

Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями

Е.А. Кузьмина , З.М. Сохова, С.М. Семьятов, А.Н. Ахматова, Т.Н. Зулумян, А.А. Оразмурадова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Уточнить и обобщить современные данные о связи между морфологическими особенностями гравидарной трансформации эндометрия и ранними репродуктивными потерями на фоне ожирения у женщин.

Основные положения. Растущая распространенность ожирения во всем мире вызывает серьезную обеспокоенность не только в связи с многочисленными метаболическими осложнениями, ассоциирующимися с избытком висцеральной жировой ткани, но и по причине нарушений репродуктивной функции у женщин. Ожирение рассматривается как ключевой фактор, повышающий в несколько раз вероятность возникновения таких осложнений беременности, как самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, мертворождение, гестационный сахарный диабет и преэклампсия. В основе развития нежелательных явлений на фоне материнского ожирения может лежать взаимодействие биологических процессов, связанных с беременностью, с хроническим воспалением, обусловленным ожирением. Однако причинно-следственная связь между индексом массы тела и самопроизвольным выкидышем до конца не определена, что, возможно, связано с многофакторным воздействием избыточной массы тела на развитие беременности. Кроме того, индекс массы тела как изолированная переменная не может отразить другие важные факторы риска для здоровья, такие как питание, физическая активность и резистентность к инсулину.

Заключение. Женское ожирение ассоциировано с худшими результатами естественного и вспомогательного зачатия, включая повышенный риск самопроизвольного выкидыша. Вялотекущее воспаление, влияющее на ремоделирование артерий, плацентацию, а также состав и активность иммунных клеток матки при материнском ожирении способствует большому количеству осложнений во время беременности. Верифицировать патологию эндометрия на молекулярном уровне и обосновать патогенетическую терапию в группе риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением позволит разработка единой морфологической панели, учитывающей основные показатели процессов трансформации эндометрия с оценкой его рецепторного профиля и диагностически значимых иммунологических факторов.

Ключевые слова: гравидарный эндометрий, ожирение, репродуктивная функция, репродуктивные потери, невынашивание беременности.

Для цитирования: Кузьмина Е.А., Сохова З.М., Семьятов С.М., Ахматова А.Н., Зулумян Т.Н., Оразмурадова А.А. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с ожирением и ранними репродуктивными потерями. Доктор.Ру. 2024;23(5):62–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-62-66

Morphological Features of the Endometrium in Patients with Obesity and Early Reproductive Losses

Е.А. Kuzmina , Z.M. Sokhova, S.M. Semyatov, A.N. Akhmatova, T.N. Zulumyan, A.A. Orazmuradova

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Aim. To clarify and summarize current data on the relationship between morphological features of gravid transformation of the endometrium and early reproductive losses in women with obesity.

Key points. The growing prevalence of obesity worldwide is of serious concern not only due to numerous metabolic complications associated with excess visceral adipose tissue, but also due to reproductive dysfunction in women. Obesity is considered a key factor that increases several times the likelihood of pregnancy complications such as spontaneous abortion, non-viable pregnancy, stillbirth, gestational diabetes mellitus, and preeclampsia. The development of adverse events in the context of maternal obesity may be based on the interaction of biological processes associated with pregnancy and chronic inflammation caused by obesity. However, the causal relationship between BMI and spontaneous abortion is not fully understood, possibly due to the multifactorial effects of excess body weight on pregnancy progression. In addition, BMI as an isolated variable may not reflect other important health risk factors such as nutrition, physical activity, and insulin resistance.

Conclusion. Female obesity is associated with worse natural and assisted conception outcomes, including an increased risk of spontaneous abortion. Low-grade inflammation affecting arterial remodeling, placentation, and uterine immune cell composition and activity in maternal obesity contributes to a high incidence of pregnancy complications. The development of a unified morphological panel that takes into account the main indicators of endometrial transformation processes with an assessment of its receptor profile and diagnostically significant immunological factors will allow verification of endometrial pathology at the molecular level and justification of pathogenetic therapy in the risk group of early reproductive losses in women with obesity.

