

# Гормональная подготовка эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Е.А.Калинина, Е.А.Коган, Е.В.Дюжева

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва

## Резюме

Проведена оценка влияния морфологической структуры и рецепторного статуса эндометрия в период «окна имплантации» на результативность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона у пациенток с трубным фактором бесплодия. Дисбаланс экспрессии стероидных рецепторов при нормальном гормональном профиле может свидетельствовать о повреждении рецепторного аппарата эндометрия на тканевом уровне. Гормональная подготовка эндометрия, основанная на особенностях морфологической структуры и рецепторного статуса эндометрия, позволяет увеличить эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона.

**Ключевые слова:** бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, прогестероновые рецепторы,  $\alpha$ -эстрогеновые рецепторы, пиноподии.

## Hormonal endometrium preparation in assisted reproductive technology program

Е.А.Kalinina, Е.А.Kogan, Е.В.Dyuzheva

## Summary

Assessment of the influence of morphological structure and steroid receptor status of the endometrium during the window of implantation on IVF results in patients with tubal factor infertility. Imbalance of steroid receptors expression and endometrial maturation with background normal levels of serum hormones indicates the failure on the tissue level of receptors. Hormonal therapy in accordance to morphological development and receptor status of endometrium possibly will increase the effectiveness of IVF-ET cycles.

**Key words:** infertility, IVF, progesterone receptor, estrogen receptor alpha, pinopodes.

## Сведения об авторах

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: e\_kalinina@oparina4.ru

Коган Евгения Алтаровна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния патоморфологии ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: e\_kogan@oparina4.ru

Дюжева Елена Валерьевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: dug79@yandex.ru

Пациентки с многократными неудачными программами вспомогательных репродуктивных технологий составляют около 30% от всех пациентов, которые лечатся с использованием этих методов [1]. Из них 2/3 неудач имплантации – следствие неадекватной рецептивности эндометрия [2].

Многочисленные исследования посвящены изучению потенциальных маркеров восприимчивости эндометрия как предикторов наступления беременности. Они помогли определить клеточные и молекулярные механизмы, с помощью которых происходят этапы имплантации [3, 4]. Однако использование даже наиболее изученных в настоящее время биомаркеров имплантации в клинической практике крайне ограничено [5].

Одними из наиболее изученных биомаркеров «окна имплантации» являются пиноподии – структуры, появляющиеся в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия в период максимальной рецептивности [6].

Большинство идентифицированных маркеров имплантации (пиноподии, интегрин  $\alpha\beta 3$ , LIF, E-каттерин, НОХ-гены и др.) регулируются путем прямого или опосредованного влияния эстрадиола и прогестерона [3, 7, 8].

Поскольку действие стероидных гормонов осуществляется путем связывания со специфическими ядерными рецепторами, логично предположить, что любой дисбаланс в экспрессии стероидных рецепторов может привести к нарушению морфологических и/или функциональных свойств эндометрия в период «окна имплантации», поэтому определение экспрессии прогестероновых (ПР) и эстрогеновых рецепторов (ЭР)  $\alpha$  в среднелютеиновую фазу цикла может быть лучшим биомаркером дисфункциональной оболочки матки.

Некоторые авторы [9, 10] полагают, что у пациенток, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием, существует гормональная недостаточность яичников, связанная с низкими количеством и/или чувствительностью рецеп-

торов эстрогенов и прогестерона в эндометрии. Указанные изменения рецептивности эндометрия у женщин с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе могут явиться причиной неудач последующих циклов вспомогательных репродуктивных технологий. Другие авторы приводят диаметрально противоположные данные [11], говоря о повышении экспрессии стероидных рецепторов у пациенток с бесплодием.

**Цель исследования:** оптимизация тактики предварительной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) в анамнезе.

## Материалы и методы

Обследованы 108 пациенток репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и 2 и более неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. Из них 11 были исключены из исследования, так как по результатам гистологии у них была выявлена патология эндометрия (хронический эндометрит или гиперплазия эндометрия).

На I этапе работы аспирационная пайпель-биопсия эндометрия выполнена у 62 пациенток в цикле, предшествующем стимуляции суперовуляции, на 7–8-й день после овуляции. Далее сформированы 2 группы сравнения в зависимости от эффективности реализации в дальнейшем программы ЭКО: 1-я (n=15) – пациентки, у которых наступила беременность, 2-я (n=47) – пациентки с отрицательным результатом.

