

Экспрессия PIBF в гравидарном эндометрии при репродуктивных потерях первого триместра после экстракорпорального оплодотворения

Т.Г. Траль^{1,2}, Г.Х. Толибова^{1,3}, И.Ю. Коган¹

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

Резюме. *Введение.* Демографический спад является главным вызовом современному обществу, и в данном контексте проблема репродуктивных потерь первого триместра сохраняет медико-социальное значение независимо от способа наступления беременности. Эндометрий продолжает оставаться недооцененным звеном репродукции, при этом исследования гравидарного эндометрия малочисленны и фрагментарны. Цель исследования – оценка экспрессии прогестерониндуцированного блокирующего фактора (progesterone-induced blocking factor, PIBF) в гравидарном эндометрии при репродуктивных потерях первого триместра после применения методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведено на 77 образцах abortивного материала с нормальным кариотипом ворсин хориона при неразвивающейся беременности 5–8 недель эмбриогистологического срока после ЭКО и 15 образцах abortивного материала прогрессирующей беременности на аналогичных сроках. Иммуногистохимическим методом оценивали экспрессию PIBF в железах и строме компактного слоя гравидарного эндометрия. *Результаты.* Морфологические особенности неразвивающейся беременности после ЭКО характеризуются нарушением трансформации и децидуализации гравидарного эндометрия. Посредством иммуногистохимического исследования было показано снижение экспрессии PIBF независимо от вариантов трансформации эндометрия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), что, вероятно, является отражением имплантационной и гравидарной несостоятельности эндометрия.

Заключение. Комплексное морфологическое исследование abortивного материала с оценкой экспрессии PIBF позволит верифицировать нарушение трансформационного потенциала желез и стромы гравидарного эндометрия при ранних репродуктивных потерях независимо от способа наступления беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, бесплодие, ЭКО, прогестерониндуцированный блокирующий фактор, гравидарная трансформация эндометрия

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

Для цитирования: Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Экспрессия PIBF в гравидарном эндометрии при репродуктивных потерях первого триместра после экстракорпорального оплодотворения. Клини. эксп. морфология. 2022;11(2):63–70. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.63-70.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 1021062512052-5-3-2.2 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.01.2022. Получена после рецензирования 21.02.2022. Принята в печать 28.02.2022.

PIBF expression in the gravid endometrium in early pregnancy loss following assisted reproductive technologies

T.G. Tral^{1,2}, G.Kh. Tolibova^{1,3}, I.Yu. Kogan¹

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

Abstract. *Introduction.* Demographic decline is one of the main challenges to modern society. Thus, the problem of early pregnancy loss retains medical and social significance regardless of the way of conception. The endometrium continues to be an underestimated component in the reproduction process, while studies of

the gravid endometrium are few. The aim of the paper was to evaluate expression of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the gravid endometrium in early pregnancy loss following IVF methods.

Materials and methods. Histological and immunohistochemical studies were carried out on samples of products of conception (POCs). Seventy-seven POCs with normal chorionic villi karyotype were collected from women with missed miscarriage of 5–8 weeks of embryohistological term after IVF; the other 15 samples of elective POCs were collected at the same term. We evaluated PIBF expression in glands and stroma of the gravid endometrium compact layer using immunohistochemical method.

Results. Morphological features of missed miscarriage after IVF were characterized by violated transformation and decidualization of the gravid endometrium. Immunohistochemistry showed decreased PIBF expression in the experimental groups regardless of endometrial transformation options. It might indicate disturbances in the gravid endometrium and implantation compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusion. A comprehensive morphological evaluation of POCs with PIBF expression assessment will allow to verify violation of transformational potential of glands and stroma of the gravid endometrium in cases of early pregnancy loss regardless of the way of conception.

Keywords: missed abortion, infertility, IVF, progesterone-induced blocking factor, gravid transformation of the endometrium

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

For citation: Tral T.G., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. PIBF expression in the gravid endometrium in early pregnancy loss following assisted reproductive technologies. Clin. exp. morphology. 2022;11(2):63–70 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.63-70.

