

Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения

Т.Г. Траль^{1,2}, Г.Х. Толибова^{1,3}

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Высокая частота репродуктивных потерь I триместра, независимо от наступления беременности естественным путем или в результате применения методов вспомогательной репродукции, по-прежнему остается актуальной проблемой. Одним из способов выявления этиологии прерывания беременности является гистологическое исследование abortивного материала, в частности исследование гравидарной трансформации, которой в клинической практике, к сожалению, уделяется недостаточное внимание. Цель исследования – изучить гравидарную трансформацию эндометрия в abortивном материале неразвивающейся беременности после применения методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование гравидарной трансформации эндометрия проведено в 153 образцах abortивного материала при неразвивающейся беременности 5–8 недель эмбриогистологического срока после ЭКО и 15 образцах abortивного материала прогрессирующей беременности на аналогичных сроках. Abortивный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и проводили стандартное гистологическое исследование. Иммуногистохимическим методом оценивали экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона в железах и строме компактного слоя гравидарного эндометрия.

Результаты. Верифицированы пять вариантов гравидарной трансформации стромы и желез эндометрия при неразвивающейся беременности после ЭКО. Морфологические особенности гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после ЭКО характеризуются полноценной и неполноценной трансформацией стромального компонента с разными вариантами трансформации желез эндометрия и десинхронизмом экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона.

Заключение. Впервые описанные морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия в abortивном материале после ЭКО, в свою очередь, служат новым направлением исследования эндометриального фактора как одной из главных детерминант повторных неудач имплантации и репродуктивных потерь ранних сроков, который зачастую остается вне фокуса внимания специалистов.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, полноценная и неполноценная гравидарная трансформация эндометрия, рецепторы эстрогена и прогестерона, ЭКО

Для корреспонденции: Татьяна Георгиевна Траль. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

Для цитирования: Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения. Клин. эксп. морфология. 2021;10(S4):42–51. DOI: 10.31088/СЕМ2021.10.S4.42-51.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 18.08.2021. Получена после рецензирования 02.09.2021. Принята в печать 22.09.2021.

Morphological variants of decidual endometrial transformation in missed abortion after in vitro fertilization

T.G. Tral^{1,2}, G.Kh. Tolibova^{1,3}

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Introduction. High prevalence of early pregnancy loss regardless of methods of conception still remains a relevant problem. One of the ways to identify the etiology of pregnancy loss is a histological examination

of the products of conception (POC), decidualization in particular, which often remains underestimated in clinical practice. The aim of the study was to evaluate the decidualization of the endometrium in the retained POC after IVF.

Materials and methods. Histological and immunohistochemical analysis of decidualized endometrium was carried out on 153 samples of retained POC around 5–8 weeks of gestation after IVF and on 15 samples of POC after artificial abortion. The POC was fixed in a 10% neutral formaldehyde solution, and a standard histological examination was performed. The immunohistochemical study was carried out to evaluate the expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrial glands and stromal cells of the decidualized endometrium compact layer.

Results. We verified 5 types of decidual endometrial stromal and glandular transformation of a missed abortion material after IVF. The morphological features of decidualized endometrium in missed abortion after IVF are characterized by a complete and impaired stromal transformation with various types of glandular transformation and disynchronous expression of estrogen and progesterone receptors.

Conclusion. We described the morphological variants of the decidual endometrial transformation in POC after IVF, which serve a new direction to the understanding of endometrial factor as one of the main determinants of recurrent implantation and reproductive failure often remaining out of the specialist's focus.

Keywords: missed abortion, complete and incomplete gravidar transformation of the endometrium, estrogen and progesterone receptors, IVF

Corresponding author: Tatiana G. Tral. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

For citation: Tral T.G., Tolibova G.Kh. Morphological variants of decidual endometrial transformation in missed abortion after in vitro fertilization. Clin. exp. morphology. 2021;10(S4):42–51. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51 (In Russ.).

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 18.08.2021. **Received in revised form** 02.09.2021. **Accepted** 22.09.2021.

Введение

Общеизвестно, что благополучие нации в целом зависит от демографической ситуации в стране. Сложившаяся неоднозначная демографическая ситуация вкуче с пандемией COVID-19 в Российской Федерации и в мире в целом вызывают особую тревогу. Следует признать тот факт, что, несмотря на многочисленные меры, принимаемые правительством для решения демографических проблем на разных уровнях, современное общество не готово нести ответственность за сохранение и преумножение репродуктивного потенциала.

Одним из факторов демографических проблем является поздняя реализация репродуктивной функции у женщин и мужчин. Доказано, что с увеличением возраста растет груз не только соматической, но также гинекологической и урологической патологии, что служит причиной бесплодия, невынашивания беременности и неэффективных циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1–5].

Программы ВРТ на сегодняшний день служат единственным методом преодоления бесплодия. Известно, что основными детерминантами эффективности ВРТ являются морфологически качественный эмбрион, эндометрий, адекватная гормональная стимуляция и поддержка наступившей беременности, однако как сам эндометрий, так и эмбрион могут быть слабым звеном, обуславливая повторные неудачи имплантации и ранние репродуктивные потери [6–10].

На фоне огромных успехов в эмбриологии изучение эндометрия как детерминанты успешной беременности идет слишком медленно, что не позволяет сформировать

единое мнение о методах диагностики с последующей возможностью коррекции состояния эндометрия. В то же время доказано, что нарушение рецепторного профиля эндометрия, ишемия ткани, склероз сосудов, фиброз и фибропластические изменения стромального компонента, хронический эндометрит формируют эндометриальную дисфункцию, которая приводит к нарушению имплантации, плацентации и гибели эмбриона у пациентки с бесплодием, невынашиванию беременности и неэффективности протоколов ВРТ [11–17].

