

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА КОРЕКЦІЮ ІМПЛАНТАЦІЙНОЇ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**І. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, І. В. Савченко, О. А. Гюльмамедова**

*Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФІПО (зав. – член-кор. НАМН України, професор В. К. Чайка), Донецький національний медичний університеті м. М. Горького; 83114, Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16; E-mail: irinagy@rambler.ru*

### MODERN VIEWS ON THE DIAGNOSIS AND CORRECTION OF IMPLANTATION RECEPTIVITY OF THE ENDOMETRIUM (LITERATURE REVIEW)

I. D. Gylmamedova, O. S. Dotsenko, I. V. Savchenko, O. A. Gylmamedova

#### SUMMARY

This review presents the physiological aspects of embryo implantation. We consider the concept of the window implantation, the window of the transfer, the recurrent implantation failure, and the proteomics. A hypothesis of multiple factors regulating the development of endometrium in IVF cycles is presented. The factors influencing the receptivity of the endometrium in ART programs is analyzed. The influence of trauma-induced inflammation on the frequency of the implantation is revealed. The basic methods of diagnostics receptivity of the endometrium are elucidated: non-invasive, minimally invasive, invasive. The influence of the structural and functional disability of endometrium on the efficiency implantation in ART programs is analyzed. The need to prepare the endometrium prior to ART is justified. The basic methods of correction receptivity of the endometrium are elucidated. We substantiate the necessity of further research on the diagnosis and correction of endometrial receptivity.

### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИАГНОСТИКУ И КОРЕКЦИЮ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ (ОГЛЯД ЛИТЕРАТУРИ)

И. Д. Гюльмамедова, О. С. Доценко, И. В. Савченко, О. А. Гюльмамедова

#### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены физиологические аспекты имплантации эмбриона. Дано понятие окна имплантации, окна переноса, привычной неэффективной имплантации, протеомика. Представлена гипотеза многочисленных факторов регуляции развития эндометрия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Проанализированы факторы, влияющие на рецептивность эндометрия в программе ВРТ. Показано влияние травма-индуцированного воспаления, техники переноса на частоту имплантации. Освещены основные методы диагностики рецептивности эндометрия: неинвазивные, малоинвазивные, инвазивные. Проанализировано влияние структурно-функциональной неполноценности эндометрия на эффективность имплантации в программе ВРТ. Обоснована необходимость подготовки эндометрия перед проведением ВРТ. Представлены основные методы коррекции состояния эндометрия. Обоснована необходимость дальнейших исследований, посвященных диагностике и коррекции рецептивности эндометрия.

**Ключові слова:** рецептивність ендометрію, вікно імплантації, звична неефективна імплантація.

Завершальним етапом циклу IVF є імплантація бластоцисти після переносу ембріонів (ПЕ). Одним із важливих факторів, що визначають ефективність програми IVF є рецептивність ендометрія, його зрілість і готовність до імплантації ембріона. В розвитку ендометрія виділяють фазу проліферації та секреції. В фазі секреції виділяють нейтральну, рецептивну, нерецептивну стадії [6].

Рецептивність ендометрія (receptivity – сприйнятливність) – здатність ендометрія прийняти бластоцисту. Успіх імплантації залежить від синхронізації стадії розвитку ембріона та фази рецептивності ендометрія, який зазнає постійних змін протягом менструального циклу (МЦ) під впливом естрогенів і прогестерону. Для ефективної імплантації стадія розвитку ендометрія повинна відповідати стадії роз-

витку ембріона. Сигнали від ембріона, у свою чергу, модулюють дозрівання, диференціацію та синхронізацію ендометрія. Імплантація настає завдяки обміну сигнальними молекулами між матір'ю та ембріоном. Молекули адгезії, фактори росту (ФР), цитокіни здійснюють паракринну, аутокринну, інтракринну, юкстакринну регуляцію імплантаційних механізмів. Цей процес характеризується молекулярно-генетичною, клітинно-клітинною, клітинно-тканинною взаємодією [29].

