

Сравнительная характеристика акушерских/неонатальных исходов и гистологических находок в плаценте при экстракорпоральном оплодотворении при нормальном ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса эндометрия и неполноценной секреторной трансформации

Н.М. Ошахтиева¹, Е.К. Камышанский¹, Ж.Т. Амирбекова¹, К.Ш. Махамбетова¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Репродуктивные потери являются сложными состояниями, которые затрагивают большое количество населения, увеличивают риск различных неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов и вызывают множество вопросов, касающихся причин и вариантов лечения. Некоторые пары неоднократно терпят неудачу после переноса эмбрионов хорошего качества без какой-либо очевидной причины, и это становится серьезной постоянной проблемой после процедур ЭКО. Возможной причиной неудачной имплантации в этих парах может быть недостаточность эндометрия, поэтому морфологическое исследование эндометрия сохраняет актуальность.

Цель исследования – сравнить клинико-морфологические характеристики системы «мать-плацента-плод» при экстракорпоральном оплодотворении в зависимости от гистохимического паттерна ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) эндометрия.

Материалы и методы: Группы исследования составили 109 случаев беременности после ЭКО у женщин с нормальным ремоделированием ЭЦМ среднесекреторного эндометрия и 118 беременностей после ЭКО у женщин с неполноценным секреторным ремоделированием ЭЦМ эндометрия. Биопсии эндометрия были получены на 21 день менструального цикла из дна и верхней части передней и задней стенки матки. Все случаи были рассмотрены двумя патологоанатомами, которые не имели никакой информации об исходе беременности и клинических данных. Статистический анализ проводили с использованием SPSS.

Результаты: При неполноценном секреторном ремоделировании ЭЦМ эндометрия чаще встречались клинические и биохимические потери беременности в сравнении с группой с нормальным ремоделированием эндометрия ($p < 0,05$), а новорожденные в группе неполноценным секреторным ремоделированием ЭЦМ характеризовались более низкой массой.

Плаценты при неполноценном секреторном ремоделировании ЭЦМ эндометрия чаще повреждались хроническими гипоксическими травмами по типу сосудистой мальперфузии у матери и чаще характеризовались нарушениями созревания по типу ускоренного созревания ворсинок по сравнению с группой нормального ремоделирования внеклеточного матрикса ($p < 0,05$).

Заключение: Эти результаты свидетельствуют о репродуктивных потерях и хронических гипоксических повреждениях плаценты при неполноценном секреторном ремоделировании ЭЦМ эндометрия, что показывает необходимость проведения дальнейших исследований для стратификации групп риска репродуктивных потерь.

Ключевые слова: акушерские/неонатальные исходы, биопсия эндометрия, плацента, экстракорпоральное оплодотворение, экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) эндометрия, секреторная трансформация.

Для цитирования: Ошахтиева Н., Камышанский Е., Амирбекова Ж., Махамбетова К. Сравнительная характеристика акушерских/неонатальных исходов и гистологических находок в плаценте при экстракорпоральном оплодотворении при нормальном ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса эндометрия и неполноценной секреторной трансформации. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;4:81-90. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.414>

Comparative characteristics of obstetric/neonatal outcomes and histologic findings in the placenta during in vitro fertilization for normal endometrial extracellular matrix remodeling and incomplete secretory transformation

N.M. Oshakhtiyeva¹, E.K. Kamyshanskiy¹, Zh.T. Amirbekova¹, K.Sh. Makhambetova¹

¹«Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Reproductive losses are complex conditions that affect a large number of the population, increase the risk of various adverse obstetric and perinatal outcomes, and raise many questions regarding causes and treatment options. Some couples experience repeated failures after the transfer of good-quality embryos without any obvious cause, and this becomes a serious ongoing problem after IVF procedures. It can be assumed that in these couples, endometrial insufficiency may be a possible cause of implantation failure, so endometrial morphological examination remains relevant.

The study aimed to compare the clinical and morphological characteristics of the mother-placenta-fetus system during in vitro fertilization depending on the histochemical pattern of endometrial extracellular matrix remodeling.

Materials and Methods: The study groups included 109 cases of pregnancy after IVF in women with normal remodeling of the ECM of the mid-secretory endometrium and 118 pregnancies after IVF in women with incomplete secretory remodeling of the ECM of the endometrium. Endometrial biopsies were obtained on day 21 of the menstrual cycle from the fundus and upper part of the anterior and posterior uterine

wall. All cases were reviewed by two pathologists who had no information on the pregnancy outcome and clinical data. Statistical analysis was performed using SPSS.

Results obtained: Clinical and biochemical pregnancy losses were more frequent in the incomplete secretory remodeling of the endometrial extracellular matrix compared to the group with normal endometrial remodeling ($p < 0.05$), and newborns in the group with incomplete secretory remodeling of the endometrial extracellular matrix were characterized by lower weight. Placentas with incomplete secretory remodeling of the endometrial extracellular matrix were more often damaged by chronic hypoxic injuries of the MVM type and more often characterized by maturation disorders of the AVM type compared to the group with normal remodeling of the extracellular matrix ($p < 0.05$).

Conclusion: These results indicate reproductive losses and chronic hypoxic placental injuries with incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium, which shows the need for further studies to stratify groups at risk of reproductive losses.