Именно исходное состояние эндометрия является главным фактором его трансформации при наступившей беременности. Процесс децидуализации эндометрия предшествует последующей gravidарной трансформации и начинается на постовуляторном этапе с секреторного моделирования желез и стромы эндометрия, люминального эпителия и сосудистого русла. Эндометриальная строма представляет собой основной субстрат развития беременности, претерпевающий предецидуальную и децидуальную дифференцировку под влиянием гормонов и широкого спектра биологически активных молекул. Как следствие этих процессов, децидуальный, а в последующем gravidарный эндометрий приобретает защитные и регуляторные функции [18–23].

Gravidарная перестройка эндометрия – конечный этап циклической трансформации эндометрия в случае наступления беременности и служит отражением полного спектра структурных и молекулярно-биологических процессов адекватного взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-яичниковых связей и эмбрионально-эндометриального консенсуса [24–29].

Несомненно, исследование гравидарной трансформации эндометрия в связи с высокой частотой репродуктивных потерь I триместра как при естественно наступившей беременности, так и при беременности, наступившей после ВРТ, является важной задачей, которой в клинической практике, к сожалению, уделяется недостаточное внимание.

Цель исследования – изучить гравидарную трансформацию эндометрия в абортном материале неразвивающейся беременности после применения методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование проведено на 153 образцах абортного материала после ЭКО при неразвивающейся беременности 5–8 недель, поступивших в патологоанатомическое отделение НИИ АГиР им. Д.О. Отта, и 15 образцах абортного материала после прерывания беременности (хирургическим путем) по желанию женщины (контрольная группа) на аналогичном сроке. Критерии включения в исследование: возраст 25–40 лет, неразвивающаяся беременность после ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным фактором, маточным фактором, нормальным содержанием овариальных и гипофизарных гормонов в сыворотке крови, а также нормальным уровнем антимюллера гормона.

Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,2), после стандартной гистологической проводки в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica, Германия) 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 («БиоВитрум», Россия). Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при $\times 100$, $\times 400$. 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 инфильтрации (экссудативной/продуктивной) и других изменений.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили на парафиновых срезах по стандартному одноэтапному протоколу с использованием первичных антител к рецепторам эстрогенов и прогестерона в стандартных разведениях: ER (клон 1D5, 1:60), PR (клон PR 636, 1:50) (DakoCytomation, Дания). Количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов половых гормонов проводили полуколичественным методом Histochemical Score = $\Sigma P(i) \times I$, где $P(i)$ – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью, I – интенсивность окрашивания от 0 до 3 баллов: от-

сутствие экспрессии (0 баллов), слабая экспрессия (1 балл), умеренная экспрессия (2 балла), выраженная экспрессия (3 балла). Максимальное значение показателя должно соответствовать 300 единицам. Кроме того, в результатах оценивали равномерность распределения экспрессии. Оценку экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона проводили только в компактном слое эндометрия, поскольку при неполноценной трансформации дифференцировка на слои отсутствует.

Статистический анализ данных

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 13 (StatSoft Russia, Россия). Методы дескриптивной статистики включали оценку среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Гистологическое исследование является описательным.

Результаты и обсуждение

Гистологическое строение абортного материала, полученного после прерывания беременности по желанию женщины, характеризуется полноценной гравидарной перестройкой компактного и спонгиозного слоев эндометрия. Компактный слой эндометрия представлен зрелыми децидуоцитами эпителиодного типа с обильной цитоплазмой и светлым пузырьковидным ядром. Клетки компактно прилегают друг к другу, отмечаются слабо выраженный отек и скудная лимфоидная инфильтрация. Железы компактного слоя с щелевидным или несколько экстазированным просветом, выстланы низким кубическим эпителием. Спонгиозный слой представлен обилием желез пилообразной формы, разделенных тонкой прослойкой цитогенной стромы со множественными островками толстостенных клубков спиральных артерий. Прослеживается четкое деление эндометрия на компактный и спонгиозный слои (рис. 1 А). Спиральные артерии в виде толстостенных клубков. Умеренная степень инвазии трофобласта в зоне плацентарного ложа.

Рецепторный профиль эндометрия в абортном материале от пациенток с прогрессирующей беременностью выявил следующие паттерны: в строме эндометрия верифицирована умеренно выраженная экспрессия рецепторов эстрогена ($120,8 \pm 5,1$), а в железах преимущественно слабо выраженная экспрессия ($100,0 \pm 3,2$); экспрессия рецепторов прогестерона в железах отсутствовала, а в строме эндометрия верифицирована равномерная выраженная экспрессия, соответствующая 250–280 баллам ($250,6 \pm 4,7$, рис. 2 А и АА).

При гистологическом исследовании абортного материала неразвивающейся беременности после ЭКО впервые верифицированы пять морфологических вариантов гравидарной трансформации эндометрия: I вариант – полноценная гравидарная трансформация стромы и желез эндометрия; II вариант – полноценная