Фаза імплантації є найбільш критичною при проведенні IVF [9]. Ще в 1945 році P. Viganò та співавтори проголосили такий афоризм: «Бластоциста може віртуально імплантуватися в будь-якому місці людського організму, крім нерецептивного ендометрія» [18]. Парадоксально, але імплантація може

наступити в будь-якій тканині людського тіла (при спонтанній або експериментальній позаматковій вагітності) найчастіше без усякої попередньої підготовки цієї тканини. Водночас ендометрій належить до числа тих рідкісних тканин, де імплантація неможлива, за винятком вікна імплантації (ВІ) [13]. ВІ – часовий проміжок протягом якого ендометрій максимально чутливий до імплантації бластоцисти. В природному циклі ВІ – 6-10 день після овуляції, від дня ЛГ+7 до дня ЛГ+11 [17]. ВІ – хронологічно індивідуальне. Під час ВІ ендометрій секретує білки, які розпізнаються ембріоном і сприяють його росту та диференціюванню. Найбільш важливими факторами імплантації є ендометріальні піноподії, експресія молекул адгезії та цитокінів.

Окрім того, в програмі IVF розрізняють вікно переносу. Більшість репродуктологів прагне пролонгувати культивування ембріонів *in vitro* до стадії бластоцисти [15]. В той же час, програма допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) допускає ПЕ у порожнину матки на стадії 4-8 клітин (3-й день після запліднення). Цей проміжок часу називається вікном переносу й передує ВІ на 2-4 дні. Основна мета культивування до стадії бластоцисти – синхронізувати вікно переносу та ВІ, переконатися *in vitro*, що відбулася активація геному ембріона (стадія 8 бластомерів), і що передімплантаційний розвиток ембріона є задовільним.

Координувана експресія хімокінів, металопротеаз, молекул адгезії, ФР, факторів транскрипції, простагландинів, прозапальних та протизапальних цитокінів [10] забезпечує три основні стадії імплантації: аппозиції, адгезії та інвазії плацентарного конуса в ендометрій.

Аппозиція – орієнтація ембріона в порожнині матки. Адгезія бластоцисти – ланцюг біохімічних реакцій, які забезпечують її прикріплення до ендометрія. Інвазія – самоконтрольований процес, який дозволяє ембріональному трофобласту проникнути в децидуальну материнську тканину та зануритися в кровообіг ендометрія. Це відбувається за допомогою протеїназ.

Транскрипційний фактор (ФТ) *HomeoboxA10* (НОХА10) відіграє важливу роль у регуляції розвитку ендометрія протягом МЦ і створенні умов, необхідних для імплантації у людини [28]. В майбутньому корекції НОХА10-залежних захворювань, які викликають низьку рецептивність ендометрія, дозволять підвищити частоту імплантації.

Робота Granot I et al. [20] підтверджує, що перехід в рецептивну фазу включає в себе зміни в ендометрії на клітинному рівні: експресію цитокінів, ФР та ФТ, простагландинів. Ці молекули приймають участь в генерації запальної реакції з залученням клітин імунної системи та формуванні материнської імунної толерантності по відношенню до імплантованих ембріонів. Більшість робіт, присвячених

імунології імплантації, підтверджує, що імплантація ембріона пов'язана з активацією ланки Th1 запальної реакції, в той час як реакція Th2 необхідна для підтримки вагітності. Однак наукові публікації останніх років свідчать, що прозапальна реакція Th1 також необхідна для формування маткової рецептивності. Так, у пацієнок з порушенням процесу імплантації (repeated implantation failure – (RIF)) біопсія ендометрія значно підвищила частоту настання вагітності. Авторами виявлено підвищення експресії прозапальних цитокінів/хемокінів, а також збільшення кількості імунних клітин в ендометрії цих пацієнок. Ці факти дозволили запропонувати гіпотезу, що набуття ендометріальної рецептивності тісно пов'язане з запальною реакцією. Автори запропонували механізм, за допомогою якого травма-індуковане запалення матки підвищує рецептивність ендометрія. Роль механічної травми ендометрія (гістероскопія, біопсія) в циклі, що передує контрольованій оваріальній стимуляції (КОС), в підвищенні рецептивності ендометрія висвітлюється в огляді літератури авторів із Великобританії [31]. Узагальнені результати 7 контрольованих досліджень (4 рандомізовані та 3 нерандомізовані) з аналізом 2062 клінічних випадків показали, що місцеве пошкодження ендометрія в циклі перед КОС на 70% збільшує частоту настання вагітності у жінок з RIF в анамнезі. Частота вагітності була вдвічі вищою у жінок з біопсією, на відміну від гістероскопії. Незважаючи на вагомий та вражаючий результати необхідно проведення рандомізованих досліджень, перед впровадженням в рутинну клінічну практику метода місцевої ятрогенної травми перед екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ) у жінок зі звичними невдалими імплантаціями (ЗНІ).

