

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>

УДК: 618.177:618.14-018-07

## Неполноценное секреторное remodelирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями

*Н.М. Ошахтиева<sup>1</sup>, Е.К. Камышанский<sup>1</sup>, Л.В. Чернова<sup>2</sup>, Ж.Т. Амирбекова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ТОО «Gala Клиника», Караганда, Республика Казахстан

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Несмотря на прогресс, достигнутый в понимании физиологии и патофизиологии человеческого эндометрия, недостаточный прогресс был достигнут в интеграции клинических инструментов для оценки эндометрия при привычном не вынашивании беременности/первичном бесплодии. Достоверно оценить качество подготовки эндометрия, включая секреторную трансформацию, с помощью клинических исследований, таких как трансвагинальное УЗИ или гистероскопическое исследование полости эндометрия и измерение белков в плазме крови затруднительно. Таким образом, информация о состоянии эндометрия, полученная клиническими и инструментальными методами ограничена, поэтому морфологическое исследование эндометрия сохраняет актуальность.

**Цель исследования** – сравнить гистохимический паттерн эндометрия средней секреторной фазы при рецидивирующих репродуктивных неудачах и физиологическом репродуктивном статусе для выявления влияния неполного секреторного remodelирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия на репродуктивные потери.

**Материалы и методы:** В данное поперечное исследование были включены материалы биопсии эндометрия средней стадии фазы секреции (21 день цикла), направленные на морфологическое исследование в отделение патологии клиники НАО «Медицинский университет Караганды» за период с января 2020 по декабрь 2022 г.

**Результаты:** Данное исследование показало, что при нарушениях репродуктивной функции наблюдаются отклонения гистохимического паттерна ретикулярных волокон стромы эндометрия.

**Заключение:** Мы предлагаем использовать метод гистохимической оценки паттерна ретикулярных волокон экстрацеллюлярного матрикса эндометрия с целью выявления группы женщин фертильного возраста с риском репродуктивных неудач.

**Ключевые слова:** Биопсия эндометрия, бесплодие, привычное невынашивание, гистологическое исследование эндометрия.

**Для цитирования:** Ошахтиева Н., Камышанский Е., Чернова Л., Амирбекова Ж. 2023. Неполноценное секреторное remodelирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 49-59. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>

## Incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium is associated with recrudescence reproductive losses

*N.M. Oshakhtiyeva<sup>1</sup>, E.K. Kamyshanskiy<sup>1</sup>, L.V. Chernova<sup>2</sup>, Zh.T. Amirbekova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>«Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Gala Clinic» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

### ABSTRACT

**Relevance:** Despite the progress made in understanding the physiology and pathophysiology of the human endometrium, insufficient progress has been made in integrating clinical tools for endometrial assessment in habitual miscarriage/primary infertility. It is difficult to reliably assess the quality of endometrial preparation, including secretory transformation, using clinical studies such as transvaginal ultrasound or hysteroscopic examination of the endometrial cavity and measuring proteins in blood plasma. Thus, information about the state of the endometrium obtained by clinical and instrumental methods is limited. Therefore, morphological examination of the endometrium remains relevant.

**The study aimed** to compare the histochemical pattern of the endometrium of the middle secretory phase with recurrent reproductive failures and physiological reproductive status to reveal the impact of the endometrial extracellular matrix incomplete secretory remodeling on reproductive losses.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study included endometrial biopsies of the middle stage of the secretion phase (21 days of the cycle), aimed at morphological examination in the pathology department of the NAO «Medical University of Karaganda» clinic for the period from January 2020 to December 2022.

**Results:** The results of the study showed that in cases of reproductive function disorders, there are deviations in the histochemical pattern of the reticular fibers of the endometrial stroma.

**Conclusion:** We propose to use the method of histochemical assessment of the pattern of reticular fibers of the extracellular matrix of the endometrium to identify a group of women of fertile age at risk of reproductive failures.

**Keywords:** Endometrial biopsy, infertility, habitual miscarriage of pregnancy, histological examination of the endometrium

**How to cite:** Oshakhtiyeva N, Kamyshanskiy E, Chernova L, Amirbekova Zh. Incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium is associated with recrudescence reproductive losses. *Reprod Med.* 2023;(4):49-59.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>

## Эндометрийдің экстрацеллюлярлық матрицасының жеткіліксіз секреторлық қайта құрылуы рецидивті репродуктивті жоғалтулармен байланысты

Н.М. Ошахтиева<sup>1</sup>, Е.К. Камышанский<sup>1</sup>, Л.В. Чернова<sup>2</sup>, Ж.Т. Амирбекова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Gala Клиника» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

### АНДАТПА

**Өзектілігі:** Адам эндометрийінің физиологиясы мен патофизиологиясын түсінуде прогреске қол жеткізілгеніне қарамастан, қайталанатын түсік түсіру/бастапқы бедеулік кезінде эндометрияны бағалау үшін клиникалық құралдарды біріктіруде аз ғана жетістіктерге қол жеткізілді. Трансвагинальды ультрадыбыстық немесе эндометрия қуысын гистероскопиялық зерттеу және қан плазмасындағы ақуыздарды өлшеу сияқты клиникалық зерттеулерді пайдалана отырып, эндометрийдің дайындау сапасын, оның ішінде секреторлық трансформациясын дұрыс бағалау қиын. Осылайша, клиникалық және аспаптық әдістермен алынған эндометрий туралы ақпарат шектеулі, сондықтан эндометрийдің морфологиялық зерттеуі өзекті болып қалады.

**Зерттеудің мақсаты** – қайталанатын репродуктивті бұзылулардағы орта секреторлық фазадағы эндометрияның гистохимиялық үлгісін және физиологиялық репродуктивті күйді салыстыру, эндометриядан тыс жасушалық матрицаның толық емес секреторлық ремоделизациясының репродуктивті жоғалтуларға әсерін анықтау болды.

**Материалдар мен әдістері:** Бұл зерттеуге секреция фазасының ортаңғы сатысының (циклдің 21-ші күні) эндометрийінің биопсиясы кірді, 2020ж қаңтардан- бастап 2022ж желтоқсанға дейін «Қарағанды қаласының Медицина университеті» НАО клиникасының патология бөліміне морфологиялық зерттеуге жіберілген биопсиялар зерттелінді.

**Нәтижелері:** Зерттеу нәтижелері ұрпақты болу функциясының бұзылуында эндометрий стромасының ретикулярлы талшықтарының гистохимиялық үлгісінде ауытқулар байқалатынын көрсетті.

**Қорытынды:** Репродуктивті жетіспеушілік қаупі бар бала туатын жастағы әйелдер тобын анықтау үшін эндометрияның жасушадан тыс матрицасының ретикулярлық талшықтарының үлгісін гистохимиялық бағалау әдісін қолдануды ұсынамыз.