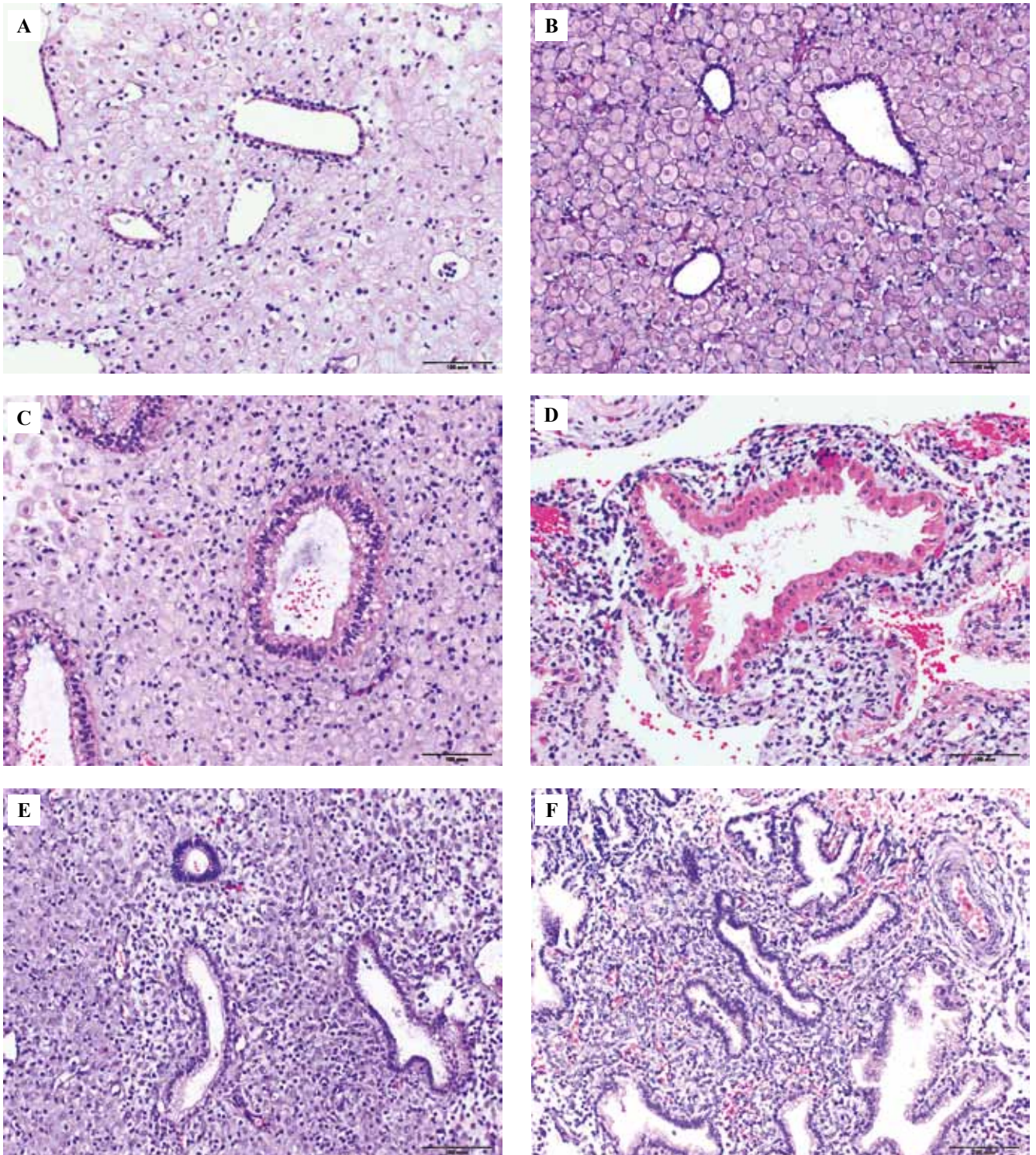


Рис. 1. Морфологические варианты гравидарной трансформации стромы и желез гравидарного эндометрия в абортном материале. Контрольная группа: А – полноценная гравидарная трансформация стромы и желез. После ЭКО: В – полноценная гравидарная трансформация стромы и желез; С – полноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа; D – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа; E – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами пролиферативного типа; F – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного и пролиферативного типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Morphological variants of decidual stromal and glandular endometrial transformation in missed abortion. Control group: A – complete decidual stromal and glandular transformation. After IVF: B – complete decidual stromal and glandular transformation; C – complete decidual stromal transformation with glands of secretory type; D – impaired decidual stromal transformation with glands of secretory type; E – impaired decidual stromal transformation with glands of proliferative type; F – impaired decidual stromal transformation with glands of secretory and proliferative type. H&E, $\times 200$

гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа; III вариант – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа; IV вариант – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами пролиферативного типа; V вариант – неполноценная секреторная трансформация стромы с железами секреторного и пролиферативного типа.

I вариант – полноценная гравидарная трансформация стромы и желез эндометрия

При световой микроскопии данный тип трансформации гравидарного эндометрия сходен с таковым в абортном материале после прерывания беременности, наступившей естественным путем. Компактный слой представлен зрелыми децидуоцитами, плотно прилежащими друг к другу, образуя единый эпителиальный пласт. Цитоплазма превалирует, ядра децидуоцитов округлые, просветленные. Железы компактного слоя с щелевидным или овоидным просветом, выстланы уплощенным кубическим эпителием с незначительным количеством цитоплазмы и секрета в просвете. Спонгиозный слой представлен железами пилообразной формы, выраженным феноменом Ариас–Стеллы и тонкой прослойкой цитогенной стромы. Умеренная инвазия трофобласта в зоне плацентарного ложа. Спиральные маточные артерии в виде клубков, с выраженной гладкомышечной интимой. Четкое деление эндометрия на компактный и спонгиозный слои (рис. 1 В).

Несмотря на сходное гистологическое строение гравидарного эндометрия с таковым в абортном материале при беременности, наступившей естественным путем, при иммуногистохимическом исследовании наблюдаются некоторые отличия. Слабо выраженная (до 100 баллов) экспрессия рецепторов эстрогена с неравномерным распределением в строме и железах компактного слоя эндометрия ($90,6 \pm 6,6$ и $70,0 \pm 4,5$, соответственно), которая имела тенденцию к снижению по сравнению с аналогичными показателями гравидарного эндометрия при естественной беременности. Экспрессия рецептора прогестерона в железах эндометрия встречалась в единичных случаях ($n=5$) в диапазоне от 60 до 100 баллов ($66,7 \pm 10,2$). В стромальном компоненте гравидарного эндометрия экспрессия рецептора прогестерона распределена неравномерно с преобладанием умеренно выраженной экспрессии $189,7 \pm 5,6$ балла (рис. 2 В и ВВ).