Funding. The work was carried out within the framework of the Fundamental Scientific Research No. 1021062512052-5-3.2.2 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

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

Received 27.01.2022. **Received in revised form** 21.02.2022. **Accepted** 28.02.2022.

Введение

В современной репродуктивной медицине главная триада – бесплодие, невынашивание беременности и неэффективные циклы ЭКО – формирует актуальной вектор направления научных и практических исследований в этой области. За последнее 50 лет структура репродуктивных потерь принципиально не изменилась, а мультифакторность и поликаузальность доказаны многочисленными исследованиями [1–5].

На фоне революционных успехов в эмбриологии последних лет, а именно предимплантационной генетической диагностики, использования искусственного интеллекта при оценке эмбриона, а также создания бластоидов и эмбрионов из стволовых клеток изучение эндометрия как главной доминанты и детерминанты, несмотря на многочисленные исследования, так и остается дискуссионным [6–15].

Истинная доля клинических потерь беременности неизвестна, однако и выявление причин неразвивающейся беременности первого триместра при отсутствии комплексного клинко-морфологического и цитогенетических исследований также неоднозначно.

Эндометрий продолжает оставаться недооцененным звеном репродукции, и многочисленные исследования не улучшают эффективность протоколов ЭКО, а исследования гравидарного эндометрия малочисленны и фрагментарны [16]. Показано, что полноценность гравидарной трансформации эндометрия основана на балансе циклических изменений и имплантационных свойств эндометрия, иммунологического компонента, микробиологического и биохимического микроокруже-

ния для его эффективного взаимоотношения с бластоцистой [17–20].

Следует отметить, что иммунологический фактор в генезе репродуктивных потерь, в том числе при использовании технологий ЭКО, остается не до конца ясным в связи со множественными механизмами иммунологических взаимодействий в системе мать–плацента–плод. Особая роль отводится PIBF (progesterone-induced-blocking factor) – прогестерониндуцированному блокирующему фактору, который участвует в секреторной трансформации и децидуализации эндометрия.

В экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что PIBF оказывает иммуномодулирующее действие на имплантационные характеристики эндометрия, формируя иммунологическое окружение в зоне имплантации. Экспрессия PIBF достигает максимальных значений в ядрах и цитоплазме стромальных и эпителиальных клеток матки во время окна имплантации и децидуализированных стромальных клетках [21–23]. При наступлении беременности синтез PIBF увеличивается не только в клетках эндометрия, но и в клетках трофобласта, а также самого эмбриона, обеспечивая регуляторные механизмы инвазии трофобласта [24].

PIBF способствует блокировке синтеза простагландинов и перфорина в клетках гравидарного эндометрия и инактивирует токсическое влияние НК-клеток на развитие эмбриона. PIBF индуцирует Т-хелперный цитокиновый ответ после оплодотворения, обеспечивая положительный сдвиг в сторону Th-2 типа воспаления

путем увеличения синтеза противовоспалительных интерлейкинов IL-3, IL-4 и IL-10 и снижения выработки провоспалительных цитотоксических цитокинов, в частности интерферона (IFN- δ), фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина-2 (IL-2) [25, 26].

По мнению ряда авторов, PIBF участвует в подготовке эндометрия к беременности, непосредственно к полноценной инвазии трофобласта и моделированию иммунологического баланса в зоне имплантации, и изменение уровня маркера в моче и крови беременных служит предиктором ранних потерь беременности [27, 28].

Исследование PIBF в гравидарном эндометрии может дополнить клинические данные о течении беременности и рисках репродуктивных потерь у пациенток разных групп, в частности при применении протоколов ЭКО.

Материалы и методы

Гистологическое исследование

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведено на 77 образцах abortивного материала с нормальным кариотипом ворсин хориона при неразвивающейся беременности 5–8 недель после ЭКО (пять групп) и 15 образцах abortивного материала после прерывания беременности (хирургическим путем) по желанию женщины (контрольная группа) на аналогичном сроке, поступивших в отдел патоморфологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

По результатам гистологического исследования впервые верифицированы пять вариантов гравидарной трансформации стромы и желез эндометрия при неразвивающейся беременности после ЭКО, которые подробно представлены в [29]:

- I группа – полноценная гравидарная трансформация стромы и желез эндометрия (n=20);
- II группа – полноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа (n=15);
- III группа – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа (n=15);
- IV группа – неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами пролиферативного типа (n=15);
- V группа – неполноценная секреторная трансформация с железами секреторного и пролиферативного типа (n=12).