**Түйінді сөздер:** Эндометрийдің биопсиясы, бедеулік, қайталанатын түсік, эндометрийдің гистологиялық зерттеуі

**Введение:** Эндометрий подвергается циклическому ремоделированию с количественными и качественными изменениями структурных белков экстрацеллюлярного матрикса. Экстрацеллюлярный матрикс – комплекс белков и протеогликанов, формирующих каркас тканей [1, 2], обеспечивающий связь между клетками и их микроокружением, регулирующий клеточную адгезию, миграцию и инвазию, а также оказывающий влияние на рост органов и развитие заболеваний [3-5]. Динамическое равновесие белков экстрацеллюлярного матрикса регулируется синтезом и протеолитической деградацией. Нарушение баланса может привести к аномалиям имплантации и, как следствие, к бесплодию или привычному невынашиванию беременности. Иммунологические, транскриптомные и протеомные исследования выявили, что эндометрий при невынашивании беременности/бесплодии представляет собой иную среду для бластоцисты по сравнению с нормально функционирующим эндометрием той же стадии менструального цикла [6-12].

Строма эндометрия фертильных женщин значительно изменяется в различные фазы менструального цикла. В средней секреторной фазе в строме эндометрия наблюдаются гистологические изменения ранней фазы децидуализации: уменьшается плотность стромальных клеток, кровеносные сосуды становятся более заметными, но без образования заметных спиральных артериол, происходит увеличение фибронектина, ламинина, декорина, гепарансульфатных протеогликанов, остеопонтинина.

В различных исследованиях на основе световой микроскопии, иммуногистохимии и электрофореза в додецил-

сульфат-полиациламидном геле были идентифицированы коллагены I, III, и V типа [13-16]. Коллаген III [ $\alpha 1(III)3$ ] (ретикулин) присутствует в эндометрии во всех трех фазах менструального цикла, но его количество динамически изменяется, снижаясь во время секреторной фазы [17], что принято интерпретировать как отек [18]. Вместе с тем описано транзитное снижение полипептидов и структурных белков экстрацеллюлярного матрикса эндометрия у женщин, страдающих бесплодием неясной этиологии [19], поэтому морфологические особенности нарушения ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, ассоциирующиеся с различными нарушениями репродуктивной функции, требуют дальнейшего изучения.

**Цель исследования** – сравнить гистохимический паттерн эндометрия средней секреторной фазы при рецидивирующих репродуктивных неудачах и физиологическом репродуктивном статусе для выявления влияния неполного секреторного ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия на репродуктивные потери.

### Материалы и методы:

#### Дизайн исследования

В данное поперечное исследование были включены материалы биопсии эндометрия средней стадии фазы секреции (21 день цикла), направленные на морфологическое исследование в отделение патологии клиники НАО «Медицинский университет Караганды» за период с января 2020г. по декабрь 2022г. Клинические характеристики женщин и данные лабораторных и инструментальных исследований представлены в Таблице 1.

В каждом случае от пациентки перед взятием биопсии эндометрия было получено письменное информированное согласие на использование биологических тканей в данном исследовании.

Для исследования гистохимического паттерна ретикулина эндометрия средней стадии фазы секреции женщин с нормальной и патологической репродуктивной функцией было сформировано три отдельные группы: (1) физиологический репродуктивный статус (контрольная группа); (2) первичное бесплодие; (3) репродуктивные потери.

В группу с физиологическим репродуктивным статусом включали фертильных женщин с двумя и более беременностями с родоразрешением живым плодом в анамнезе (количество беременностей было равно числу родов). В группу с первичным бесплодием вошли женщины с трубной, перитонеальной, трубно-перитонеальной формами первичного бесплодия. Группу с репродуктивными потерями составили женщины с двумя и более клиническими/биохимическими потерями беременности неясной этиологии.

Все женщины имели естественный менструальный цикл, продолжительностью 27-32 дня или получали поддерживающую фармакологическую терапию, направленную на формирование нормального овуляторного цикла.

Клинические данные были получены из медицинских записей в комплексной медицинской информационной системе.

Критерии исключения: (1) возраст женщин меньше 18 лет или больше 45 лет, индекс массы тела  $> 29,9$  кг/м<sup>2</sup>; (2) полипы эндометрия, субмукозная миома, внутриматочные синехии или аденомиоз; (3) хронический эндометрит; (4) гинекологические операции в предшествующие 2 месяца, внутриматочная спираль или любая форма гормональной контрацепции в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; (5) толщина эндометрия по УЗИ менее 7 мм или более 14 мм.

Все биопсии эндометрия были получены на 21 день менструального цикла, амбулаторно, аспирационной кюреткой (Pipelle de Cornier, Prodimed, Neuillyen Thelle, Франция) из дна и верхней части передней и задней стенки матки [20].

После фиксации 10% формалином при 4°C в течение 24 ч срезы толщиной 4 мкм окрашивали при комнатной температуре по стандартным протоколам гематоксилином и эозином (H&E) и серебрением по Гомори [21].

Гистологическое исследование проводилось для оценки железистого эпителия эндометрия в соответствии с установленными гистологическими критериями [22-24]. Биопсии окрашивались по стандартному этаблированному протоколу (гематоксилин Майера, Bio-Optica, Италия).

Гистологическое и гистохимическое исследования биопсий эндометрия проводились вслепую двумя патологоанатомами, у которых была информация только о дне менструального цикла при взятии биопсии. В случае разногласий при определении соответствия морфологического паттерна эндометрия стадии цикла выносилось консенсусное заключение.

Фотографирование проводилось с помощью светового микроскопа и цифрового цветного микрофотографирования с программным обеспечением «Image».

Гистохимическое исследование выполнялось с целью исследования морфологических особенностей распределения волокон ретикулина во экстрацеллюлярном матриксе эндометрия средней стадии фазы секреции. Гистохимическое окрашивание было проведено серебрением по Гомори (набор красителей Reticulum (модифицированный Gomori's) (ab236473), Bio-Optica, Италия) по стандартному протоколу исследования. При окрашивании волокна ретикулина выглядели как черные или темно-коричневые волокна с серыми ядрами.

Гистохимический паттерн исследовали под световым микроскопом на увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$ .

В зависимости от гистохимического паттерна каждая из биопсий эндометрия была отнесена к одной из 3 групп: (1) нормальный паттерн, (2) патологический паттерн с фокальным нарушением ремоделирования; (3) патологический паттерн с диффузным нарушением ремоделирования.

*Нормальный паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции* определялся при наличии на 90% и более площади гистологического среза морфологического паттерна волокон ретикулина, формирующих симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты», образованными тонкими, хорошо упорядоченными и равномерно распределенными волокнами.

Патологическое ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии секреции характеризовалось морфологическим паттерном несимметричных преимущественно «волнообразно» извитых волокон ретикулина с разрежениями, участками дезорганизации и деструкции волокон.