II вариант – полноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа

Гравидарная трансформация стромы компактного слоя эндометрия имеет эпителиоидное строение, представленное зрелыми децидуоцитами, среди которых расположены железы секреторного типа. Железы вытянутой формы, с овоидным или слабо звездчатым строением, высоким цилиндрическим эпителием. Ядра светлые, пузырьковидные. Цитоплазма обильная, с нечетким апикальным краем и признаками апокриновой

секреции. Спонгиозный слой эндометрия преимущественно с гиперсекреторными железами, выраженным феноменом Ариас–Стеллы. Межжелезистая прослойка цитогенной стромы тонкая. Умеренная инвазия трофобласта в плацентарном ложе. Крупные клубки спиральных артерий. Четкое деление эндометрия на компактный и спонгиозный слои (рис. 1 С).

Иммуногистохимическая картина характеризуется умеренно выраженной экспрессией с неравномерным распределением рецепторов эстрогена в эпителиоцитах компактного слоя эндометрия ($119,4 \pm 5,6$) и секреторноподобных железах эндометрия ($139,7 \pm 10,7$). Для рецептора прогестерона в строме характерна умеренно выраженная экспрессия с равномерным распределением ($175,5 \pm 7,6$), а в железах выявлена слабо выраженная экспрессия с неравномерным распределением ($80,0 \pm 6,7$) (рис. 2 С и СС).

III вариант – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа

Неполноценная гравидарная трансформация стромы эндометрия в абортном материале после ЭКО представлена отечной стромой секреторного типа с незрелыми децидуоцитами полигональной формы, не формирующими единый эпителиальный пласт, с ядром овоидной формы. Железы компактного слоя секреторного типа с разной выраженностью секреторной активности цилиндрического эпителия. Клубки спиральных артерий сформированы слабо, мышечный слой развит недостаточно. В отечной целлюлярной строме разная степень лимфогистиоцитарной инфильтрации. Умеренная или слабая инвазия трофобласта. Деление на компактный и спонгиозный слои не прослеживается (рис. 1 D).

Иммуногистохимический профиль гравидарного эндометрия характеризуется умеренно выраженной экспрессией рецепторов эстрогена как в строме, так и в железах эндометрия ($128,3 \pm 6,7$ и $179,2 \pm 6,7$ балла, соответственно). Экспрессия рецептора прогестерона в структурах гравидарного эндометрия также соответствует умеренным значениям в строме ($189,2 \pm 6,8$) и железах ($123,3 \pm 8,7$). Необходимо отметить, что, несмотря на неполноценность гравидарной трансформации стромы, значения экспрессии рецептора прогестерона имеют только тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой (рис. 2D и DD), поскольку в цикле ЭКО применяются препараты прогестеронового ряда. Кроме того, известно, что в течение циклической трансформации эндометрия наименьшим колебаниям экспрессии рецептора прогестерона подвержена именно строма эндометрия.

IV вариант – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами пролиферативного типа

Светооптические параметры данного морфологического варианта гравидарной трансформации в аборт-

тивном материале после применения протоколов ЭКО указывают на значительную структурно-биологическую недостаточность эндометрия.

Строма эндометрия представлена фибробластами с разной выраженностью развития цитоплазмы, от слабо выраженных изменений до формирования предецидуальных и незрелых децидуальных клеток. Отмечаются неравномерный отек, плазмоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация с незначительной примесью нейтрофильных лейкоцитов. Железистый компонент эндометрия носит черты желез пролиферативного типа: от тубулярного до полигонального строения с пикнотическими гипохромными ядрами и слабо выраженной цитоплазмой с ровным апикальным краем. Слабая или умеренная инвазия трофо-

бласта. Клубки спиральных артерий выражены слабо. Деления на компактный и спонгиозный слой нет (рис. 1 Е).

Результаты иммуногистохимического исследования рецепторного профиля выявляют выраженную экспрессию рецепторов эстрогена и в стромальном, и в железистом компоненте гравидарного эндометрия ($203,3 \pm 4,4$ – $215,0 \pm 6,8$). Экспрессия рецептора прогестерона в гистогенетических структурах эндометрия характеризовалась как умеренно выраженной экспрессией в строме и железах эндометрия, так и выраженной ($193,3 \pm 8,6$ и $201,6 \pm 7,9$, соответственно) и имела сходные данные с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона в пролиферативную фазу менструального цикла (рис. 2 Е и ЕЕ).