Keywords: gravid endometrium, obesity, reproductive function, reproductive losses, miscarriage.

For citation: Kuzmina E.A., Sokhova Z.M., Semyatov S.M., Akhmatova A.N., Zulumyan T.N., Orazmuradova A.A. Morphological features of the endometrium in patients with obesity and early reproductive losses. Doctor.Ru. 2024;23(5):62–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-62-66

 Кузьмина Екатерина Александровна / Kuzmina, E.A. — E-mail: KuzyaKaterina@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — сложное рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, ассоциированное с многими негативными последствиями и названное новой неинфекционной мировой эпидемией [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ожирения во всем мире постоянно растет. Избыточную массу тела имеют 30–60% женщин репродуктивного возраста, а 25–27% из них страдают ожирением. Ожидается, что к началу 2025 года более чем у 300 млн человек будет диагностировано ожирение, а к 2030 году этот показатель увеличится до 1 млрд [2]¹. В России свыше 20% женщин репродуктивного возраста имеют индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² [1].

Ожирение хорошо известно своей способностью вызывать широкий спектр сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, ухудшение репродуктивного потенциала и т. д. [3]. Связь между ожирением и репродуктивной функцией остается актуальным вопросом для исследователей [4]. Согласно данным ВОЗ, риск развития заболеваний репродуктивной системы, включая снижение чувствительности эндометрия к имплантации, напрямую коррелирует с наличием у пациентки повышенного ИМТ. Каждая единица увеличения ИМТ выше 29 кг/м² снижает вероятность естественной беременности на 4%². Женщины с повышенным ИМТ имеют больший процент ановуляции и нерегулярных менструаций, меньший успех в лечении бесплодия и значительно более высокий уровень таких осложнений беременности, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет и преждевременные роды [5].

S. McLean и соавт. в своем исследовании показали связь между ожирением и потерями беременности на ранних сроках [6]. В целом потеря беременности на ранних сроках (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность) является одним из наиболее частых осложнений первого триместра. Она наблюдается более чем у 15% беременных женщин репродуктивного возраста, и эта цифра может достигать 45%. Точная частота самопроизвольных выкидышей в первом триместре не установлена. Анализ репродуктивных потерь в России показал, что в 89,1% случаев они происходят на ранних сроках беременности [7]. При этом у женщин с избыточной массой тела и ожирением частота самопроизвольных выкидышей увеличивается как при естественном зачатии, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Самопроизвольный выкидыш — мультифакторная проблема, причины которой могут быть как экзогенными, то есть связанными с влиянием окружающей среды, так и эндогенными [8].

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Одним из важнейших факторов успешной имплантации эмбриона, наряду с его морфофункциональными особенностями, является синхронность между материнскими и эмбриональными тканями. Эндометрий — высокочувствительная к гормональным изменениям ткань матки, а ее рецептивный фенотип достигается за счет активации специфических рецепторов стероидных гормонов яичников [9]. Рецептивность эндометрия связана со многими гормональ-

ными и метаболическими факторами, а также метаболическими и иммуногистохимическими характеристиками.

Установлены определенные морфологические перестройки и профили экспрессии в рамках подготовки к основной функции эндометрия — приему бластоцисты — для успешного развития беременности [10]. Наиболее типичное морфологическое изменение наблюдается в виде трансформации стромальных клеток эндометрия из длинных веретенообразных фибробластоподобных клеток в большие, круглые, полигональные эпителиоидные децидуальные клетки. Внутриклеточно можно наблюдать обильные частицы гликогена, липидные капли, митохондрии и эндоплазматический ретикулум [11]. Снижение экспрессии фактора блокирования прогестерона в железах и стромальном компоненте и экспрессии фактора стромальных клеток в железах компактного слоя эндометрия, как отмечают в своем исследовании Т.Г. Траль и соавт., является отражением иммунологического дисбаланса в эндометрии. Это также влечет за собой развитие самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности [12].

