

## Имплантационная несостоятельность эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом

Т.Г. Траль<sup>1,2</sup>, Г.Х. Толибова<sup>1,3</sup>, И.Ю. Коган<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

**Резюме.** *Введение.* Хронический эндометрит является одним из наиболее частых заболеваний органов малого таза и негативно влияет на основные патогенетические звенья морфогенеза секреторной и gravidарной трансформации эндометрия, детерминирующие имплантационную несостоятельность эндометрия. Цель исследования – верификация экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptors, ER) и прогестерона (progesterone receptors, PR), прогестерониндуцированного блокирующего фактора (progesterone-induced blocking factor, PIBF) и стромального клеточного фактора-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом, неэффективными циклами и репродуктивными потерями после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

*Материалы и методы.* Сформированы три группы исследования: I группа – эндометрий от пациенток с неэффективными циклами ЭКО (n=50); II группа – эндометрий от пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе после ЭКО (n=50); III группа, контрольная, – эндометрий от условно здоровых пациенток (n=25). Проведено гистологическое исследование по стандартной методике. Иммуногистохимическое исследование с оценкой экспрессии ER и PR, PIBF и SDF-1 в железах и строме эндометрия средней стадии фазы секреции.

*Результаты.* При гистологическом исследовании средняя стадия фазы секреции в I и II группах исследования выявлена только в 46% и 42% случаях и сопровождалась снижением экспрессии ER и PR более чем в 92% случаев. В эндометрии периода окна имплантации от пациенток с репродуктивными неудачами выявлено статистически значимое снижение экспрессии PIBF и SDF-1 в железах и стромальном компоненте.

*Заключение.* У пациенток с неэффективными циклами и неразвивающейся беременностью после ЭКО на фоне хронического эндометрита выявляется нарушение имплантационной состоятельности эндометрия с изменением баланса хемокинов, цитокинов, клеточных факторов и структурно-функциональных характеристик эндометрия.

**Ключевые слова:** эндометрий, ЭКО, неразвивающаяся беременность после ЭКО, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, прогестерониндуцированный блокирующий фактор, стромальный клеточный фактор-1

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

**Для цитирования:** Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Имплантационная несостоятельность эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом. Клини. эксп. морфология. 2023;12(1):24–33. DOI: 10.31088/СЕМ2023.12.1.24-33.

**Финансирование.** Исследование выполнено 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 19.09.2022. Получена после рецензирования 14.10.2022. Принята в печать 12.12.2022.

## Endometrial implantation failure in cycles of *in vitro* fertilization in patients with chronic endometritis

T.G. Tral<sup>1,2</sup>, G.Kh. Tolibova<sup>1,3</sup>, I.Yu. Kogan<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

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

**Abstract. Introduction.** Chronic endometritis is one of the most frequent gynecological diseases which negatively impacts the main pathogenetic links in the morphogenesis of secretory and gestational endometrial transformation. These links determine implantation failure. The study aimed to verify the expression of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR), progesterone-induced blocking factor (PIBF) and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) in the endometrium of patients having chronic endometritis with ineffective IVF cycles or undeveloped pregnancies occurred after assisted reproductive technologies in their histories.

**Materials and methods.** We formed 3 study groups: group I included samples of the endometrium of patients with ineffective IVF cycles (n=50); group II contained samples received from patients with a history of undeveloped pregnancy after IVF (n=50); and group III (the control group) included endometrial tissue from healthy patients (n=25). We carried out routine histological evaluation followed by an immunohistochemical assay with ER, PR, PIBF, and SDF-1 in the endometrial glands and stroma in the middle secretion phase.

**Results.** The middle stage of the secretion phase of the menstrual cycle in endometrial samples of groups I and II was detected in only 46% and 42% of cases, respectively. We showed a decrease in the ER and PR expression in more than 92% of cases. Statistically significant decrease was detected in PIBF and SDF-1 expression in the endometrial glands and stroma within the implantation window in patients with a history of reproductive loss.

**Conclusion.** Violation of implantation viability with an imbalance of chemokines, cytokines, cellular factors, and structural and functional characteristics of the endometrium was found in patients with revealed chronic endometritis and history of ineffective IVF cycles and miscarriage after ART.

**Keywords:** endometrium, IVF, missed abortion after IVF, estrogen receptor, progesterone receptor, progesterone-induced blocking factor, stromal cell-derived factor-1

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

**For citation:** Tral T.G., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. Endometrial implantation failure in cycles of *in vitro* fertilization in patients with chronic endometritis. Clin. exp. morphology. 2023;12(1):24–33 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.24-33.

**Funding.** The study 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** 19.09.2022. **Received in revised form** 14.10.2022. **Accepted** 12.12.2022.

## Введение

Хронический эндометрит является одним из наиболее частых заболеваний органов малого таза и диагностируется, по данным разных авторов, у 12–90% пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности и неэффективными циклами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1–6].

Длительное время в литературе дискутировались наличие хронического эндометрита и его влияние на имплантацию, плацентацию и вынашивание беременности в связи с ежемесячной десквамацией функционального слоя эндометрия, стерильностью полости матки и различными подходами к верификации диагноза [7–12].

