

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024  
УДК 618.2:618.344:611.664-07-084  
DOI 10.59598/ME-2305-6045-2024-113-4-43-52

А. Б. Мусаева<sup>1\*</sup>, Я. Г. Турдыбекова<sup>1</sup>, Б. Б. Рахимова<sup>2</sup>, И. Л. Копбаева<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ХОРИОАЛЛАНТОИСНОЙ МЕМБРАНЫ КАК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МАРКЕРОВ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>2</sup>Кафедра биомедицины НАО «Карагандинский медицинский университет» (100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: info@qmu.kz)

\***Асель Бериковна Мусаева** – докторант 1 года обучения НАО «Карагандинский медицинский университет»; 100000; Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, 40; e-mail: Musaeva@qmu.kz.

В статье представлен обзор статей, направленный на обобщение результатов исследований с использованием хориоллантаисной мембраны (СAM) для изучения маркеров и механизмов рецептивности эндометрия и ангиогенеза. Рассмотрение этих исследований в совокупности проясняет сложные регуляторные сети, участвующие в развитии сосудов и восприимчивости эндометрия. Понимание тонкостей ангиогенеза и восприимчивости эндометрия имеет решающее значение в репродуктивной медицине и лечении бесплодия. Хориоллантаисная мембрана (СAM) и ее аналоги, ангиогенная модель, полученная из стромы (СAM), предлагают ценные платформы для таких исследований. Был проведен всесторонний поиск в базах данных научной литературы для выявления соответствующих исследований с использованием СAM. Исследования с использованием СAM позволили получить представление о маркерах восприимчивости эндометрия, пролив свет на структурные изменения, связанные с развитием сосудов. Аналогичным образом, исследования с использованием СAM позволили получить ценную информацию о пиноподиях и других маркерах, указывающих на восприимчивость эндометрия, что указывает на потенциальное клиническое применение в репродуктивной медицине. В совокупности эти исследования способствуют более глубокому пониманию клеточных и молекулярных механизмов регуляции эндометрия. Они подчеркивают роль различных факторов, включая факторы роста, цитокины и сигнальные пути, в индуцировании ангиогенеза эндометрия и модулировании его восприимчивости. Такие выводы могут послужить основой для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в репродуктивной медицине.

*Ключевые слова:* хориоллантаисная мембрана; эндометрий; пиноподии; ангиогенез; рецептивность эндометрия

### ВВЕДЕНИЕ

Демографический кризис является острой проблемой человечества за последнее десятилетие. Вопрос привычного невынашивания или повторной неудачи имплантации при тонком эндометрии является одной из основных проблем современной репродуктологии и гинекологии. В частности, в Казахстане, по состоянию на 28 декабря 2022 года согласно национальному докладу «Казахстанские семьи – 2022», в медицинских учреждениях страны было зарегистрировано 19,9 тыс. женщин, которые не могли забеременеть из-за проблем со здоровьем, что на 22,8% больше по сравнению с аналогичным периодом годом ранее [1].

За последние два десятилетия были проведены обширные исследования с целью выявления причин невынашивания беременности.

В ходе этих исследований были изучены различные факторы, такие как генетические отклонения, гормональный дисбаланс, аномалии матки, инфекции и выбор образа жизни [3, 47]. Исследователи также изучили влияние преклонного возраста матери, стресса и факторов окружающей среды на частоту выкидышей [7, 22, 29].

Кроме того, исследования роли таких заболеваний, как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и аутоиммунные заболевания, в невынашивании беременности позволили получить ценную информацию. [14, 29, 59]. Взаимодействие этих факторов является сложным, и понимание их индивидуального и комбинированного воздействия имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий профилактики и вмешательства.

Достижения в области технологий и средств диагностики позволили глубже понять молекулярные и генетические механизмы, лежащие в основе невынашивания беременности. Это открыло путь для более целенаправленных подходов к выявлению и устранению конкретных факторов риска [9].

Поскольку объем знаний по этой теме продолжает расширяться, важно учитывать многогранную природу невынашивания беременности и необходимость комплексного и целостного подхода к исследованиям и клиническому ведению [4, 43, 49]. Молекулярная патофизиология низкой рецептивности тонкого эндометрия остается недостаточно изученной, что также ведет к проблеме доступа к эффективному лечению вследствие элементарного понимания патогенеза тонкого эндометрия [7, 25, 36].

Бесплодие, невынашивание беременности и неоднократные неудачные попытки имплантации являются сложными проблемами, которые могут сильно повлиять на пары, стремящиеся забеременеть [32]. Существует несколько потенциальных причин этих состояний, и одной из областей, представляющих интерес, является роль тонкого эндометрия. Исследования показали, что тонкий эндометрий может существенно повлиять на фертильность. В нескольких исследованиях изучалась связь между тонким эндометрием и бесплодием. Исследования, проведенные Чек и др. [10] показали, что при условиях, когда максимальная толщина была либо в день инъекции хорионического гонадотропина человека при переносе свежих эмбрионов, либо за день до начала введения прогестерона при переносе замороженных эмбрионов, у женщин с тонким эндометрием (менее 7 мм) частота наступления беременности значительно ниже по сравнению с женщинами с более толстым эндометрием. Были идентифицированы все переносы эмбрионов, выполненные с максимальной толщиной эндометрия 5 мм, и определены показатели наступления беременности [15].

В женских репродуктивных процессах, которые необходимы для поддержания роста эндометрия после менструации и обеспечения васкуляризованного восприимчивого эндометрия для имплантации плодного яйца, ключевую роль играет ангиогенез [11, 50, 55]. Решающую роль в регуляции ангиогенеза играют механизмы, связанные с эндотелием. В организме взрослого человека большинство кровеносных сосудов находится в состоянии покоя, однако клетки эндотелия сохраняют способность к быстрому делению, что является основой для инициации ангиогенеза под влиянием индукторов ангиогенеза (гипоксия, ишемия, опу-

холь, рана, воспаление, электромагнитное излучение) [4].