Паттерн патологического ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия был разделен на две группы:

- фокальное нарушение ремоделирования (от 11% до 30% площади гистологического среза);
- диффузное нарушение ремоделирования (более 30% площади гистологического среза).

*Физиологический репродуктивный статус* в исследовании определялся как наступление клинической беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий и с родоразрешением живым плодом.

*Репродуктивная неудача* в исследовании определялась как: отсутствие беременности при регулярной половой жизни (первичное бесплодие) или самопроизвольное прерывание клинической беременности (потеря беременности после естественного зачатия или вспомогательных репродуктивных технологий, внематочная беременность, пузырный занос) или биохимическая беременность (неудача имплантации).

Бесплодие определялось, как неспособность забеременеть после 12 и более месяцев регулярных незащищенных половых актов [25].

Первичное бесплодие – это бесплодие, при котором никогда не была диагностирована клиническая беременность, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года [26].

Биохимическая беременность – беременность, диагностированная на основании совокупности признаков: (1)  $\beta$ -ХГЧ ( $< 100$  мМЕ/мл); (2) быстрого падения концентрации  $\beta$ -ХГЧ в моче или сыворотке [25].

#### *Статистический анализ*

Непрерывные данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или медиана и межквартильный размах (IQR). Для сравнения непрерывных переменных между группами использовали независимый t-критерий или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Категориальные данные представлены количественно и процентами, а сравнения выполнены с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . Все статистические расчеты выполнены с помощью программы SPSS18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) и Microsoft Office Excel.

**Результаты:** Из представленных в Таблице 1 данных видно, что все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту женщин, их индексу массы тела и продолжительности менструального цикла, сывороточным уровням ФСГ, ЛГ, эстрадиола, измеренным на 2-й или 3-й день цикла и средней толщине эндометрия в секреторную фазу цикла по данным трансвагинального УЗИ.

Таблица 1 – Клинические характеристики групп и данные лабораторных и инструментальных исследований

Table 1 – Clinical characteristics of the groups; laboratory and instrumental examination results

Характеристики	Физиологический репродуктивный статус	Рецидивирующие репродуктивные неудачи		p-value
		Первичное бесплодие	Репродуктивные потери	
<b>Количество случаев, n</b>	36	19	22	
Возраст, mean ± SD	31,5 ± 4,3	30,8 ± 5,0	32,6 ± 3,8	0,422
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,9 ± 3,1	24,3 ± 3,5	25,0 ± 2,9	0,868
<b>Беременности: количество и исходы</b>				
Гравидность, медиана (IQR)	2 (0)	0 (0)	3 (1)	–
Клиническая потеря беременности, медиана (IQR)	0	0 (0)	1,5 (1)	–
Биохимическая потеря беременности, медиана (IQR)	0	0 (0)	2 (2)	–
Количество живорождений, медиана (IQR)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Преждевременные роды, медиана (IQR)	0 (0)	0	0 (0)	–
Срочные роды, медиана (IQR)	2 (1)	0	0	–
<b>Гормоны</b>				
Базальный ФСГ (МЕ/л)	7,8 ± 1,9	7,4 ± 3,5	6,8 ± 3,4	0,312
Базальный ЛГ (МЕ/л)	5,0 ± 2,3	4,8 ± 1,1	4,9 ± 1,4	0,778
Базальный сывороточный эстрадиол (E2) (пг/мл)	42,9 ± 22,7	32,7 ± 11,3	34,3 ± 11,9	0,284
<b>Патология матки</b>				
Внутриматочные синехии, n (%)	0	0	0	–
Субмукозная миома матки, n (%)	0	0	0	–
Полипы эндометрия, n (%)	0	0	0	–
Аденомиоз, n (%)	0	0	0	–
Хронический эндометрит, n (%)	0	0	0	–
Гиперплазия эндометрия, n (%)	0	0	0	–
Неоплазия эндометрия, n (%)	0	0	0	–
<b>Прочее</b>				
Кисты яичников, n (%)	0	0	0	–
Внутриматочная спираль или любая форма гормональной контрацепции в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, n (%)	0	0	0	–
Гинекологические операции в течение 2 предшествующих месяцев, n (%)	0	0	0	–
Хромосомные аномалии плода, n (%)	0	0	0	–
Средняя толщина эндометрия по УЗИ, mean ± SD	12,2±2,2	11,1±3,0	10,7±2,3	0,108

*Сравнительная характеристика гистохимического паттерна ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия*

Гистохимические паттерны ремоделирования ретикулина экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции в исследуемых группах представлены в Таблице 2.

В 34 (94,4%) биопсиях эндометрия фертильных женщин из группы с физиологическим репродуктивным статусом на более 90% площади гистологического среза волокон ретикулина располагались упорядоченно, формируя

симметричные и четкие ячеистые структуры (стрелки), образованные примерно одинаковыми ячейками с четкими границами (рисунок 1а). В 2 (5,6%) биопсиях на 30% гистологического среза наблюдалось патологическое нарушение ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия с неупорядоченными, волнообразно извитыми (стрелки) волокнами ретикулина (рисунок 1б) с участками разрежения и дезорганизации (рисунок 1с). Биопсии с диффузным (занимающим более 30% площади гистологического среза) нарушением ремоделирования стромы эндометрия в данной группе не выявлено.

Таблица 2 – Гистохимический паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции  
Table 2 – Histochemical pattern of the endometrium extracellular matrix remodeling at the middle stage of the secretion phase

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции	Физиологический репродуктивный статус (N-36)	Рецидивирующие репродуктивные неудачи		p <sub>1</sub> -value	p <sub>2</sub> -value	p <sub>3</sub> -value
		Первичное бесплодие (N-16)	Репродуктивные потери (N-22)			
Норма (n/%)	34(94.4%)	7(43.7%)*	3(13.6%)**	p<0,001	p<0,001	p=0.03
Фокальное нарушение (10-30%), (n/%)	2(5.6%)	6(37.5%)*	6(27.3%)*			
Диффузное нарушение (>30%), (n/%)	0(0%)	3(18.8%)*	13(59.1%)**			

Примечания: p<sub>1</sub><0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и бесплодием 1; p<sub>2</sub><0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и репродуктивными потерями; p<sub>3</sub><0.05 статистически значимые различия между группами с бесплодием 1 и репродуктивными потерями.

\* - статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом (p<0.05);

\*\* - статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом и группы с первичным бесплодием (p<0.05)

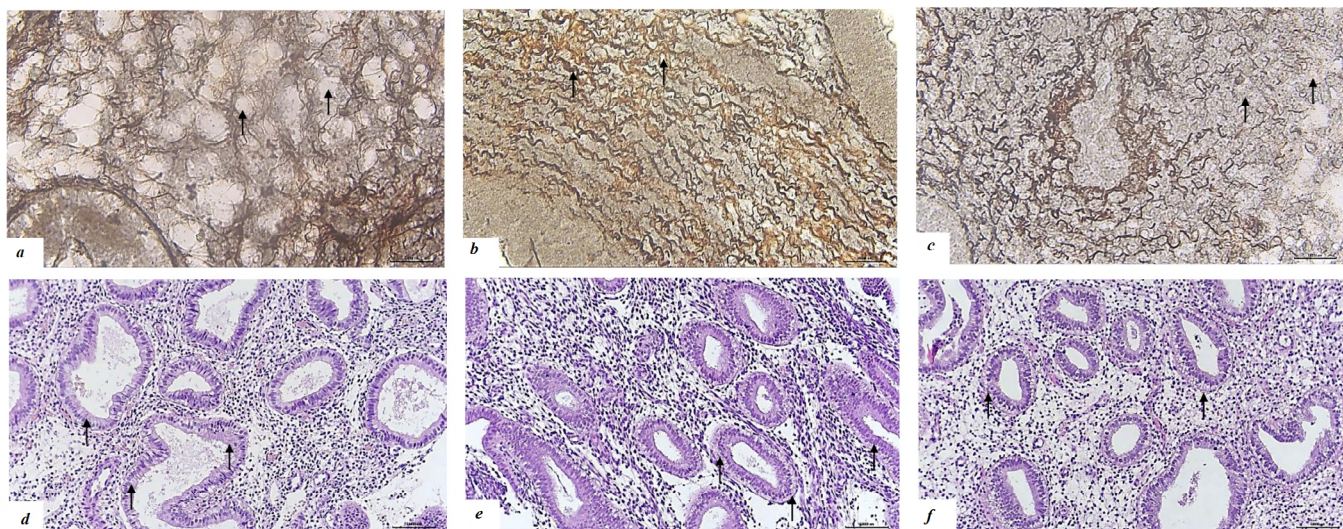


Рисунок 1 – Гистологический срез биопсии эндометрия фертильных женщин (а. Физиологический репродуктивный статус. Окраска: серебрение по Гомори: x400; б. Первичное бесплодие. Окраска: серебрение по Гомори: x400; в. Репродуктивные потери. Окраска: серебрение по Гомори: x100 д. Физиологический репродуктивный статус. Окраска Н&Е: x100; е. Первичное бесплодие. Окраска Н&Е: x100; ф. Репродуктивные потери. Окраска Н&Е: x100)

Figure 1 – Histological section of fertile women endometrial biopsy (a. Physiological reproductive status. Staining: silvering acc. to Gomori: x400; b. Primary infertility. Staining: silvering acc. to Gomori: x400; c. Reproductive losses. Staining: silvering acc. to Gomori: x100 d. Physiological reproductive status. H&E color: x100; e. Primary infertility. H&E color: x100; f. Reproductive losses. H&E color: x100)

В группе женщин с первичным бесплодием в 7 (43.7%) биопсиях эндометрия отмечался паттерн нормального ремоделирования стромы эндометрия с равномерно распределенными волокнами ретикулина, образующими симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты». В 6 (37.5%) биопсиях эндометрия отмечалось фокальное (до 30% площади гистологического среза) нарушение ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия. В 3 (18.8%) биопсиях эндометрия гистохимический паттерн ретикулина соответствовал диффузному (более 30%) нарушению ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия.

В группе женщин с рецидивирующими репродуктивными неудачами в 3 (13.6%) биопсий эндометрия наблюда-

лся гистохимический паттерн нормального ремоделирования стромы эндометрия. В 6 (27.3%) биопсий эндометрия выявлен морфологический паттерн фокального (до 30%) нарушения ремоделирования стромы эндометрия. В 13 (59.1%) биопсий эндометрия отмечалось диффузное нарушение ремоделирования стромы эндометрия.

Сравнительная характеристика гистохимического и гистологического паттернов ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия

Гистотип экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции и гистологический паттерн эндометрия представлены в Таблице 3 и на Рисунке 2.

В группе женщин с физиологическим репродуктивным статусом в 28 (77.8%) биопсиях наблюдались извитые же-

Таблица 3 – Соответствие морфологического паттерна эндометрия средней стадии фазы секреции

Table 3 – Correspondence of the morphological pattern of the endometrium to the mid-secretory phase

Соответствие средней стадии фазы секреции	Физиологический репродуктивный статус (N-36)	Рецидивирующие репродуктивные неудачи		p <sub>1</sub> -value	p <sub>2</sub> -value	p <sub>3</sub> -value
		Первичное бесплодие (N-16)	Репродуктивные потери (N-22)			
Соответствует	28 (77.8)	11 (68.7%)	14 (63.6%)	0.488	0.243	0.743
Не соответствует	8 (22.2%)	5 (31.3%)	8 (36.4%)			

Примечание: p<sub>1</sub><0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и бесплодием I; p<sub>2</sub><0.05 статистически значимые различия между группами с физиологическим репродуктивным статусом и репродуктивными потерями; p<sub>3</sub><0.05 статистически значимые различия между группами с бесплодием I и репродуктивными потерями.

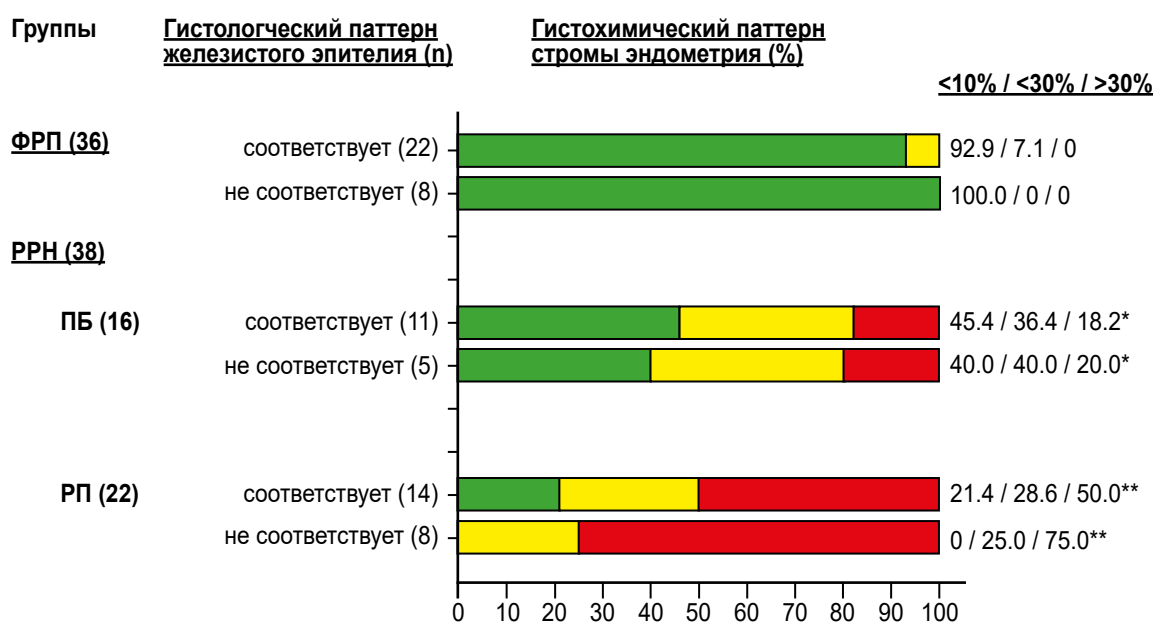


Рисунок 2 – Гистологический паттерн железистого эпителия и гистохимический паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции

Figure 2 – Histological pattern of the glandular epithelium and histochemical pattern of the endometrium extracellular matrix remodeling at mid-secretory phase

Легенда: ФРП – физиологический репродуктивный статус, РРН – рецидивирующие репродуктивные неудачи, ПБ – первичное бесплодие, РП – репродуктивные потери; <10% – нормальное ремоделирование стромы с диагностически незначимой микрофокальной (менее 10%) персистенцией слаборе remodelированных волокон ретикулина; <30% – патологическое ремоделирование стромы с фокальной менее 30% персистенцией слаборе remodelированных волокон ретикулина; >30% – патологическое ремоделирование стромы с диффузной более 30% персистенцией слаборе remodelированных волокон ретикулина; \* – статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом (p<0.01); \*\* – статистически значимые отличия от группы с физиологическим репродуктивным статусом и группы с первичным бесплодием (p<0.01)

лезы эндометрия с псевдостратифицированными ядрами и вакуолизированной цитоплазмой, отчетливыми субнуклеарными вакуолями, расположенными преимущественно апикально (стрелки), и наличием секрета в просвете желез (рисунок 1d), из них нормальным гистохимическим паттерном ретикулина – 26 (92.9%) биопсий, с фокальными (до 30%) нарушениями ремоделирования – 2 (7.1%) биопсии. Гистологический паттерн железистого эпителия не соответствовал средней фазе стадии секреции в 8 (22.2%) биопсиях, из них в 100% определялся нормальный паттерн ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия.

В группе женщин с первичным бесплодием в 11 (68.7%) биопсиях эндометрия гистотип желез эндометрия соответствовал средней стадии фазы секреции, из них с нормальным паттерном ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса – 5 (45.4%), с фокальными нарушениями ремоделирования стромы эндометрия – 4 (36.4%), с диффузным нарушением ремоделирования – 2 (18.2%) биопсии. Гистологический паттерн желез не соответствовал средней стадии фазы секреции в 5 (31.3%) случаях биопсии, из них с нормальным паттерном ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия – 2 (40%), с фокальными нарушениями ремоделирования – 2 (40%),

с диффузным нарушением ремоделирования – 1 (20%) биопсия.

В группе женщин с репродуктивными потерями в 14 (63.6%) биопсий эндометрия гистофенотип желез эндометрия соответствовал средней стадии фазы секреции, из них с нормальным паттерном ремоделирования стромы эндометрия – 3 (21.4%), с фокальными нарушениями ремоделирования – 4 (28.6%), с диффузным нарушением ремоделирования – 7 (50%) биопсий. Гистологический паттерн желез не соответствовал средней стадии фазы секреции в 8(36.4%) случаях биопсии, из них с фокальными нарушениями ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса – 2 (25%), с диффузным нарушением ремоделирования – 6 (75%) биопсий.

**Обсуждение:** В исследовании представлена сравнительная характеристика гистохимического паттерна ретикулина экстрацеллюлярного матрикса эндометрия в группах женщин с рецидивирующими репродуктивными неудачами (первичное бесплодие и репродуктивные потери) и физиологическим репродуктивным статусом.

Наиболее важным результатом данного исследования является обнаружение различных гистохимических паттернов ретикулярных волокон экстрацеллюлярного матрикса эндометрия средней стадии фазы секреции при нарушениях репродуктивной функции и при физиологическом репродуктивном статусе ( $p < 0.01$ ). Выявлено два основных паттерна: (1) ретикулярные волокна формируют симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты», образованные тонкими, равномерно распределенными волокнами (рисунок 1а); паттерн ассоциирующийся в более 90% случаев с физиологическим репродуктивным статусом; (2) ретикулярные волокна несимметричные и «волнообразно» извитые (рисунок 1б), с участками дезорганизации и деструкции (рисунок 1с); паттерн ассоциирующийся в более 50% случаев с первичным бесплодием и более 80% случаев с репродуктивными потерями и имеющий два основных фенотипа: фокальное (менее 30%) и диффузное (более 30%) нарушение ремоделирования. Мы полагаем, что гистохимический фенотип ретикулярных волокон стромы эндометрия при рецидивирующих репродуктивных неудачах является отражением патологического ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия фазы секреции.

В группе с физиологическим репродуктивным статусом более чем в 90% биопсий определялись симметричные ячеистые структуры, напоминающие «пчелиные соты», образованными тонкими, хорошо упорядоченными и равномерно распределенными ретикулярными волокнами. Ранее в ворсинах хориона были описаны стромальные каналы, выполняющих функцию транспорта и обмена между матерью и плодом [27]. Мы полагаем, что нормальное ремоделирование ретикулина экстрацеллюлярного матрикса эндометрия при физиологическом репродуктивном статусе необходимо для формирования стромальных каналов, повышения и улучшения диффузионного потенциала эндометрия при имплантации бластоцисты.

Ранее было показано, что в нормальном эндометрии пролиферативной фазы ретикулярные волокна расположены, упорядочено, а в секреторной фазе они разрежаются с образованием пустых пространств [18, 28]. Подобный морфологический паттерн принято ассоциировать с отеком [18, 25]. В нашем исследовании выявлено, что в более 50% случаев с рецидивирующими репродуктивными потерями отмечались гистопатологические признаки диффузной деструкции ретикулярных волокон стромы эндометрия с неравномерной дезорганизацией, тогда как при бесплодии 1 данные гистопатологические признаки были выявлены менее чем в 20% случаев, а при физиологическом репродуктивном статусе подобный гистопаттерн отсутствовал, а в ретикулярных волокнах стромы определялись равномерные и упорядоченные микрофокальные разрежения. Мы полагаем, что нормальное ремоделирование матрикса эндометрия связано не столько

с отеком стромы, сколько с формированием высокоспециализированного стромального каркаса с образованием стромальных каналов, а отек является патологическим структурным изменением эндометрия, который может мимикрировать нормальный гистологический паттерн при окраске гематоксилином и эозином.