Внедрение иммуногистохимического исследования с использованием комбинации антител для верификации хронического эндометрита и определения степени выраженности воспалительного процесса позволило расширить представления о его патогенезе, оказывающем значительное влияние на имплантационные свойства эндометрия, активности иммунных клеток и экспрессию генов [13–15].

На современном этапе решение проблем репродуктивного здоровья и рождения потомства является

ключевым направлением медико-социальной политики государства, в связи с чем особого внимания заслуживают невынашивание беременности, наступившей естественным путем, а также повторная неудача имплантации и повторные потери беременности в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Повторной неудачей имплантации считается более трех циклов переноса эмбрионов хорошего качества в протоколе ЭКО, и на сегодняшний день эффективность в преодолении повторных неудач достигается редко [16–18].

Причинами повторных неудач протоколов ЭКО зачастую являются патологические изменения органов репродуктивной системы, где основная роль отводится дисфункции эндометрия (хронический эндометрит, гиперплазия, гипоплазия, полипы эндометрия, лейомиомы, синехии и перегородки полости матки) [19–25].

Известно, что наличие воспалительного процесса в полости матки негативно влияет на основные патогенетические звенья морфогенеза секреторной и гравидарной трансформации эндометрия, так как исходы хронического воспаления не всегда являются обратимым процессом в связи с формированием фиброза и склероза, что приводит к нарушению рецепторного

профиля эндометрия, иммунного баланса и ангиогенеза.

Если рецепторный профиль (эстроген и прогестерон) как основополагающий фактор полноценной циклической трансформации, имплантации и децидуализации эндометрия в норме и патологии более или менее изучены, то исследования иммуногенеза как одного из значимых факторов имплантационной состоятельности эндометрия и развития беременности продолжаются.

Иммунологический фактор оказывает влияние на циклическую трансформацию эндометрия, необходимую для оптимальной рецептивности эндометрия во время окна имплантации [26–28].

Диагностически значимыми иммунологическими маркерами являются прогестерониндуцированный блокирующий фактор – progesterone-induced blocking factor, PIBF (прогестеронзависимый), и стромальный клеточный фактор – stromal cell-derived factor-1, SDF-1 (эстрогензависимый). Безусловно, изучение их роли у пациенток с хроническим эндометритом, неэффективными циклами и неразвивающейся беременностью после ЭКО позволит оценить имплантационный потенциал эндометрия и разработать персонализированный подход к использованию протоколов ЭКО.

Цель исследования – верификация экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptors, ER) и прогестерона (progesterone receptors, PR), PIBF и SDF-1 в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом, повторными неудачами и репродуктивными потерями после ЭКО.

## Материалы и методы

В исследовании использован биопсийный и операционный материал, поступивший в патологоанатомическое отделение от пациенток, проходивших обследование и лечение на базе НИИ АГиР им. Д.О. Отта. Исходя из цели исследования, сформированы три группы: I группа – эндометрий от пациенток с неэффективными циклами ЭКО (n=50); II группа – эндометрий от пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе после ЭКО (n=50); III группа, контрольная, – эндометрий от условно здоровых пациенток (n=25).

Критериями включения в основные группы исследования (I и II группы) явились возраст от 25 до 40 лет, вторичное бесплодие (трубно-перитонеальный фактор), хронический эндометрит, верифицированный по совокупности гистологического (мононуклеарная инфильтрация, фиброз стромы) и иммуногистохимического исследования (CD8+, CD4+, CD20+, CD138+), толщина эндометрия на день переноса  $\geq 7$  мм, перенос эмбриона хорошего качества не менее 3ВВ по классификации Гарднера, а также индивидуальные критерии включения для II группы – неразвивающаяся беременность после ЭКО (не более трех), отсутствие хромосомной патологии трофобласта. Биопсия эндометрия пациенткам была выполнена с 19-го по

24-й день менструального цикла, через 3–4 месяца после неэффективных циклов ЭКО и/или через 3 месяца после последней потери беременности, наступивший методом ЭКО.

Критерии включения в контрольную группу: эндометрий средней стадии фазы секреции, отсутствие морфологических признаков хронического эндометрита.

## Гистологическое исследование

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проведено по стандартной методике с фиксацией материала в 10% нейтральном формалине (pH 7,2) и гистологической проводкой в гистопроцессоре Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония), после чего материал заливали в парафин и из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм с последующим окрашиванием 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 CX31 (Olympus, Япония) при  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ .

## 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 ER (n=125), PR (n=125) в биоптатах эндометрия с использованием антител к рецепторам ER $\alpha$  (клон 1D5) и рецепторам PR (клон PR 636) в стандартном разведении 1:50 производства Dako Cytomation (Дания); антитела к прогестерониндуцированному блокирующему фактору (anti-PIBF) клон ab 151491, разведение 1:200 (n=69) и к стромальному клеточному фактору-1 (anti-SDF-1) клон ab 9797 в разведении 1:100 (n=69) производства Abcam (Великобритания).

