействия молекулярных механизмов трансформации эндометрия у пациенток с ПНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован биопсийно-операционный материал от 75 пациенток, из которых 50 пациенток с привычным невынашиванием беременности, проходивших обследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта». Критериями включения в исследование явились: привычная потеря беременности (2–3 беременности на сроке 5–8 недель); отсутствие сопутствующей гинекологической патологии (миома матки, наружный генитальный эндометриоз, СПЯ); тяжелой соматической патологии; отсутствие приема гормональных препаратов в течение трех месяцев перед биопсией эндометрия; наличие верифицированного хронического эндометрита по совокупности гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия. В контрольную группу включены 25 биоптатов эндометрия от условно здоровых пациенток, пожелавших пройти обследование при планировании беременности в ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта». Критерии включения в контрольную группу: эндометрий средней стадии фазы секреции, отсутствие морфологических признаков хронического эндометрита. Биопсия эндометрия пациенткам

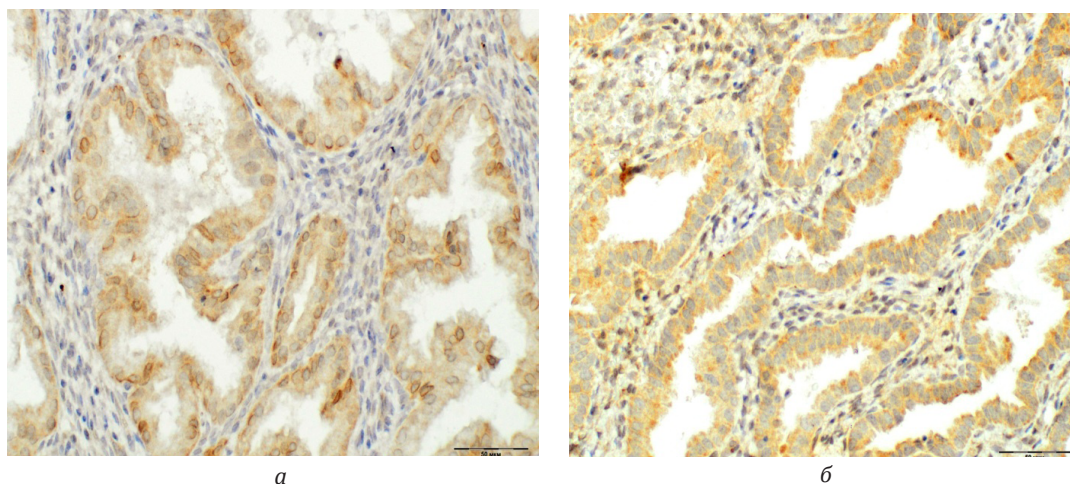


Рис. 1. Экспрессия в эндометрии средней стадии фазы секреции контрольной группы: а – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF); б – стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1). ИГХ ×400

с ПНБ была выполнена с 19-го по 22-й день менструального цикла при нормопонирующей вариации менструального цикла 28–29 дней, через три-четыре месяца после последней потери беременности.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проведено по стандартной методике с фиксацией материала в 10%-м нейтральном формалине (pH 7.2) и гистологической проводки в гистопроцессоре Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония), после чего заливали в парафин и из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм с последующей окраской их гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). При световой микроскопии оценивали соответствие строения эндометрия дню менструального цикла, состояние желез, стромы и сосудистого компонента эндометрия, наличие или отсутствие гистологических признаков воспалительных и патологических изменений. Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах, нанесенных на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном с использованием одноэтапного протокола и последующей демаскировкой антигена. Иммуногистохимический метод исследования включал: количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) в биоптатах эндометрия с использованием антител к рецепторам ER α (клон 1D5) и рецепторам PR (клон PR 636) в стандартном разведении 1 : 50 производства Dako Cytomation (Дания) (n = 75); антитела к прогестерон-индуцированному блокирующему фактору (anti-PIBF) клон ab 151491, разведение 1 : 200, и к стромальному клеточному фактору-1 (anti-SDF-1) клон ab 9797 в разведении 1 : 100 производства Abcam, Великобритания (n = 55).