При ожирении во время полной морфологической трансформации эндометрия происходит нарушение рецепторного профиля. Рецептивная недостаточность как исход альтерации при хроническом воспалительном процессе в строме эндометрия снижает чувствительность к стероидам. Таким образом, даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона отмечается неполноценность циклических превращений, что приводит к нарушению имплантации. Клинически это проявляется репродуктивными потерями в первом триместре беременности [13].

Децидуализация эндометрия — важный этап в процессе имплантации, который включает глубокое перепрограммирование клеток, ремоделирование тканей, изменения в экспрессии генов и посттрансляционной регуляции, а также в сигнальных путях клеток [14]. Нарушение децидуализации эндометрия может способствовать повышению риска выкидышей до 20-й недели беременности, наблюдаемого у женщин с избыточным весом и ожирением [15]. Смещение окна имплантации у пациенток с ожирением, перенесших подготовку эндометрия, может быть связано с более низкими показателями имплантации эмбрионов и повышенным риском выкидышей, наблюдаемым после переноса свежих и замороженных эмбрионов с аутологичными ооцитами, а также с донорскими яйцеклетками у реципиентов с чрезвычайно высоким ИМТ [16].

В норме морфологические (тканевые и клеточные) изменения, характеризующие децидуализацию эндометрия, включают секреторную трансформацию желез эндометрия, уплотнение поверхностных эпителиальных клеток, отек стромы, пролиферацию стромальных клеток, дифференцировку фибробластоподобных стромальных клеток в эпителиоидоподобные клетки, массивную лейкоцитарную инфильтрацию (в основном естественные киллеры и тучные клетки), ремоделирование спиральных артерий [17].

Многие ключевые события, происходящие в эндометрии во время децидуализации и в децидуальной оболочке на протяжении всей беременности, реализуются при соответствующем участии иммунных клеток и опосредуются многими иммунорегуляторными молекулами [18]. Жировая

¹ ВОЗ. Ожирение и избыточная масса тела. 2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 20.05.2024)

² Там же

ткань считается эндокринным органом, который играет важную роль в управлении многими физиологическими процессами, такими как репродукция, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов. Регуляция происходит посредством секреции множества биоактивных цитокинов, называемых адипокинами, которые связаны с обменом веществ и воспалительными процессами. Их нормальный уровень имеет решающее значение для поддержания целостности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а также регуляции овуляторных процессов, успешной имплантации эмбриона и в целом физиологической беременности [19].

Семейство адипокинов включает цитокины, специфичные для жировой ткани, а именно секретируемые адипоцитами, такие как лептин, адипонектин, резистин, висфатин и оментин, и неспецифичные для жировой ткани цитокины, такие как ретинол-связывающий белок-4, липокалин-2, хемерин, интерлейкин 6, интерлейкин 1 β и фактор некроза опухоли α [20]. Было показано, что высокие уровни этих факторов тесно связаны с инсулинорезистентностью [21]. Метаболизм глюкозы важен для подготовки эндометрия к имплантации эмбриона. Парадоксально, но децидуальная оболочка хранит большое количество глюкозы в виде гликогена. Слишком низкий уровень глюкозы или неспособность ее усваивать ухудшают развитие и децидуализацию эндометрия. И наоборот, слишком высокая концентрация глюкозы тормозит эти же процессы [19]. Повышенная инсулинорезистентность матери до беременности и сопутствующие гиперинсулинемия, воспаление и окислительный стресс, по-видимому, способствуют ранней дисфункции плаценты и плода [22]. Реализация стероидных гормонов основывается на их связывании со специфическими ядерными рецепторами. Любое нарушение экспрессии стероидных рецепторов может привести к изменению морфофункциональных свойств и рецептивности эндометрия. Кроме того, гормоны яичников регулируют систему факторов роста: инсулиноподобного фактора роста (IGF) и IGF-связывающего белка. Известно, что индукция IGF-I эстрогеном во время пролиферативной фазы способствует пролиферации эндометрия [10]. Прогестерон-зависимые противовоспалительные децидуальные клетки (DeC) образуют прочный матрикс, который вмещает зародыш, тогда как провоспалительные, устойчивые к прогестерону стрессовые и стареющие децидуальные клетки (senDeC) контролируют ремоделирование и разрушение тканей. Для выполнения этих функций каждая децидуальная подгруппа задействует врожденные иммунные клетки: DeC сотрудничают с клетками естественных киллеров матки (uNK) для элиминации senDeC, в то время как senDeC принимают нейтрофилы и макрофаги, чтобы помочь в разрушении и восстановлении тканей [23].