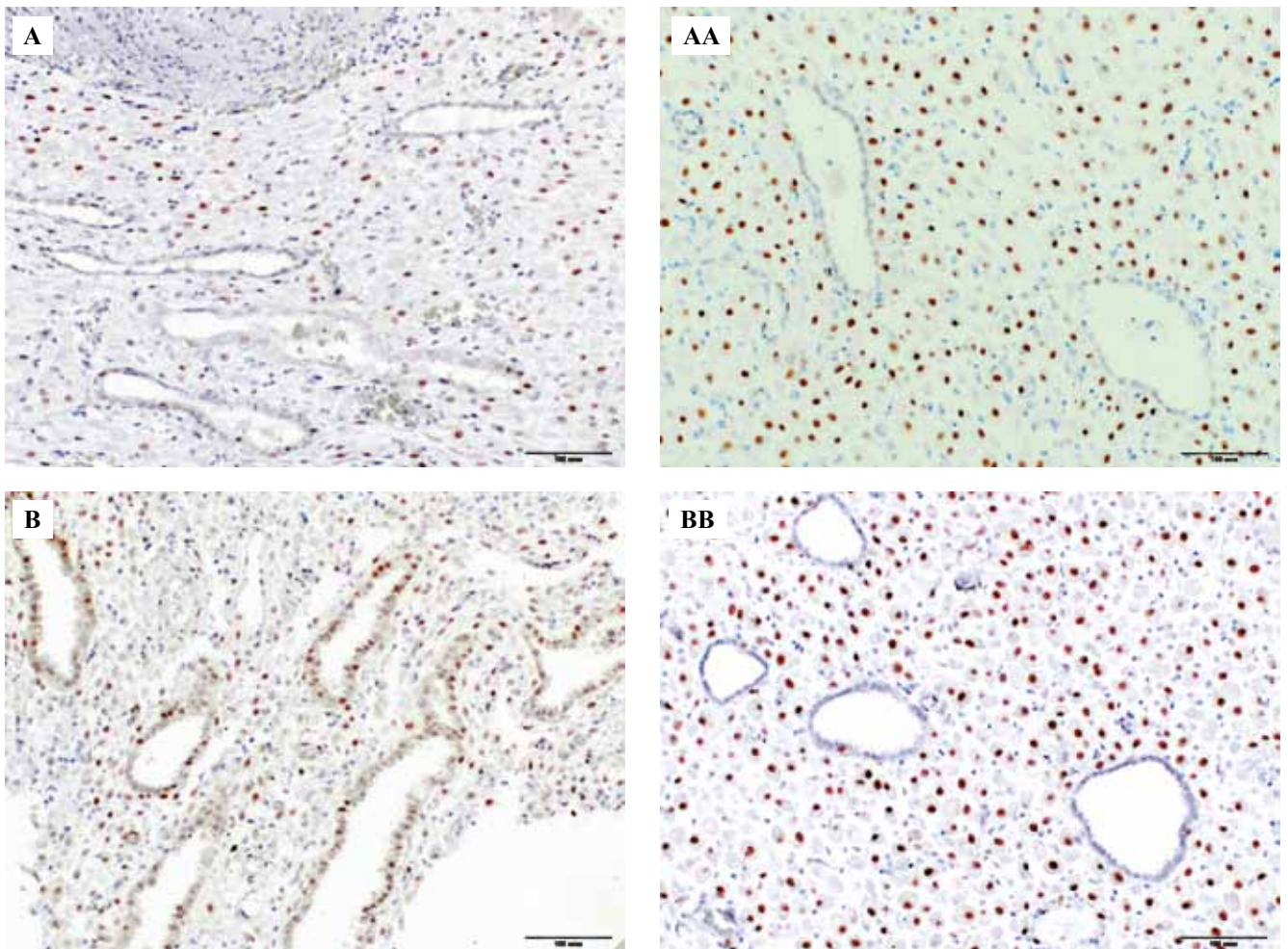


Рис. 2. Особенности экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в строме и железах гравидарного эндометрия в абортивном материале. Контрольная группа: А – экспрессия ER, АА – экспрессия PR при полноценной гравидарной трансформации. После ЭКО: В – экспрессия ER, ВВ – экспрессия PR при полноценной гравидарной трансформации стромы и желез. Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам эстрогена (ER) и прогестерона (PR), $\times 200$

Fig. 2. Features of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptor expression in the endometrial stroma and glands in missed abortion. Control group: А – ER expression, АА – PR expression in complete endometrial transformation. After IVF: В – ER expression, ВВ – PR expression in complete endometrial stromal and glandular transformation. Immunohistochemical assay with antibodies to ER and PR receptors, $\times 200$