Оценку экспрессии рецепторов половых гормонов (эстрогена и прогестерона) проводили

методом 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 (PIBF и SDF-1) проводили на микроскопе Olympus BX46 и программном обеспечении CellSens 47 Entry с последующей морфометрией с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» (Россия).

Обработка статистического материала проводилась в программе SPSSV.23.0. Параметры распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки межгрупповых различий значений трех групп и более использовался критерий Краскела – Уоллиса. Данные были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q1–Q3) или среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (SD) в соответствии с распределением. Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток с ПНБ составил $32,8 \pm 0,6$ года, пациенток контрольной группы $31,9 \pm 1,0$. Общее количество беременностей у обследованных женщин с ПНБ – 131, что в среднем составило 2,62 на каждую женщину. Прерывание второй беременности отмечено у 62 % (31) женщин, третьей беременности – 38 % (19) женщин. Самопроизвольными выкидышами закончились 35,1 % (46) беременностей, наибольшее количество беременностей завершилось по типу неразвивающейся беременности – 64,9 % (85).

При гистологическом исследовании эндометрий пациенток с ПНБ соответствовал средней стадии фазы секреции в 16 случаях (32 %), в 12 случаях (24 %) верифицирована слабовыраженная средняя стадия фазы секреции с недостаточной извитостью желез и низким цилиндрическим эпителием со слабой степенью апокриновой секреции. Ядра желез округлые, с неравномерно выраженным распределением хроматина. Фибробласты стромы со слабым

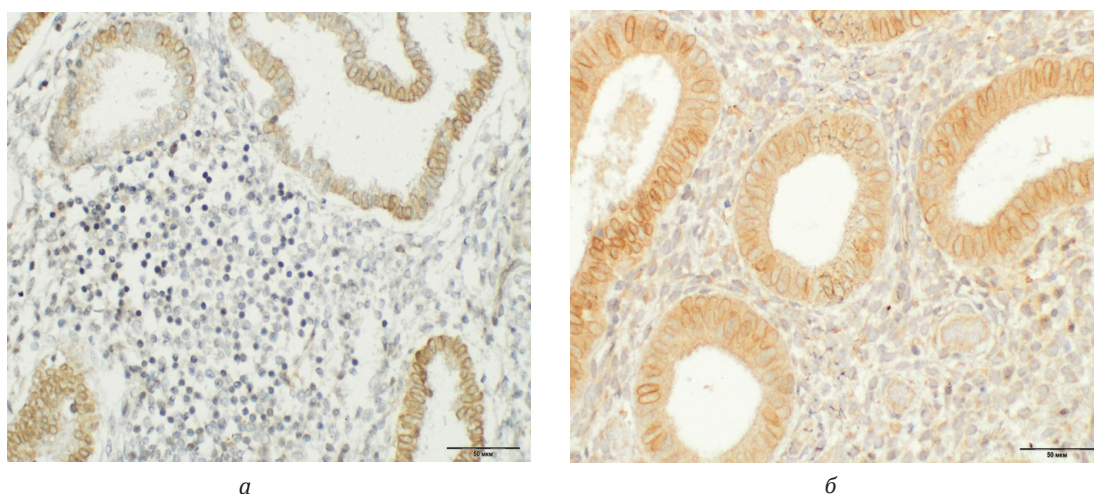


Рис. 2. Экспрессия PIBF при ПНБ: а – эндометрий средней стадии фазы секреции; б – эндометрий с гиперплазией без атипии. ИГХ $\times 400$