Визначення функціональності та ВІ ендометрія в циклах ДРТ досить складна та суперечлива галузь репродуктивної медицини. В численних дослідженнях доведено, що всі механічні втручання порушують рецептивність ендометрія. Значну роль в патогенезі порушення імплантації відіграють інфекційні та запальні захворювання, навіть якщо вони не супроводжуються вираженою клінічною картиною [6]. В дослідженні Н. Г. Рискова (2005) гістероскопія та біопсія ендометрія виконувалась на 20-22-й день МЦ [7]. Незважаючи на те, що на етапі попереднього загальноприйнятого мікробіологічного скринінга мікробні агенти не були виявлені у жодної пацієнтки, в результаті проведеного комплексу досліджень хронічний ендометрит (ХЕ) був виявлений в 23% випадків. Тільки в 20% хламідії та інші інфекції зустрічались в анамнезі, а в 80% були вперше виявлені при мікробіологічному дослідженні ендометрія. Таким чином, мікробіологічне дослідження є важливим на всіх етапах обстеження пацієнок з безпліддям.

Особливості рецептивності ендометрія при КОС в програмі ДРТ.

Рецептивність ендометрія в циклі ДРТ відрізняється від його стану в природному циклі. Для КОС, як правило, призначають високі дози гонадотропінів (Гн), що призводить до росту великої кількості фолікулів та високої продукції естрадіолу (E2), яка є основною причиною залозисто-стромального дисхроноза. Окрім того, застосування агоністів та антагоністів гонадотропін рилізінг гормонів (Гн-РГ), самі Гн, засоби для знеболювання під час забору ооцитів, підтримка лютеїнової фази (ЛФ) також впливають на стан ендометрія. За результатами досліджень введення тригерної дози хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) призводить до передчасного дозрівання ендометрія і формування фенотипа секреторної фази. Окрім того, було доведено пряму антипроліферативну дію на ендометрій Аг-ГнРГ.

Формування рецепторів ендометрія до стероїдних гормонів в циклах ДРТ.

В деяких випадках навіть нормальні показники рівня сироваткових гормонів не забезпечують розвиток повноцінних секреторних перетворень ендометрію та умови для імплантації. Для секреторної трансформації необхідна експресія ендометріальних рецепторів до естрогенів (Е) та  $P_4$ . В стимульованих циклах, починаючи з периовуляторного періоду, а також протягом всієї ЛФ спостерігається зменшення експресії залозистих та стромальних ER і PR. В роботах Claire Bourgain et al. [34] зниження експресії стероїдних рецепторів в середині ЛФ більш виражене при її гормональній підтримці. За даними інших досліджень, не виявлено значної різниці в експресії стероїдних рецепторів в природному та стимульованому циклах протягом ЛФ [33].

Гіпотеза численних факторів регуляції розвитку ендометрія в циклах ДРТ підтримується наявністю великого різноманіття структури ендометрія та відсутністю чіткої кореляції між рівнем гормонів та морфологією хронологічно датованих біоптатів ендометрія.

Сучасні підходи до діагностики та корекції рецептивності ендометрія.

Важливим поняттям сучасної репродуктології є звична неефективна імплантація (ЗНІ) – Recurrent implantation failure (RIF). Під терміном розуміють нездатність досягти клінічної вагітності при ЕТ принаймні 4 ембріонів в 3 свіжих чи криоциклах, в яких ембріони гарної якості були перенесені жінкам у віці <40 років [25]. Доведено, що субмукозна міома, поліпи ендометрія, сінехії, вроджені аномалії матки порушують імплантацію. Роль інтрамуральної міоми є дискусійною. Існує ряд доказів, що інтрамуральні вузли, особливо >5 см, можуть бути причиною порушення імплантації, але значення міомектомії є невизначеним. Гідросальпінкси є важливою причиною RIF та знижують ймовірність успіху вдвічі [25].

Пошуку маркерів рецептивності ендометрія людини до імплантації бластоцисти присвячено численні фундаментальні дослідження:

- неінвазивні методи (ультразвуковий моніторинг, доплерографія, тести функціональної діагностики, визначення рівня сироваткового прогестерону, діагностика аутоімунних та тромбофілічних порушень при ЗНІ [1, 19, 22];

- малоінвазивні методи (визначення речовин в змивках з порожнини матки);

- інвазивні методи – біопсія та морфологічне дослідження.