Считается, что основным индуктором воспаления при ожирении посредством секреции провоспалительных медиаторов до инфильтрации моноцитов и дифференцировки макрофагов являются Т-клетки [24]. С одной стороны, накопление моноцитов, гиперплазия и апоптоз способствуют привлечению нейтрофилов и Т-клеток в жировую ткань. С другой стороны, изменения в составе жировых воспалительных факторов инструктируют резидентные иммунные клетки претерпевать ряд фенотипических изменений, которые в дальнейшем провоцируют локальное воспаление и поддерживают его посредством положительной обратной связи. Отклонения в составе воспалительных факторов, приводящие к aberrантному воспалению, вероятно, влияют на важные процессы иммунных клеток матки и могут уско-

ривить развитие нарушений, связанных с беременностью, в том числе таких как ранние репродуктивные потери [25].

Воспаление эндометрия мешает локальной экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестеронов и Ki-67 (маркера быстрой пролиферации), что, в свою очередь, может способствовать бесплодию независимо от других факторов и другой эндометриальной дисфункции. При хроническом воспалительном процессе в полости матки происходит активное образование фибробластов и активизация апоптоза функционального слоя. Все эти процессы неизбежно приводят к снижению восприимчивости рецепторного аппарата [26].

При неполноценной секреторной трансформации эндометрия возникает снижение продукции эндометриальных белков, необходимых для поддержания беременности: альфа-2-микροглобулина фертильности (АМГФ) — показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного альфа-1 микροглобулина (ПАМГ) — показателя децидуализации эндометрия. В свою очередь, прогестерон-зависимый белок АМГФ, который является мощным иммуносупрессором, совместно с ПАМГ обеспечивает защиту эмбриона от иммунологического отторжения организмом матери. В результате неполноценность воспаленного эндометрия приводит к снижению его активной роли в реорганизации оптимального микроокружения для развивающегося эмбриона и меняет функциональную активность клеток-продуцентов эмбриональных белков [27]. В исследовании Т.В. Лисовской и соавт. по результатам иммуногистохимии эндометрия было выявлено значительное снижение экспрессии ER α (estrogen receptor alpha) и PR (progesterone receptor) — рецепторов в железах, коррелирующее с увеличением ИМТ [28].

J. Muter и соавт. установили, что более низкие уровни и активность клеток uNK в эндометрии, а также в периферической крови связаны с более высокой частотой самопроизвольных выкидышей. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что ключевые гомеостатические механизмы, которые регулируют трансформацию циклического эндометрия в децидуальную оболочку, ослаблены у пациенток с репродуктивными потерями на ранних сроках беременности [23].

Несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день не существует единого маркера, позволяющего прогнозировать оценку рецептивности эндометрия, кроме теста ERA (endometrial receptivity analysis). Он представляет собой молекулярно-генетическое исследование для оценки рецептивности эндометрия и определения оптимального времени для переноса эмбриона в цикле ЭКО [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женское ожирение связано с худшими результатами естественного и вспомогательного зачатия, включая повышенный риск самопроизвольного выкидыша. Вялотекущее воспаление, влияющее на ремоделирование артерий, плацентацию, а также состав и активность иммунных клеток матки при материнском ожирении способствует большому количеству осложнений во время беременности.

Верифицировать патологию эндометрия на молекулярном уровне и обосновать патогенетическую терапию в группе риска ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением позволит разработка единой морфологической панели, учитывающей основные показатели процессов трансформации эндометрия с оценкой его рецепторного профиля и диагностически значимых иммунологических факторов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кузьмина Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Сохова З.М., Семятов С.М. — обзор публикаций по теме статьи, обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Ахматова А.Н., Зулумян Т.Н., Оразмурадова А.А. — поиск публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kuzmina, E.A. — review of publications on the topic of the article, writing the manuscript text, analytical work on the text; Sokhova, Z.M., Semyatov, S.M. — review of publications on the topic of the article, processing the manuscript text, analytical work on the text, approval of the manuscript for publication; Akhmatova, A.N., Zulumyan, T.N., Orazmuradova, A.A. — search for publications on the topic of the article, processing and writing the manuscript text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.
The authors declare no sponsorship.

