

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13347-53>

Научная статья

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКО

© Т.Г. Траль^{1,2}, Г.Х. Толибова^{1,3}, И.Ю. Коган¹¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Иммуногистохимическое исследование апоптоз-индуцирующего фактора при неразвивающейся беременности после ЭКО // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13347-53>

Актуальность. Апоптоз участвует в циклической трансформации и функциональной активности эндометрия в течение менструального цикла. При наступлении беременности апоптоз становится важным компонентом процесса плацентации, и изменение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в гравидарном эндометрии может приводить к особенностям дифференцировки трофобластов и развитию беременности независимо от способа ее наступления.

Цель – изучение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в абортивном материале при неразвивающейся беременности после ЭКО.

Материалы и методы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования с оценкой экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора проведены на 77 образцах гравидарного эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью на сроке 5–8 нед., наступившей после методов ЭКО, и 15 образцах абортивного материала прогрессирующей беременности на аналогичных сроках.

Результаты. В железах гравидарного эндометрия контрольной группы выявлено достоверное снижение экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора по сравнению с основными группами, независимо от вариантов гравидарной трансформации эндометрия. Самая высокая экспрессия маркера в железах и строме гравидарного эндометрия выявлена в группе с неполноценной гравидарной трансформацией стромы с железами секреторного и пролиферативного типа.

Выводы. Высокая экспрессия апоптоз-индуцирующего фактора при полноценной и неполноценной гравидарной трансформации эндометрия в абортивном материале после ЭКО свидетельствует о патологической активации апоптоза. Заключение: у пациенток с бесплодием, эндометриальной дисфункцией и хроническим воспалительным процессом в эндометрии инициация патологического апоптоза происходит еще до наступления беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; ЭКО; апоптоз-индуцирующий фактор; гравидарная трансформация эндометрия.

Поступила: 12.04.2022

Одобрена: 23.05.2022

Принята к печати: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13347-53>

Research Article

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF APOPTOSIS INDUCING FACTOR IN MISSED ABORTION AFTER IVF

© Tatiana G. Tral^{1,2}, Gulruchsor Kh. Tolibova^{1,3}, Igor Yu. Kogan¹

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tral TG, Tolibova GK, Kogan IYu. Immunohistochemical evaluation of apoptosis inducing factor in missed abortion after IVF. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):47-53. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13347-53>

BACKGROUND: Apoptosis is involved both in the cyclic transformation and the functional activity of the endometrium during the menstrual cycle. Upon the onset of pregnancy, apoptosis is an important component of the placentation process. Moreover, changes in the apoptosis-inducing factor expression in the gravidar endometrium may lead to peculiarity both of trophoblast differentiation and the gestation course, regardless of the conception method.

AIM: to study the expression of apoptosis-inducing factor in abortive material in non-developing pregnancy after IVF.

MATERIALS AND METHODS: Histological and immunohistochemical analysis of the apoptosis-inducing factor expression were performed in 77 gravidar endometrium samples in patients with IVF pregnancy loss at 5–8 weeks and in 15 aborted materials that were received after abortion at similar week progression of pregnancy.

RESULTS: Significant decrease in the expression apoptosis-inducing factor in gravidar endometrium of the control group was revealed in comparison with the same parameter of the main group regardless of gravidar endometrium transformation variation. The highest expression apoptosis-inducing factor was detected in the main group gravidar endometrium that consists secretive and proliferative glands and incomplete gravidar transformation of the stroma.

CONCLUSIONS: High apoptosis-inducing factor expression both in the complete and incomplete gravidar transformation of the endometrium in aborted material after IVF pregnancy loss indicates the pathological apoptosis activation. Thus, the pathological apoptosis initiation occurs even before pregnancy onset in patients with infertility, endometrial dysfunction and chronic inflammatory process in the endometrium.

Keywords: missed abortion; infertility; IVF; apoptosis inducing factor; decidual transformation of endometrium.

Received: 12.04.2022

Revised: 23.05.2022

Accepted: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что апоптоз играет важную роль в циклической трансформации эндометрия в течение менструального цикла и функциональной активности эндометрия, являясь строго контролируемым генетически детерминированным процессом, а нарушение баланса пролиферации — апоптоза — лежит в основе неопластической трансформации ткани.