**Цель** – изучение применения хориоаллантоисной мембраны в качестве модели для культивирования ткани тонкого эндометрия с последующим изучением маркеров рецептивности эндометрия.

**Стратегия поиска.** На основании анализа статей и обзоров в базах данных Pubmed, Web of Science, Google Scholar при первичном поиске было обнаружено 137 результатов. Глубина поиска составила 20 лет. При первичном поиске в Web of Science по ключевым словам *chorioallantoic membrane, endometrium* было обнаружено 50 результатов, из них в открытом доступе – 16 статей. При первичном поиске в Pubmed по ключевым словам *chorioallantoic membrane, endometrium* с 1994 по 2024 г. Было найдено 56 ссылок, из них были рассмотрены 15 статей, доступных в бесплатном полнотекстовом формате. В базе данных Google Scholar при первичном поиске по ключевым словам *chorioallantoic membrane, endometrium, receptivity, pinopodes, angiogenesis* после фильтрации результатов за последние 20 лет по результату запроса был обнаружен 31 результат. После исключения дублирующихся статей и анализа суммарно была отобрана 61 статья для проведения обзора.

**Хориоллантоисная мембрана как экспериментальная модель изучения процессов ангиогенеза.** Хориоаллантоисная мембрана (chorionallantoid membrane (CAM) является важной моделью для изучения ангиогенеза из-за ее сильной васкуляризации и доступности, что делает ее удобной моделью для экспериментов [31]. Эта экстраэмбриональная структура куриных эмбрионов сильно васкуляризирована и участвует в различных функциях во время эмбрионального развития, включая газообмен [39]. Исследования показали, что ангиогенез *in vivo* в таких моделях, как CAM, может быть индуцирован специфическими цитокинами или фрагментами опухоли, что подчеркивает его значимость в исследованиях ангиогенеза [8].

Анализ CAM широко используется для изучения ангиогенеза как *in vitro*, так и *in vivo*, что делает его ценным инструментом в этой области [52]. Данная модель широко использовалась для изучения как ангиогенеза, так и антиангиогенеза, обеспечивая полезную мишень для таких исследований [48]. Исследователи использовали модель хориоаллантоисной мембраны для оценки влияния различных факторов на ангиогенез, таких как изоформы инсулиновых рецепторов и регуляторы гликолиза [27, 38]. Кроме того, анализ CAM сыграл важную роль в оценке влияния различных соединений на ангиогенез, включая оценку инги-

биторов ангиогенеза [42]. Кроме того, модель САМ использовалась для изучения влияния различных состояний, таких как гиперкапния, на развитие сосудистой сети, демонстрируя ее универсальность при изучении ангиогенеза в различных обстоятельствах [58]. Анализ САМ также использовался для изучения влияния таких веществ, как метиленовый синий, на ангиогенез через независимые от оксида азота механизмы, демонстрируя его полезность при изучении модуляции ангиогенеза [60]. В заключение отметим, что хориоаллантаическая мембрана служит ценной и широко используемой моделью для изучения ангиогенеза, предоставляя исследователям универсальную платформу для изучения различных аспектов развития и модуляции сосудов.

Соответствующие исследования были проведены также и на эндометрии с использованием модели САМ. Предыдущие исследования сосредоточивались на оценке влияния лимфоцитов эндометрия на измененный ангиогенез эндометрия во время потери плода на ранних и средних сроках беременности [57]. Эти исследования, проведенные на моделях свиней, связали задержку развития плода с транскрипционным дефицитом фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-1 альфа, а также повышенными уровнями интерферона-гамма и фактора некроза опухоли-альфа, что позволяет предположить ключевую проангиогенную роль лимфоцитов эндометрия в выживании плода.

Кроме того, модель САМ использовалась для изучения экспрессии ангиогенных факторов, таких как основной фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста на границе раздела мать – плод у крупного рогатого скота, проливая свет на молекулярные взаимодействия внутри эндометрия на ранних сроках беременности [18]. Эти исследования дают представление о сложных регуляторных механизмах, участвующих в ангиогенезе в эндометрии. Также, модель САМ использовалась для исследования цитотоксического воздействия никотина на кровеносные сосуды, подчеркивая его потенциальное токсикологическое воздействие на сосудистую сеть, включая эндометрий [12]. Это исследование подчеркивает важность понимания влияния различных веществ на ангиогенез в эндометрии как при физиологических, так и при патологических состояниях. Данные исследования с использованием модели САМ внесли значительный вклад в понимание роли лимфоцитов эндометрия, ангиогенных факторов и потенциальных токсикантов в ангиогенезе эндометрия, предоставив ценную информацию о молекулярных механизмах, лежащих в основе развития сосудов в эндометрии.

### **Маркеры рецептивности эндометрия.**

Несколько маркеров рецептивности эндометрия были изучены на САМ, чтобы понять молекулярные механизмы, лежащие в основе развития сосудов в эндометрии. Исследования выявили различные маркеры, такие как НОХА10 и НОХА11, как установленные маркеры рецептивности эндометрия [45, 46]. MUC-1 был признан маркером, активируемым прогестероном, влияющим на рецептивность эндометрия и действующим как независимый маркер рецептивности [32]. Кроме того,  $\alpha\upsilon\beta 3$  был отмечен как убедительное свидетельство маркеров рецептивности эндометрия [30]. Пиноподии, которые представляют собой структуры на эпителиальных клетках эндометрия, были предложены в качестве надежного маркера рецептивности эндометрия человека [37, 44]. Более того, количество CD56+ естественных киллеров матки (uNK) коррелирует с транскрипционными маркерами рецептивности эндометрия, что указывает на их потенциальную роль в оценке рецептивности [26]. Таким образом, исследования, проведенные с помощью САМ, пролили свет на различные маркеры рецептивности эндометрия, предоставив ценную информацию о сложных регуляторных механизмах, участвующих в развитии сосудов и рецептивности эндометрия.