Keywords: *obstetric/neonatal outcomes, endometrial biopsy, placenta, in vitro fertilization, endometrial extracellular matrix, secretory transformation*

How to cite: Oshahtieva H., Kamyshanskiy E., Amirbekova Zh., Makhambetova K. Comparative characteristics of obstetric/neonatal outcomes and histologic findings in the placenta during in vitro fertilization for normal endometrial extracellular matrix remodeling and incomplete secretory transformation. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;4:81-90.
<https://doi.org/10.37800/RM.4.2024.414>

Эндометрийдің жасушадан тыс матрицасының қалыпты қайта құрылуымен және ақаулы секреторлық трансформациямен *in vitro* ұрықтандыру кезіндегі акушерлік/неонаталдық нәтижелердің және плацентадағы гистологиялық көрсеткіштердің салыстырмалы сипаттамасы

Н.М. Ошахтиева¹, Е.К. Камышанский¹, Ж.Т. Амирбекова¹, К.Ш. Махамбетова¹

¹«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

АҢДАТПА

Өзектілігі: Репродуктивті жоғалтулар - бұл үлкен популяцияға әсер ететін күрделі жағдайлар, әртүрлі қолайсыз акушерлік және перинаталдық нәтижелердің қаупін арттырады және себептер мен емдеу әдістеріне қатысты көптеген сұрақтар тудырады. Кейбір ерлі-зайыптылар жақсы сапалы эмбриондарды ешбір себепсіз ауыстырғаннан кейін қайта-қайта сәтсіздікке ұшырайды және бұл ЭКҰ процедураларынан кейін күрделі мәселеге айналады. Бұл жұптарда сәтсіз имплантацияның ықтимал себебі эндометриялық жеткіліксіздік болуы мүмкін деп болжауға болады, сондықтан эндометрияның морфологиялық сипаттамасы өзекті болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты – эндометриялық жасушадан тыс матрицаның ремоделизациясының гистохимиялық үлгісіне байланысты *in vitro* ұрықтандыру кезінде «ана-плацента-ұрық» жүйесінің клиникалық және морфологиялық сипаттамаларын салыстыру.

Материалдар мен әдістері: Зерттеу топтары ортаңғы секреторлы эндометриялық ЭКМ қалыпты ремоделизациясы бар әйелдерде ЭКО-дан кейінгі жүктіліктің 109 жағдайынан және эндометриялы ЭКМ секреторлық ремоделизациясы бұзылған әйелдерде ЭКО-дан кейінгі 118 жүктіліктен тұрды. Эндометриялық биопсиялар етеккір циклінің 21-ші күні жатыр түбінен және жатырдың алдыңғы және артқы қабырғасының жоғарғы бөлігінен алынды. Барлық жағдайларды екі патологоанатом қарады, олар жүктіліктің нәтижесіне және клиникалық деректерге соқыр болды. Статистикалық талдау SPSS көмегімен жүргізілді.

Нәтижелері: Клиникалық және биохимиялық жүктілік жоғалтулары эндометриялы жасушадан тыс матрицаның толық емес секреторлық ремоделизациясы кезінде эндометрийдің қалыпты ремоделизациясы бар топпен салыстырғанда жиірек болды ($p < 0.05$), ал жаңа туылған нәрестелерде эндометрийдің жасушадан тыс матрицасының толық емес секреторлық ремоделизациясы бар топтағы жаңа туылған нәрестелер төменірек сипатталды. салмақ. Эндометриялы жасушадан тыс матрицаның толық емес секреторлық ремоделизациясы бар плаценталар MVM түріндегі созылмалы гипоксиялық жарақаттармен жиі зақымдалған және жасушадан тыс матрицаның қалыпты ремоделизациясы бар топпен салыстырғанда AVM типті жетілу бұзылыстарымен сипатталады ($p < 0.05$).

Қорытынды: Бұл нәтижелер репродуктивті жоғалтуларды және эндометрийдің жасушадан тыс матрицасының ақаулы секреторлық қайта құруына байланысты плацентаның созылмалы гипоксиялық зақымдануын көрсетеді, бұл репродуктивті жоғалтулардың тәуекел топтарын стратификациялау үшін әрі қарай зерттеулер жүргізу қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: *акушерлік/неонаталдық нәтижелер, эндометрия биопсиясы, плацента, экстракорпоралды ұрықтандыру, эндометрияның жасушадан тыс матрицасы, секреторлық трансформация*

Введение: Репродуктивные потери являются сложными состояниями, затрагивающими большое количество населения [1-4], которые затрагивают большое количество населения, увеличивают риск различных неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [5-7] и вызывают множество вопросов, касающихся причин и вариантов лечения. Некоторые пары неоднократно терпят неудачу после переноса эмбрионов хорошего качества без какой-либо очевидной причины, и это стано-

вится серьезной постоянной проблемой после процедур ЭКО. Возможной причиной неудачной имплантации в этих парах может быть «недостаточность» эндометрия. Предполагается, что аномальная гистопатология эндометрия может влиять на факторы, регулирующие взаимодействие blastocysts и эндометрия.

Для наступления беременности эндометрий должен сначала вступить в контакт с эмбрионом, внедрить зародыш в децидуализированную строму, а затем поддер-



живать глубокую инвазию матки внеэмбрионального трофобласта [8-9]. Эти события требуют тщательно подготовленной микросреды матки. Иммунологические, транскриптомные и протеомные исследования показали, что эндометрий при невынашивании беременности/бесплодии представляет собой другую среду для blastocysts по сравнению с нормально функционирующим эндометрием той же стадии менструального цикла [10-17].

Ранее было показано, что неполноценная секреторная трансформация с нарушением трансформации стромальных фибробластов в децидуальный фенотип нарушена у женщин с репродуктивными неудачами [18-21]. Соединительная адгезия, перестройка цитоскелета и жесткость внеклеточного матрикса влияют на локальный баланс сил, который регулирует дифференцировку эндометрия и инвазию blastocysts, что может привести к репродуктивным потерям и/или неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам.

Цель исследования – сравнить клинко-морфологические характеристики системы «мать-плацента-плод» при экстракорпоральном оплодотворении в зависимости от гистохимического паттерна ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) эндометрия.