В 1950 р. R. W. Noyes [27] запропонував анатомо-морфологічну хронологічну систему характеристики стану ендометрія. Виявлено, що існує неузгодженість між передбачуваною хронологічною та реальною гістологічною структурою ендометрія. Ендометрій може бути «у фазі» або «поза фазою». Порушенням вважають розбіжність більш ніж у 3 дні між фазою циклу та морфологічною будовою ендометрія. Особливі труднощі виникають при інтерпретації результатів у випадку залозисто-стромального дисхроноза, при якому немає відповідності стадії розвитку залоз та строми. Незважаючи на численні дискусії та невирішені протиріччя насьогодні жоден інший метод не являється більш ефективним для оцінки функціонального стану ендометрія [11, 14].

Вивчення морфології ендометрія в циклах ДРТ – складний процес, що пояснюється застосуванням різних протоколів стимуляції. Препарати для підтримки ЛФ, дози та шляхи їх введення також відрізняються в різних дослідженнях. Методи аналізу морфологічної структури ендометрія різноманітні – від простих методів датування до складних аналізів, з великою варіабельністю критеріїв оцінки різних параметрів. Вимоги до відбору пацієнток, їх ендокринний статус також значно відрізняються в різних дослідженнях [6].

Точність діагностики може бути підвищена шляхом використання строгих хронологічних параметрів МЦ. В природному МЦ точкою відліку вважають овуляторний пік ЛГ. Вважається, що аппозиція бластоцисти розпочинається приблизно на LH+6, інвазія завершується на LH+10 день. В циклах ДРТ, як правило, призначають агоністи чи антагоністи Гн-РГ, що виключає ендогенний синтез  $P_4$ . День призначення тригерної дози ХГЛ відповідає дню овуляторного піка ЛГ в природному МЦ, а день забору ооцитів – дню початку синтезу  $P_4$ . Результати біопсії ендометрія у донорів ооцитів (ДО) при відсутності підтримки ЛФ показали наявність залозисто-стромального дисхроноза з затримкою розвитку залоз. В циклах, де для підтримки ЛФ застосовували ХГЛ, чи вагінальний мікронізований  $P_4$ , розвиток ендометрія відповідав дню МЦ [11].

Біопсія ендометрія, імуногістохімічне дослідження біоптату (визначення експресії ядерних стероїдних рецепторів) – метод дозволяє вивчати окремо експресію залозистих та стромальних ядерних рецепторів (ЯР) з подальшим більш детальним

аналізом гормональної регуляції розвитку ендометрія. Для клінічної оцінки стану рецепторного апарату ендометрія було запропоновано шкалу [5], згідно якої нормальними показниками стану рецепторного апарату ендометрія для даного дня МЦ є показники індексу імунореактивності (IRS) – 81-100%. Розрізняють легку, помірну та тяжку ступінь пошкодження рецепторного апарату. Визначення експресії ER і PR можна використовувати для діагностики стану ендометрія у пацієнок з матковим фактором порушення імплантації. В публікації Самойлової та співавторів [8] доведено, що вирішальну роль в імплантації відіграє не абсолютний вміст стероїдних гормонів, а кількість функціонально повноцінних рецепторів ендометрія. За даними авторів, у жінок з регулярним МЦ та відсутністю внутрішньоматкової патології найбільша концентрація ER в залозах виявляється в фазі проліферації та початковій стадії секреції. Починаючи з фази середньої секреції концентрація цих рецепторів знижується. Концентрація ER в стромі жінок з відсутністю патології також максимальна в фазу проліферації, далі поступово знижується, причому у пацієнок з порушенням менструальної функції вміст ER в стромі менший в порівнянні з пацієнтками з нормальною менструальною функцією. Концентрація PR в фазу секреції як в залозах, так і в стромі ендометрія у пацієнок з відсутністю патології значно нижча ніж в фазу проліферації.

У жінок з аменореєю та відсутністю внутрішньоматкової патології виявляли гіпопластичний ендометрій з середнім вмістом ER та дуже низьким вмістом PR.

При залозистій та залозисто-кістозній гіперплазії відзначається невисокий вміст ER в залозах та стромі ендометрія і достатня кількість PR як в залозах, так і в стромі [8].