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили на abortивном материале, полученном при гистологической проводке в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica, Германия), залитом в парафин на приборе модульной системы заливки TES 99 (Medite, Германия). Иммуногистохимический метод исследования включал качественную и количественную оценку экспрессии

прогестерониндуцированного блокирующего фактора с использованием первичных поликлональных кроличьих антител к рецепторам Anti-PIBF – клон ab 151491 в стандартном разведении (1:200) производства Abcam (Великобритания). В качестве системы визуализации использовали Abcam Mouse and Rabbit Specific HRP Plus (ABC) Detection IHC Kit (RTU) – клон ab93697 (Abcam, Великобритания). Визуализацию экспрессии данного маркера проводили на микроскопе Olympus BX46 (Olympus, Япония) и с использованием программного обеспечения CellSens 47 Entry (Olympus, Япония). Экспрессию изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» («ВидеоТест», Россия) в 10 полях зрения при $\times 400$.

Статистический анализ данных

Обработка статистического материала проводилась в программе SPSSV.23.0 (IBM, США). Параметры распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде среднего и 95% доверительного интервала – M (95% ДИ). Для определения статистически значимых различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95% ДИ. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что экспрессия PIBF верифицируется в железах и строме компактного слоя эндометрия. Максимальная экспрессия данного маркера верифицирована в эндометрии контрольной группы (рис. 1 А, В).

В основных группах независимо от вариантов гравидарной трансформации эндометрия (полноценная, неполноценная) отмечено достоверное снижение экспрессии PIBF в железах компактного слоя по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Необходимо отметить, что в I группе при полноценной гравидарной трансформации стромы и желез эндометрия также отмечено достоверное снижение экспрессии по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$), что свидетельствует об изменении иммунологического баланса в полноценном гравидарном эндометрии после ЭКО (рис. 2 А, В).

При сравнении экспрессии данного маркера во II группе при полноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа верифицирована статистически значимая высокая экспрессия по сравнению с IV группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа ($p < 0,0001$).

При неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа (III группа) выявлена достоверно высокая экспрессия данного маркера по сравнению с IV группой при неполноцен-