Об авторах / About the authors

Кузьмина Екатерина Александровна / Kuzmina, E.A. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4537-5465. <https://orcid.org/0000-0002-2585-5086>. E-mail: kuzyakaterina@gmail.com

Сохова Залина Михайловна / Sokhova, Z.M. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9498-5400. <http://orcid.org/0000-0002-3807-6153>. E-mail: sokhova_zm@rudn.ru

Семятов Саид Мухамматович / Semyatov, S.M. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2563-1843. <https://orcid.org/0000-0002-0582-3618>. E-mail: semyatov_sm@pfur.ru

Ахматова Анастасия Николаевна / Akhmatova, A.N. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1304-7999. <https://orcid.org/0000-0001-8653-9389>. E-mail: akhmatova-an@rudn.ru

Зулумян Татевик Ншановна / Zulumyan, T.N. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4016-0790. <https://orcid.org/0000-0002-5837-3622>. E-mail: zulumyan_tn@rudn.ru

Оразмурадова Айлар Агамурадовна / Orazmuradova, A.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3458-1392. <https://orcid.org/0000-0001-5637-419X>. E-mail: lara_oraz03@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков. *РМЖ*. 2018;11(II):105–9. Demidova T.Yu., Gritskevich E.Yu. *The role of obesity in the development of reproductive disorders and the possibility of overcoming risks. Russian Medical Journal*. 2018;11(II):105–9. (in Russian)
2. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение — угроза репродуктивного потенциала России. Ожирение и метаболизм. 2019;16(3):20–8. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Fursenko V.A. *Obesity — threat to the reproductive potential of Russia. Obesity and Metabolism*. 2019;16(3):20–8. (in Russian). DOI: 10.14341/omet10340
3. Бекбаева И.В., Муковникова Е.В., Кыртиков С.И., Зокирова Н.М. и др. Репродуктивный потенциал женщин с ожирением. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023;11(5):126–31. Bekbaeva I.V., Mukovnikova E.V., Kirtikov S.I., Zokirova N.M. et al. *Reproductive potential of obese women. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023;11(5):126–31. (in Russian). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-126-131
4. Amiri M., Ramezani Tehrani F. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2020;18(3):e101776. DOI: 10.5812/ijem.101776
5. Аникеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., Ордиянц И.М. и др. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2023;22(1):62–7. Anikeev A.S., Startseva N.M., Grabovsky V.M., Ordiyants I.M. et al. *Features of metabolism in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus*. 2023;22(1):62–7. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67

6. McLean S., Boots C.E. Obesity and miscarriage. *Semin. Reprod. Med*. 2023;41(3–04):80–6. DOI: 10.1055/s-0043-1777759
7. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. Социальные аспекты здоровья населения. 2011;6(22). Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. *Reproductive losses as a medical social problem in demographic development of Russia. Social Aspects of Public Health*. 2011;6(22). (in Russian). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru> (дата обращения: 20.05.2024)
8. Ahmed A.A.M., Azova M.M., Ramazanova F.U., Gigani O.B. DNMT1 and DNMT3A gene polymorphisms and early pregnancy loss. *Russ. J. Genet*. 2020;56(3):379–82. DOI: 10.1134/S1022795420030023
9. Liu X., Shi J. Female obesity increases the risk of preterm birth of single frozen-thawed euploid embryos: a retrospective cohort study. *Gynecol. Endocrinol*. 2024;40(1):2324995. DOI: 10.1080/09513590.2024.2324995
10. Ng S.W., Norwitz G.A., Pavlicev M., Tilburgs T. et al. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(11):4092. DOI: 10.3390/ijms21114092
11. Zhi-Jing T., Guan H., Wang L., Zhang W. Research progress on human endometrium decidualization in vitro cell models. *Reprod. Dev. Med*. 2021;5(2):119–27
12. Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х. Особенности гравидарной трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. *Морфологические ведомости*. 2022;30(4):52–9. Tral' T.G., Khobets V.V., Tolibova G.H. *Morphological features of the endometrium transformation in recurrent miscarriage. Morphological Newsletter*. 2022;30(4):52–9. (in Russian). DOI: 10.20340/mv-mn.2022.30(4).713
13. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебрянникова К.Г. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. *Архив*