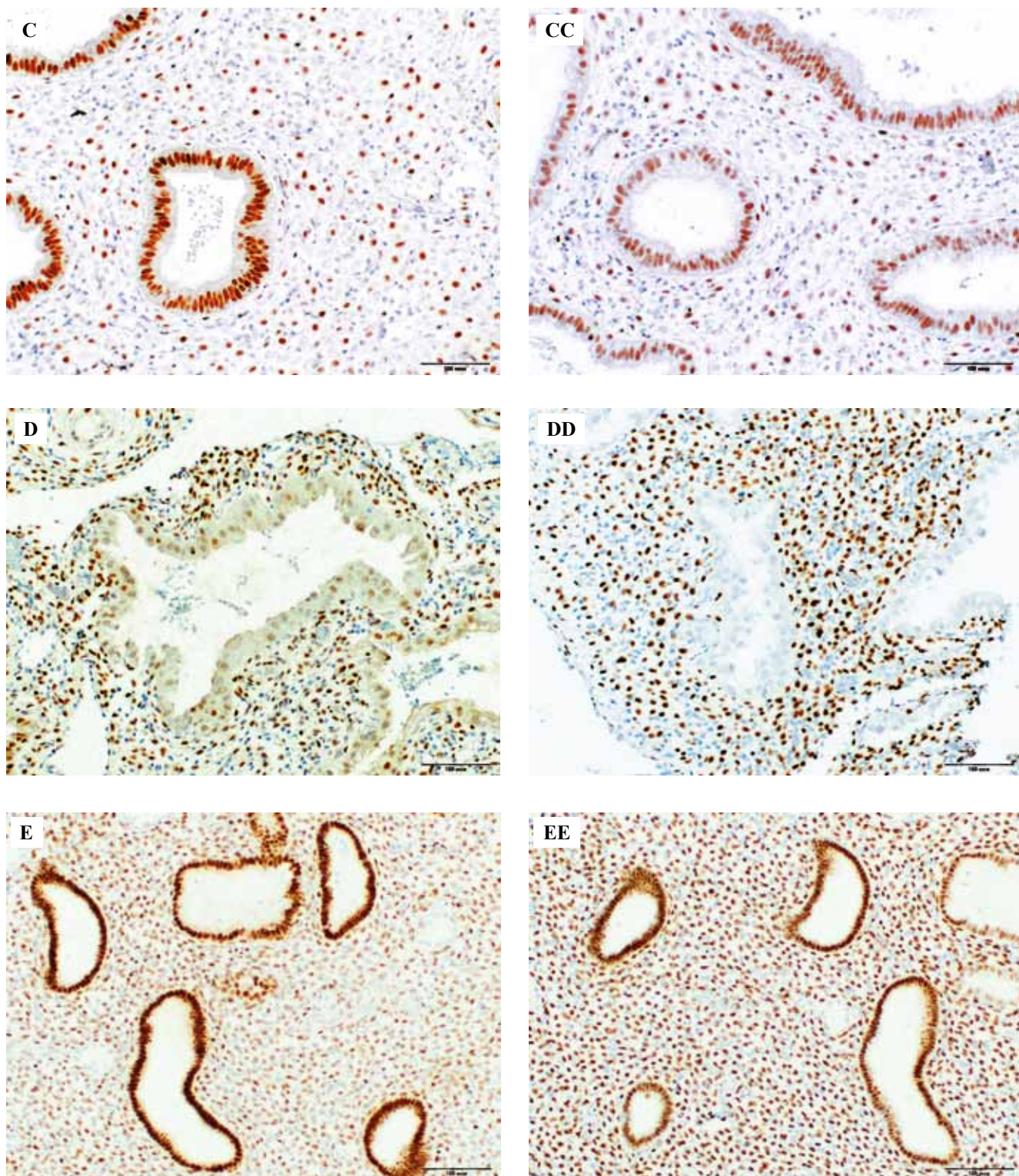


Рис. 2 (продолжение). С – экспрессия ER, СС – экспрессия PR при полноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа; D – экспрессия ER, DD – экспрессия PR при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа; E – экспрессия ER, EE – экспрессия PR при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа. Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам эстрогена (ER) и прогестерона (PR), $\times 200$

Fig. 2 (continuation). C – ER expression, CC – PR expression in complete stromal transformation with glands of secretory type; D – ER expression, DD – PR expression in impaired stromal transformation with glands of secretory type; E – ER expression, EE – PR expression in impaired stromal transformation with glands of proliferative types. Immunohistochemical assay with antibodies to ER and PR receptors, $\times 200$

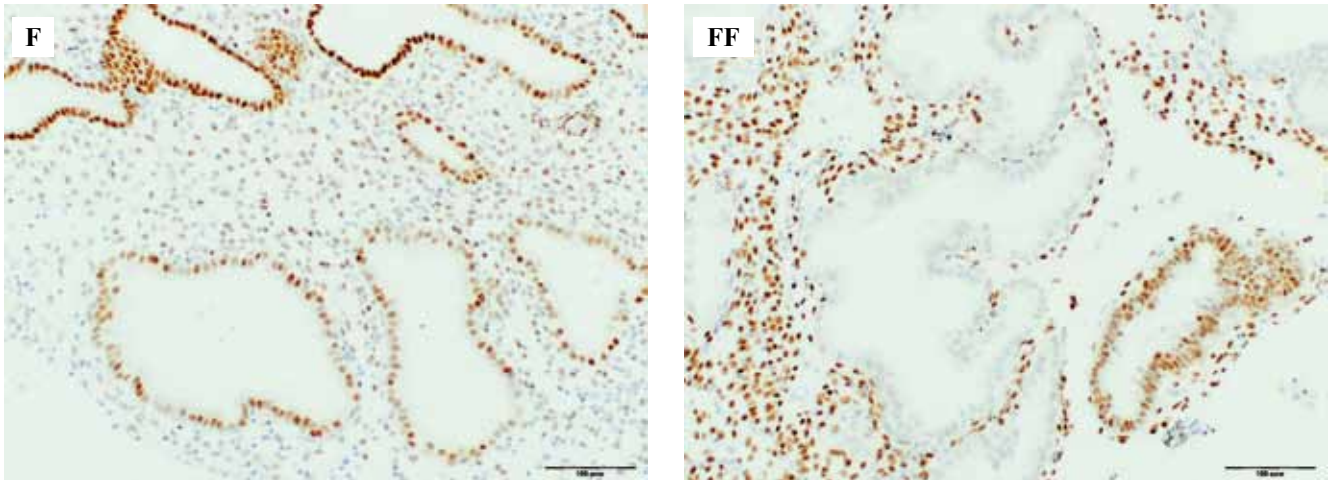


Рис. 2 (окончание). F – экспрессия ER, FF – экспрессия PR при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного и пролиферативного типа. Иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам эстрогена (ER) и прогестерона (PR), $\times 200$

Fig. 2 (end). F – ER expression, FF – PR expression in impaired stromal transformation with glands of secretory and proliferative type. Immunohistochemical assay with antibodies to ER and PR receptors, $\times 200$

V вариант – неполноценная секреторная трансформация с железами секреторного и пролиферативного типа

В неполноценно сформированной отечной строме со слабо выраженными секреторными и прецидуальными изменениями определяются железы пролиферативного и секреторного типа. Присутствует неравномерно выраженная круглоклеточная инфильтрация. Железы секреторного типа округлой или овоидной формы с умеренно выраженной цитоплазмой и признаками неполноценной апокриновой секреции, неравномерной плотностью ядер. Железы пролиферативного типа тубулярного или слабо овоидного строения с пикнотическими гиперхромными ядрами, слабым развитием цитоплазмы без признаков апокриновой секреции. Слабая или умеренная инвазия трофобласта в плацентарном ложе. Слабо сформированные клубки спиральных артерий с тонкой мышечной интимой (рис. 1 F).