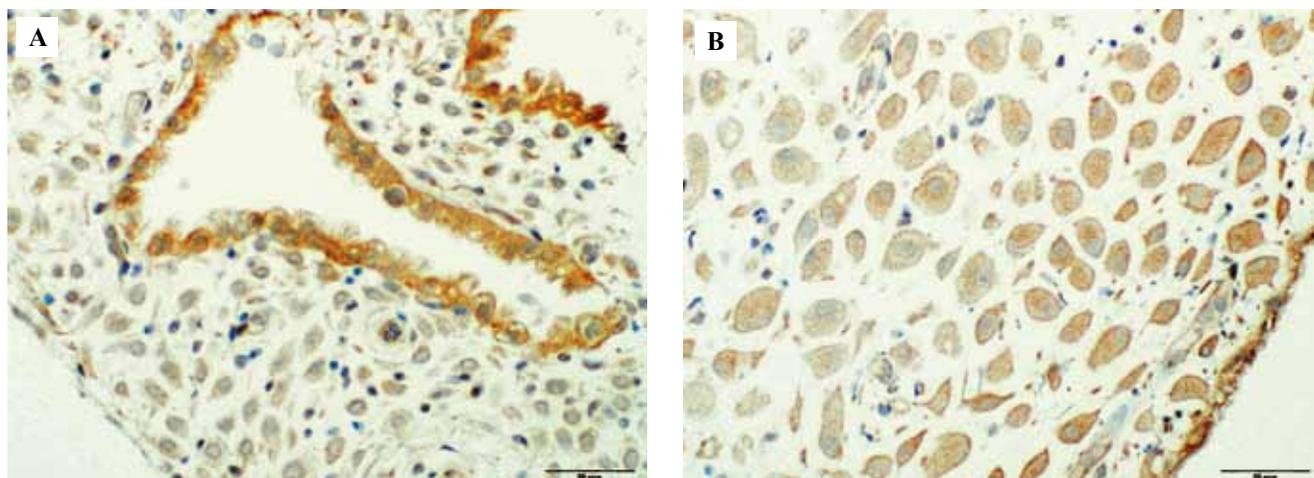


Рис. 1. Экспрессия PIBF в железах (А) и строме (В) в гравидарном эндометрии контрольной группы. ИГХ с антителами к анти-PIBF, $\times 400$

Fig. 1. PIBF expression in glands (A) and stroma (B) of decidualized endometrium of the control group. Staining with anti-PIBF antibodies, $\times 400$

Таблица 1 | Table 1

Экспрессия PIBF в железах гравидарного эндометрия, М (95% ДИ) |
PIBF expression in glands of decidualized endometrium, M (95% CI)

Группы Groups	Среднее значение Average meaning	95% ДИ для среднего значения 95% CI for the mean value		F-тест F-test	Р-значение p-value
		нижняя граница lower bound	верхняя граница upper bound		
Контрольная группа Control group (n=15)	24,12	22,63	25,61	28,958	$p^{k-1} < 0,0001$ $p^{k-2} < 0,0001$ $p^{k-3} < 0,0001$ $p^{k-4} < 0,0001$ $p^{k-5} < 0,0001$
I группа Group I (n=20)	14,34	12,84	15,83		$p^{1-2} = 0,070$ $p^{1-3} = 1,000$ $p^{1-4} = 0,201$ $p^{1-5} = 1,000$
II группа Group II (n=15)	17,59	15,43	19,75		$p^{2-3} = 0,070$ $p^{2-4} < 0,0001$ $p^{2-5} = 0,002$
III группа Group III (n=15)	15,34	13,28	17,40		$p^{3-1} < 0,070$ $p^{3-2} = 1,000$ $p^{3-4} < 0,0001$ $p^{3-5} = 0,002$
IV группа Group IV (n=15)	11,89	10,83	12,94		$p^{4-1} = 0,201$ $p^{4-2} < 0,0001$ $p^{4-3} = 0,041$ $p^{4-5} = 1,000$
V группа Group V (n=12)	13,04	11,34	14,73		$p^{5-1} = 1,000$ $p^{5-2} < 0,002$ $p^{5-3} = 1,000$ $p^{5-4} = 1,000$

ной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа ($p < 0,0001$). Экспрессия PIBF в IV группе имела мультифокальное распределение и была достоверно ниже по сравнению со всеми группами, в том числе контрольной.

Внутригрупповое сравнение экспрессии PIBF выявило достоверное снижение в V группе при неполноценной гравидарной трансформации с железами секреторного и пролиферативного типа по сравнению с II группой при наличии желез секреторного типа