**Пиноподии.** Изучение пиноподий на САМ было предметом интереса для понимания рецептивности эндометрия. Пиноподии, представляющие собой специализированные структуры клеточной поверхности, связанные с рецептивностью эндометрия, были исследованы с использованием различных подходов. Например, в исследованиях использовалась сканирующая электронная микроскопия для оценки формирования и стадии пиноподий, поскольку этот метод обеспечивает детальное изучение поверхностной морфологии клеток, включая наличие пиноподий [41]. Кроме того, экспрессия и активация белка мембранно-цитоскелета эзрина изучались во время нормального цикла эндометрия для оценки развития и характеристик пиноподий, особенно во время среднесекреторной фазы, когда известно, что пиноподии утолщаются и удлиняются, что потенциально указывает на восприимчивость [55]. Более того, наличие пиноподий коррелирует с экспрессией кальбиндина-D28K в хориоаллантаической мембране кукурузной змеи, что подчеркивает потенциальную роль кальций-связывающих белков в формировании и функционировании пиноподий [17]. Эти исследования показывают, что пиноподии могут служить важными морфологическими маркерами рецептивности эндометрия, а их обнаружение потенциально помогает в

оценке и выборе времени переноса эмбрионов в программах вспомогательной репродукции [53].

### **Клеточные и молекулярные механизмы регуляции восприимчивости эндометрия.**

Чтобы изучить клеточные и молекулярные механизмы регуляции эндометрия, в нескольких исследованиях были изучены различные аспекты функции и восприимчивости эндометрия. Маурья и др. [34] подчеркнули сохранение молекулярных механизмов, управляющих прогестероновым контролем клеточных реакций эндометрия, подчеркнув, что мышь является ценной моделью для изучения имплантации эмбриона. Шонигер и Шун [51] сосредоточились на выявлении молекулярных механизмов эндометрия лошадей, связанных с физиологическими аспектами и заболеваниями эндометрия. Боретто и др. [6] разработали органоиды из эндометрия мыши и человека для изучения физиологии и способности к расширению эпителия эндометрия, устраняя недостаток исследовательских моделей для понимания регуляции эндометрия. Кроме того, Коланьска и др. [28] обсудили роль микроРНК в нормальном эндометрии и нарушениях эндометрия, подчеркнув важность сбалансированного клеточного и молекулярного гомеостаза эндометрия. Миатт и др. [35] исследовали микроРНК, подавляющие ген-супрессор опухоли FOXO1 при раке эндометрия, проливая свет на регуляцию стабильности генома в эндометрии. Грей и др. [24] предложили серво-механизм, регулирующий развитие желез эндометрия у различных видов животных во время беременности, с участием стероидных гормонов яичников и лактогенных гормонов. Более того, Эванс и др. [21] исследовали роль внеклеточных везикул эндометрия человека в подготовке трофэктодермы к имплантации, что дало представление о двунаправленной коммуникации между матерью и эмбрионом. Чжао и др. [61] расшифровали иммунный ландшафт эндометрия во время периода имплантации, выделив специфические молекулярные механизмы, регулирующие клеточное старение и иммунные пути. Эллис и Гаем-Магами [19] обсудили молекулярные характеристики и факторы риска рака эндометрия, подчеркнув важность понимания путей, участвующих в онкогенезе эндометрия. Важно отметить, что эти исследования в совокупности способствуют разгадке сложных клеточных и молекулярных механизмов, управляющих регуляцией восприимчивости эндометрия, начиная от гормонального контроля и генетической стабильности и заканчивая иммунными реакциями и внеклеточными связями, обеспечивая всестороннее понимание функции и патологии эндометрия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования с использованием САМ позволили получить представление о маркерах восприимчивости эндометрия, пролив свет на структурные изменения, связанные с развитием сосудов. Аналогичным образом, исследования с использованием САМ позволили получить ценную информацию о пиноподиях и других маркерах, указывающих на восприимчивость эндометрия, что указывает на потенциальное клиническое применение в репродуктивной медицине. В совокупности эти исследования способствуют более глубокому пониманию клеточных и молекулярных механизмов регуляции эндометрия. Они подчеркивают роль различных факторов, включая факторы роста, цитокины и сигнальные пути, в индуцировании ангиогенеза эндометрия и модулировании его восприимчивости. Такие выводы могли бы послужить основой для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в репродуктивной медицине.

### **Вклад авторов:**

Я. Г. Турдыбекова – концепция и дизайн исследования.

А. Б. Мусаева – сбор, обработка материала и написание текста.

Б. Б. Рахимова, И. Л. Копбаева – редактирование.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов не заявлен.

## ЛИТЕРАТУРА

1 Казахстанский Институт общественного развития. Национальный доклад «Казахстанские семьи-2022» // <https://ru.kipd.kz/article/kazakhstanskie-semi-2022-natsionalnyy-doklad> (дата обращения: 12.03.2024)

2 Черток В. М. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза /В. М. Черток, А. Г. Черток, В. Г. Зенкина // Цитология. – 2017. – Т. 59, №4. – С. 243-258.

3 Abdelazim I. A. Miscarriage definitions, causes and management: review of literature // ARC J. Gynecol. Obstet. – 2017. – V. 2, №3. – P. 20-31.