Оценку экспрессии рецепторов половых гормонов – эстрогена и прогестерона проводили методом Histochemical Score =  $\Sigma P(i) \times I$ , где i – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; P(i) – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Интенсивность окрашивания: 0 – нет окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание, 3 – сильное окрашивание. Максимальное значение счета (суммы баллов) должно соответствовать 300 единицам. Степень выраженности экспрессии оценивали следующим образом: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 баллов – слабая экспрессия, 101–200 баллов – умеренная экспрессия, 201–300 баллов – выраженная экспрессия. Учитывали характер распределения экспрессии рецепторов в исследуемом

материале (равномерно, неравномерно). Экспрессию рецепторов половых гормонов (эстрогена и прогестерона) ниже 80 баллов расценивали как снижение. Визуализацию экспрессии маркеров (PIBF и SDF-1) проводили на микроскопе Olympus BX46 (Olympus, Япония) и программном обеспечении CellSens 47 Entry (Olympus, Япония) с последующей морфометрией с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» («Видеотест», Россия).

#### Статистический анализ данных

Обработку статистического материала проводили в программе SPSSV.23.0 (IBM, США). Параметры распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки межгрупповых различий значений трех групп и более использовался критерий Краскела–Уоллиса. Сопоставление групп проводилось с помощью метода множественного сравнения. Данные были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Различия между показателями считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Средний возраст обследованных пациенток с неэффективными циклами ЭКО составил  $35,4 \pm 0,7$  года, пациенток с развивающейся беременностью в анамнезе после ЭКО –  $34,9 \pm 0,6$  года, в контрольной группе –  $31,9 \pm 1,0$  года. Анализ генеративной функции показал, что в I группе у пациенток с неэффективными циклами ЭКО в анамнезе было 96 беременностей и 105 беременностей во II группе у пациенток с развивающейся беременностью после ЭКО. Беременность закончилась родами только в 15,6% случаев в I группе (15) и в 10,5% во II группе (11). Внематочная беременность в I группе у пациенток с неэффективными циклами ЭКО отмечена в 22,9% случаев (22), во II группе у пациенток с развивающейся беременностью после ЭКО в 7,6% случаях (8). Самопроизвольный выкидыш в 10,4% случаев (10) верифицирован в I группе и в 2,9% случаев (3) во II группе. Искусственное прерывание беременности в I группе отмечено в 15,6% случаев (15) и во II группе в 12,4% случаях (13). Наличие развивающейся беременности первого триместра в I группе при неэффективных циклах ЭКО диагностировано в 36,5% случаев (34), во II группе в 66,7% случаев (70). Результаты анамнестических данных свидетельствуют о высокой частоте репродуктивных потерь и внутриматочных вмешательств, что приводит к формированию или обострению хронического эндометрита и по совокупности детерминирует нарушение трансформации эндометрия и имплантации плодного яйца.

Результаты гистологического исследования показали, что средняя стадия фазы секреции в I группе выявлена в 46,0% случаев (23), во II группе в 42,0% (21). Ранняя стадия фазы секреции в I группе диагностирована в 18,0% случаев (9), во II группе в 14,0% (7),

гиперплазия эндометрия без атипии в 20,0% случаев (10) в I группе и в 24,0% случаев (12) во II группе. Диссоциированный тип трансформации эндометрия с железами пролиферативного и секреторного типа в I группе у пациенток с неэффективными циклами ЭКО верифицирован в 16,0% случаев (8), у пациенток с неразвивающейся беременностью после ЭКО в 20,0% случаев (10).

В стромальном компоненте эндометрия в норме экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в среднюю стадию фазы секреции имеет равномерное распределение (80–100%) и составляет от 250 до 300 баллов.

При оценке рецепторного профиля в обследованных группах выявлено мультифокальное снижение экспрессии ER и PR в стромальном компоненте эндометрия независимо от трансформации эндометрия ниже 70 баллов в I группе в 92,0% биоптатов (46) и в 100% (50) во II группе. Экспрессия ER и PR в железистом компоненте соответствовала морфологической картине в обеих группах.

Снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте эндометрия может явиться одной из причин имплантационной несостоятельности эндометрия.