Материалы и методы: В исследование были включены женщины репродуктивного возраста, получающие медицинскую помощь с применением вспомогательных репродуктивных технологий в клинике НАО «Медицинский университет Караганды», Городского центра первичной медико-санитарной помощи г. Караганда и Центра планирования семьи и репродуктивного здоровья г. Караганда (Казахстан) с января 2019 г. по декабрь 2023 г. Критерии исключения: возраст женщин меньше 20 лет или больше 40 лет; индекс массы тела > 29,9 кг/м²; беременность или наличие у женщины ребенка младше 6 месяцев на момент проведения исследования; повышенный или пониженный уровень фолликулостимулирующего гормона или лютеинизирующего гормона; многоплодная беременность, интрамуральная/субмукозная миома матки или структурные аномалии матки; тяжелые хронические неинфекционные заболевания или злокачественные опу-

холи; получение непрерывного лечения от хронических заболеваний, которое могло повлиять на фертильность. Полученные данные были обезличены путём кодирования субъектов.

Объектом исследования были материалы биопсии эндометрия, полученные на 21 день менструального цикла.

Репродуктивные данные, протокол ЭКО и данные о переносе эмбрионов

Репродуктивные данные были собраны из электронных медицинских карт. Эти данные включали возраст начала цикла, возраст менархе, этиологию бесплодия, продолжительность бесплодия, беременность, паритет, предыдущие выкидыши, а также количество предыдущих циклов ЭКО и исходы цикла ЭКО. Протокол ЭКО, забор яйцеклеток, техника оплодотворения, культивирование и перенос эмбрионов были описаны ранее. Перенос замороженных и размороженных эмбрионов осуществляли в искусственных циклах с использованием экзогенного эстрадиола и вагинального прогестерона или в естественных циклах.

Сбор клинических данных

Клинические данные были получены из медицинских данных в комплексной информационной системе здравоохранения.

Акушерские данные включали паритет и беременность, гестационный возраст на момент родов, способ родоразрешения, а также наличие или отсутствие каких-либо патологии, связанных с беременностью (например, материнского происхождения: гестационная гипертензия или гестационный диабет; внутриутробного/неонатального происхождения: задержка роста плода и макросомия).

Также были собраны неонатальные данные: масса новорожденного при рождении и необходимость респираторной поддержки в течение первых нескольких минут послеродовой жизни в отделении интенсивной терапии новорожденных, неонатальная смерть.

Плаценты всех женщин подлежали гистологическому исследованию в соответствии с внутренними протоколами учреждения. Все документированные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Социально-демографические и репродуктивные характеристики женщин групп исследования

	Гистохимический паттерн эндометрия		p-value
	Нормальное ремоделирование ЭЦМ эндометрия	Неполноценное секреторное ремоделирование ЭЦМ эндометрия	
Количество беременных женщин, n	109	118	
Возраст (годы)	30,2 ± 4,2*	31,7 ± 4,4*	0,067
ИМТ (кг/м ²)	24,3 ± 3,82*	25,0 ± 3,6*	0,201
Фолликулостимулирующий гормон (мЕд/мл)	6,5 ± 3,2*	6,9 ± 2,1*	0,833
Лютеинизирующий гормон (мЕд/мл)	4,9 ± 1,3*	5,0 ± 2,3*	0,291
Соответствие гистологического паттерна дню цикла (± 2 дня), n (%)	84 (77,1%)	82 (69,5%)	0,199
Толщина эндометрия по УЗИ	11,1 ± 3,0*	10,7 ± 2,3*	0,129
Аутоиммунные заболевания, n (%)	-	-	-
Внутриутробная спираль или любая форма гормональной контрацепции в течение 6 мес. до начала исследования, n (%)	-	-	-
Гинекологические операции в течение 3 предшествующих месяцев, n (%)	-	-	-
Гидросальпинкс, n (%)	-	-	-
Синдром поликистозных яичников, n (%)	-	-	-
Кисты яичников, n (%)	-	-	-
Интрамуральная или субмукозная миома матки, n (%)	-	-	-

Примечания: значения указаны в виде среднего значения ± стандартное отклонение



Table 1 – Socio-demographic and reproductive characteristics of women in the study groups

	Histochemical pattern of the endometrium		p-value
	Normal remodeling ECM of the endometrium	Incomplete secretory remodeling of the endometrial ECM	
Number of pregnant women, n	109	118	
Age (years)	30.2 ± 4.2*	31.7 ± 4.4*	0.067
BMI (kg / m2)	24.3 ± 3.82*	25.0 ± 3.6*	0.201
Follicle-stimulating hormone (mIU/ml)	6.5 ± 3.2*	6.9 ± 2.1*	0.833
Luteinizing hormone (mIU/ml)	4.9 ± 1.3*	5.0 ± 2.3*	0.291
Correspondence of histological pattern to the day of the cycle (± 2 days), n (%)	84 (77.1%)	82 (69.5%)	0.199
Endometrial thickness by ultrasound	11.1±3.0*	10.7±2.3*	0.129
Autoimmune diseases, n (%)	-	-	-
Intrauterine device or any form of hormonal contraception within 6 months before study entry, n (%)	-	-	-
Gynecological surgeries within the previous 3 months, n (%)	-	-	-
Hydrosalpinx, n (%)	-	-	-
Polycystic ovary syndrome, n (%)	-	-	-
Ovarian cysts, n (%)	-	-	-
Intramural or submucous uterine myoma, n (%)	-	-	-

Note: Values are given as mean ± standard deviation.

Гистологическое исследование. Все биопсии эндометрия были получены на 21 день менструального цикла, амбулаторно, аспирационной кюреткой (Pipelle De Cornier, Prodimed, Neuilly en Thelle, Франция) из дна и верхней части передней и задней стенки матки [21]. Все биопсии выполнял один и тот же врач.