4 Aoyama K. Risk prediction models for maternal mortality: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2018. – V. 13 (12). – e0208563.

5 Beal J. R. Role of Endometrial Extracellular Vesicles in Mediating Cell-to-Cell Communication in the Uterus: A Review // Cells. – 2023. – V. 12 (22). – P. 2584.

6 Boretto M. Development of organoids from mouse and human endometrium showing endometrial epithelium physiology and long-term expandability // Development. – 2017. – V. 144 (10). – P. 1775-1786.

- 7 Bortoletto P. Miscarriage syndrome: linking early pregnancy loss to obstetric and age-related disorders //EBioMedicine. – 2022. – V. 81. – 104134.
- 8 Brooks P. C. Requirement of vascular integrin  $\alpha v \beta 3$  for angiogenesis /P. C. Brooks, R. A. F. Clark, D. A. Cheresh //Science. – 1994. – V. 264 (5158). – P. 569-571.
- 9 Chakhtoura N. Importance of research in reducing maternal morbidity and mortality rates // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2019. – V. 221 (3). – P. 179-182.
- 10 Check J. H. Very thin endometria in the late proliferative phase is more associated with poor pregnancy rates following controlled ovarian hyperstimulation than graduated estradiol regimens used for frozen embryo transfer //Fertility and Sterility. – 2014. – V. 101 (2). – e21.
- 11 Chen X. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation //American Journal of Reproductive Immunology. – 2017. – V. 78 (2). – e12693.
- 12 Chioran D. Nicotine Exerts Cytotoxic Effects in a Panel of Healthy Cell Lines and Strong Irritating Potential on Blood Vessels //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – V. 19 (14). – P. 8881.
- 13 Ciavattini A. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction //Obstetrics and gynecology international. – 2013. – V. 2013. – 173184.
- 14 Dawood F. Investigation of recurrent miscarriage /F. Dawood, R. G. Farquharson, M. D. Stephenson //Early Pregnancy. – 2010. – V. 331. – P. 59-66.
- 15 Dix E. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium /E. Dix, J. H. Check //Clinical and experimental obstetrics & gynecology. – 2010. – V. 37 (1). – P. 15-16.
- 16 Dugas C. Miscarriage /C. Dugas, V. H. Slane //Treasure Island, FL: StatPearls Publishing //https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992 (accessed: March 7, 2024).
- 17 Ecay T. W. Expression of calbindin-D28K by yolk sac and chorioallantoic membranes of the corn snake, *Elaphe guttata* /T. W. Ecay, J. R. Stewart, D. G. Blackburn //Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution. – 2004. – V. 302 (6). – P. 517-525.
- 18 Edwards A. K. Expression of angiogenic basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, thrombospondin-1 and their receptors at the porcine maternal-fetal interface //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2011. – V. 9. – P. 1-11.
- 19 Ellis P. E. Molecular characteristics and risk factors in endometrial cancer: what are the treatment and preventative strategies? /P. E. Ellis, S. Ghaem-Maghani //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2010. – V. 20 (7). – P. 1207-1216.
- 20 Evans J. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease // Nature Reviews Endocrinology. – 2016. – V. 12 (11). – P. 654-667.
- 21 Evans J. In vitro human implantation model reveals a role for endometrial extracellular vesicles in embryo implantation: reprogramming the cellular and secreted proteome landscapes for bidirectional fetal-maternal communication //Proteomics. – 2019. – V. 19 (23). – 1800423.
- 22 Giakoumelou S. The role of infection in miscarriage //Human reproduction update. – 2016. – V. 22 (1). – P. 116-133.
- 23 Giri S. K. Thickened endometrium: when to intervene? A clinical conundrum /S. K. Giri, B. L. Nayak, J. Mohapatra //The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2021. – V. 71 (3). – P. 216-225.
- 24 Gray C. A. Developmental biology of uterine glands //Biology of reproduction. – 2001. – V. 65 (5). – P. 1311-1323.
- 25 Hardy K. 1st trimester miscarriage: four decades of study /K. Hardy, P. J. Hardy //Translational pediatrics. – 2015. – V. 4 (2). – P. 189.
- 26 Hviid S. M. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? //American Journal of Reproductive Immunology. – 2020. – V. 84 (6). – e13323.
- 27 Javan-Jaafari-Bojnourdi T. The effect of alcoholic extract of Persian gulf chiton (*Iamys*) shell on angiogenesis in chick chorioallantoic membrane /T. Javan-Jaafari-Bojnourdi, J. Baharara //Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. – 2015. – V. 17 (3). – e24474.
- 28 Kolanska K. Role of miRNAs in normal endometrium and in endometrial disorders: comprehensive review //Journal of Clinical Medicine. – 2021. – V. 10 (16). – P. 3457.
- 29 Larsen E. C. New insights into mechanisms behind miscarriage //BMC medicine. – 2013. – V. 11. – P. 1-10.
- 30 Liu L. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study //Fertility and sterility. – 2019. – V. 111 (5). – P. 1002-1010.
- 31 Liu M. Use of animal models for the imaging and quantification of angiogenesis /M. Liu, S. Xie, J. Zhou //Experimental animals. – 2018. – V. 67 (1). – P. 1-6.
- 32 Makrigiannakis A. Approaches to improve endometrial receptivity in case of repeated implantation failures /A. Makrigiannakis, F. Makrygiannakis, T.

## Обзоры литературы

Vrekoussis //Frontiers in cell and developmental biology. – 2021. – V. 9. – P. 613277.

33 Matzuk M. M. The biology of infertility: research advances and clinical challenges //M. M. Matzuk, D. J. Lamb //Nature medicine. – 2008. – V. 14 (11). – P. 1197-1213.