Экспериментальные и клинические исследования расширили наше понимание о молекулярных механизмах апоптоза в эмбриональном процессе, установив, что апоптоз — важный компонент процесса имплантации и плацентации. Именно роль апоптоза становится решающей для имплантации бластоцисты в пределах эндометрия, поскольку трофобласт имеет крайне высокий инвазивный потенциал [8, 9, 11, 12, 14].

По литературным данным, диагностически значимым маркером для оценки апоптоза является апоптоз-индуцирующий фактор (apoptosis inducing factor, AIF). AIF — межмембранный митохондриальный белок, который участвует в метаболизме митохондрий и окислительно-восстановительном контроле. Экспрессия AIF была выявлена в ткани плаценты с высоким уровнем экспрессии в ворсинчатом трофобласте и с невысокой экспрессией AIF в ядрах клеток. Некоторые авторы предположили, что ядерная транслокация AIF может приводить к апоптотическим особенностям, связанным с дифференцировкой трофобластов, а также может быть обязательным условием для продолжения дифференцировки клеток [15]. Кроме дифференцировки трофобласта, апоптоз играет одну из ключевых ролей в патогенезе задержки внутриутробного развития плода [16].

Несмотря на закономерную роль апоптоза при неразвивающейся беременности, ряд вопросов остается открытым. При нормальном кариотипе ворсин хориона, отсутствии инфекционного или эндокринного фактора в этиологии неразвивающейся беременности активация патологического апоптоза первична? Или нарушение секреторной трансформации эндометрия на фоне дисбаланса рецепторного профиля эндометрия при эндометриальной дисфункции и хроническом воспалении служит инициатором патологической активации апоптоза? Известно, что патология эндометрия, а именно эндометриальная дисфункция, играет значимую роль в патологии имплантации и плацентации и, как следствие, приводит к гибели эмбриона [2, 3, 6].

Исследование AIF при неразвивающейся беременности, наступившей после ЭКО, позволит из-

учить его роль в генезе репродуктивных потерь I триместра, ставшими краеугольным камнем в современной медицине. Необходимо констатировать, что около 20 % репродуктивных потерь ранних сроков и 80 % этого количества приходится на неразвивающуюся беременность независимо от способов ее наступления и не имеет тенденции к снижению, что приобретает не только медицинское, но социальное значение [1, 4, 5, 17].

Цель исследования — изучение экспрессии AIF при неразвивающейся беременности после ЭКО в зависимости от вариантов гравидарной трансформации эндометрия.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведено на 77 образцах abortивного материала при неразвивающейся беременности 5–8 нед. эмбриогистологического срока после ЭКО и 15 образцах abortивного материала прогрессирующей беременности на аналогичных сроках. Группы abortивного материала после ЭКО были сформированы по разработанным Т.Г. Траль и соавт. [7] вариантам гравидарной трансформации эндометрия: I группа — полноценная гравидарная трансформация стромы и желез эндометрия ($n = 20$); II группа — полноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа ($n = 15$); III группа — неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами секреторного типа ($n = 15$); IV группа — неполноценная гравидарная трансформация стромы с железами пролиферативного типа ($n = 15$); V группа — неполноценная секреторная трансформация с железами секреторного и пролиферативного типа ($n = 12$). Контрольная группа — $n = 15$.

Гистологическое исследование

Операционный материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине (pH 7,2), после стандартной гистологической проводки в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica, Германия) заливали в парафин на приборе модульной системы заливки TES99 (Medite, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 400$.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с одноэтапным протоколом демаскировки

антигена. В качестве системы визуализации использовали abcam Mouse and Rabbit Specific HRP Plus (ABC) Detection IHC Kit (Ready To Use) [ab93697] (Abcam, Великобритания). Иммуногистохимический метод исследования включал качественную и количественную оценку экспрессии AIF с использованием первичных моноклональных кроличьих антител к рецепторам Anti-AIF(E 20)[клонab 32516–100] в стандартном разведении (1 : 200) производства Abcam (Великобритания). Визуализацию экспрессии данного маркера проводили на микроскопе Olympus BX46 и программном обеспечении CellSens 47 Entry. Экспрессию изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы ВидеоТест-Морфология 5.2 (Россия).