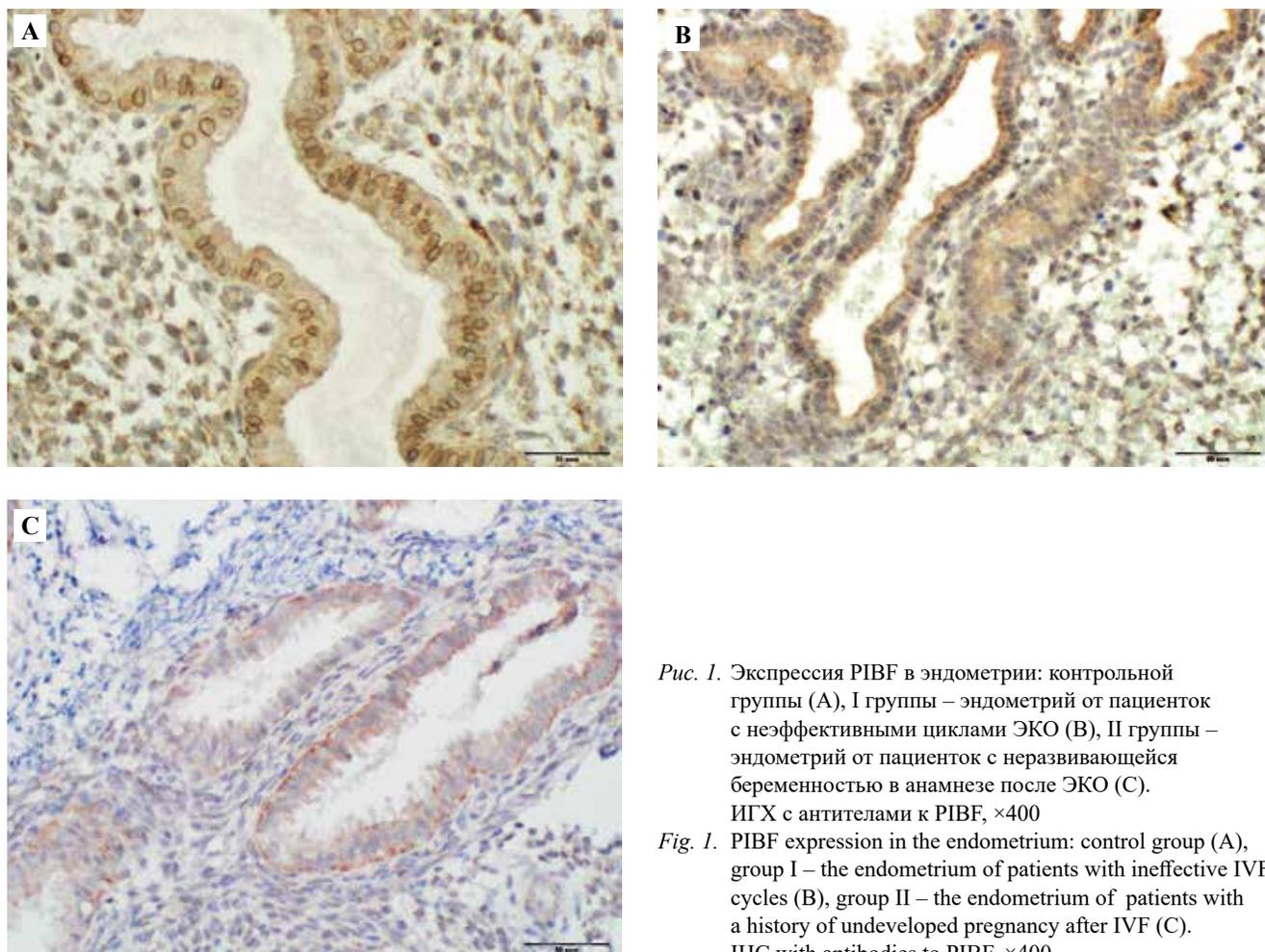
Для изучения влияния PIBF и SDF-1 на имплантационные свойства эндометрия иммуногистохимическое исследование проведено в среднюю стадию фазы секреции во всех группах.

В контрольной группе верифицировано равномерное распределение экспрессии PIBF в железах и строме эндометрия (рис. 1 А). В I и II группах при хроническом эндометрите выявлено неравномерное снижение экспрессии в стромальном компоненте эндометрия (рис. 1 В, С).

Результаты морфометрического исследования показали, что в среднюю стадию фазы секреции – период предполагаемого окна имплантации – при хроническом эндометрите верифицируется статистически значимое снижение площади экспрессии PIBF (табл. 1). В I группе у пациенток с хроническим эндометритом и неэффективными циклами ЭКО площадь экспрессии PIBF в железах и строме эндометрия была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ). При сравнении со II группой при хроническом эндометрите и неразвивающейся беременности после ЭКО значимое отличие не наблюдалось ( $p = 0,025$ ).

Аналогичная картина отмечалась во II группе – статистически значимое снижение площади экспрессии PIBF в железах и строме эндометрия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ).

Снижение экспрессии PIBF в железах и строме эндометрия средней стадии фазы секреции в I и II группах может свидетельствовать о нарушении имплантационных характеристик на фоне хронического эндометрита.



*Рис. 1.* Экспрессия PIBF в эндометрии: контрольной группы (А), I группы – эндометрий от пациенток с неэффективными циклами ЭКО (В), II группы – эндометрий от пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе после ЭКО (С). ИГХ с антителами к PIBF,  $\times 400$

*Fig. 1.* PIBF expression in the endometrium: control group (A), group I – the endometrium of patients with ineffective IVF cycles (B), group II – the endometrium of patients with a history of undeveloped pregnancy after IVF (C). IHC with antibodies to PIBF,  $\times 400$

*Таблица 1 | Table 1*

**Экспрессия прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF) в эндометрии средней стадии фазы секреции Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>) | Expression of progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the endometrium of the middle stage of the secretion phase (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)**

Группы   Groups	Железы   Glands	Строма   Stromal
Контрольная группа   Control group (n=25)	29,1 (26,1; 30,7)	26,90 (24,4; 29,4)
I группа   Group I (n=23)	11,44 (9,20; 15,39)	9,08 (7,57; 11,39)
II группа   Group II (n=21)	14,41 (10,91; 18,74)	8,55 (5,71; 12,6)
Тест Краскела–Уоллиса   Kruskal–Wallis test	H <sub>k-1</sub> =172,7 H <sub>k-2</sub> =137,3 H <sub>1-2</sub> =-35,47	H <sub>k-1</sub> =164,1 H <sub>k-2</sub> =172,2 H <sub>1-2</sub> =8,07
p-значение   p-value	p <sub>k-1</sub> <0,0001 p <sub>k-2</sub> <0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,025	p <sub>k-1</sub> <0,0001 p <sub>k-2</sub> <0,0001 p <sub>1-2</sub> >0,99

Экспрессия SDF-1 также имела равномерное распределение в железах и стромальном компоненте эндометрия контрольной группы (рис. 2 А) в отличие от I и II групп (рис. 2 В, С).