34 Maurya V. K. Illuminating the «Black Box» of progesterone-dependent embryo implantation using engineered mice //V. K. Maurya, F. J. DeMayo, J. P. Lydon //Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – V. 9. – P. 640907.

35 Myatt S. S. Definition of microRNAs that repress expression of the tumor suppressor gene FOXO1 in endometrial cancer //Cancer research. – 2010. – V. 70 (1). – P. 367-377.

36 Newbatt E. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance //BMJ. – 2012. – V. 345. – e8136

37 Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice //Human Reproduction. – 1999. – V. 14, Suppl. 2. – P. 99-106.

38 Nowak-Sliwinska P. et al. Oncofoetal insulin receptor isoform A marks the tumour endothelium; an underestimated pathway during tumour angiogenesis and angiostatic treatment //British journal of cancer. – 2019. – V. 120 (2). – P. 218-228.

39 Nowak-Sliwinska P. The chicken chorioallantoic membrane model in biology, medicine and bioengineering //P. Nowak-Sliwinska, T. Segura, M. L. Iruela-Arispe //Angiogenesis. – 2014. – V. 17. – P. 779-804.

40 Okada H. Decidualization of the human endometrium //H. Okada, T. Tsuzuki, H. Murata //Reproductive medicine and biology. – 2018. – V. 17 (3). – P. 220-227.

41 Ordi J. Endometrial pinopode and  $\alpha\beta 3$  integrin expression is not impaired in infertile patients with endometriosis //Journal of assisted reproduction and genetics. – 2003. – V. 20. – P. 465-473.

42 Pathuri G. Solid phase synthesis and biological evaluation of probestin as an angiogenesis inhibitor //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2013. – V. 23 (12). – P. 3561-3564.

43 Prost A. Women's groups practising participatory learning and action to improve maternal and newborn health in low-resource settings: a systematic review and meta-analysis //The Lancet. – 2013. – V. 381 (9879). – P. 1736-1746.

44 Quinn C. E. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity //C. E. Quinn, R. F. Casper //Human reproduction update. – 2009. – V. 15 (2). – P. 229-236.

45 Rackow B. W. Endometrial polyps affect uterine receptivity //B. W. Rackow, E. Jorgensen, H. S. Taylor //Fertility and sterility. – 2011. – V. 95 (8). – P. 2690-2692.

46 Rackow B. W. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity //B. W. Rackow, H. S. Taylor //Fertility and sterility. – 2010. – V. 93 (6). – P. 2027-2034.

47 Ramakrishnan U. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review //Paediatric and perinatal epidemiology. – 2012. – V. 26. – P. 285-301.

48 Ribatti D. Chorioallantoic membrane capillary bed: a useful target for studying angiogenesis and anti-angiogenesis in vivo //The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists. – 2001. – V. 264 (4). – P. 317-324.

49 Riley I. D. Monitoring progress in reducing maternal mortality using verbal autopsy methods in vital registration systems: what can we conclude about specific causes of maternal death? //BMC medicine. – 2019. – V. 17. – P. 1-4.

50 Rogers P. A. W. Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis //Reproductive Sciences. – 2009. – V. 16 (2). – P. 147-151.

51 Schöniger S. The healthy and diseased equine endometrium: A review of morphological features and molecular analyses //S. Schöniger, H. A. Schoon //Animals. – 2020. – V. 10 (4). – P. 625.

52 Staton C. A. Current methods for assaying angiogenesis in vitro and in vivo //International journal of experimental pathology. – 2004. – V. 85 (5). – P. 233-248.

53 Sudoma I. Optimization of cryocycles by using pinopode detection in patients with multiple implantation failure: preliminary report //I. Sudoma, Goncharova Y., Zukin V. //Reproductive BioMedicine Online. – 2011. – V. 22 (6). – P. 590-596.

54 Sutaji Z. A systematic review and integrated bioinformatic analysis of candidate genes and pathways in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome during the implantation window //Frontiers in Endocrinology. – 2022. – V. 13. – P. 900767.

55 Tan W. Relationship between macrophages in mouse uteri and angiogenesis in endometrium during the peri-implantation period //Theriogenology. – 2014. – V. 82 (7). – P. 1021-1027.

56 Tan O. Expression and activation of the membrane-cytoskeleton protein ezrin during the normal endometrial cycle //Fertility and sterility. – 2012. – V. 97 (1). – P. 192-199.

57 Tayade C. Lymphocyte contributions to altered endometrial angiogenesis during early and midgestation fetal loss //Journal of Leucocyte Biology. – 2007. – V. 82 (4). – P. 877-886.

58 Verhoelst E. The effect of early prenatal hypercapnia on the vascular network in the

chorioallantoic membrane of the chicken embryo //Biotechnology progress. – 2011. – V. 27 (2). – P. 562-570.

59 Wilson R. Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage //Fertility and sterility. – 1999. – V. 71 (3). – P. 558-561.

60 Zacharakis N. Methylene blue inhibits angiogenesis in chick chorioallantoic membrane through a nitric oxide-independent mechanism // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2006. – V. 10 (2). – P. 493-498.

61 Zhao X. Deciphering the endometrial immune landscape of RIF during the window of implantation from cellular senescence by integrated bioinformatics analysis and machine learning //Frontiers in Immunology. – 2022. – V. 13. – P. 952708.

### TRANSLITERATION

1 Kazahstanskij Institut obshhestvennogo razvitija. Nacional'nyj doklad «Kazahstanskije sem'i-2022» //https://ru.kipd.kz/article/kazahstanskije-semi-2022-natsionalnyy-doklad (data obrashhenija: 12.03.2024)

2 Chertok V. M. Jendoteliozavisimaja reguljacija angiogeneza //V. M. Chertok, A. G. Chertok, V. G. Zenkina //Citologija. – 2017. – T. 59, №4. – S. 243-258.