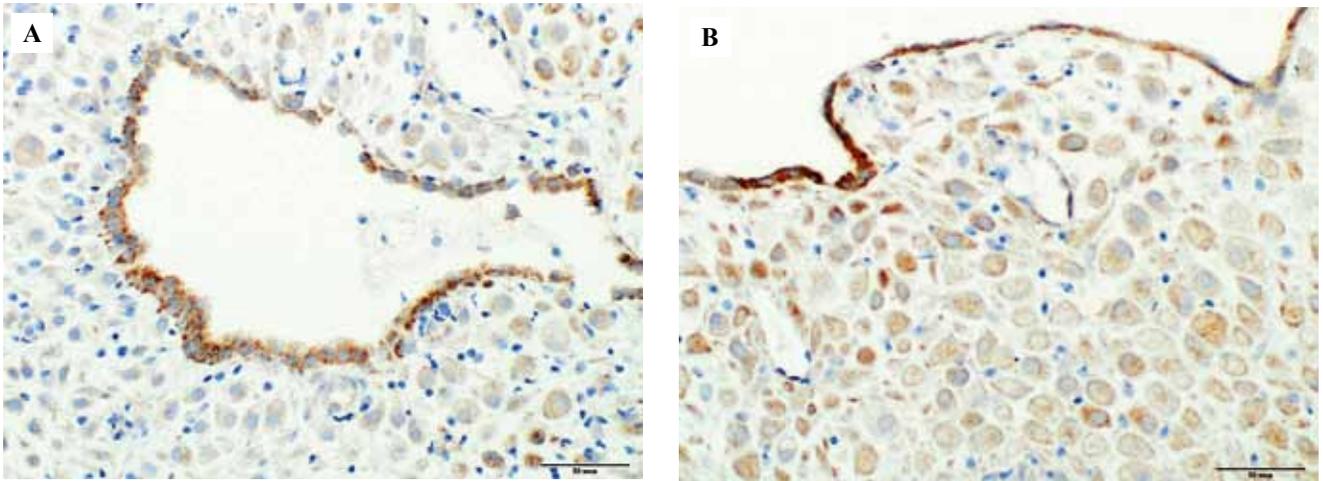


Рис. 2. Экспрессия PIBF в железах (А) и строме (В) в гравидарном эндометрии I группы. ИГХ с антителами к анти-PIBF, $\times 400$
 Fig. 2. PIBF expression in glands (A) and stroma (B) of decidualized endometrium of group I. Staining with anti-PIBF antibodies, $\times 400$

Таблица 2 | Table 2

Экспрессия PIBF в строме гравидарного эндометрия, М (95% ДИ) |
 PIBF expression in the stroma of decidualized endometrium, M (95% CI)

Группы Groups	Среднее значение Average meaning	95% ДИ для среднего значения 95% CI for the mean value		F-тест F-test	P-значение p-value
		нижняя граница lower bound	верхняя граница upper bound		
Контрольная группа (n=15)	31,52	29,89	33,15	28,958	$p^{k-1} < 0,0001$ $p^{k-2} < 0,0001$ $p^{k-3} < 0,0001$ $p^{k-4} < 0,0001$ $p^{k-5} < 0,0001$
I группа Group I (n=20)	20,63	18,80	22,45		$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} = 1,000$ $p^{1-4} = 0,035$ $p^{1-5} < 0,001$
II группа Group II (n=15)	11,59	10,37	12,82		$p^{2-1} < 0,0001$ $p^{2-3} < 0,0001$ $p^{2-4} < 0,0001$ $p^{2-5} = 0,061$
III группа Group III (n=15)	18,28	15,96	20,59		$p^{3-1} = 1,000$ $p^{3-2} < 0,0001$ $p^{3-4} = 1,000$ $p^{3-5} = 0,168$
IV группа Group IV (n=15)	16,87	15,08	18,66		$p^{4-1} = 0,035$ $p^{4-2} < 0,0001$ $p^{4-3} = 1,000$ $p^{4-5} = 1,000$
V группа Group V (n=12)	14,96	13,56	16,36		$p^{5-1} < 0,001$ $p^{5-2} = 0,061$ $p^{5-3} = 0,168$ $p^{5-4} = 1,000$

($p < 0,002$). Полученные результаты позволяют предположить, что полноценная секреторная трансформация железистого компонента эндометрия наряду с оптимальными показателями рецепторного профиля является необходимым компонентом для подготовки эндометрия к наступлению и развитию беременности.

При верификации экспрессии PIBF в стромальном компоненте компактного слоя гравидарного эндометрия выявлено достоверное снижение экспрессии в основных группах по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Можно полагать, что снижение экспрессии PIBF при неразвивающейся беременности после применения