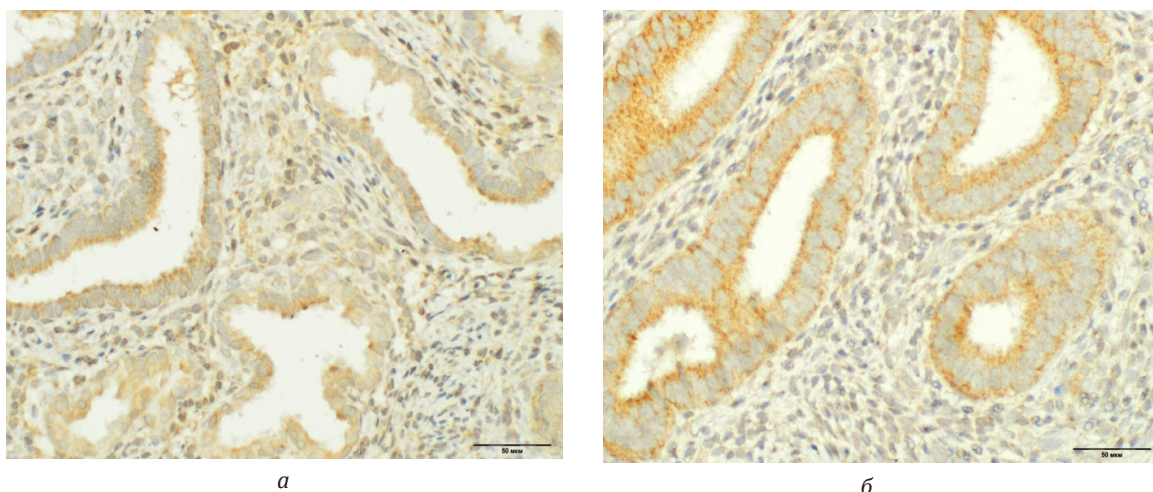


Рис. 3. Экспрессия SDF-1 при ПНБ: а – эндометрий средней стадии фазы секреции; б – эндометрий с гиперплазией без атипии. ИГХ ×400

развитием цитоплазмы, слабовыраженным очаговым отеком и мелкими клубками спиральных артерий, наличием периваскулярной и перигландулярной мононуклеарной инфильтрации. Гиперплазия эндометрия без атипии диагностирована в 14 случаях (28 %) с разной степенью пролиферативной активности желез и стромы. Отставание развития секреторного эндометрия в виде ранней стадии фазы секреции выявлено в шести случаях (12 %) и характеризовалось диффузной равномерно распределенной субнуклеарной вакуолизацией извитых желез, умеренным развитием цитоплазмы стромальных клеток, диффузным слабовыраженным отеком, небольшими клубками спиральных артерий и мононуклеарной инфильтрацией. Слабовыраженная ранняя стадия фазы секреции выявлена у двух обследованных (4 %) со слабовыраженной неравномерной субнуклеарной вакуолизацией слабоизвитых желез в компактной цитогенной строме и мелкими единичными клубками спиральных артерий.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия показало, что в биоптатах пациенток с ПНБ верифицируется мультифокальное снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте ниже 70 баллов в 41 случае (82 %) независимо от соответствия гистологического строения фазе цикла. Десинхронизация рецепторного профиля (неравномерное распределение, снижение, максимальные и минимальные значения экспрессии) в биоптатах у пациенток с ПНБ связан с нарушением циклической трансформации и наличием хронического эндометрита.

Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на полноценную секреторную трансформацию эндометрия, у каждой третьей пациентки (16) также верифицировано снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте.

Экспрессия рецепторов эстрогена в железах в средней стадии фазы секреции не имела статистических отличий в основной и контрольной группах