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 и серебрением по Гомори [22].

Все плаценты были отправлены на исследование вне зависимости от наличия показаний в соответствии с внутренней политикой учреждений. Исследование плаценты и отбор фрагментов плацентарной ткани проводили в соответствии с консенсусными рекомендациями Амстердамской плацентарной рабочей группы [23]. Плаценты были направлены на исследование сразу после родов.

Ткань плаценты фиксировали в 10% формалине в течение 24-48 часов и затем обрабатывали в соответствии со стандартными мерами биобезопасности. Плаценты фотографировали с поверхности матери и плода, измеряли, взвешивали без амниотических оболочек, исследовали поверхности срезов. Фрагменты, взятые для гистологического исследования, включали 2 рулона амниотических оболочек, 2 фрагмента пуповины, 2 полноразмерных среза плаценты и репрезентативные образцы любых имеющихся поражений. Срезы подвергали стандартной обработке и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартному протоколу.

Гистохимическое исследование. Гистохимическое окрашивание было проведено серебрением по Гомори (набор красителей ab236473 Reticulum (модифицированный Gomori's, Bio-Optica, Италия) по стандартному протоколу исследования. При окрашивании волокна ретикулина выглядели как черные или темно-коричневые волокна с серыми ядрами.

В биопсиях эндометрия выявлены нормальное remodelирование внеклеточного матрикса эндометрия и неполноценная секреторная трансформация («noodle-like» паттерн) в соответствии с ранее опубликованной нами статьей [6].

Нормальное remodelирование внеклеточного матрикса эндометрия определялось при наличии морфологического паттерна волокон ретикулина (коллагена III типа), формирующих симметричные ячеистые структуры, напоминающие

«пчелиные соты», образованными тонкими, хорошо упорядоченными и равномерно распределенными волокнами.

Неполноценная секреторная трансформация («noodle-like» паттерн) характеризовалась несимметричными преимущественно «волнообразно» извитыми волокнами ретикулина (коллагена III типа) с разрежениями, участками дезорганизации и деструкции волокон.

Определения:

Биохимическая беременность – беременность, диагностированная на основании совокупности признаков: (1) β-ХГЧ (<100 мМЕ/мл); (2) быстрого падения концентрации β-ХГЧ в моче или сыворотке [24].

Клиническая беременность – беременность, диагностированная с помощью ультразвуковой визуализации одного или нескольких плодных яиц или явных клинических признаков беременности [25].

Преэклампсию определяли как уровень артериального давления ≥140/90 мм рт. ст. после 20 недель беременности с протеинурией выше 0,3 г в сутки или с тяжелыми симптомами у женщины с ранее нормальным артериальным давлением [26].

Диагноз гестационного диабета был установлен на основании данных глюкозотолерантного теста на уровень глюкозы в плазме [27].

HELLP-синдром был установлен при синдроме гемолиза с микроангиопатическим мазком крови, повышенными показателями печеночных ферментов и низким содержанием тромбоцитов у беременных и родильниц [28].

Диагноз задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) устанавливался при предполагаемой массе плода ниже 10-го процентиля гестационного возраста [29].

Перинатальное гипоксически-ишемическое событие в нашем исследовании определялось как любые клинические признаки развития гипоксии плода/новорожденного/перинатального гипоксии ишемического события, такие как аномальные результаты ультразвуковой доплерографии, амниотическая жидкость, окрашенная меконием, низкая оценка по шкале Апгар, ацидоз пуповинной крови или необходимость респираторной поддержки в течение первых минут послеродовой жизни [30-31].

Характер повреждения плаценты определяли в соответствии с Амстердамскими критериями [28]:

Материнская сосудистая мальперфузия представляет собой комплекс гистопатологических признаков пораже-



ния ворсин и/или децидуальной сосудистой сети матери при патологии материнской перфузии плацентарного ложа: центральные или периферические инфаркты ворсин плаценты площадью >10%, острый атероз артерий базальной пластинки и/или децидуальных артерий, гипертрофия мышечного слоя артерий базальной пластинки, утолщение мышечной стенки артериол в амниотических оболочках [32-35].

Плодовая сосудистая мальперфузия представляет собой комплекс признаки, указывающие на снижение или отсутствие перфузии паренхимы ворсин плода: два и более средних или крупных очага бессосудистых ворсинок/ворсинок со стромально-сосудистым кариорексисом или три и более очагов мелких бессосудистых ворсинок/ворсинок со стромально-сосудистым кариорексисом, тромбы в просвете крупные сосуды плода и/или стволые ворсинки с облитерацией сосудов [36-39].

Хроническое воспалительное поражение плаценты – поражение ворсин хориона, характеризующееся скоплением малых лимфоцитов со стромальной реакцией в терминальных ворсинах хориона и повышенным количеством фетальных макрофагов [40-41].

Этическое одобрение. Исследование одобрено Комитетом по этике медицинского факультета АО

«НК «Карагандинский медицинский университет». Исследование проводилось в соответствии с международным законодательством и Хельсинской декларацией о процедурах обращения с человеческими тканями. Перед включением в исследование от всех пациентов получено письменное информированное согласие на использование биологических тканей в данном исследовании.

Статистический анализ. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD) или медиана и межквартильный размах (IQR). Различия между группами рассчитывали с использованием U-критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса и точного критерия Фишера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Статистический анализ проводили с использованием SPSS (v. 25.00, IBM Statistics, США).

Результаты: Все группы были сопоставимы по возрасту женщин, индексу массы тела, продолжительности менструального цикла, сывороточным уровням ФСГ и ЛГ (таблица 1).