При морфометрическом анализе верифицировано достоверное снижение площади экспрессии данного маркера в I и II группах по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

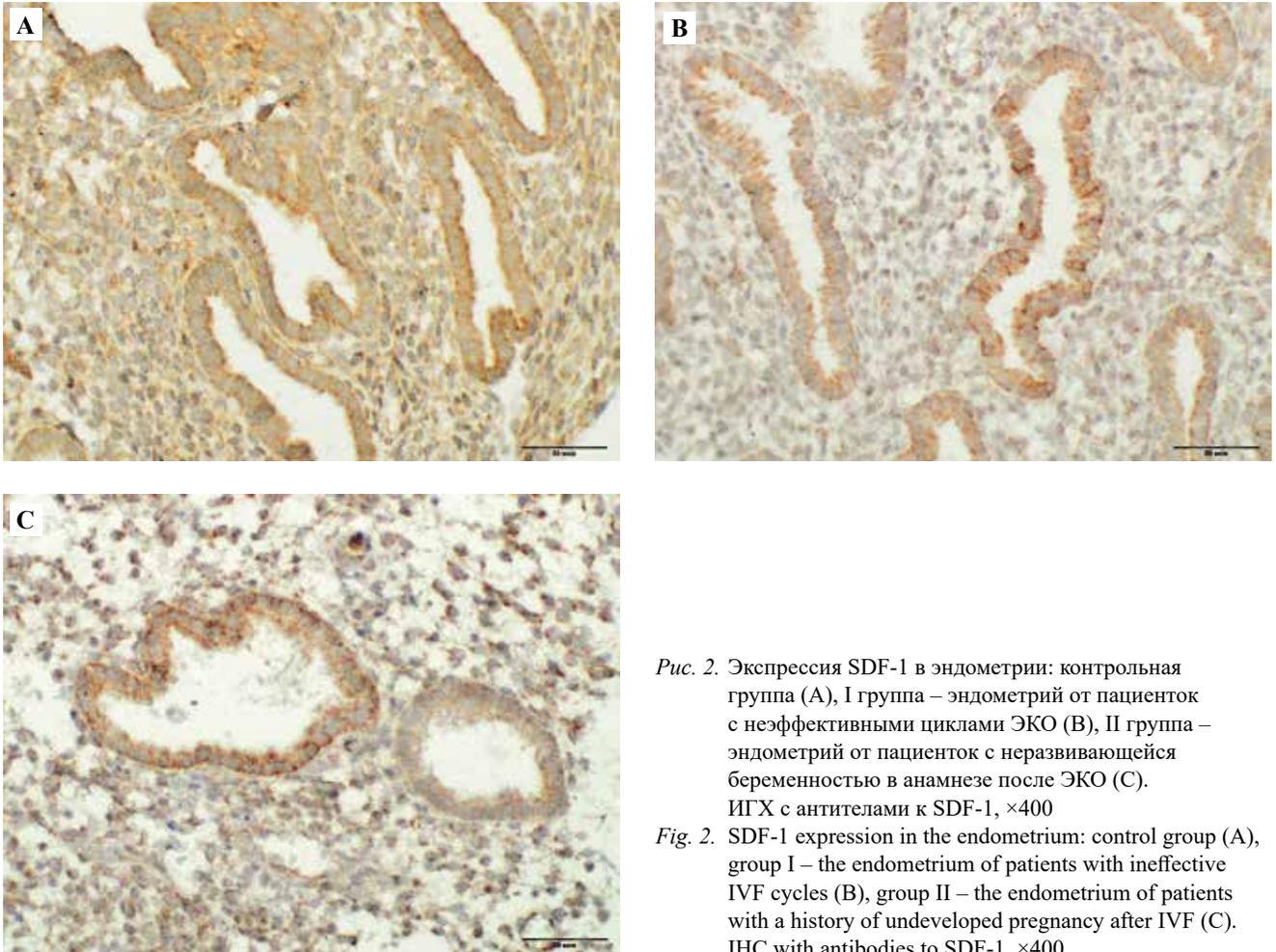


Рис. 2. Экспрессия SDF-1 в эндометрии: контрольная группа (А), I группа – эндометрий от пациенток с неэффективными циклами ЭКО (В), II группа – эндометрий от пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе после ЭКО (С). ИГХ с антителами к SDF-1,  $\times 400$

Fig. 2. SDF-1 expression in the endometrium: control group (A), group I – the endometrium of patients with ineffective IVF cycles (B), group II – the endometrium of patients with a history of undeveloped pregnancy after IVF (C). IHC with antibodies to SDF-1,  $\times 400$