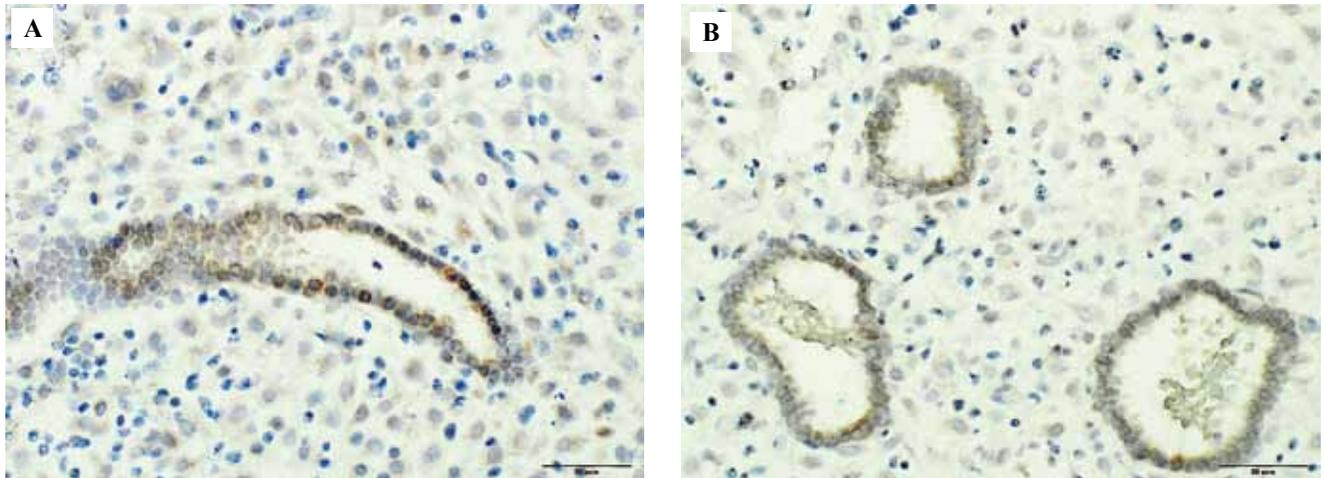


Рис. 3. Экспрессия PIBF в строме гравидарного эндометрия II группы (А) и V группы (В). ИГХ с антителами к анти-PIBF, $\times 400$
 Fig. 3. PIBF expression in stroma of the decidualized endometrium of group II (A) and group V (B). Staining with anti-PIBF antibodies, $\times 400$

методов ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным фактором связано с исходным состоянием эндометрия. Известно, что наличие эндометриальной дисфункции у данных пациенток приводит к нарушению имплантации и плацентации, развитию хориона и эмбриона. Несмотря на моделирование цикла и гормональную поддержку беременности, формирование полноценной гравидарной трансформации не является гарантией последующего прогрессирования беременности (рис. 3 А, В).

Представленные в таблице 2 данные демонстрируют, что при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа (IV группа) и неполноценной гравидарной трансформации с железами секреторного и пролиферативного типа (V группа) экспрессия прогестерониндуцированного блокирующего фактора была в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой и не имела статистических отличий внутри групп, что, вероятно, связано с нарушением секреторной и гравидарной дифференцировки клеток стромы эндометрия.

Обсуждение

Результаты морфологического исследования гравидарного эндометрия указывают, что достоверное снижение и нарушение экспрессии прогестерониндуцированного блокирующего фактора при неразвивающейся беременности после ЭКО и нормальном кариотипе абортуса связано с дисбалансом рецепторного профиля и нарушением морфофункционального состояния исходного и гравидарного эндометрия. Несмотря на сходные морфологические характеристики гравидарного эндометрия после ЭКО I группы с полноценной гравидарной трансформацией стромы и желез эндометрия и II группы с полноценной гравидарной трансформацией стромы и железами секреторного типа, отмечается достоверное снижение PIBF в строме эндометрия

II группы, что может свидетельствовать о нарушениях на молекулярном уровне. Выявленные изменения экспрессии данного маркера в abortивном материале после ЭКО указывают на его вероятную значимость в генезе нарушения гравидарной трансформации и ранних репродуктивных потерях. Следует констатировать, что отсутствие исследований PIBF в гравидарном эндометрии abortивного материала при естественно наступившей беременности и беременности после ЭКО не позволяет обсудить и сопоставить полученные данные с результатами других исследований.