Рецепторний статус ендометрія при аменорейі дозволяє передбачити його готовність до впливу екзогенних гормонів, що має важливе значення при проведенні програми донації ооцитів, а також при ЗГТ. Рецепторний статус ендометрія при гіперплазії дозволяє вважати гестагени препаратами вибору при гормонотерапії. При поліпах ендометрія вибір гормонотерапії вирішується індивідуально після визначення рецепторного статусу ендометрія з урахуванням інших особливостей.

Інтегрини є важливими молекулами адгезії. В циклах ДРТ було виявлено передчасна експресія  $\alpha_1$  і  $\alpha_4$ -інтегринів на 2-й день після забору ооцитів, що узгоджується з даними про передчасну секреторну трансформацію ендометрія. Дослідження інтегринів ендометрія в середню ЛФ виявило варіабельні результати. На фоні КОС спостерігалась знижена, аналогічна чи підвищена експресія інтегринів. Існує сильний кореляційний зв'язок експресії  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів з секреторними перетвореннями ендометрія. В дослідженнях циклів донації ооцитів без

підтримки ЛФ приводяться дані щодо зниження експресії інтегринів в залозах, яке корелювало з затримкою морфологічного дозрівання залоз. В біоптатах ендометрія з більш вираженим розвитком залоз відзначалась експресія інтегринів на більш високому рівні [24].

Проліферація та апоптоз – важливі механізми, що забезпечують дозрівання ендометрія та його взаємодію з бластоцистою. В порівнянні з фертильними жінками, у пацієнок з неефективними циклами ДРТ існує вірогідна різниця в експресії регуляторів апоптоза Bcl-2, p53, а також вищі рівні індексу апоптозу (IA) в терміні ЛГ/П+6/7 та ЛГ/П+8/9 [24].

Експресія маткового LIF в циклах ДРТ. Існує декілька робіт щодо вивчення експресії LIF в ендометрії в циклах ДРТ. В одному з досліджень повідомляється про більш високу експресію LIF на 10-й день в порівнянні з 20-м в біоптатах ендометрія пацієнок з ЗГТ. В циклах КОС на 7-й день ЛФ секреція LIF була вищою в порівнянні з природним циклом. Роль LIF в рецептивності ендометрія в циклах ДРТ вимагає подальшого вивчення [23].

Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ). Визначення ендометріальних піноподій – один з найбільш інформативних маркерів імплантації. У фертильних жінок репродуктивного віку формування та регрес піноподій тісно пов'язаний з концентрацією сироваткового  $P_4$ , а також із зниженням експресії PR в залозах та поверхневому епітелії ендометрія. Опубліковані дослідження присвячені взаємозв'язку формування піноподій з експресією інших маркерів імплантації. В циклах КОС піноподії з'являються в секреторній фазі на LH+5-LH+10 дні, розвинені існують приблизно одну добу. Наукові дослідження, підтверджені практикою, свідчать за те, що порушення дозрівання піноподій призводить до порушення процесів взаємодії ембріона та ендометрія та знижує ймовірність імплантації [16]. У пацієнок із ЗНІ спостерігається порушення кількості піноподій (відсутні, рідкі), динаміки росту та часу їх виникнення, зупинка розвитку, пізні дозрівання [12].

Вивчення формування піноподій у ДО показало, що при проведенні КОС у пацієнок з високим ЯР ендогенний  $P_4$  забезпечує секреторну трансформацію ендометрія та формування піноподій, однак відзначається їх мозаїцизм (різноманіття розмірів та форми, з переважанням піноподій меншого діаметра), нерівномірною розповсюдженістю та більш коротким періодом існування), що вимагає підтримки ЛФ [4, 26].

Метою роботи X. Sun et al. [30] було порівняння морфології та розповсюдження піноподій, експресії LIF, інтегринів- $\beta_3$  та муцина-1 (MUC1) в періімплантативному ендометрії жінок з втратами вагітності неясної етіології (unexplained recurrent pregnancy loss (RPL)) в порівнянні з фертильними жінками. Аналіз біоптатів ендометрію 30-ти жінок з RPL (група до-



слідження) та 26-ти біоптатів жінок з нормальною фертильністю на 7 день після піка ЛГ показав, що морфологія та розповсюдженість піноподій, експресія LIF та інтегрин- $\beta 3$  не мали статистично вірогідної різниці в обох групах. Експресія MUC1 була вірогідно нижчою в клітинах залозистого епітелію та ендометріальному просвіті у жінок з RPL в порівнянні з фертильними жінками.