Сравнительная характеристика акушерских и материнских исходов, а также сравнительная характеристика плодов/новорожденных и поражений плаценты представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика беременностей, акушерских и неонатальных исходов и патологии плаценты при ЭКО с нормальным и неполноценным секреторным ремоделированием ЭЦМ эндометрия

	Гистохимический паттерн эндометрия		p-value
	Нормальное ремоделирование ЭЦМ эндометрия	Неполноценное секреторное ремоделирование ЭЦМ эндометрия	
Беременность и акушерские исходы			
Количество беременностей	109	118	-
Биохимическая потеря беременности	17 / 109 (15,6%)	35 / 118 (29,7%)	0,019
Клиническая потеря беременности	21 / 109 (19,3%)	37 / 118 (31,3%)	0,054
Живорождение	71 / 109 (65,1%)	46 / 118 (40,0%)	<0,001
Преждевременные роды	13 / 71 (18,3%)	12 / 46 (26,1%)	0,317
Срочные роды	58 / 71 (81,7%)	34 / 46 (73,9%)	
Отслойка плаценты	-	4 / 46 (8,7%)	0,012
Приращение плаценты	-	1 / 46 (2,2%)	0,213
Предлежание плаценты	1 / 71 (2,2%)	-	0,419
Преэклампсия	-	4 / 46 (8,7%)	0,012
Гестационный диабет	1 / 71 (1,4%)	1 / 46 (2,2%)	0,298
HELLP-синдром	-	-	-
Неонатальные исходы	71	46	
Масса новорожденного при рождении	2849,4 ± 598,6	2231,1 ± 915,8	<0,05
Внутриутробная задержка плода	1 (1,4%)	3 (6,5%)	0,138
Макросомия	3 (4,2%)	1 (2,2%)	0,551
Перинатальное гипоксически ишемические состояния	14(19,7%)	12(26,1%)	0,419
Неонатальная смертность	-	-	-
Патология плаценты	71	46	
Острое гипоксическое поражение плаценты	-	2 (4,4%)	0,077
Хроническое гипоксическое поражение плаценты			
Сосудистая мальперфузия у матери	9 (12,7%)	14 (30,4%)	0,034
Неонатальная сосудистая мальперфузия	5 (7,0%)	4 (8,6%)	0,744
Воспаление плаценты:			
Острое	3 (4,2%)	2 (4,4%)	0,938
Хроническое	7 (9,9%)	4 (8,7%)	0,834
Нарушения созревания:			
Ускоренное созревание ворсинок	17 (23,9%)	22 (47,8%)	0,014
Дистальная незрелость ворсинок	12 (16,9%)	9 (19,6%)	0,714



Table 2 – Characteristics of pregnancies, obstetric and neonatal outcomes and placental pathology in IVF with normal and defective secretory remodeling of the endometrial ECM

	Histochemical pattern of the endometrium		p-value
	Normal remodeling ECM of the endometrium	Incomplete secretory remodeling of the endometrial ECM	
Pregnancy and obstetric outcomes			
Number of pregnancies	109	118	-
Biochemical pregnancy loss	17 / 109 (15.6%)	35 / 118 (29.7%)	0.019
Clinical pregnancy loss	21 / 109 (19.3%)	37 / 118 (31.3%)	0.054
Live birth	71 / 109 (65.1%)	46 / 118 (40.0%)	<0.001
Premature birth	13 / 71 (18.3%)	12 / 46 (26.1%)	0.317
Urgent labor	58 / 71 (81.7%)	34 / 46 (73.9%)	
Placental abruption	-	4 / 46 (8.7%)	0.012
Placenta accreta	-	1 / 46 (2.2%)	0.213
Placenta previa	1 / 71 (2.2%)	-	0.419
Preeclampsia	-	4 / 46 (8.7%)	0.012
Gestational diabetes	1 / 71 (1.4%)	1 / 46 (2.2%)	0.298
HELLP syndrome	-	-	-
Neonatal outcomes			
Birth weight of a newborn	2849.4 ± 598.6	2231.1 ± 915.8	<0.05
Intrauterine fetal retention	1 (1.4%)	3 (6.5%)	0.138
Macrosomia	3 (4.2%)	1 (2.2%)	0.551
Perinatal hypoxic ischemic conditions	14 (19.7%)	12 (26.1%)	0.419
Neonatal mortality	-	-	-
Placental pathology			
Acute hypoxic placental injury	-	2 (4.4%)	0.077
Chronic hypoxic placental injury			
Maternal vascular malperfusion	9 (12.7%)	14 (30.4%)	0.034
Neonatal vascular malperfusion	5 (7.0%)	4 (8.6%)	0.744
Inflammation of the placenta:			
Spicy	3 (4.2%)	2 (4.4%)	0.938
Chronic	7 (9.9%)	4 (8.7%)	0.834
Maturation disorders:			
Accelerated maturation villi	17 (23.9%)	22 (47.8%)	0.014
Distal villus immaturity	12 (16.9%)	9 (19.6%)	0.714

Сравнительная характеристика акушерских и материнских исходов

Нормальное ремоделирование эндометрия. Из 109 беременностей живорождением завершилась 71 (65,1%) беременность, биохимические потери беременности составили 17 (15,6%), клинические потери – 21 (19,3%).

Неполноценное секреторное ремоделирование ЭЦМ эндометрия. Из 118 беременностей рождением живого новорожденного завершилась 46 (40,0%), биохимические потери беременности составили 35 (29,7%), клинические потери – 37 (31,3%). Отслойка плаценты наблюдалась в 4 (8,7%) случаях. Преэклампсия была зарегистрирована в 4 (8,7%) случаях.

Сравнительная характеристика плодов/ новорожденных

Нормальное ремоделирование эндометрия. Средняя масса новорожденных составила 2849,4 ± 598,6 г. Неполноценное секреторное ремоделирование ЭЦМ эн-

дометрия. Средняя масса тела новорожденных составила 2231,1 ± 915,8 г.