Иммуногистохимическое исследование выявило неравномерное распределение и умеренно выраженную экспрессию рецепторов эстрогена в строме и железах эндометрия ($115,5 \pm 8,7$ и $176,4 \pm 8,5$, соответственно). Рецепторный профиль прогестерона характеризуется дисинхронизмом экспрессии в строме и железах ($197,3 \pm 7,7$ и $146,0 \pm 8,5$). Учитывая неполноценность гравидарной трансформации стромы и наличие желез секреторного и пролиферативного типа, снижение экспрессии в стромальном компоненте соответствовало морфологической картине (рис. 2 F и FF).

Значимость рецепторов эстрогенов и прогестерона в циклической трансформации эндометрия и наступлении беременности известна давно, однако исследования рецепторного профиля гравидарного эндометрия (рецепторов эстрогена и прогестерона) представлены в виде единичных исследований [30, 31]. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов

эстрогенов и прогестерона в гравидарном эндометрии при неразвивающейся беременности после ЭКО проведено с учетом уже имеющихся данных о нормальных уровнях экспрессии исследуемых рецепторов в абортном материале при искусственном прерывании беременности (хирургический кюретаж) по желанию женщины [32].

Известно, что полноценная секреторная трансформация эндометрия с соответствующим соотношением и распределением экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, полноценный ангиогенез и иммунологический баланс детерминируют имплантацию, плацентацию и развитие беременности. В свою очередь, дисбаланс взаимодействия стероидогенеза, ангиогенеза и иммуногенеза приводит к неполноценной гравидарной трансформации и служит причиной репродуктивных потерь.

Полноценная гравидарная трансформация эндометрия у пациенток контрольной группы служила основным этапом верификации морфологических вариантов гравидарной трансформации абортного материала после ЭКО. По совокупности гистологическое и иммуногистохимическое исследования абортного материала от пациенток с развивающейся беременностью позволили определить качественные и количественные критерии верификации экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в строме и железах гравидарного эндометрия. Полученные данные явились ключевым критерием выявления дисбаланса и десинхронизма рецепторного профиля в гравидарном эндометрии пациенток после протокола ЭКО, в том числе при гистологически установленной полноценной гравидарной трансформации стромы и желез эндометрия.

Поликаузальность репродуктивных потерь I триместра беременности не вызывает сомнений, однако они традиционно ассоциируются с хромосомной па-

тологией эмбриона, и роль морфологической диагностики гравидарной трансформации эндометрия при исследовании абортного материала, в том числе после ЭКО, остается вне фокуса внимания специалистов, хотя частота имплантации сохраняется низкой, несмотря на высококачественные эмбрионы.

Значимость факта наступления беременности в протоколе ЭКО при морфологических вариантах неполноценной гравидарной трансформации эндометрия еще раз актуализирует вопросы оптимального эмбрионально-эндометриального диалога в период «окна имплантации» даже в негативных условиях.

Заключение

Полученные данные комплексного морфологического исследования абортного материала после протокола ЭКО с выявлением разных вариантов гравидарной трансформации эндометрия и рецепторного профиля, несомненно, служат новым направлением верификации морфологических детерминант повторных неудач имплантации и репродуктивных потерь. Аспекты имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с исходной эндометриальной дисфункцией и особенности трансформации эндометрия в ответ на экзогенное моделирование полноценного (структурного и рецепторного) эндометрия требуют дальнейшего изучения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова.

Сбор и обработка материала – Т.Г. Траль.

Написание текста – Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова.

Редактирование – Г.Х. Толибова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – T.G. Tral, G.Kh. Tolibova.

Collected the data and performed the analysis – T.G. Tral.

Wrote the paper – T.G. Tral, G.Kh. Tolibova.

Edited the manuscript – G.Kh. Tolibova.

Литература/References

1. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Ярмолинская М.И., Цыгурдеева А.А. и др. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(3):8–15. DOI: 10.17816/JOWD6638-15. Aylamazyan EK, Tolibova GK, Tral TG, Kogan IU, Yarmolinskaya MI, Tsiurdeeva AA et al. New approaches to the estimation of endometrial dysfunction. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017;66(3):8–15 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6638-15.
2. Benyamini Y, Todorova I. Women's reproductive health in sociocultural context. Int J Behav Med. 2017;24(6):799–802. DOI: 10.1007/s12529-017-9695-7.
3. Place JM, Litwack I, Vann S. Is infertility as visible as it needs to be given its importance to women's health? Results from a review of women's health journals. Sex Reprod Healthc. 2018;16:80–1. DOI: 10.1016/j.srhc.2018.02.009.
4. Tharakan T, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Joensen UN, Jones H et al. Male sexual and reproductive health – does the urologist have a role in addressing gender inequality in life expectancy? Eur Urol Focus. 2020;6(4):791–800. DOI: 10.1016/j.euf.2019.10.009.
5. Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: A systematic review. PLoS One. 2015;10(5):e0126936. DOI: 10.1371/journal.pone.0126936.
6. Cuman C, Menkhorst EM, Rombauts LJ, Holden S, Webster D, Bilandzic M et al. Preimplantation human blastocysts release factors that differentially alter human endometrial epithelial cell adhesion and gene expression relative to IVF success. Hum Reprod. 2013;28(5):1161–71. DOI: 10.1093/humrep/det058.
7. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. Hum Reprod Update. 2015;21(2):155–73. DOI: 10.1093/humupd/dmu056.
8. Robertson SA, Moldenhauer LM. Immunological determinants of implantation success. Int J Dev Biol. 2014;58(2–4):205–17. DOI: 10.1387/ijdb.140096sr.
9. DeMayo FJ, Lydon JP. 90 years of progesterone: New insights into progesterone receptor signaling in the endometrium required for embryo implantation. J Mol Endocrinol. 2020;65(1):T1–T14. DOI: 10.1530/JME-19-0212.
10. Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. J Assist Reprod Genet. 2020;37(12):2989–97. DOI: 10.1007/s10815-020-01948-7.
11. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., Бабиченко И.И., Вандышева П.А. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. Архив патологии. 2017;79(6):22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29. Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA, Babichenko II, Vandyшева PA. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: Clinical and morphological aspects. Archive of Pathology. 2017;79(6):22–29 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201779622-29.
12. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2010;93(2):437–41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.
13. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: New time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
14. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi Choghakabodi P. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(1):116–21. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016.
15. Ewington LJ, Tewary S, Brosens JJ. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(2):258–65. DOI: 10.1111/jog.13837.
16. Boss AL, Chamley LW, James JL. Placental formation in early pregnancy: How is the centre of the placenta made? Hum Reprod Update. 2018;24(6):750–60. DOI: 10.1093/humupd/dmy030.
17. Massimiani M, Lacconi V, La Civita F, Ticconi C, Rago R, Campagnolo L. Molecular signaling regulating endometrium-blas-