Новим поняттям в сучасній біології та репродуктології є «протеомікс» (proteomics). Proteomics – це сукупність білків, які експресуються геномом клітини, тканини чи органа в даний час і в даних умовах. Його аналіз дозволяє вивчити динаміку регуляції експресії генів. «Протоген» – описує білки, синтезовані згідно генетичного набору організму.

Для аналізу протеомікса використовують 3 технології:

- електрофорез (2-DE), який дозволяє розділити протеїни біоптату на агаровому гелі;
- спектрометрія, що дозволяє ідентифікувати ці протеїни;
- біоінформатика, яка дозволяє провести кількісний аналіз рівня протеїнів [24].

Поряд із проблемами рецептивності ендометрія техніка переносу при гарній якості ембріонів є визначальним моментом. Краще виконувати його під ультразвуковим контролем, щоб уникнути травматизації ендометрія та кров'янистих виділень. Скорочення матки та дискомфорт після ЕТ також є причинами невдалої імплантації.

В роботі А. П. Лазарева та співавторів [3] виявлено, що у 43,1% пацієнок з невдалою спробою ДРТ спостерігалось відставання секреторної перебудови ендометрія в середньому на 8-10 днів. Рівень альфа-2-мікроглобуліна фертильності (АМГФ), що є показником функціональної активності залоз ендометрія, був зниженим. У 56,9% пацієнок спостерігались морфологічні ознаки ХЕ: ущільнення строми за рахунок лімфоцитів, сегментоядерних лейкоцитів, васкуліти, а також відставання в розвитку залоз ендометрія.

При проведенні імуногістохімічного дослідження було виявлено зниження експресії RE та RP, особливо в зоні лімфолейкоцитарної інфільтрації.

Виявлена структурно-функціональна неповноцінність ендометрія зумовлює необхідність підготовки ендометрія перед проведенням ЕКЗ.

Донатори оксиду азоту – в огляді літератури [2] показано, що при товщині ендометрія <8 мм порушується процес імплантації. Основні причини поганої відповіді ендометрія – септичний аборт в анамнезі, післяпологовий ендометрит, сінехії, міома матки, аденоміоз. Автори роблять висновок за доцільності застосування сиденафіла разом з естрогенами і без естрогенів при лікуванні пацієнок з недостатньою товщиною ендометрія.

Стовбурові клітини – в доповіді С. Simon на щорічному симпозиумі ESHRE [32] відзначено, що

протягом репродуктивного життя ендометрій зазнає близько 500 циклів зростання, розпаду та регенерації. Надзвичайні регенеративні можливості ендометрія є основою для його фізіологічних циклічних змін та дисфункції при патології. В останні роки доведено, що регенерація здійснюється завдяки існуванню спеціалізованих стовбурових клітин (СК) ендометрія. Ідентифікація СК складний та трудомісткий процес, що обумовлено відсутністю чітких морфологічних особливостей СК та їх молекулярних маркерів. Проводяться клінічні дослідження з використанням запропонованої технології в складних випадках тонкого, атрофічного ендометрія та синдрому Asherman [21].

Корекція аутоімунних та тромбофілічних порушень при ЗНІ. Більшість ембріонів в циклі ЕКЗ або ДО не імплантуються. Коефіцієнт імплантації складає <50%. Враховуючи емоційні, а також економічні зусилля, які супроводжують ДРТ, високий ризик невдач породжує багато розчарувань для подружньої пари. Навіть якщо шанси на досягнення вагітності після двох або навіть трьох невдалих циклів досить високі, пари прагнуть спробувати будь-яке нове втручання, а відчайдушні лікарі згодні призначати емпіричне лікування, перевага якого недоведена і неясний профіль безпеки (визначення НК-клітин периферичної крові, призначення низькомолекулярних гепаринів, внутрішньовенне введення імуноглобулінів) [19]. Концентрація маткових НК збільшена у жінок з RIF, але на сьогодні не існує лікування з доведеною ефективністю. Існуючі дані обмежені методологічними недоліками, відсутністю рандомізованих контрольованих досліджень, а також одночасним використанням декількох заходів. Дані про вартість обстеження на тромбофілію, імунологічне обстеження та лікування необхідно критично проаналізувати з метою визначення критеріїв відбору пацієнок.