Важность участия PIBF в репродукции подтверждают данные литературы. Так, PIBF участвует в формировании децидуальной оболочки и восприимчивости эндометрия, что было показано в культуре клеток [30]. Кроме того, с помощью иммуногистохимического исследования установлено, что во время периимплантационного периода экспрессия PIBF присутствует в месте имплантации на 4–5-й день беременности, достигая максимальных значений в ядрах и цитоплазме стромальных и эпителиальных клеток матки во время окна имплантации и децидуализированных стромальных клетках, что позволяет высказать мнение о роли PIBF как факторе, необходимом для имплантации. В своих исследованиях В. Mulac-Jericevic et al. показывают, что ряд прогестационных эффектов прогестерона опосредуется PIBF, подтверждая, что он может играть роль в процессе имплантации [31].

Заключение

Применение комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования abortивного материала с верификацией вариантов трансформации и оценкой экспрессии прогестерониндуцированного блокирующего фактора позволяет определить его роль в прегравидарной и гравидарной трансформации, а также в развитии наступившей беременности. Полученные

результаты могут быть использованы в клинической практике как дополнительный метод для верификации причин репродуктивных потерь.

Вклад авторов

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

Сбор и обработка материала – Т.Г. Траль.

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

Редактирование – Г.Х. Толибова, И.Ю. Коган.

Author contributions

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

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, I.Yu. Kogan.

Литература/References

1. В.Е. Радзинский (ред.). Неразвивающаяся беременность. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 184 с.
VE Radzinsky (ed.). Anembryonic pregnancy. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 184 p. (In Russ.).
2. Gong G, Yin C, Huang Y, Yang Y, Hu T, Zhu Z et al. A survey of influencing factors of missed abortion during the two-child peak period. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(6):977–80. DOI: 10.1080/01443615.2020.1821616.
3. Serdinšek T, Reljič M, Kovač V. Medical management of first trimester missed miscarriage: The efficacy and complication rate. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(5):647–51. DOI: 10.1080/01443615.2018.1535577.
4. Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois SM, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(7):509–19. DOI: 10.1093/molehr/gax024.
5. Богданова И.М., Болтовская М.Н. Естественная селекция эмбрионов человека: иммунные механизмы контроля качества. *Иммунология.* 2019;40(1):68–73. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-110084.
Bogdanova IM, Boltovskaya MN. Natural selection of human embryos: immune mechanisms of quality control. *Immunologiya = Immunology.* 2019;40(1):68–73 (In Russ.). DOI: 10.24411/0206-4952-2019-110084.
6. James K, Bhartiya D, Ganguly R, Kaushik A, Gala K, Singh P et al. Gonadotropin and steroid hormones regulate pluripotent very small embryonic-like stem cells in adult mouse uterine endometrium. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):83. DOI: 10.1186/s13048-018-0454-4.
7. Liu X, Tan JP, Schröder J, Aberkane A, Ouyang JF, Mohenska M et al. Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids. *Nature.* 2021;591(7851):627–32. DOI: 10.1038/s41586-021-03372-y.
8. Yu L, Wei Y, Duan J, Schmitz DA, Sakurai M, Wang L et al. Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature.* 2021;591(7851):620–6. DOI: 10.1038/s41586-021-03356-y.
9. Li R, Zhong C, Yu Y, Liu H, Sakurai M, Yu L et al. Generation of blastocyst-like structures from mouse embryonic and adult cell cultures. *Cell.* 2019;179(3):687–702.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.029.
10. Chen D, Sun N, Hou L, Kim R, Faith J, Aslanyan M et al. Human primordial germ cells are specified from lineage-primed progenitors. *Cell Rep.* 2019;29(13):4568–4582.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.11.083.
11. Yanagida A, Spindlow D, Nichols J, Dattani A, Smith A, Guo G. Naive stem cell blastocyst model captures human embryo lineage segregation. *Cell Stem Cell.* 2021;28(6):1016–1022.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2021.04.031.
12. Fu J, Warmflash A, Lutolf MP. Stem-cell-based embryo models for fundamental research and translation. *Nat Mater.* 2021;20(2):132–44. DOI: 10.1038/s41563-020-00829-9.
13. Sozen B, Amadei G, Cox A, Wang R, Na E, Czukiewska S et al. Self-assembly of embryonic and two extra-embryonic stem cell types into gastrulating embryo-like structures. *Nat Cell Biol.* 2018;20(8):979–89. DOI: 10.1038/s41556-018-0147-7.
14. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2020;9(2):16–25. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25.
Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, treatment and its connection with infertility. *Clinical and experimental morphology.* 2020;9(2):16–25 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25.
15. Salker M, Teklenburg G, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T et al. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS One.* 2010;5(4):e10287. DOI: 10.1371/journal.pone.0010287.
16. Малышкина А.И., Батрак Н.В., Перетятко Л.П., Добрынина М.Л. Клинико-лабораторные и морфологические различия неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта в ранние сроки беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021;21(1):31–37. DOI: 10.17116/rosakush20212101131.
Malyschkina AI, Batrak NV, Peretyatko LP, Dobrynina ML. Clinical and morphological differences in non-developing pregnancy and spontaneous abortion in early pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2021;21(1):31–37 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20212101131.
17. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: Old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250–6. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779.
18. Богданова И.М., Артемьева К.А., Болтовская М.Н. Развитие и функция регуляторных В-клеток и их роль в поддержании беременности. *Иммунология.* 2021;42(4):415–425. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-415-425.
Bogdanova IM, Artemyeva KA, Boltovskaya MN. Development and function of regulatory B cells and its role in pregnancy support. *Immunologiya = Immunology.* 2021;42(4):415–425 (In Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-415-425.
19. Shah NM, Lai PF, Imami N, Johnson MR. Progesterone-related immune modulation of pregnancy and labor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:198. DOI: 10.3389/fendo.2019.00198.