В исследовании было обнаружено, что в группе с рецидивирующими репродуктивными неудачами наблюдалась тенденция к увеличению числа случаев с несоответствием железистого эпителия стадии секреции (таблица 3), хотя статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p > 0.05$ ). Патогенез наблюдаемого явления неясен. Несоответствие гистопаттерна фазе цикла может быть связано с задержкой созревания эндометрия или быть следствием персистенции патологически неполноценного паттерна эндометрия. Ранее было показано, что диссоциация между железистым и стромальным созреванием может наблюдаться при дефектах лютеиновой фазы [29], патогенез которых вызван неадекватной выработкой прогестерона, клинически ассоциирующихся с бесплодием и самопроизвольными абортными. В нашем исследовании мы обнаружили диссоциацию железистого и стромального компонентов у женщин с репродуктивными неудачами при нормальном уровне гормонов и продолжительности цикла, а также при отсутствии совокупности гистологических признаков дефектов лютеиновой фазы. Мы полагаем, что в ряде случаев диссоциация между железистым и стромальным паттернами при нормальных цикле и уровне гормонов отражает персистенцию патологического паттерна неполноценного секреторного ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса эндометрия, однако патогенетический механизм данного явления неясен и требует проведения дополнительных исследований. Мы предлагаем использование термина «неполноценное секреторное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия» под которым понимается структурное несоответствие экстрацеллюлярного матрикса эндометрия фазе цикла и по совокупности методов гистологического и гистохимического исследования, позволяющего стратифицировать группу женщин с отклонениями формирования нормальной платформы имплантации плодного яйца, характеризующих нарушения эпителиально-стромального компартмента эндометрия.

Также мы выявили в группе с физиологическим репродуктивным статусом 2 (5.6%) случая с фокальным нарушением ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, ассоциирующихся с неблагоприятным исходом беременности с отслойкой плаценты 1 (50%) и задержкой развития плода 1 (50%). Ранее было показано, что патологический тонкий или неполноценный для фазы цикла эндометрий часто ассоциируется с антенатальным повреждением плаценты и плода [30, 31, 32]. Мы полагаем, что патологическое ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия является риск-фактором не только для репродуктивных неудач, но и для отдаленных неблагоприятных последствий беременности. Однако данное утверждение является спекулятивным и требует проведения дальнейших исследований.

К сильным сторонам данного исследования относится сравнительная характеристика гистохимического паттерна эндометрия средней секреторной фазы при рецидивирующих репродуктивных неудачах и при физиологическом репродуктивном статусе. Слабые стороны обусловлены ограничениями статистического анализа небольшим числом случаев.

**Заключение:** Результаты исследования показали, что при нарушениях репродуктивной функции наблюдаются отклонения гистохимического паттерна ретикулярных волокон стромы эндометрия. Мы предлагаем использовать метод гистохимической оценки паттерна ретикулярных волокон экстрацеллюлярного матрикса эндометрия с целью выявления группы женщин фертильного возраста с риском репродуктивных неудач.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
2. Duzyj C.M., Buhimschi I.A., Laky C.A., Cozzini G., Zhao G., Wehrum M., Buhimschi C.S. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125(11). – P. 1441-1448. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15176>
3. Vining K.H., Mooney D.J. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2017. – Vol. 18(12). – P. 728-742. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.108>
4. Karamanos N.K., Theocharis A.D., Piperigkou Z., Manou D., Passi A., Skandalis S.S., Vynios D.H., Orian-Rousseau V., Ricard-Blum S., Schmelzer C.E.H., Duca L., Durbej M., Afratis N.A., Troeberg L., Franchi M., Masola V., Onisto M. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix // *FEBS J.* – 2021. – Vol. 288(24). – P. 6850-6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
5. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии // *Пробл. Репрод.* – 2020. – №26(4). – С. 22-29 [Tihayeva K.Ju., Rogova L.N., Tkachenko L.V. Rol' metalloproteinaz v obmene belkov vnekletochnogo matriksa jendometrija v norme i pri patologii // *Probl. Reprod.* – 2020. – №26(4). – S. 22-29 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro20202604122>
6. Azkargorta M., Escobes I., Iloro I., Osinalde N., Corral B., Ibañez-Perez J., Exposito A., Prieto B., Elortza F., Matorras R. Differential proteomic analysis of endometrial fluid suggests increased inflammation and impaired glucose metabolism in non-implantative IVF cycles and pinpoints PYGB as a putative implantation marker // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33(10). – P. 1898-1906. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey274>
7. Liu W., Tal R., Chao H., Liu M., Liu Y. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15(1). – P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0296-8>
8. He Q., Zhou Y., Zhou W., Mao C., Kang Q., Pan Y., Wang N., Zhong Y., Pan Z. Nomogram incorporating ultrasonic markers of endometrial receptivity to determine the embryo-endometrial synchrony after in vitro fertilization // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 973306. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973306>
9. Huang C., Shen X., Shi Q., Shan H., Yan Y., Liu J., Kong N. Adverse impact of elevated serum progesterone and luteinizing hormone levels on the hCG trigger day on clinical pregnancy outcomes of modified natural frozen-thawed embryo transfer cycles // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 1000047. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000047>
10. Wu J.L., Keller P., Kanchwala M., Xing C., Babayev S.N., Carr B.R., Bukulmez O., Word R.A. Controlled Ovarian Stimulation Protocols Alter Endometrial Histomorphology and Gene Expression Profiles // *Reprod. Sci.* – 2020. – Vol. 27(3). – P. 895-904. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00093-6>
11. Kalakota N.R., George L.C., Morelli S.S., Douglas N.C., Babwah A.V. Towards an Improved Understanding of the Effects of Elevated Progesterone Levels on Human Endometrial Receptivity and Oocyte/Embryo Quality during Assisted Reproductive Technologies // *Cells.* – 2022. – Vol. 11(9). – P. 1405. <https://doi.org/10.3390/cells11091405>
12. Rubin S.C., Abdulkadir M., Lewis J., Harutyunyan A., Hirani R., Grimes C.L. Review of Endometrial Receptivity Array: A Personalized Approach to Embryo Transfer and Its Clinical Applications // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13(5). – P.749. <https://doi.org/10.3390/jpm13050749>
13. Jiang W.J., Sun Z.G., Song J.Y. Premature timing of progesterone luteal phase support initiation did not negatively impact live birth rates in modified natural frozen thawed embryo transfer cycles // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 249(2). – P. e13218. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13218>
14. Pittari D., Dalla Torre M., Borini E., Hummel B., Sawarkar R., Semino C., van Anken E., Panina-Bordignon P., Sitia R., Anelli T. CREB3L1 and CREB3L2 control Golgi remodelling during decidualization of endometrial stromal cells // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 10. – P. 986997. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.986997>
15. Danhof N.A., Wang R., Van Wely M., van der Veen F., Mol B.W.J., Mochtar M.H. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* – 2020. – Vol. 26(1). – P. 1-15. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz035>
16. You S., Zhu Y., Li H., He F., Liu S., Yang X., Wang L., Zeng H., Dai J., Hu L. Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation // *Regen. Biomater.* – 2023. – Vol. 10. – P. d033. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad033>
17. Cox D.A., Helvering L.M. Extracellular matrix integrity: a possible mechanism for differential clinical effects among selective estrogen receptor modulators and estrogens? // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 247(1-2). – P. 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.12.020>
18. Li T., Liao R., Chan C., Greenblatt E.M. Deep learning analysis of endometrial histology as a promising tool to predict the chance of pregnancy after frozen embryo transfers // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2023. – Vol. 40(4). – P. 901-910. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02745-8>
19. Navarro A., Bariani M.V., Yang Q., Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 633180. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633180>
20. Casarramona G., Lalmahomed T., Lemmen C., Eijkemans M., Broekmans F., Cantineau A., Drechsel K. The efficacy and safety of luteal phase support with progesterone following ovarian stimulation and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 960393. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.960393>
21. Abcam. ab236473 Reticulum Stain Kit (Modified Gomori's). Version 1. 2018. For the Histological Visualization of Reticular Fibers. [https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20\(Modified%20Gomori's\)%20v1a%20\(website\).pdf](https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20(Modified%20Gomori's)%20v1a%20(website).pdf). 30.08.2023
22. Bajpai K., Acharya N., Prasad R., Wanjari M.B. Endometrial Receptivity During the Preimplantation Period: A Narrative Review // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(4). – P. e37753. <https://doi.org/10.7759/cureus.37753>
23. Quinn K.E., Matson B.C., Wetendorf M., Caron K.M. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 501. – P. 110644. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644>
24. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R., Rienzi L., Sunde A., Schmidt L., Cooke I.D., Simpson J.L., van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017 // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108(3). – P. 393-406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
25. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology // *Clin. Biochem.* – 2018. – Vol. 62. – P. 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
26. Lampiasi N. Interactions between Macrophages and Mast Cells in the Female Reproductive System // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(10). – P. 5414. <https://doi.org/10.3390/ijms23105414>



27. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium // *Reprod. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 17(3). – P. 220-227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>
28. Mesen T.B., Young S.L. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 42(1). – P. 135-151. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.003>
29. Ganer Herman H., Volodarsky-Perel A., Ton Nu T.N., Machado-Gedeon A., Cui Y., Shaul J., Dahan M.H. Pregnancy complications and placental histology following embryo transfer with a thinner endometrium // *Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 37(8). – P. 1739-1745. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac148>
30. Sacha C.R., Harris A.L., James K., Basnet K., Freret T.S., Yeh J., Kaimal A., Souter I., Roberts D.J. Placental pathology in live births conceived with in vitro fertilization after fresh and frozen embryo transfer // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222(4). – P. 360.e1-360.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.047>
31. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Ким В.Д., Каргабаева Ж.А., Казыбаева А.С., Кабыл Б.К. Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) // *Репродуктивная медицина.* – 2019. – №3(40) – С. 45-49. [Issenova S.Sh., Bodykov G.Zh. Kim V.D., Kargabaeva Zh.A., Kazybaeva A.S., Kabyl B.K. Analiz osobennostej techenija beremennosti i rodov u pacientok s besplodiem v anamneze posle primeneniya programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij (VRT) // *Reproduktivnaja medicina.* – 2019. – №3(40) – С. 45-49. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2019.45-49>
32. Девяткова Е.А., Варганян Э.В., Цатурова К.А., Девятков И.М. Эндометриопатии и бесплодие // *Репродуктивная медицина.* – 2022. – №1(50) – С. 60-67. [Devjatova E.A., Vartanjan Je.V., Caturova K.A., Devjatov I.M. Jendometriopatii i besplodie // *Reproduktivnaja medicina.* – 2022. – №1(50) – С. 60-67. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.60-67>

## REFERENCES

1. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol.* 2018;9:1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
2. Duzjy CM, Buhimschi IA, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, Wehrum M, Buhimschi CS. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. *BJOG.* 2018;125(11):1441-1448. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15176>
3. Vining KH, Mooney DJ. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(12):728-742. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.108>
4. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, Manou D, Passi A, Skandalis SS, Vynios DH, Orian-Rousseau V, Ricard-Blum S, Schmelzer CEH., Duca L, Durbej M, Afratis NA, Troeberg L, Franchi M, Masola V, Onisto M. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *FEBS J.* 2021;288(24):6850-6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
5. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии. *Пробл Пенрод.* 2020;26(4):22-29. Tihaveva KJu, Rogova LN, Tkachenko LV. The role of metalloproteinases in the metabolism of endometrial extracellular matrix proteins in normal and pathological conditions. *Probl Reprod.* 2020;26(4):22-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202604122>
6. Azkargorta M, Escobes I, Iloro I, Osinalde N, Corral B, Ibañez-Perez J, Exposito A, Prieto B, Elortza F, Matorras R. Differential proteomic analysis of endometrial fluid suggests increased inflammation and impaired glucose metabolism in non-implantative IVF cycles and pinpoints PYGB as a putative implantation marker. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1898-1906. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey274>
7. Liu W, Tal R, Chao H, Liu M, Liu Y. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected sub-fertile women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0296-8>
8. He Q, Zhou Y, Zhou W, Mao C, Kang Q, Pan Y, Wang N, Zhong Y, Pan Z. Nomogram incorporating ultrasonic markers of endometrial receptivity to determine the embryo-endometrial synchrony after in vitro fertilization. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:973306. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973306>
9. Huang C, Shen X, Shi Q, Shan H, Yan Y, Liu J, Kong N. Adverse impact of elevated serum progesterone and luteinizing hormone levels on the hCG trigger day on clinical pregnancy outcomes of modified natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:1000047. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000047>
10. Wu JL, Keller P, Kanchwala M, Xing C, Babayev SN, Carr BR, Bukulmez O, Word RA. Controlled Ovarian Stimulation Protocols Alter Endometrial Histomorphology and Gene Expression Profiles. *Reprod Sci.* 2020;27(3):895-904. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00093-6>
11. Kalakota NR, George LC, Morelli SS, Douglas NC, Babwah AV. Towards an improved understanding of the effects of elevated progesterone levels on Human Endometrial Receptivity and Oocyte/Embryo Quality during Assisted Reproductive Technologies. *Cells.* 2022;11(9):1405. <https://doi.org/10.3390/cells11091405>
12. Rubin SC, Abdulkadir M, Lewis J, Harutyunyan A, Hirani R, Grimes CL. Review of Endometrial Receptivity Array: A Personalized Approach to Embryo Transfer and Its Clinical Applications. *J Pers Med.* 2023;13(5):749. <https://doi.org/10.3390/jpm13050749>
13. Jiang WJ, Sun ZG, Song JY. Premature timing of progesterone luteal phase support initiation did not negatively impact live birth rates in modified natural frozen thawed embryo transfer cycles. *Heliyon.* 2023;249(2):e13218. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13218>