Людський хоріонічний гонадотропін – інвазія трофобласта в строму ендометрія має важливе значення для імплантації ембріона та плацентації. ХГЛ є одним з перших гормонів, що відіграє важливу роль в паракринній регуляції імплантації. Для адекватної інвазії трофобласта необхідне скоординоване екстрацелюлярне ремоделювання ендометрію. В роботі А. Таріа-Pizatto et al. [21] показано, що ХГЛ індукує екстрацелюлярну перебудову строми ендометрія за допомогою матричних металопротеїназ. Це положення має клінічну актуальність, оскільки збільшує інвазивний потенціал ембріона.

Узагальнюючи аналіз наукових робіт, присвячених дослідженню ендометрія в циклах IVF-ET, можна зробити попередні висновки про те, що вплив КОС на секреторну трансформацію та рецептивність ендометрія не такий значний, як вважали раніше. Значну роль в порушенні імплантації відіграє вихідний стан, наявність патологічних змін ендометрія

(ХЕ, внутрішньоматкові сінехії, гіперплазія, гіпоплазія), пошкодження рецепторного апарату, порушення місцевого та загального імунітету, порушення васкуляризації. Не слід забувати за те, що ембріон з високим імплантаційним потенціалом може в деякій мірі здійснювати позитивний вплив на розвиток ендометрію. Методи корекції рецептивності ендометрію знаходяться на стадії дослідження, не дають гарантованого ефекту та потребують удосконалення. Існують суперечливі погляди на механізми імплантації та методи корекції рецептивності ендометрію.

Поглиблення уявлень щодо фізіології механізмів імплантації, вивчення ефективності лікувальних заходів, розробка рекомендацій щодо корекції рецептивності ендометрію будуть сприяти підвищенню ефективності лікування безпліддя з застосуванням ДРТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гюльмамедова И. Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И. Д. Гюльмамедова // Новости медицины и фармации. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 17–27.
2. Достибегян Г. З. Применение силденафила для улучшения созревания эндометрия / Г. З. Достибегян, О. Н. Булдина, В. А. Пекарев // Репродуктивные технологии сегодня и завтра : материалы XV Международной конференции, Чебоксары, 8-10 сентября, 2005 г. – Чебоксары, 2005. – С. 11.
3. Лазарев А. П. Состояние эндометрия у пациенток при несостоявшейся беременности в программе ЭКО / А. П. Лазарев, О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева // Репродуктивные технологии сегодня и завтра : материалы XV Международной конференции, Чебоксары, 8-10 сентября, 2005 г. – Чебоксары, 2005. – С. 18–19.
4. Особенности формирования эндометриальных пиноподий при поддержке лютеиновой фазы вагинальным микроинизированным прогестероном / И. Д. Гюльмамедова, О. И. Ильина, Е. Н. Носенко [та ін.] // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 18–23.
5. Пат. 18558/1 Україна, МПК7 А61В10/00. Спосіб діагностики стану рецепторного апарату ендометрія до естрогенів та прогестерону у жінок / В. К. Чайка, Т. М. Дьоміна, І. Ю. Гошкодеря. – № u200508135 ; заявл. 18.08.2005 ; опубл. 02.12.2005, Бюл. № 12.
6. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием / В. К. Чайка, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко [и др.] – Донецк : Издательство Ноулидж, Донецкое отделение, 2011. – 243 с. : ил. – Библиогр.: с. 221-243.
7. Рыскова Н. Г. Исследование эндометрия у женщин в процессе обследования супружеских пар с бесплодием / Н. Г. Рыскова, А. В. Самойлова // Репродуктивные технологии сегодня и завтра : материалы XV Международной конференции, Чебоксары, 8-10 сентября, 2005 г. – Чебоксары, 2005. – С. 14–15.
8. Самойлова А. В. Рецепторный статус эндометрия у женщин с бесплодием / А. В. Самойлова, Е. В. Кострова, Л. А. Любовцева // Репродуктивные технологии сегодня и завтра : материалы XVIII ежегодной международной конференции РАРЧ, Самара, 4-6 сентября, 2008 г. – Самара, 2008. – С. 52–53.
9. Сеидова Л. А. Паракринные регуляторы имплантации / Л. А. Сеидова, К. А. Яворская // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 7–10.
10. Соболева Г. М. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль / Г. М. Соболева, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
11. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К. У. Алиева, Л. Н. Кузьмичев, В. Ю. Смольникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 39–43.
12. Судома І. О. Формування піноподій на тлі атрофічних та гіпотрофічних змін ендометрію у пацієнток з безуспішними циклами екстракорпорального запліднення / І. О. Судома, Т. Д. Задорожна // Здоров'я жінчини. – 2005. – Т. 23, № 3. – С. 135–138.
13. Bergeron C. Effets sur l'endometre des oestrogenes et des antioestrogenes / C. Bergeron // Gynecologie. Obstetrique Fertilité. – 2002. – Vol. 30, № 12. – P. 933–937.
14. Bourgain C. Histologic and functional aspects of the endometrium in the implantatory phase / C. Bourgain, P. Devroey // Gynecol. Obstet. Invest. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 131–133.
15. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception / D. Blake, M. Proctor, N. Johnson [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 2118.
16. Clinical value of endometrial pinopodes detection in artificial donation cycles / K. Pantos, G. Nikas, E. Makrakis [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2004. – Vol. 9, № 1. – P. 86–90.
17. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A. A. Acosta, L. Elberger, M. Borghi [et al.] // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 73, № 4. – P. 788–798.
18. Endometriosis epidemiology and aetiological factors / P. Vigano, F. Parazzini, E. Somigliana [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 177–200.
19. Garcia Velasco J. Auto-immunity and/or thrombophilia as causes for recurrent implantation failure: myth or reality? / J. Garcia Velasco // Instituto Valenciano de Infertilidad, Reproductive Endocrinology and Infertility, Madrid, Spain, 2012.
20. Granot I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // Reproduction. – 2012. – Vol. 44. – P. 61.