Таблица 2 | Table 2

**Экспрессия стромального клеточного фактора (SDF-1) в эндометрии средней стадии фазы секреции Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>) | Expression of stromal cell factor (SDF-1) in the endometrium of the middle stage of the secretion phase (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)**

Группы   Groups	Железы   Glands	Строма   Stromal
Контрольная группа   Control group (n=25)	24,90 (22,5; 30,07)	31,61 (30,01; 32,9)
I группа   Group I (n=21)	12,22 (9,31; 17,50)	9,2 (7,96; 13,81)
II группа   Group II (n=23)	17,88 (11,92; 21,44)	10,62 (8,09; 16,84)
Тест Краскела–Уоллиса   Kruskal–Wallis test	$H_{k-1}=142,8$ $H_{k-2}=90,51$ $H_{1-2}=-52,29$	$H_{k-1}=161,7$ $H_{k-2}=141,3$ $H_{1-2}=-14,36$
p-значение   p-value	$p_{k-1}<0,0001$ $p_{k-2}=0,0001$ $p_{1-2}=0,0003$	$p_{k-1}<0,0001$ $p_{k-2}<0,0001$ $p_{1-2}=0,85$

Полученные результаты свидетельствуют, что на фоне хронического эндометрита и нарушения структурно-функциональных характеристик эндометрия верифицируется снижение рецепторов эстрогена

и прогестерона, прогестерониндуцированного блокирующего фактора и стромального клеточного фактора в эндометрии пациенток с неэффективными циклами и неразвивающейся беременностью после ЭКО.

## Обсуждение

Многие классические работы, посвященные хроническому эндометриту, были опубликованы еще в прошлом веке, но не потеряли актуальность по настоящее время. Гистологические признаки хронического эндометрита не претерпели изменений и по-прежнему характеризуются диффузной и/или очаговой мононуклеарной инфильтрацией (моноциты, лимфоциты, плазмоциты, макрофаги), формированием фолликулоподобных структур, склерозом сосудов и фибропластическими изменениями в строме.

Известно, что в отличие от острого (экссудативного) воспаления, проявляющегося преимущественно процессами альтерации, сосудистыми реакциями, экссудацией, отеком и инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами, хроническое воспаление характеризуется продуктивной тканевой реакцией с наличием мононуклеарных клеток (макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки) вплоть до образования крупных инфильтратов и гранулем, вторичным повреждением тканей с формированием склероза и деструкции, слабо выраженной экссудативной реакцией, незавершенным фагоцитозом.

Несмотря на разносторонние подходы к терапии хронического эндометрита, зачастую не удается достичь желаемого эффекта. Каждое повторное вмешательство в полость матки, изменение локального и общего иммунного статуса макроорганизма непосредственно или опосредованно отражается на характеристиках эндометрия и приводит к необратимым либо частично обратимым последствиям.

Патология рецепторного профиля эндометрия, обусловленная хроническим эндометритом, вероятно, служит причиной неэффективных циклов ЭКО и репродуктивных неудач при гистологически полноценной секреторной трансформации.

Результаты оценки рецепторного профиля эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом выявили снижение экспрессии рецепторов эстрогена (ER $\alpha$ ) и прогестерона (PR) в стромальном компоненте при неэффективных циклах ЭКО у 92% и у 100% пациенток с неразвивающейся беременностью после ЭКО.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о значимом негативном влиянии хронического эндометрита на эффективность циклов ЭКО и развитие беременности [29].

L.E. Eisman et al. установили, что у пациенток, имеющих до трех неудач имплантации в анамнезе, выявлена сходная частота невосприимчивого эндометрия по сравнению с фертильными женщинами. Несмотря на персонализированный подход, у когорты данных пациенток верифицирована низкая частота наступления беременности и худшие перинатальные исходы, что, вероятно, связано с дополнительными факторами неудач имплантации, кроме гормональных [30].

Имуногистохимическое исследование экспрессии P1BF показало, что в эндометрии средней стадии фазы

секреции у пациенток с неэффективными циклами ЭКО экспрессия маркера достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты согласуются с исследованием M. Zhou et al., показавшим снижение экспрессии данного маркера в строме эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации после ЭКО [31].

Исследования I. Hudic et al. [32] и M.K. Lim [33] свидетельствуют о положительной корреляции уровней сывороточного прогестерона и P1BF и информативности уровня P1BF для прогноза исхода беременности у пациенток после протоколов ЭКО [32, 33]. У пациенток с неэффективными протоколами ЭКО отмечались более низкие средние концентрации P1BF в моче и сыворотке крови по сравнению с пациентками, у которых беременность наступила [32, 33].

Ранее было показано снижение экспрессии P1BF в гравидарном эндометрии при неразвивающейся беременности после ЭКО и нормальном кариотипе абортуса [34]. По нашему мнению, снижение экспрессии связано с дисбалансом рецепторного профиля и нарушением морфофункционального состояния исходного и гравидарного эндометрия.