3 Abdelazim I. A. Miscarriage definitions, causes and management: review of literature //ARC J. Gynecol. Obstet. – 2017. – V. 2, №3. – P. 20-31.

4 Aoyama K. Risk prediction models for maternal mortality: a systematic review and meta-analysis //PLoS One. – 2018. – V. 13 (12). – e0208563.

5 Beal J. R. Role of Endometrial Extracellular Vesicles in Mediating Cell-to-Cell Communication in the Uterus: A Review //Cells. – 2023. – V. 12 (22). – P. 2584.

6 Boretto M. Development of organoids from mouse and human endometrium showing endometrial epithelium physiology and long-term expandability // Development. – 2017. – V. 144 (10). – P. 1775-1786.

7 Bortoletto P. Miscarriage syndrome: linking early pregnancy loss to obstetric and age-related disorders //EBioMedicine. – 2022. – V. 81. – 104134.

8 Brooks P. C. Requirement of vascular integrin  $\alpha v \beta 3$  for angiogenesis //P. C. Brooks, R. A. F. Clark, D. A. Cheresh //Science. – 1994. – V. 264 (5158). – P. 569-571.

9 Chakhtoura N. Importance of research in reducing maternal morbidity and mortality rates // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2019. – V. 221 (3). – P. 179-182.

10 Check J. H. Very thin endometria in the late proliferative phase is more associated with poor pregnancy rates following controlled ovarian hyperstimulation than graduated estradiol regimens

used for frozen embryo transfer //Fertility and Sterility. – 2014. – V. 101 (2). – e21.

11 Chen X. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation //American Journal of Reproductive Immunology. – 2017. – V. 78 (2). – e12693.

12 Chioran D. Nicotine Exerts Cytotoxic Effects in a Panel of Healthy Cell Lines and Strong Irritating Potential on Blood Vessels //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – V. 19 (14). – P. 8881.

13 Ciavattini A. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction //Obstetrics and gynecology international. – 2013. – V. 2013. – 173184.

14 Dawood F. Investigation of recurrent miscarriage //F. Dawood, R. G. Farquharson, M. D. Stephenson //Early Pregnancy. – 2010. – V. 331. – P. 59-66.

15 Dix E. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium //E. Dix, J. H. Check //Clinical and experimental obstetrics & gynecology. – 2010. – V. 37 (1). – P. 15-16.

16 Dugas C. Miscarriage //C. Dugas, V. H. Slane //Treasure Island, FL: StatPearls Publishing //https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992 (accessed: March 7, 2024).

17 Ecay T. W. Expression of calbindin-D28K by yolk sac and chorioallantoic membranes of the corn snake, *Elaphe guttata* //T. W. Ecay, J. R. Stewart, D. G. Blackburn //Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution. – 2004. – V. 302 (6). – P. 517-525.

18 Edwards A. K. Expression of angiogenic basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, thrombospondin-1 and their receptors at the porcine maternal-fetal interface //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2011. – V. 9. – P. 1-11.

19 Ellis P. E. Molecular characteristics and risk factors in endometrial cancer: what are the treatment and preventative strategies? //P. E. Ellis, S. Ghaem-Maghani //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2010. – V. 20 (7). – P. 1207-1216.

20 Evans J. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease // Nature Reviews Endocrinology. – 2016. – V. 12 (11). – P. 654-667.

21 Evans J. In vitro human implantation model reveals a role for endometrial extracellular vesicles in embryo implantation: reprogramming the cellular and secreted proteome landscapes for bidirectional fetal-maternal communication //Proteomics. – 2019. – V. 19 (23). – 1800423.