- tocyst crosstalk. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):23. DOI: 10.3390/ijms21010023.
18. Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: Mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin Reprod Med.* 2007;25(6):445–53. DOI: 10.1055/s-2007-991042.
 19. Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual control of trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):341–50. DOI: 10.1111/aji.12466.
 20. Ng SW, Norwitz GA, Pavlicev M, Tilburgs T, Simón C, Norwitz ER. Endometrial decidualization: The primary driver of pregnancy health. *Int J Mol Sci.* 2020;8;21(11):4092. DOI: 10.3390/ijms21114092.
 21. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Семенов П.А., Лагутина Е.В. и др. Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндометрия. *Трудный пациент.* 2021;19(1):23–26. DOI: 10.24412/2074-1995-2021-1-23-26.
Radzinsky VE, Orazov MR, Mihaleva LM, Silantyeva ES, Semenov PA, Lagutina EV et al. Predictors of IVF failures in implantation failure of the endometrium. *Difficult Patient.* 2021;19(1):23–26 (In Russ.). DOI: 10.24412/2074-1995-2021-1-23-26.
 22. Kim SM, Kim JS. A review of mechanisms of implantation. *Dev Reprod.* 2017;21(4):351–9. DOI: 10.12717/DR.2017.21.4.351.
 23. Fujiwara H, Ono M, Sato Y, Imakawa K, Iizuka T, Kagami K et al. Promoting roles of embryonic signals in embryo implantation and placental in cooperation with endocrine and immune systems. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1885. DOI: 10.3390/ijms21051885.
 24. Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES et al. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep.* 2014;4:3894. DOI: 10.1038/srep03894.
 25. Modi DN, Bhartiya P. Physiology of embryo-endometrial cross talk. *J Biomed Res.* 2015;2(1):83–104. DOI:10.4103/2349-3666.240622.
 26. Gupta SK, Malhotra SS, Malik A, Verma S, Chaudhary P. Cell signaling pathways involved during invasion and syncytialization of trophoblast cells. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):361–71. DOI: 10.1111/aji.12436.
 27. Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G 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.
 28. Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: How the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development. *J Immunol.* 2018;201(2):325–34. DOI: 10.4049/jimmunol.1800058.
 29. Fukui Y, Hirota Y, Matsuo M, Gebril M, Akaeda S, Hiraoka T, Osuga Y. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod Med Biol.* 2019;18(3):234–40. DOI: 10.1002/rmb2.12280.
 30. Милованов А.П., Болтовская М.Н., Фокина Т.В., Старосветская Н.А., Назимова С.В. Неразвивающаяся беременность: гистологические и иммуногистохимические маркеры эндокринных нарушений в соскобах эндометрия. *Архив патологии.* 2008;70(6):22–25.
Milovanov AP, Boltovskaya MN, Fokina TV, Starosvetskaya NA, Nazimova SV. Non-developing pregnancy: Histological and immunohistochemical markers of endocrine disorders in endometrial scrapes. *Archive of Pathology.* 2008;70(6):22–25 (In Russ.).
 31. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические и иммуногистохимические особенности неразвивающейся беременности I триместра. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2014;63(4):60–68. DOI: 10.17816/JOWD63460-68.
Tral TG, Tolibova GK. Morphological and immunohistochemical especially of stilled pregnancy the first trimester. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2014;63(4):60–68 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD63460-68.
 32. Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, А.А. Олина, И.Ю. Коган. Способ диагностики рецепторного профиля в абортном материале беременности раннего срока. Патент Российской Федерации 2744025. Заявитель и патентообладатель ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта – № 2020118774/20. Заявл. 29.05.2020; опубл. 02.03.2021, Бюл. № 7.
TG Tral, GH Tolibova, AA Olina, IYu Kogan. A method for diagnosing the receptor profile in the abortive material of early pregnancy. Patent No. 2744025 Russian Federation. Applicant and patent holder is D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology – No. 2020118774/20. Application 29.05.2020; publ. 02.03.21, Bul. No. 7.

Информация об авторах

Татьяна Георгиевна Траль – кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией иммуногистохимии НИИ 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.

Author information

Tatyana G. Tral – Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia.
<https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>

Gulrukhsor Kh. Tolibova – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Immunohistochemistry, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Associate Professor, S.N. Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>