Сравнительная характеристика поражений плаценты

Нормальное ремоделирование эндометрия. Случаев острого гипоксического повреждения плаценты не выявлено. Хроническое гипоксическое повреждение плаценты по типу сосудистой мальперфузии у матери наблюдалось в 9 (12,7%) плацентах. Нарушения созревания плаценты по типу ускоренного созревания ворсинок наблюдались в 17 (23,9%) случаях, по типу дистальной незрелости ворсинок – в 12 (16,9%) плацентах.

Неполноценное секреторное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия. Острое гипоксическое повреждение плаценты выявлено в 2 (4,4%) плацентах. Хроническое гипоксическое повреждение плаценты по типу сосудистой мальперфузии наблюдалось в 14 (30,4%) плацентах. Нарушения созревания по типу уско-



ренного созревания ворсинок наблюдались в 22 (47,8%) плацентах, по типу дистальной незрелости ворсинок – в 9 (19,6%) плацентах.

Обсуждение: Проведено сравнение акушерских/неонатальных исходов и гистологических находок в плаценте при экстракорпоральном оплодотворении с нормальным ремоделированием эндометрия и неполноценным секреторным ремоделированием ЭЦМ эндометрия.

Во-первых, установлено, что неполноценное секреторное ремоделирование ЭЦМ эндометрия чаще ассоциировалось с репродуктивными потерями: в трети случаев с клинической и биохимической потерей беременности в сравнении с нормальным ремоделированием эндометрия ($p < 0,05$). Результаты данного исследования подтверждают опубликованные нами ранее [6] данные о том, что гистохимический фенотип ретикулярных волокон стромы отражает неполноценное секреторное ремоделирование ЭЦМ эндометрия и ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными неудачами/потерями. Мы полагаем, что нормальное ремоделирование ретикулина ЭЦМ эндометрия при физиологическом репродуктивном статусе необходимо для формирования стромальных каналов, повышения и улучшения диффузионного потенциала эндометрия при имплантации, а гистохимические признаки изменения паттерна ретикулярных волокон, отражают отклонение формирования нормальной платформы для имплантации плодного яйца. Однако данное предположение требует дальнейших исследований.

Во-вторых, в данном исследовании в группе с патологическим гистохимическим паттерном эндометрия наблюдалось статистически значимое увеличение случаев отслойки плаценты (8,7%) и случаев преэклампсии (8,7%) в сравнении с группой нормального ремоделирования ЭЦМ эндометрия ($p < 0,05$). Ранее было показано, что тонкий или неполноценный для фазы цикла эндометрий часто ассоциируется с антенатальным повреждением плаценты и плода [42-43]. Так, новорожденные от беременности с тонким эндометрием значительно чаще имели меньший вес при рождении [44-46].

Также, среди женщин с патологическим гистохимическим паттерном эндометрия статистически значимо чаще встречались случаи с меньшим весом новорожденного при рождении ($p < 0,05$) и наблюдалась тенденция к снижению гестационного возраста при рождении живого ребенка. Патогенетический механизм данного процесса неясен, однако возможно, что патологический гистохимический паттерн отражает нарушения, которые приводят к нарушению ремоделирования спиральных артерий с ухудшением маточно-плацентарного кровообращения, что отрицательно влияет на растущий плод.

Также установлено, что в плацентах в группе с неполноценным секреторным ремоделированием ЭЦМ эндометрия признаки гипоксического повреждения по типу сосудистой мальперфузии у матери (инфаркты, сосудистые микроангиопатии) и нарушения созревания по типу ускоренное созревание ворсинок встречались чаще, чем в группе с нормальным ремоделированием ЭЦМ эндометрия ($p < 0,05$). Настоящий результат добавляет доказательства в поддержку гипотезы о том, что Ускоренное созревание ворсинок является компенсаторной реакцией плаценты на улучшение ее транспортной способности в определенных условиях, таких как неполноценное секреторное ремоделирование ЭЦМ эндометрия. Ускоренное созревание в данных плацентах также может быть реакцией на неблагоприятную окружающую среду, как это происходит при преэклампсии [46].

Средняя масса новорожденного в нашем исследовании в группе с неполноценным секреторным ремоделированием ЭЦМ эндометрия была ниже в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Эти данные позволяют предположить, что субоптимальное развитие плаценты

при неполноценном секреторном ремоделировании ЭЦМ эндометрия может вызывать снижение ее функции.

Однако причиной также могут быть гипертонические расстройства у матери, являющиеся основными факторами риска развития сосудистой мальперфузии у матери и ассоциирующиеся с более низкой массой плода [46]. Мы полагаем, что гистохимический паттерн эндометрия не только является важным показателем прогнозирования вероятности клинической беременности и живорождения, но также может быть полезен как индикатор неонатального исхода. Однако данное предположение требует проведения дальнейших перспективных исследований для изучения взаимосвязи между патологическим гистохимическим паттерном эндометрия и отдельными акушерскими осложнениями, такими как предлежание и приращение плаценты, отслойка плаценты, а также неонатальными исходами.

К сильным сторонам данного исследования относится клиничко-морфологический анализ факторов системы «мать-плацента-плод» при экстракорпоральном оплодотворении с позиции гистохимической оценки экстрацеллюлярного матрикса эндометрия. Еще одним преимуществом является гистологическая оценка плаценты одной командой патологоанатомов в соответствии со стандартизированными протоколами. Слабые стороны и разброс данных могут быть обусловлены небольшим количеством случаев в подгруппах.