Статистическое исследование

Статистический материал обрабатывали в программе SPSS v.23.0. Параметры распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде среднего (95 % доверительный интервал) — M (95 % ДИ). Для определения статистически значимых различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с расчетом 95 % доверительного интервала. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия AIF верифицирована в железах и стромальном компоненте гравидарного эндометрия. В железах гравидарного эндометрия контрольной группы выявлено достоверное снижение экспрессии по сравнению с основными группами, независимо от вариантов гравидарной трансформации эндометрия (табл. 1).

Следует отметить, что в I группе при полноценной гравидарной трансформации желез и стромы эндометрия после ЭКО верифицировано достоверное снижение экспрессии по сравнению со II группой при полноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа ($p < 0,001$), с IV группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа ($p < 0,001$) и с V группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного и пролиферативного типа ($p < 0,001$). При оценке экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора в строме компактного слоя эндометрия также выявлена достоверно низкая экспрессия в контрольной группе по сравнению со всеми основными группами (табл. 2). Результат согласуется с работой других авторов, где была показана достоверно высокая экспрессия апоптоза в железах эндометрия и незначительная экспрессия в стромальных клетках при нарушении его секреторной трансформации, а также снижении пролиферативной активности эндометрия [13].

Таблица 1 / Table 1

Экспрессия апоптоз-индуцирующего фактора в железах гравидарного эндометрия
AIF expression in glands of decidualized endometrium

Группа / Group	Среднее значение / Average meaning	95 % доверительный интервал для среднего значения / 95 % confidence interval for mean		F-statistic	p-value
		нижняя граница / lowerbound	верхняя граница / upperbound		
Контрольная группа / Control group (n = 15)	4,08	3,42	4,75	26,72	$p_{k-1} < 0,001$ $p_{k-2} < 0,001$ $p_{k-3} < 0,0001$ $p_{k-4} < 0,001$ $p_{k-5} < 0,0001$
I группа / Group I (n = 20)	9,76	8,75	10,77		$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 1,000$
II группа / Group II (n = 15)	15,02	13,15	16,88		$p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$
III группа / Group III (n = 15)	10,88	9,36	12,40		$p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 1,000$
IV группа / Group IV (n = 15)	16,99	14,13	19,80		$p_{2-5} = 1,000$ $p_{3-4} = 0,013$
V группа / Group V (n = 12)	16,25	14,69	17,81		$p_{3-5} = 0,417$ $p_{4-5} = 1,000$

Таблица 2 / Table 2

Экспрессия апоптоз-индуцирующего фактора в строме гравидарного эндометрия
AIF expression in stroma of decidualized endometrium

Группа / Group	Среднее значение / Average meaning	95 % доверительный интервал для среднего значения / 95 % confidence interval for mean		<i>F</i> -statistic	<i>p</i> -value
		нижняя граница / lowerbound	верхняя граница / upperbound		
Контрольная группа / Control group (<i>n</i> = 15)	5,01	4,32	5,70	32,96	$p_{k-1} < 0,0001$ $p_{k-2} = 0,170$ $p_{k-3} = 0,003$ $p_{k-4} < 0,0001$ $p_{k-5} < 0,0001$
I группа / Group I (<i>n</i> = 20)	15,63	14,19	17,08		$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,092$ $p_{1-4} = 1,000$
II группа / Group II (<i>n</i> = 15)	8,97	7,62	10,33		$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-3} < 1,000$ $p_{2-4} = 0,035$
III группа / Group III (<i>n</i> = 15)	11,25	9,33	13,15		$p_{2-5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,035$ $p_{3-5} < 0,001$
IV группа / Group IV (<i>n</i> = 15)	16,56	14,70	18,42		$p_{4-5} = 0,044$
V группа / Group V (<i>n</i> = 12)	21,53	19,32	23,73		

Исследования маркера в строме гравидарного эндометрия показали, что в I группе при полноценной гравидарной трансформации эндометрия верифицирована достоверно низкая экспрессия по сравнению со II группой при полноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа ($p < 0,001$). При сравнении с III группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами секреторного типа и IV группой при неполноценной гравидарной трансформации стромы с железами пролиферативного типа статистически значимых различий не выявлено. Следует отметить, что максимальная экспрессия данного маркера верифицирована в V группе при неполноценной гравидарной трансформации с железами секреторного и пролиферативного типа и была достоверно выше по сравнению с I группой ($p < 0,001$), II группой ($p < 0,0001$) и III группой ($p < 0,001$). По данным исследователей, у пациенток с привычным выкидышем экспрессия AIF в децидуальных клетках была значительно выше, по сравнению с другими группами, а в эндометрии экспрессия AIF была выше в секреторной фазе цикла по сравнению с пролиферативной [18].