Таблица 1

| Экспрессия PIBF и SDF-1 в эндометрии | | | | |
|--|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--|
| Структура эндометрия | Относительная площадь экспрессии | | | p |
| | Me (Q1; Q3) | | | |
| | Основная группа (n = 30) | | Контрольная группа (n = 25) | |
| | I подгруппа (n = 16) | II подгруппа (n = 14) | | |
| Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) | | | | |
| Железы | 21,5 (17,4; 23,3) | 18,5 (16,1; 20,8) | 29,1 (26,1; 30,7) | p1-2 = 0,074 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001 |
| Строма | 24,6 (20,9; 5,3) | 21,5 (19,9; 14,5) | 26,9 (24,4; 29,4) | p1-2 = 0,183 p1-3 = 0,015 p2-3 = 0,001 |
| Стромальный клеточный фактор (SDF-1) | | | | |
| Железы | 16,8 (10,8; 8,8) | 21,3 (21,2; 22,7) | 24,9 (22,5; 30,7) | p1-2 = 0,001 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001 |
| Строма | 21,3 (20,4; 22,7) | 27,5 (25,7; 30,3) | 31,6 (30,1; 32,9) | p1-2 = 0,001 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001 |

Примечание: 1- I группа; 2- II группа; 3- контрольная группа.

(166,1 ± 6,8 и 164,0 ± 3,6 соответственно). Экспрессия рецепторов прогестерона в железах статистически значимо была выше по сравнению с контрольной группой (158,1 ± 7,6 и 43,2 ± 2,9 соответственно, $p < 0,001$) и соответствовала ранней стадии и началу средней стадии фазы секреции.

При гиперплазии эндометрия (14 случаев, 28 %) верифицирована максимальная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в железах (237,9 ± 7,4 и 243,6 ± 2,7 соответственно) без статистических отличий. В стромальном компоненте выявлено мультифокальное снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона ниже 70 баллов в 10 случаях (71,4 %). В четырех случаях (28,6 %) экспрессия исследуемых маркеров соответствовала морфологической картине.

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования показали нарушение секреторной трансформации эндометрия у большей части пациенток с ПНБ, в связи с чем была проведена оценка экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) и стромального клеточного фактора-1 (SDF-1) в биоптатах, соответствующих средней стадии фазы секреции (I подгруппа) и при гиперплазии эндометрия без атипии (II подгруппа).

Экспрессия исследуемых маркеров верифицируется в обеих гистогенетических структурах (железа и строма) (рис. 1).

При оценке экспрессии PIBF в железах эндометрия средней стадии фазы секреции и гиперплазии эндометрия (рис. 2) верифицировано статистически значимое снижение по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$ и $p = 0,001$). При сравнении экспрессии в стадии секреции с гиперплазией эндометрия статистические отличия незначительны ($p = 0,074$).

При оценке экспрессии PIBF в стромальном компоненте средней стадии фазы секреции и гиперплазии без атипии (табл. 1) также получено значимое снижение по сравнению с контрольной группой ($p = 0,015$ и $p = 0,001$), при сравнении в средней стадии фазы секреции и гиперплазией без атипии разница незначительна ($p = 0,183$).

При оценке экспрессии стромального клеточного фактора-1 (SDF-1) получены аналогичные данные (рис. 3). Экспрессия стромального клеточного фактора-1 в железах и стромальном компоненте эндометрия в среднюю стадию фазы секреции статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$) и по сравнению с гиперплазией без атипии ($p = 0,001$). При гиперплазии эндометрия без атипии экспрессия данного маркера в обеих структурах (железа и строма) по сравнению с контрольной группой также имеет статистически значимое отличие ($p = 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Привычная потеря беременности является угрозой не только репродуктивным планам супружеских пар, но и психоэмоциональному статусу семьи в целом с ухудшением качества жизни [35, 36].

Следует признать, что краеугольным камнем верификации этиологических факторов при ПНБ яв-

ляется отсутствие единого алгоритма диагностики. Результаты наших исследований показали, что у большей части пациенток не проводится комплексное гистологическое и цитогенетическое исследование abortивного материала для выявления причин прерывания беременности.

Пациентки с ПНБ гиперфертильны, однако наступившая беременность вновь прерывается, а повторные вхождения в полость матки приводят к дополнительным органическим повреждениям эндометрия с усугублением проявлений эндометриальной дисфункции, которая детерминирует нарушение трансформации эндометрия с отставанием в развитии стромального компонента, патологии имплантации, плацентации и гравидарной трансформации эндометрия [37].