20. 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.
21. 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.
22. Pallinger E, Bogнар Z, Bogdan A, Csabai T, Abraham H, Szekeres-Bartho J. 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.
23. Mulac-Jeričević B, Šučurović S, Gulic T, Szekeres-Bartho J. The involvement of the progesterone receptor in PIBF and Gal-1 expression in the mouse endometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(5):e13104. DOI: 10.1111/aji.13104.
24. Miko E, Halasz M, Jericevic-Mulac B, Wicherek L, Arck P, Arató G et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and trophoblast invasiveness. *J Reprod Immunol*. 2011;90(1):50–7. DOI: 10.1016/j.jri.2011.03.005.
25. Bogdan A, Berta G, Szekeres-Bartho J. PIBF positive uterine NK cells in the mouse decidua. *J Reprod Immunol*. 2017;119:38–43. DOI: 10.1016/j.jri.2016.12.001.
26. 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.
27. Hudić I, Stray-Pedersen B, Szekeres-Bartho J, Fatušić Z, Dizdarević-Hudić L, Tomić V et al. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2015;109:36–40. DOI: 10.1016/j.jri.2015.02.006.
28. Hudic I, Szekeres-Bartho J, Vrtacnik EB, Virant Klun I, Brkic S, Frangez HB et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) taken in early pregnancy predicts the pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization procedure. *J Reprod Immunol*. 2020;140:103150. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103150.
29. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(S4):42–51. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51.
Tral TG, Tolibova GK. Morphological variants of decidual endometrial transformation in missed abortion after in vitro fertilization. *Clinical and experimental morphology*. 2021;10(S4):42–51 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51.
30. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-regulated endometrial Factors controlling implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):237–45. DOI: 10.1111/aji.12473.
31. Mulac-Jeričević B, Šučurović S, Gulic T, Szekeres-Bartho J. The involvement of the progesterone receptor in PIBF and Gal-1 expression in the mouse endometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(5):e13104. DOI: 10.1111/aji.13104.

Информация об авторах

Татьяна Георгиевна Траль – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммуногистохимии патологоанатомического отделения 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 отделом патоморфологии 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.

Игорь Юрьевич Коган – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта.

Author information

Tatyana G. Tral – Cand. Sci. (Med.), Head of the Immunohistochemistry Laboratory 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 Pathomorphology Department, 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>

Igor Yu. Kogan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology.
<https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>