Известно, что инициация апоптоза и нарушение секреторной трансформации эндометрия происходит в результате гипоксии, вследствие хронического воспалительного процесса в эндометрии [10]. Полученные результаты свидетельствуют, что у па-

циенток с неразвивающейся беременностью после методов ЭКО на фоне эндометриальной дисфункции вследствие хронического эндометрита формируется нарушение секреторной трансформации, децидуализации и неполноценной плацентации, которые, вероятно, служат причиной активации апоптоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное морфологическое исследование экспрессии AIF в абортном материале при разных вариантах гравидарной трансформации эндометрия (полноценной и неполноценной) выявило достоверно высокую экспрессию по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активации данного процесса у пациенток с исходной патологией эндометрия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В., и др. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т 62, № 3. С. 83–87. DOI: 10.17816/JOWD62383-87
2. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., и др. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом // Архив патологии. 2017. Т. 79, № 6. С. 22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29
3. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Малышкина А.И. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита // Российский медикобиологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 4. С. 612–620. DOI: 10.23888/PAVLOV20174612-620
4. Неразвивающаяся беременность / под ред. В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 176 с.
5. Тапильская Н.И., Коган И.Ю., Гззян А.М. Ведение беременности ранних сроков, наступившей в результате протоколов ВРТ. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 144 с.
6. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2016.
7. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения // Клиническая и экспериментальная морфология. 2021. Т. 10, № S4. С. 42–51. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51
8. Bakri N.M., Ibrahim S.F., Osman N.A., et al. Embryo apoptosis identification: Oocyte grade or cleavage stage? // Saudi J Biol Sci. 2016. Vol. 23, No. 15. P. 50–55. DOI: 10.1016/j.sjbs.2015.10.023
9. Betts D.H., King W.A. Genetic regulation of embryo death and senescence // Theriogenology. 2001. Vol. 55, No. 1. P. 171–191. DOI: 10.1016/S0093-691X(00)00453-2
10. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // Am J Reprod Immunol. 2013. Vol. 69, No. 5. P. 509–517. DOI: 10.1111/aji.12076
11. El Hajj N., Haaf T. Epigenetic disturbances in *in vitro* cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction // FertilSteril. 2013. Vol. 99, No. 3. P. 632–641. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.044
12. Makri D., Efstathiou P., Michailidou E., Maalouf W.E. Apoptosis triggers the release of microRNA miR-294 in spent culture media of blastocysts // J Assist Reprod Genet. 2020. Vol. 37. P. 1685–1694. DOI: 10.1007/s10815-020-01796-5
13. Meresman G.F., Olivares C., Vighi S., et al. Apoptosis is increased and cell proliferation is decreased in out-of-phase endometria from infertile and recurrent abortion patients // Reprod Biol Endocrinol. 2010. Vol. 8. ID126. DOI: 10.1186/1477-7827-8-126
14. Ramos-Ibeas P., Gimeno I., Cañón-Beltrán K., et al. Senescence and Apoptosis During *in vitro* Embryo Development in a Bovine Model // Front Cell Dev Biol. 2020. Vol. 8. ID619902. DOI: 10.3389/fcell.2020.619902
15. Riddell M.R., Winkler-Lowen B., Guilbert L.J. The contribution of apoptosis-inducing factor (AIF) to villous trophoblast differentiation // Placenta. 2012. Vol. 33, No. 2. P. 88–93. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.008
16. Smith S.C., Baker P.N., Symonds E.M. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction // Am J Obstet Gynecol. 1997. Vol. 177, No. 6. P. 1395–1401. DOI: 10.1016/S0002-9378(97)70081-4
17. Tseng Y.-F., Cheng H.-R., Chen Y.-P., et al. Grief reactions of couples to perinatal loss: A one-year prospective follow-up // J Clin Nurs. 2017. Vol. 26, No. 23–24. P. 5133–5142. DOI: 10.1111/jocn.14059
18. Li Y.-H., Wang H.-L., Zhang Y.-I. Expression of AIF-1 and RANTES in Unexplained Spontaneous Abortion and Possible Association with Alloimmune Abortion // Journal of Reproduction and Contraception. 2007. Vol. 18, No. 4. P. 261–270. DOI: 10.1016/S1001-7844(07)60032-7