- намологии. 2008;4:31–4. Bessmertnaya V.S., Samoilo V.M., Serebrennikova K.G. Morphological and immunohistochemical features of the endometrium in women with primary and secondary infertility. *Archive of Pathology*. 2008;4:31–4. (in Russian)
14. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod. Med. Biol.* 2018;17(3):220–7. DOI: 10.1002/rmb2.12088
 15. Ortiz-Flores A., Escobar-Morreale H. Obesity and reproduction. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2018: 543–52. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.66100-7
 16. Bellver J., Marin C., Lathi R.B., Murugappan G. et al. Obesity affects endometrial receptivity by displacing the window of implantation. *Reprod. Sci.* 2021;28(11):3171–80. DOI: 10.1007/s43032-021-00631-1
 17. Shi J.W., Lai Z.Z., Yang H.L., Zhou W.J. et al. An IGF1-expressing endometrial stromal cell population is associated with human decidualization. *BMC Biol.* 2022;20(1):276. DOI: 10.1186/s12915-022-01483-0
 18. Ticconi C., Pietropolli A., Di Simone N., Piccione E. et al. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5332. DOI: 10.3390/ijms20215332
 19. Chen Z., Dean M. Endometrial glucose metabolism during early pregnancy. *Reprod. Fertil.* 2023;4(4):e230016. DOI: 10.1530/RAF-23-0016
 20. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):73–80. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12805
 21. Hojeij B., Rousian M., Sinclair K.D., Dinnyes A. et al. Periconceptual biomarkers for maternal obesity: a systematic review. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2023;24(2):139–75. DOI: 10.1007/s11154-022-09762-5
 22. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356:j1. DOI: 10.1136/bmj.j1
 23. Muter J., Kong C.S., Brosens J.J. The Role of decidual subpopulations in implantation, menstruation and miscarriage. *Front. Reprod. Health.* 2021;3:804921. DOI: 10.3389/frph.2021.804921
 24. Marozio L., Nuzzo A.M., Gullo E., Moretti L. et al. Immune checkpoints in recurrent pregnancy loss: new insights into a detrimental and elusive disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(17):13071. DOI: 10.3390/ijms241713071
 25. Yu S., Lian R., Chen C., Chen X. et al. Impact of body mass index on peripheral and uterine immune status in the window of implantation in patients with recurrent reproductive failure. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2023;26(5):1322–33. DOI: 10.1080/14647273.2023.2189024
 26. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. ER, PR, and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008(34):371–8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00700.x
 27. Рудикова А.А., Циклаури М.Р. Морфологические особенности эндометрия у женщин с различным типом нарушений репродуктивной функции. *Молодой ученый*. 2021;48(390):483–7. Rudikova A.A., Tsiklauri M.R. Morphological features of the endometrium in women with various types of reproductive function disorders. *Young Scientist*. 2021;48(390):483–7. (in Russian)
 28. Lisovskaya T.V., Perepletina T.A., Sevost'yanova O.Y., Mayasina E.N. et al. Clinical and laboratory parameters and morphological characteristics of the endometrium in women with impaired fat metabolism and failed IVF attempts. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(sup1):41–4. DOI: 10.1080/09513590.2019.1653561
 29. Cho K., Tan S., Buckett W., Dahan M.H. Intra-patient variability in the endometrial receptivity assay (ERA) test. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018;35(5):929–30. DOI: 10.1007/s10815-018-1125-5 

Поступила / Received: 23.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 10.07.2024