Результаты проведенного исследования показали, что в эндометрии пациенток ПНБ отмечается десинхроз, неравномерное распределение и снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте эндометрия, что согласуется с исследованиями других авторов [34].

Особого внимания заслуживает высокая частота верификации гиперплазии без атипии у пациенток с ПНБ. Известно, что у пациенток с нормальным уровнем гипофизарных и овариальных гормонов гиперплазия эндометрия является следствием хронического эндометрита [33, 39, 40].

Воспалительные изменения в полости матки приводят не только к формированию гиперплазии эндометрия без атипии, но и изменяют молекулярный профиль цитокинов, хемокинов и факторов роста эндометрия.

Известно, что недостаточный синтез PIBF не только вызывает потерю беременности, но и изменяет баланс цитокинов. Снижение экспрессии данного маркера в эндометрии может привести к неполноценной гравидарной трансформации эндометрия, патологии инвазии трофобласта у пациенток с исходной эндометриальной дисфункцией [41].

Статистически значимое снижение экспрессии прогестерон- и эстрогензависимых факторов PIBF и SDF-1 в железах и стромах эндометрия в среднюю стадию фазы секреции и при гиперплазии эндометрия по сравнению с контрольной группой свидетельствует о нарушении молекулярных механизмов трансформации эндометрия вследствие структурных изменений на фоне хронического эндометрита.

Фундаментальное значение эндометрия в понимании механизмов ПНБ, независимо от кариотипа эмбриона, диктует необходимость исследования морфогенеза циклической и гравидарной трансформации эндометрия, его рецепторного профиля и иммунологических маркеров на фоне хронического эндометрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометрий пациенток с ПНБ характеризуется соответствием гистологического строения дню менструального цикла только в 32 % случаев. Независимо от трансформации эндометрия, десинхроз рецепторного профиля, снижение экспрессии иммунологических маркеров (PIBF и SDF-1) на фоне хронического эндометрита, детерминирующего нарушение структурно-функциональных и молекулярных механизмов, могут явиться причиной потери беременности ранних сроков.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В. с соавт. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(3):83–87.
2. Радзинский В.Е., ред. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 184 с. ISBN 978-5-9704-4963-9.
3. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А. с соавт. Вазкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;25(4):612–620.
4. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions 11 Medical and Health Sciences 1114 Paediatrics and Reproductive Medicine. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>.
5. Bender A.R., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open.* 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
6. Cueva S., Burks C., McQueen D. et al. Maternal antithyroid antibodies and euploid miscarriage in women with recurrent early pregnancy loss. *FertilSteril.* 2018;110(3):452–458. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.026>.
7. Wang X., Wu S.P., DeMayo F.J. Hormone dependent uterine epithelial-stromal communication for pregnancy support. *Placenta.* 2017;60(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.003>.
8. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018;17:220–227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>.
9. Sharma S., Godbole G., Modi D. Decidual Control of Trophoblast Invasion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016;75:341–350. <https://doi.org/10.1111/aji.12466>.
10. Zanotta 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. <https://doi.org/10.1111/aji.13064>.
11. Huang C., Gu H., Wang Y. et al. Estrogen-induced SDF-1 production is mediated by estrogen receptor-alpha in female hearts after acute ischemia and reperfusion. *Surgery.* 2011;150:197–203. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.05.010>.
12. 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. *FertilSteril.* 2011;95:444–447. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.037>.
13. Cohen R.A., Check J.H., Dougherty M.P. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF). *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016;33(2):221–229. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0619-7>.
14. 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02890>.
15. Bhurke A.S., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Progesterone-regulated endometrial factors controlling implantation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016;75:237–245. <https://doi.org/10.1111/aji.12473>.
16. Anderle C., Hammer A., Polgar B. et al. Human trophoblast cells express the immunomodulator progesterone-induced blocking factor. *J. Reprod. Immunol.* 2008;79:26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.06.002>.
17. Miko E., Halasz M., Jericevic-Mulac B. et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and trophoblast invasiveness. *J. Reprod. Immunol.* 2011;90(1):50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.03.005>.
18. Raghupathy R., Mutawa E.A., Al-Azemi M. et al. The progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage and with preterm delivery. *J. Reprod. Immunol.* 2009;80:91–99. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.01.004>.
19. Okada H., Okamoto R., Tsuzuki T. et al. Progestins inhibit estradiol-induced vascular endothelial growth factor and stromal cell-derived factor 1 in human endometrial stromal cells. *FertilSteril.* 2011;96:786–791. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.048>.
20. Glace L., Grygielko E.T., Boyle R. et al. Estrogen-induced stromal cell-derived factor-1 (SDF-1/Cxcl12) expression is repressed by progesterone and by selective estrogen receptor modulators via estrogen receptor alpha in rat uterine cells and tissues. *Steroids.* 2009;74:1015–1024. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.07.011>.
21. 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. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0333-2>.
22. Tersigni C., D'Ippolito S., Di Nicuolo F. et al. Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation? *Journal of Translational Medicine.* 2018;16(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1482-y>.
23. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Human Reproduction Update.* 2016;22(4):497–515. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw004>.
24. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1080 с.
25. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am.J.Reprod.Immunol.* 2018;79(1):10.1111/aji.12782. <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
26. Тарасенко Ю.Н., Салов И.А., Ташухожяева Д.Т. с соавт. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему. Современные проблемы науки и образования. 2013;4:45.
27. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N. et al. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: A cohort study. *BMC Womens Health.* 2016;16:60. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3>.
28. Bouet P.E., Hachem H.El., Monceau E. et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *FertilSteril.* 2016;105:106–110. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>.
29. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R. et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *FertilSteril.* 2021;115:546–560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
30. Коваленко Я.А., Крутова В.А., Наумова Н.В. с соавт. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;6:59–64.
31. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017;2:56–62.

32. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л. с соавт. Неоадьювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(1):23–29.
33. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А. с соавт. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(4):69–77.
34. Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., Оразов М.Р. с соавт. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации. Доктор.Ру. 2022;21(1):27–33.
35. Стольникова И.И., Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И. с соавт. Особенности качества жизни пациенток с привычным невынашиванием беременности. Психология. Психофизиология. 2021;2:89–95.
36. Досова С.Ю., Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И. с соавт. Психоэмоциональное состояние и Личностные характеристики женщин с привычным невынашиванием беременности. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018;2:107–109.
37. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования: учебное пособие для врачей / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.А. Клещев // С-Пб: СПб ГБУЗ «ГПАБ»; 2016. 44 с.
38. Исмаилова Ф.К., Петров Ю.А. Современные взгляды на этиологию хронического эндометрита. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020;5:68–72.
39. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е. с соавт. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинико-морфологические особенности. Уральский медицинский журнал. 2020;186(3):36–41.
40. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Затворницкая А.В. с соавт. Гипоксическое повреждение и неоваскуляризация эндометрия при гиперплазии слизистой оболочки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(3):232–235.
41. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Экспрессия P1BF в гравидарном эндометрии при репродуктивных потерях первого триместра после экстракорпорального оплодотворения. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):63–70.

Сведения об авторах:

Т. Г. Траль – кандидат медицинских наук, доцент;
В. В. Хобец – научный сотрудник;
Г. Х. Толибова – доктор медицинских наук, доцент;
И. Ю. Коган – доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН.

Information about the author

T. G. Tral – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
V. V. Khobets – Researcher;
G. Kh. Tolibova – Doctor of Science (Medicine),
Associate Professor;
I. Yu. Kogan – Doctor of Science (Medicine),
Professor, Corresponding Member of RAS.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие получено у всех участников исследования.

Informed consent was obtained from all study participants.

Статья поступила в редакцию 10.08.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 10.08.2022; approved after reviewing 22.08.2022; accepted for publication 26.09.2022.