REFERENCES

1. Tral TG, Tolibova GH, Serdyukov SV, et al. Morphofunctional assessment of the causes of frozen pregnancy in the first trimester. *Journal of Obstetrics and women's Diseases*. 2013;62(3):83-87. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD62383-87
2. Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA, et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkhiv patologii*. 2017;79(6):22–29. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol201779622-29
3. Peretiatko LP, Fateeva NV, Kuznetsov RA, Malyskina AI. Vascularization of chorion villi in the first

- trimester of gestation with physiological course and in recurrent miscarriage with underlying chronic endometritis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(4):612–620. (In Russ.) DOI: 10.23888/PAVLOVJ20174612-620
4. Radzinskii VE, editor. *Nerazvivayushchayasya beremennost'*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2019. 176 p. (In Russ.)
 5. Tapil'skaya NI, Kogan IYu, Gzgzyan AM. *Vedenie beremennosti rannikh srokov, nastupivshei v rezul'tate protokolov VRT. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2020. 144 p. (In Russ.)
 6. Tolibova GK, Tral TG, Kleshchev MA. *Ehndometrial'naya disfunktsiya: algoritm gistologicheskogo i immunogistokhimicheskogo issledovaniya. Uchebnoe posobie dlya vrachei*. Saint Petersburg, 2016. (In Russ.)
 7. Tral TG, Tolibova GK. Morphological variants of decidual endometrial transformation in missed abortion after in vitro fertilization. *Clinical and Experimental Morphology*. 2021;10(S4):42–51. (In Russ.) DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51
 8. Bakri NM, Ibrahim SF, Osman NA, et al. Embryo apoptosis identification: Oocyte grade or cleavage stage? *Saudi J Biol Sci*. 2016;23(1S):50–55. DOI: 10.1016/j.sjbs.2015.10.023
 9. Betts DH, King WA. Genetic regulation of embryo death and senescence. *Theriogenology*. 2001;55(1):171–191. DOI: 10.1016/S0093-691X(00)00453-2
 10. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509–517. DOI: 10.1111/aji.12076
 11. El Hajj N, Haaf T. Epigenetic disturbances in *in vitro* cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction. *FertilSteril*. 2013;99(3):632–641. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.044
 12. Makri D, Efsthathiou P, Michailidou E, Maalouf WE. Apoptosis triggers the release of microRNA miR-294 in spent culture media of blastocysts. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37:1685–1694. DOI: 10.1007/s10815-020-01796-5
 13. Meresman GF, Olivares C, Vighi S, et al. Apoptosis is increased and cell proliferation is decreased in out-of-phase endometria from infertile and recurrent abortion patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:126. DOI: 10.1186/1477-7827-8-126
 14. Ramos-Ibeas P, Gimeno I, Cañón-Beltrán K, et al. Senescence and Apoptosis During *in vitro* Embryo Development in a Bovine Model. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:619902. DOI: 10.3389/fcell.2020.619902
 15. Riddell MR, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. The contribution of apoptosis-inducing factor (AIF) to villous trophoblast differentiation. *Placenta*. 2012;33(2):88–93. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.11.008
 16. Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(6):1395–1401. DOI: 10.1016/S0002-9378(97)70081-4
 17. Tseng Y-F, Cheng H-R, Chen Y-P, et al. Grief reactions of couples to perinatal loss: A one-year prospective follow-up. *J Clin Nurs*. 2017;26(23–24):5133–5142. DOI: 10.1111/jocn.14059
 18. Li Y-H, Wang H-L, Zhang Y-I. Expression of AIF-1 and RANTES in Unexplained Spontaneous Abortion and Possible Association with Alloimmune Abortion. *Journal of Reproduction and Contraception*. 2007;18(4):261–270. DOI: 10.1016/S1001-7844(07)60032-7

◆ Информация об авторах

*Татьяна Георгиевна Траль — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патоморфологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

Гулрухсор Хайбуллоевна Тolibova — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом патоморфологии. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, директор. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ikogan@mail.ru

◆ Information about the authors

*Tatiana G. Tral — MD, PhD, Senior researcher, Pathomorphology Department. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

Gulruchsor Kh. Tolibova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Leading Scientist, Head of the Pathomorphology Department. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

Igor Yu. Kogan — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Director. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ikogan@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author