14. 1Pittari D, Dalla Torre M, Borini E, Hummel B, Sawarkar R, Semino C, Van Anken E, Panina-Bordignon P, Sitia R, Anelli T. CREB3L1 and CREB3L2 control Golgi remodelling during decidualization of endometrial stromal cells. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:986997. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.986997>
15. Danhof NA, Wang R, Van Wely M, Van der Veen F, Mol BWJ, Mochtar MH. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(1):1-15. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz035>
16. You S, Zhu Y, Li H, He F, Liu S, Yang X, Wang L, Zeng H, Dai J, Hu L. Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation. *Regen Biomater.* 2023;10:d033. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad033>
17. Cox DA, Helvering LM. Extracellular matrix integrity: a possible mechanism for differential clinical effects among selective estrogen receptor modulators and estrogens? *Mol Cell Endocrinol.* 2006;247(1-2):53-59. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.12.020>
18. Li T, Liao R, Chan C, Greenblatt EM. Deep learning analysis of endometrial histology as a promising tool to predict the chance of pregnancy after frozen embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(4):901-910. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02745-8>
19. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633180>
20. Casarramona G, Lalmahomed T, Lemmen C, Eijkemans M, Broekmans F, Cantineau A, Drechsel K. The efficacy and safety of luteal phase support with progesterone following ovarian stimulation and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:960393. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.960393>
21. Abcam. ab236473 Reticulum Stain Kit (Modified Gomori's). Version 1 [Internet]. Updated 2018 June 27; cited 2023 Aug 30. Available from: [https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20\(Modified%20Gomori's\)%20v1a%20\(website\).pdf](https://www.abcam.com/ps/products/236/ab236473/documents/ab236473%20-%20Reticulum%20Stain%20Kit%20(Modified%20Gomori's)%20v1a%20(website).pdf)
22. Bajpai K, Acharya N, Prasad R, Wanjari MB. Endometrial Receptivity during the Preimplantation Period: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(4):e37753. <https://doi.org/10.7759/cureus.37753>
23. Quinn KE, Matson BC, Wetendorf M, Caron KM. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2020;501:110644. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644>
24. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, Van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393-406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
25. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
26. Lampiasi N. Interactions between Macrophages and Mast Cells in the Female Reproductive System. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5414. <https://doi.org/10.3390/ijms23105414>
27. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018;17(3):220-227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>
28. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):135-151. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.003>
29. Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Ton Nu TN, Machado-Gedeon A, Cui Y, Shaul J, Dahan MH. Pregnancy complications and placental histology following embryo transfer with a thinner endometrium. *Hum Reprod.* 2022;37(8):1739-1745. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac148>
30. Sacha C.R., Harris A.L., James K., Basnet K., Freret T.S., Yeh J., Kaimal A., Souter I., Roberts D.J. Placental pathology in live births conceived with in vitro fertilization after fresh and frozen embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4):360.e1-360.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.047>
31. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Ким В.Д., Каргабаева Ж.А., Казыбаева А.С., Кабыл Б.К. Анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с бесплодием в анамнезе после применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). *Репрод мед.* 2019;3(40):45-49.   
Issenova SSh, Bodykov GZh, Kim V.D, Kargabaeva ZhA, Kazybaeva AS, Kabyly BK. Analysis of the characteristics of the course of pregnancy and childbirth in patients with a history of infertility after the use of assisted reproductive technologies (ART) programs. *Reprod Med.* 2019;3(40):45-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2019.45-49>
32. Девяткова Е.А., Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Девятков И.М. Эндометриопатии и бесплодие. *Репрод мед.* 2022;1(50):60-67.   
Devjatova EA, Vartanjan JeV, Caturova KA, Devjatov IM. Endometriopathy and infertility. *Reprod Med.* 2022;1(50):60-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.1.2022.60-67>

**Данные авторов:**

**Ошахтиева Н.М. (корреспондирующий автор)** – докторант, ассистент-стажер кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87053889699, e-mail: [oshahtieva\\_n@mail.ru](mailto:oshahtieva_n@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

**Камышанский Е.К.** – зав. патологоанатомическим блоком Клиники НАО «Медицинский университет Караганды», доктор PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87089158651, e-mail: [kamyshaskiy84@mail.ru](mailto:kamyshaskiy84@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

**Чернова Л.В.** – врач акушер-гинеколог, ТОО «Gala Клиника», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +77080870596, e-mail: [liana120581@mail.ru](mailto:liana120581@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7864-6530>

**Амирбекова Ж.Т.** – зав. кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии, ассоциированный профессор, доктор PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87017724334, email: [amirbekovaz@kgmu.kz](mailto:amirbekovaz@kgmu.kz), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>

**Адрес для корреспонденции:** Ошахтиева Н.М., НАО «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан, Караганда, 100000, ул. Гоголя 40.

**Вклад авторов:**

вклад в концепцию – **Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.К., Чернова Л.В.**

научный дизайн – **Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.К., Амирбекова Ж.Т.**

исполнение заявленного научного исследования – **Ошахтиева Н.М., Амирбекова Ж.Т., Камышанский Е.К.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Камышанский Е.К., Ошахтиева Н.М., Чернова Л.В.**

создание научной статьи – **Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.К.**

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Благодарность:** Авторы выражают благодарность врачу УЗИ диагностики ТОО «Gala Клиника» Рахимбаевой Анне Романовне за помощь в подборе и выборе пациентов для исследования.

**Authors' details:**

**Oshakhatieva N.M. (corresponding author)** – Doctoral student, assistant-intern at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department of «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87053889699, e-mail: [oshahtieva\\_n@mail.ru](mailto:oshahtieva_n@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

**Kamyshansky E.K.** – Head of the patho-anatomical block of the clinic of «Karaganda Medical University» NCJSC, PhD of «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87089158651, e-mail: [kamyshaskiy84@mail.ru](mailto:kamyshaskiy84@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

**Chernova L.V.** – Obstetrician-gynecologist of «Gala Clinic» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87080870596, e-mail: [liana120581@mail.ru](mailto:liana120581@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7864-6530>

**Amirbekova Zh.T.** – Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Associate Professor, PhD, «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: 87017724334, email: [amirbekovaz@kgmu.kz](mailto:amirbekovaz@kgmu.kz), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>

**Correspondence address:** Oshakhatieva N.M., «Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, 100000, Gogol str., 40.

**Authors' contributions:**

contribution to the concept – Oshakhatieva N.M., Kamyshansky E.K., Chernova L.V.

study design – Oshakhatieva N.M., Kamyshansky E.K., Amirbekova Zh.T.

execution of the study – Oshakhatieva N.M., Amirbekova Zh.T., Kamyshansky E.K.

interpretation of the study – Tussupkaliyev A., Gaiday A.

preparation of the manuscript – Oshakhatieva N.M., Kamyshansky E.K.

**Funding:** Authors declare no funding of the study.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Study transparency:** The authors are solely responsible for the content of this article.