## Обзоры литературы

- 22 Giakoumelou S. The role of infection in miscarriage //Human reproduction update. – 2016. – V. 22 (1). – P. 116-133.
- 23 Giri S. K. Thickened endometrium: when to intervene? A clinical conundrum /S. K. Giri, B. L. Nayak, J. Mohapatra //The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2021. – V. 71 (3). – P. 216-225.
- 24 Gray C. A. Developmental biology of uterine glands //Biology of reproduction. – 2001. – V. 65 (5). – P. 1311-1323.
- 25 Hardy K. 1st trimester miscarriage: four decades of study /K. Hardy, P. J. Hardy //Translational pediatrics. – 2015. – V. 4 (2). – P. 189.
- 26 Hviid S. M. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? //American Journal of Reproductive Immunology. – 2020. – V. 84 (6). – e13323.
- 27 Javan-Jaafari-Bojnourdi T. The effect of alcoholic extract of Persian gulf chiton (Iamyi) shell on angiogenesis in chick chorioallantoic membrane /T. Javan-Jaafari-Bojnourdi, J. Baharara //Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. – 2015. – V. 17 (3). – e24474.
- 28 Kolanska K. Role of miRNAs in normal endometrium and in endometrial disorders: comprehensive review //Journal of Clinical Medicine. – 2021. – V. 10 (16). – P. 3457.
- 29 Larsen E. C. New insights into mechanisms behind miscarriage //BMC medicine. – 2013. – V. 11. – P. 1-10.
- 30 Liu L. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study //Fertility and sterility. – 2019. – V. 111 (5). – P. 1002-1010.
- 31 Liu M. Use of animal models for the imaging and quantification of angiogenesis /M. Liu, S. Xie, J. Zhou //Experimental animals. – 2018. – V. 67 (1). – P. 1-6.
- 32 Makrigiannakis A. Approaches to improve endometrial receptivity in case of repeated implantation failures /A. Makrigiannakis, F. Makrygiannakis, T. Vrekoussis //Frontiers in cell and developmental biology. – 2021. – V. 9. – P. 613277.
- 33 Matzuk M. M. The biology of infertility: research advances and clinical challenges /M. M. Matzuk, D. J. Lamb //Nature medicine. – 2008. – V. 14 (11). – P. 1197-1213.
- 34 Maurya V. K. Illuminating the «Black Box» of progesterone-dependent embryo implantation using engineered mice /V. K. Maurya, F. J. DeMayo, J. P. Lydon //Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – V. 9. – P. 640907.
- 35 Myatt S. S. Definition of microRNAs that repress expression of the tumor suppressor gene FOXO1 in endometrial cancer //Cancer research. – 2010. – V. 70 (1). – P. 367-377.
- 36 Newbatt E. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance //BMJ. – 2012. – V. 345. – e8136
- 37 Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice //Human Reproduction. – 1999. – V. 14, Suppl. 2. – P. 99-106.
- 38 Nowak-Sliwinska P. et al. Oncofoetal insulin receptor isoform A marks the tumour endothelium; an underestimated pathway during tumour angiogenesis and angiostatic treatment //British journal of cancer. – 2019. – V. 120 (2). – P. 218-228.
- 39 Nowak-Sliwinska P. The chicken chorioallantoic membrane model in biology, medicine and bioengineering /P. Nowak-Sliwinska, T. Segura, M. L. Iruela-Arispe //Angiogenesis. – 2014. – V. 17. – P. 779-804.
- 40 Okada H. Decidualization of the human endometrium /H. Okada, T. Tsuzuki, H. Murata //Reproductive medicine and biology. – 2018. – V. 17 (3). – P. 220-227.
- 41 Ordi J. Endometrial pinopode and  $\alpha\beta 3$  integrin expression is not impaired in infertile patients with endometriosis //Journal of assisted reproduction and genetics. – 2003. – V. 20. – P. 465-473.
- 42 Pathuri G. Solid phase synthesis and biological evaluation of probestin as an angiogenesis inhibitor //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2013. – V. 23 (12). – P. 3561-3564.
- 43 Prost A. Women's groups practising participatory learning and action to improve maternal and newborn health in low-resource settings: a systematic review and meta-analysis //The Lancet. – 2013. – V. 381 (9879). – P. 1736-1746.
- 44 Quinn C. E. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity /C. E. Quinn, R. F. Casper //Human reproduction update. – 2009. – V. 15 (2). – P. 229-236.
- 45 Rackow B. W. Endometrial polyps affect uterine receptivity /B. W. Rackow, E. Jorgensen, H. S. Taylor //Fertility and sterility. – 2011. – V. 95 (8). – P. 2690-2692.
- 46 Rackow B. W. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity /B. W. Rackow, H. S. Taylor //Fertility and sterility. – 2010. – V. 93 (6). – P. 2027-2034.
- 47 Ramakrishnan U. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review //Paediatric and perinatal epidemiology. – 2012. – V. 26. – P. 285-301.
- 48 Ribatti D. Chorioallantoic membrane capillary bed: a useful target for studying angiogenesis and anti-angiogenesis in vivo //The Anatomical Record:



An Official Publication of the American Association of Anatomists. – 2001. – V. 264 (4). – P. 317-324.

49 Riley I. D. Monitoring progress in reducing maternal mortality using verbal autopsy methods in vital registration systems: what can we conclude about specific causes of maternal death? //BMC medicine. – 2019. – V. 17. – P. 1-4.

50 Rogers P. A. W. Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis // Reproductive Sciences. – 2009. – V. 16 (2). – P. 147-151.

51 Schöniger S. The healthy and diseased equine endometrium: A review of morphological features and molecular analyses /S. Schöniger, H. A. Schoon //Animals. – 2020. – V. 10 (4). – P. 625.

52 Staton C. A. Current methods for assaying angiogenesis in vitro and in vivo //International journal of experimental pathology. – 2004. – V. 85 (5). – P. 233-248.

53 Sudoma I. Optimization of cryocycles by using pinopode detection in patients with multiple implantation failure: preliminary report //I. Sudoma, Goncharova Y., Zudin V. //Reproductive BioMedicine Online. – 2011. – V. 22 (6). – P. 590-596.

54 Sutaji Z. A systematic review and integrated bioinformatic analysis of candidate genes and pathways in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome during the implantation window //Frontiers in Endocrinology. – 2022. – V. 13. – P. 900767.

55 Tan W. Relationship between macrophages in mouse uteri and angiogenesis in endometrium during

the peri-implantation period //Theriogenology. – 2014. – V. 82 (7). – P. 1021-1027.

56 Tan O. Expression and activation of the membrane-cytoskeleton protein ezrin during the normal endometrial cycle //Fertility and sterility. – 2012. – V. 97 (1). – P. 192-199.

57 Tayade C. Lymphocyte contributions to altered endometrial angiogenesis during early and midgestation fetal loss //Journal of Leucocyte Biology. – 2007. – V. 82 (4). – P. 877-886.

58 Verhoelst E. The effect of early prenatal hypercapnia on the vascular network in the chorioallantoic membrane of the chicken embryo // Biotechnology progress. – 2011. – V. 27 (2). – P. 562-570.

59 Wilson R. Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage //Fertility and sterility. – 1999. – V. 71 (3). – P. 558-561.

60 Zacharakis N. Methylene blue inhibits angiogenesis in chick chorioallantoic membrane through a nitric oxide-independent mechanism // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2006. – V. 10 (2). – P. 493-498.