Можно полагать, что снижение экспрессии P1BF в среднюю стадию фазы секреции в эндометрии пациенток с неэффективными циклами ЭКО и неразвивающейся беременностью после ЭКО по сравнению с контрольной группой демонстрирует изменение локальных иммунологических факторов на фоне структурных изменений при хроническом эндометрите.

SDF-1 участвует в эпителиально-стромальном взаимодействии через рецептор эстрогена- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) в эндометрии и трофобласте, максимально экспрессируется в зоне имплантации, способствует ремоделированию спиральных артерий и имеет зависимость экспрессии от тканевой гипоксии [35, 36].

Децидуальные клетки способны саморегулировать экспрессию хемокиновых рецепторов под влиянием эстрогена и/или прогестерона перед наступлением беременности [37], и низкая частота имплантации после переноса высококачественных эмбрионов и невынашивание беременности могут быть напрямую связаны с патологией предимплантационной децидуализации [38].

Результаты этого исследования показали достоверное снижение экспрессии SDF-1 в железах и стромальном компоненте эндометрия средней стадии фазы секреции у пациенток с наличием хронического эндометрита при неэффективных циклах ЭКО и неразвивающейся беременностью после ЭКО по сравнению с контрольной группой. Межгрупповое сравнение I и II групп не выявило статистической разницы экспрессии данного маркера в железах и стромальном компоненте.

Таким образом, результаты комплексного морфологического исследования показали, что у пациенток с неэффективными циклами ЭКО и неразвивающейся беременностью после ЭКО эндометрий соответствует

фазе менструального цикла менее чем в 50% случаев (46 и 42%, соответственно). Нарушение распределения и снижение экспрессии рецепторного профиля эндометрия встречаются более чем в 92% случаев. Снижение экспрессии PIBF и SDF-1 в железах и стромальном компоненте эндометрия может явиться одной из причин нарушения имплантационной состоятельности эндометрия. Снижение выраженности воспалительного процесса в матке, несомненно, приведет к полному или частичному восстановлению полноценной трансформации эндометрия и увеличит шансы реализации репродуктивной функции.

### Заключение

Комплексное морфологическое исследование с оценкой рецепторного профиля эндометрия, экспрессии прогестерониндуцированного блокирующего фактора и стромального клеточного фактора-1 могут быть использованы в клинической практике как способ верификации причин неэффективных циклов экстракорпорального оплодотворения и повторных репродуктивных потерь после ЭКО.

### 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., И.Ю. Коган.

### 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. I.Yu. Kogan.

### Литература/References

1. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., Бабиченко И.И., Вандышева Р.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, Vandysheva RA.* Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology.* 2017;79(6):22–29 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201779622-29.
2. 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.
3. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A 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). DOI: 10.1111/aji.12782.
4. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–60. DOI: 10.1111/jog.13937.
5. Казачков Е.Л., Воронаева Е.Е., Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Дуб А.А., Мирошниченко Л.Е. Морфологическая характеристика эндометрия у пациенток с миомой матки и хроническим эндометритом при бесплодии. Архив патологии. 2019;81(6):41–48. DOI: 10.17116/patol20198106141.  
*Kazachkov EL, Voropaeva EE, Kazachkova EA, Zatvornitskaya AV, Dub AA, Miroshnichenko LE.* Endometrial morphological characteristics in patients with hysteromyoma and chronic endometritis in infertility. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology.* 2019;81(6):41–48 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20198106141.
6. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: Endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546–60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
7. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;24(5): 9–74. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74.  
*Radzinsky VE, Petrov YuA, Polina ML.* Chronic endometritis: Current aspects. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24(5):69–74 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74.
8. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: A comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1–602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
9. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00208.
10. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
11. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Women's Health.* 2021;21(1):94. DOI: 10.1186/s12905-021-01239-y.
12. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е., Лагутина Е.В. и др. Способ оценки имплантационной состоятельности эндометрия при повторных неудачах имплантации, ассоциированных с хроническим эндометритом. Патент Российской Федерации RU2746644C1. Заявитель и патентообладатель: Оразов Мекан Рахимбердыевич – № 2021101217. Заявлено 21.01.2021; опубликовано 19.04.2021. Бюллетень № 11.  
Orazov MR, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, Silantjeva ES, Orekhov RE, Lagutina EV et al. Method for assessing the implantation viability of endometrium in repeated implantation failures associated with chronic endometritis. Patent No. RU2746644C1 Russian Federation. Applicant and patent holder is Orazov Mekan Rakhimberdyevich – No. 2021101217. Application 21.01.2021; published 19.04.2021. Bulletin No. 11.