21. Human chorionic gonadotrophin (hCG) signaling in endometrial stromal cells modulates extracellular matrix (ECM) remodeling and increases trophoblast invasion in vitro / A. Tapia-Pizarro, F. Argandoña, S. Archiles [et al.] // Selected oral communication session, session 34: endometriosis/endometrium: molecular and cellular insights, Session Info: 1, Tuesday, 3 July 2012.
22. Ledée-Bataille N. Prédiction de l'implantation par l'analyse des cytokines / N. Ledée-Bataille // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2004. – Vol. 33. – P. 29–32.
23. Leukemia inhibitory factor extends the lifespan of injured photoreceptors in vivo / S. Joly, C. Lange, M. Thiersch [et al.] // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, № 51. – P. 13765–13774.
24. Libbey J. Eurotext L'endometre. Present et avenir / John Libbey. – Raymond Trevox. – Paris, 2009. – 429 p.
25. Li T. C. Evidence-based management of the couple with recurrent implantation failure / T. C. Li, Jessop Wing // Invited session, session 22: recurrent implantation failure, 2012.
26. Luteal phase support in IVF patients: what we know? / I. Gyulmamedova, O. Ilina, O. Docenko [et al.] // Abstracts of the 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Stockholm Sweden, 3-6 July. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 247.
27. Noyes R. W. Dating the endometrial biopsy / R. W. Noyes, M. D. Hertig, M. D. Rock // *Fertil. Steril.* – 1950. – № 1. – P. 3–25.
28. PCAF acetylates HOXA10 and regulates its transcriptional activity in both Ishikawa cells and human endometrial stromal cells / L. Zhu, Y. U. E. Jiang, J. I. N. G. Chen [et al.] // The Affiliated Drumtower Hospital Reproductive Medicine Center, Reproductive Medicine Center, Nanjing Jiangsu, China Session Info: Invited session, session 22: recurrent implantation failure, 2012.
29. Penzias A. S. Recurrent IVF failure: other factors / A. S. Penzias // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 28. – P. 45–48.
30. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- $\beta$ 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss / X. Sun, L. Li, L. Wu [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 2. – P. 389–395.
31. Potdar N. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis / N. Potdar, T. Gelbaya, L.G. Nardo // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol. 12. – P. 1472–6483.
32. Simon C. Fundación IVI Instituto Universitario IVI/INCLIVA / C. Simon. – University of Valencia, Research Department, Paterna (Valencia), Spain.
33. Steroid receptor expression in human endometrium during the follicular phase of stimulated cycles / D. Kyrou, E. M. Kolibianakis, C. A. Venetis [et al.] // *Human Reproduction.* – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 2931–2935.
34. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes / Evangelos G. Papanikolaou, Claire Bourgain, Efstratios Kolibianakis [et al.] // *Human Reproduction* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 1541–1547.