61 Zhao X. Deciphering the endometrial immune landscape of RIF during the window of implantation from cellular senescence by integrated bioinformatics analysis and machine learning //Frontiers in Immunology. – 2022. – V. 13. – P. 952708.

Поступила 27.04.2024

Направлена на доработку 25.05.2024

Принята 12.07.2024

Опубликована online 27.12.2024

A. B. Mussayepova<sup>1</sup>, Y. G. Turdybekova<sup>1</sup>, B. B. Rakhimova<sup>2</sup>, I. L. Kopobaeva<sup>1</sup>

### THE USE OF THE CHORIOALLANTOIC MEMBRANE AS AN EXPERIMENTAL MODEL FOR STUDYING MARKERS OF ENDOMETRIAL RECEPTIVITY

<sup>1</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Non-Commercial Joint Stock Company «Karaganda medical university» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol street, 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>2</sup>Department of Biomedicine Non-Commercial Joint Stock Company of Non-Commercial Joint Stock Company «Karaganda medical university» (100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol street, 40; e-mail: info@qmu.kz)

**\*Assel Berikovna Mussayepova** – doctoral student of 1st year of study of Non-Commercial Joint Stock Company «Karaganda medical university»; 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, Gogol street, 40; e-mail: Musaepova@qmu.kz

The article presents a review of articles aimed at summarizing the results of studies using the chorioallantoic membrane (CAM) to study markers and mechanisms of endometrial receptivity and angiogenesis. Considering these studies together clarifies the complex regulatory networks involved in vascular development and endometrial susceptibility. Understanding the intricacies of angiogenesis and endometrial susceptibility is crucial in reproductive medicine and infertility treatment. The chorioallantoic membrane (CAM) and its analogues, the angiogenic model derived from stroma (CAM), offer valuable platforms for such research. A comprehensive search of scientific literature databases was conducted to identify relevant studies using

## Обзоры литературы

---

CAM. Studies using CAM have provided insight into markers of endometrial susceptibility, shedding light on structural changes associated with vascular development. Similarly, studies using CAM have provided valuable information on pinopods and other markers indicating endometrial susceptibility, indicating potential clinical applications in reproductive medicine. Together, these studies contribute to a deeper understanding of the cellular and molecular mechanisms of endometrial regulation. They emphasize the role of various factors, including growth factors, cytokines, and signaling pathways, in inducing endometrial angiogenesis and modulating its susceptibility. Such findings can serve as a basis for the development of new diagnostic and therapeutic strategies in reproductive medicine.

*Key words:* chorioallantoic membrane; endometrium; pinopodia; angiogenesis; endometrial receptivity

*А. Б. Мусаева<sup>1\*</sup>, Я. Г. Турдыбекова<sup>1</sup>, Б. Б. Рахимова<sup>2</sup>, И. Л. Копбаева<sup>1</sup>*

### **ХОРИОЛЛАНТОИКАЛЫҚ МЕМБРАНАСЫН ЭНДОМЕТРИЯЛЫҚ ҚАБЫЛДАУ МАРКЕРЛЕРІН АНЫҚТАУҒА АРНАЛҒАН ЭКСПЕРИМЕНТТІК МОДЕЛЬ РЕТІНДЕ ҚОЛДАНУ**

<sup>1</sup>Акушерлік, гинекология және перинатология кафедрасы «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголя көш., 40; e-mail: info@qmu.kz)

<sup>2</sup>Биомедицина кафедрасы «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы (100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголя көш., 40; e-mail: info@qmu.kz)

---

**\*Асель Бериковна Мусаева** – «Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы 1 курс докторанты; 100008, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ., Гоголя көш., 40; e-mail: Musaerova@qmu.kz

---

Мақалада эндометрийдің рецептивтілік пен ангиогенездің маркерлері мен механизмдерін зерттеу үшін хориоллантаикалық мембрананы (CAM) қолдана отырып, зерттеу нәтижелерін жалпылауға бағытталған мақалаларға шолу жасалады. Бұларды қарастыру зерттеулер қан тамырларының дамуына және эндометрияның сезімталдығына қатысатын күрделі реттеуші желілерді нақтылайды. Ангиогенездің қырсырын және эндометрияның сезімталдығын түсіну репродуктивті медицина мен бедеулікті емдеуде өте маңызды. Хориоллантаикалық мембрана (CAM) және оның аналогтары, стромадан алынған ангиогендік модель (CAM) осындай зерттеулер үшін құнды платформалар ұсынады. CAM көмегімен тиісті зерттеулерді анықтау үшін ғылыми әдебиеттер базасында жан-жақты іздеу жүргізілді. CAM көмегімен жүргізілген зерттеулер тамырлардың дамуына байланысты құрылымдық өзгерістерге жарық түсіру арқылы эндометрияның сезімталдық маркерлері туралы түсінік берді. Сол сияқты, CAM көмегімен жүргізілген зерттеулер пиноподиялар және эндометрияның сезімталдығын көрсететін басқа маркерлер туралы құнды ақпарат берді, бұл репродуктивті медицинада ықтимал клиникалық қолдануды көрсетеді. Біріктірілген бұл зерттеулер эндометрияны реттеудің жасушалық және молекулалық механизмдерін тереңірек түсінуге ықпал етеді. Олар эндометриялық ангиогенезді индукциялау және оның сезімталдығын модуляциялаудағы өсу факторларын, цитокиндерді және сигнал беру жолдарын қоса алғанда, өртүрлі факторлардың рөлін атап көрсетеді. Мұндай тұжырымдар репродуктивті медицинада жаңа диагностикалық және емдік стратегияларды әзірлеуге негіз бола алады.

*Кілт сөздер:* хориоллантаикалық мембрана; эндометрия; пиноподия; ангиогенез; эндометрияның рецептивтілігі