13. *Valdes CT, Schutt A, Simon C.* Implantation failure of endometrial origin: It is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* 2017;108(1):15–18. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.033.
14. *Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, Morita R.* Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: Sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol Med.* 2021;44(2):98–115. DOI: 10.1080/25785826.2020.1809951.
15. *Sun Y, Zhang Y, Ma X, Jia W, Su Y.* Determining diagnostic criteria of unexplained recurrent implantation failure: A retrospective study of two vs three or more implantation failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:619437. DOI: 10.3389/fendo.2021.619437.
16. *Tarlatzis BC, Julia K, Bosdou JK, Kolibianakis EM.* What is recurrent implantation failure? In: EM Kolibianakis, CA Venetis (eds.). *Recurrent Implantation Failure.* 1st ed. Boca Raton: CRC Press, 2019. P. 1–15. DOI: 10.1201/9781315165707-1.
17. *Steiner N, Shrem G, Tannus S, Dahan SY, Balayla J, Volodarsky-Perel A et al.* Effect of GnRH agonist and letrozole treatment in women with recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2019;112(1):98–104. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.021.
18. *Busnelli A, Reschini M, Cardellicchio L, Vegetti W, Somigliana E, Vercellini P.* How common is real repeated implantation failure? An indirect estimate of the prevalence. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(1):91–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.10.014.
19. *Толибова Г.Х.* Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(1):65–72. DOI: 10.17816/JOWD67165-72.  
*Tolibova GH.* Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with mioma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(1):65–72 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67165-72.
20. *Ludwin A, Martins WP, Nastri CO, Ludwin I, Coelho Neto MA, Leitão VM et al.* Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): Better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):101–9. DOI: 10.1002/uog.18923.
21. *Takahashi N, Harada M, Tanabe R, Takayanagi A, Izumi G, Oi N et al.* Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(10):1956–62. DOI: 10.1111/jog.13754.
22. *Alfer J, Fattahi A, Bleisinger N, Krieg J, Behrens R, Dittrich R et al.* Endometrial dating method detects individual maturation sequences during the secretory phase. *In Vivo.* 2020;34(4):1951–63. DOI:10.21873/invivo.11992.
23. *Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C.* Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(5):819–33. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.08.007.
24. *Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ et al.* Conventional and modern markers of endometrial receptivity: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):202–23. DOI: 10.1093/humupd/dmy044.
25. *Радзинский В.Е., Оразов М.П., Токтар Л.П., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Орехов П.Е. и др.* Вклад хроническо-го эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Гинекология.* 2021;23(1):102–106. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671.  
*Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, Mikhaleva LM, Silanteva ES, Orekhov RE et al.* The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. *Gynecology.* 2021;23(1): 102–106 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671.
26. *Makrygiannakis A, Makrygiannakis F, Vrekoussis T.* Approaches to improve endometrial receptivity in case of repeated implantation failures. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:613277. DOI: 10.3389/fcell.2021.613277.
27. *Mor G, Aldo P, Alvero AB.* The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8): 469–82. DOI: 10.1038/nri.2017.64.
28. *Shah NM, Imami N, Johnson MR.* Progesterone modulation of pregnancy-related immune responses. *Front Immunol.* 2018;9:1293. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01293.
29. *Бурова Н.А., Заболотнева К.О., Аболонина О.В., Ярыгин О.А., Шатилова Ю.А., Жаркин Н.А.* Восстановление рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием физических факторов воздействия. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2019;4(72):29–32. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-29-32.  
*Burova NA, Zabolotneva KO, Abolonina OV, Yarygin OA, Shatilova YuA, Zharkin NA.* Response of endometrial receptivity in women with chronic endometritis under influence of physical exposure factors. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2019;4(72):2–32 (In Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-29-32.
30. *Eisman LE, Pisarska MD, Wertheimer S, Chan JL, Akopians AL, Surrey MW et al.* Clinical utility of the endometrial receptivity analysis in women with prior failed transfers. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(3):645–50. DOI: 10.1007/s10815-020-02041-9.
31. *Zhou M, Xu H, Zhang D, Si C, Zhou X, Zhao H et al.* Decreased PIBF1/IL6/p-STAT3 during the mid-secretory phase inhibits human endometrial stromal cell proliferation and decidualization. *J Adv Res.* 2020;30:15–25. DOI: 10.1016/j.jare.2020.09.002.
32. *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.
33. *Lim MK, Ku CW, Tan TC, Lee YHJ, Allen JC, Tan NS.* Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women. *Sci Rep.* 2020;10(1):3840. DOI: 10.1038/s41598-020-59452-y.
34. *Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю.* Экспрессия PIBF в гравидарном эндометрии при репродуктивных потерях первого триместра после экстракорпорального оплодотво-

- рения. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):63–70. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.63-70.  
*Tral TG, Tolibova GK, Kogan IYu.* PIBF expression in the gravid endometrium in early pregnancy loss following assisted reproductive technologies. Clinical and experimental morphology. 2022;11(2):63–70 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.63-70.
35. *Zheng J, Wang H, Zhou W.* Modulatory effects of trophoblast-secreted CXCL12 on the migration and invasion of human first-trimester decidual epithelial cells are mediated by CXCR4 rather than CXCR7. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):17. DOI: 10.1186/s12958-018-0333-2.
36. *Dimova I, Rizov M, Giragosyan S, Koprinarova M, Tzoneva D, Belemezova K et al.* Molecular pathogenesis of spontaneous abortions – Whole genome copy number analysis and expression of angiogenic factors. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(1):99–104. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.015.
37. *Zhou WH, Wu X, Hu WD, Du MR.* Co-expression of CXCR4 and CXCR7 in human endometrial stromal cells is modulated by steroid hormones. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):2449–60. PMID: 26045751.
38. *Okada H, Tsuzuki T, Murata H.* Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018;17(3):220–7. DOI: 10.1002/rmb2.12088.

### 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>