Заключение: В совокупности, данные результаты свидетельствуют об отклонениях гистохимического паттерна ретикулярных волокон стромы среднесекреторного эндометрия при репродуктивных потерях, что показывает необходимость проведения дальнейших исследований для стратификации групп риска репродуктивных потерь, ассоциирующихся с неполноценным секреторным ремоделированием ретикулина ЭЦМ эндометрия.

Получено/Received/Жіберілді: 30.10.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданган: 28.12.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 31.12.2024



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Fee N, McEvoy A, Cullen S, Doyle S, Crosby D, Allen C. Pregnancy outcomes following recurrent miscarriage. *Ir J Med Sci.* 2023;192(5):2255-2258. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03305-w>
2. Vomstein K, Aulitzky A, Strobel L, Bohlmann M, Feil K, Rudnik-Schöneborn S, Zschocke J, Toth B. Recurrent Spontaneous Miscarriage: a Comparison of International Guidelines. *GeburtshilfeFrauenheilkd.* 2021;81(7):769-779. <https://doi.org/10.1055/a-1380-3657>
3. Dugas C, Slane VH. Miscarriage (Archived). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jun 27 [updated 2024 Jan-]. PMID: 30422585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422585/>
4. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Budak A. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes. *Ginekol Pol.* 2019;90(4):195-200. <https://doi.org/10.5603/GP.a2019.0035>
5. Wu CQ, Nichols K, Carwana M, Cormier N, Maratta C. Preterm birth after recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2022;117(4):811-819. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.004>
6. Ошахтиева Н., Камышанский Е., Чернова Л., Амирбекова Ж. Неполноценное секреторное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндометрия ассоциируется с рецидивирующими репродуктивными потерями. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия).* 2023;4:49-59. Oshakhtiyeva N, Kamyshanskiy E, Chernova L, Amirbekova Zh. 2023. Incomplete secretory remodeling of the extracellular matrix of the endometrium is associated with recrudescing reproductive losses. *Reproductive Medicine (Central Asia).* 2023;4: 49-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.43-51>
7. Linehan LA, San Lazaro Campillo I, Hennessy M, Flannery C, O'Donoghue K. Reproductive outcomes following recurrent first-trimester miscarriage: a retrospective cohort study. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(4):hoac045. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac045>
8. Matsumoto H. Molecular and cellular events during blastocyst implantation in the receptive uterus: clues from mouse models. *J Reprod Dev.* 2017;63(5):445-454. <https://doi.org/10.1262/jrd.2017-047>
9. Evans J, Rai A, Nguyen HPT, Poh QH, Elglass K, Simpson RJ, Salamonsen LA, Greening DW. Human Endometrial Extracellular Vesicles Functionally Prepare Human Trophoblast Model for Implantation: Understanding Bidirectional Maternal-Embryo Communication. *Proteomics.* 2019;19(23):e1800423. <https://doi.org/10.1002/pmic.201800423>
10. Berger M, Patel H, Buyalos R, Hubert G, Wang C, Shamonki M, Quinn M. Estradiol to progesterone ratio is not a predictor of oocyte maturity at time of ovulation trigger. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(7):1667-1672. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02491-3>
11. Harvey AJ, Willson BE, Surrey ES, Gardner DK. Ovarian stimulation protocols: impact on oocyte and endometrial quality and function. *Fertil Steril.* 2024;27:S0015-0282(24)01973-3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.340>
12. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD006359. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006359.pub2> Upd.: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD006359. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006359.pub3>
13. Ou Z, Du J, Liu N, Li J, Lin X. Effects of reduced follicle-stimulating hormone dosage before human chorionic gonadotropin trigger on in vitro fertilization outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):612. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05943-5>
14. Palomba S, Vitagliano A, Marci R, Caserta D. Endometrial Scratching for Improving Endometrial Receptivity: a Critical Review of Old and New Clinical Evidence. *Reprod Sci.* 2023;30(6):1701-1711. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01125-4>
15. Vitagliano A, Vitale SG, Cianci A, Ferrero S, Barra F, Andrisani A, Ambrosini G. Endometrial scratching for infertility: The never-ending story. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(6):101743. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101743>
16. Mei Y, Wang Y, Ke X, Liang X, Lin Y, Wang F. Does endometrial receptivity array improve reproductive outcomes in euploid embryo transfer cycles? A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1251699. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1251699>
17. Hromadová L, Tokareva I, Veselá K, Trávník P, Veselý J. Endometrial Receptivity Analysis - a tool to increase an implantation rate in assisted reproduction. *Ceska Gynekol.* 2019;84(3):177-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324106/>
18. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, Grimaldi G, Muter J, Brighton PJ, Moore JD, Patel G, Chan JK, Takeda S, Lam EW, Quenby S, Ott S, Brosens JJ. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells.* 2016;34(2):346-356. <https://doi.org/10.1002/stem.2222>
19. Sharma M, Dubey P, Sunda U, Tilva H. A Comprehensive Review of the Endometrial Receptivity Array in Euploid Embryo Transfer Cycles. *Cureus.* 2024;16(6):e63173. <https://doi.org/10.7759/cureus.63173>
20. Giacomini E, Scotti GM, Vanni VS, Lazarevic D, Makieva S, Privitera L, Signorelli S, Cantone L, Bollati V, Murdica V, Tonon G, Papaleo E, Candiani M, Viganò P. Global transcriptomic changes occur in uterine fluid-derived extracellular vesicles during the endometrial window for embryo implantation. *Hum Reprod.* 2021;36(8):2249-2274. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab123>
21. Sui C, Liao Z, Bai J, Hu D, Yue J, Yang S. Current knowledge on the role of extracellular vesicles in endometrial receptivity. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):471. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01459-y>
22. Reticulum Stain Kit (Modified Gomori's) For the Histological Visualization of Reticular Fibers. Ver 1. Last upd. 27 June 2018. Doc. No. ab236473. <https://www.abcam.com/en-us/products/assay-kits/reticulum-stain-kit-modified-gomoris-ab236473?srsItd>



23. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental Workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:698-713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
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. *Hum Reprod.* 2017 Sep 1;32(9):1786-1801. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>
25. Wang Y, Cai S, Chen X, Sun Q, Yin T, Diao L. The role of extracellular vesicles from placenta and endometrium in pregnancy: Insights from tumor biology. *J Reprod Immunol.* 2024;162:104210. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104210>
26. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>
27. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>. Erratum in: *Diabetes Care.* 2021;44(9):2182. <https://doi.org/10.2337/dc21-ad09>
28. Wallace K, Harris S, Addison A, Bean C. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(10):816-826. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180712115215>
29. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG practice bulletin no. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e97-109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>
30. Beal JR, Ma Q, Bagchi IC, Bagchi MK. Role of Endometrial Extracellular Vesicles in Mediating Cell-to-Cell Communication in the Uterus: A Review. *Cells.* 2023 Nov 7;12(22):2584. <https://doi.org/10.3390/cells12222584>
31. Gibb D, Sabaratnam A. *Fetal Monitoring in Practice.* E-Book. London: Elsevier Health Sciences; 2016. eBook ISBN: 9780702046810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37998319/> <https://shop.elsevier.com/books/fetal-monitoring-in-practice/gibb/978-0-7020-4348-2>
32. Nakamura K, Kusama K, Suda Y, Fujiwara H, Hori M, Imakawa K. Emerging Role of Extracellular Vesicles in Embryo-Maternal Communication throughout Implantation Processes. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 1;21(15):5523. doi: 10.3390/ijms21155523. PMID: 32752293; PMCID: PMC7432060. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752293/>
33. Redline RW, Ravishankar S, Bagby CM, Saab ST, Zarei S. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. *Mod Pathol.* 2021;34:1074-1092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558658/>
34. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS.* 2018;126(7):551-560. <https://doi.org/10.1111/apm.12833>
35. Salafia CM, Rukat C, Dygulska B, Miller RK, Misra DP. Placental chronic inflammatory histopathology and fetal growth in a cohort with universal placental examination. *Placenta.* 2024;154:193-200. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.06.020>
36. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS.* 2018;126(7):561-569. <https://doi.org/10.1111/apm.12849>
37. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol.* 2022;13:825075. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825075>
38. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
39. Guo Z, Xu X, Zhang L, Zhang L, Yan L, Ma J. Endometrial thickness is associated with incidence of small-for-gestational-age infants in fresh in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2020;113(4):745-752. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.014>
40. Sebastian T, Ravikumar G, Crasta J. Villitis of unknown etiology (VUE): effect on placental size and association with clinical parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(9):1695-1702. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1767577>
41. Ravikumar G, Liza V. Clinical and Histological Associations of Chronic Inflammatory Lesions in Preterm Placentas: Uncovering the Hidden Dangers. *Pediatr Dev Pathol.* 2024;27(1):59-66. <https://doi.org/10.1177/10935266231194161>
42. 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>
43. Sacha CR, Harris AL, James K, Basnet K, Freret TS, Yeh J, Kaimal A, Souter I, Roberts DJ. 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>
44. Huang J, Lin J, Lu X, Gao H, Song N, Cai R, Kuang Y. Association between endometrial thickness and neonatal outcomes in intrauterine insemination cycles: a retrospective analysis of 1,016 live-born singletons. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 May 14;18(1):48. doi: 10.1186/s12958-020-00597-w. PMID: 32410619; PMCID: PMC7222451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410619/>
45. Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, Verheyen G, Tournaye H, Blockeel C. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online.* 2018 Apr;36(4):416-426. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.12.016>
46. Zhang J, Liu H, Mao X, Chen Q, Si J, Fan Y, Xiao Y, Wang Y, Kuang Y. Effect of endometrial thickness on birthweight in frozen embryo transfer cycles: an analysis including 6181 singleton newborns. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1707-1715. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez103>

Информация об авторах:

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, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

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

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

Махамбетова К.Ш. – докторант, ассистент-стажер кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87753507417, e-mail: kamila-m09@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4789-5872>

Вклад авторов:

Разработка концепции, Административное руководство исследовательским проектом, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.К., Махамбетова К.Ш.

Проведение исследования – Ошахтиева Н.М., Камышанский Е.К., Амирбекова Ж.Т., Махамбетова К.Ш.

Валидация результатов – Камышанский Е.К., Амирбекова Ж.Т., Ошахтиева Н.М. Махамбетова К.Ш.

Написание черновика рукописи – 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.

Information about the authors:

N.M. Oshakhtiyeva (corresponding author) – Doctoral student, assistant-intern at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77053889699, e-mail: oshahtieva_n@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5033-623X>

E.K. Kamyshansky – PhD, Head of the Pathoanatomical Unit of the Karaganda Medical University clinic, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77089158651, e-mail: kamyshaskiy84@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-3612>

Zh.T. Amirbekova – PhD, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Associate Professor, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>

K.Sh. Makhambetova – Doctoral student, assistant-intern at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel.: +7753507417, e-mail: kamila-m09@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4789-5872>

Authors Contribution:

Conceptualization, Project Administration, Writing – Review & Editing – N.M. Oshakhtiyeva, E.K. Kamyshansky, K.Sh. Makhambetova

Investigation – N.M. Oshakhtiyeva, E.K. Kamyshansky, Zh.T. Amirbekova, K.Sh. Makhambetova

Validation – E.K. Kamyshansky, Zh.T. Amirbekova, N.M. Oshakhtiyeva, K.Sh. Makhambetova

Writing – Original Draft Preparation – N.M. Oshakhtiyeva, E.K. Kamyshansky

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.