На II этапе работы в соответствии с результатами гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования эндометрия была сформирована 3-я группа (n=35), которую составили больные, получившие гормональную терапию в качестве подготовки к следующей программе ЭКО и ПЭ. У пациенток 3-й группы также проводилась контрольная биопсия на фоне приема гормональных препаратов на 21–24-й день менструального цикла (МЦ).

Группой контроля явились 15 фертильных женщин без гинекологической патологии, у которых исследовали структуру эндометрия.

Стимуляция суперовуляции у всех пациенток проводилась по короткому протоколу со 2–3-го дня МЦ с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Циклическая гормональная подготовка проводилась с использованием трансдермального эстрадиола и микро-низированного прогестерона.

Материалы биоптатов фиксировали в 10% нейтральном формалине, заключали в парафин, делали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. При исследовании гистологических препаратов также проводилась оценка процентов клеток поверхностного эпителия с наличием зрелых пиноподий в световом микроскопе при увеличении 400.

Для ИГХ-реакций парафиновые срезы обрабатывали по стандартной методике, использовали мышиные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам  $\alpha$  (клон 1D5 DAKO) и прогестероновым рецепторам (клон 636 DAKO).

Для анализа результатов ИГХ-реакций использовали метод гистологического счета H-score по формуле:

$$HS=1a+2b+3c,$$

где  $a$  – процент слабо окрашенных клеток;  $b$  – процент умеренно окрашенных клеток;  $c$  – процент сильно окрашенных клеток; 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах.

Степень выраженности экспрессии ЭР и ПР расценивали: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии; 11–100 – слабая экспрессия; 101–200 – умеренная экспрессия; 201–300 – выраженная экспрессия.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» (7.0, StatSoft Inc.).

Сравнение между группами проводили непараметрическими методами с использованием критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99% уровень значимости). Для исследования влияния одной или нескольких независимых переменных на одну зависимую переменную использовался одномерный дискриминантный анализ – метод бинарной логистической регрессии. Относительный шанс (ОШ) наступления беременности вычислили по методу «Woolf».

### Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных пациенток не различался между исследуемыми группами и колебался от 22 до 35 лет, составляя в среднем  $32,2 \pm 0,3$  года. Средняя продолжительность бесплодия колебалась от 2 до 14 лет и составила в среднем  $6,3 \pm 0,4$  года. Среднее количество неудачных циклов ЭКО не различалось между исследуемыми группами и составило  $2,7 \pm 0,3$  в 1-й группе;  $2,7 \pm 0,2$  – во 2-й;  $2,6 \pm 0,2$  – в 3-й. Каждая третья пациентка (35%) имела 3 и более неудачных циклов лечения. Существенных и достоверных различий между группами не выявлено.

При изучении параметров стимуляции суперовуляции у обследованных пациенток не выявлено статистически значимых различий между группами пациенток в отношении течения стимуляции суперовуляции, параметров фолликулогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза.

В связи с этим представлялось наиболее важным уделить особое внимание структуре эндометрия у данных пациенток.

В контрольной группе во всех биоптатах наблюдался эндометрий фазы секреции. Среднее значение уровня ПР составил в клетках поверхностного эпителия и желез  $132,5 \pm 9,5$ ; в строме –  $208,8 \pm 11,6$  балла. Показатели ЭР $\alpha$  в среднем составили в клетках поверхностного эпителия и желез  $63,2 \pm 6,7$ ; строме –  $89,8 \pm 4,1$  балла. Во всех биоптатах в группе контроля соотношение ПР/ЭР $\alpha$  было более 2 (среднее значение в поверхностном эпителии –  $2,1 \pm 0,3$ ; железах –  $2,1 \pm 0,3$ ; строме –  $2,3 \pm 0,2$ ).

У 93,3% пациенток, беременных после ЭКО (1-я группа), морфологическая картина эндометрия соответствовала фазе секреции. Как известно, основным методом исследования пиноподий является сканирующая электронная микроскопия. Однако размер пиноподий у человека составляет в среднем 6 мкм [6], в связи с чем в данном исследовании показало возможным оценить процент поверхностных клеток эпителия с наличием апикального выпячивания (предположительно пиноподии) при рутинном гистологическом исследовании с использованием световой микроскопии.

В 1-й группе у всех пациенток количество клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий было  $\geq 50\%$  (среднее значение составило  $66,7 \pm 2,95$ ).

Во всех исследованных образцах отмечалось ядерное ИГХ-окрашивание ПР. В поверхностном эпителии и в железах уровень ПР составил в среднем  $206,7 \pm 20,2$  и  $230 \pm 18,2$  балла соответственно; строме –  $242,3 \pm 11,8$ . Количество ЭР $\alpha$  в ядрах клеток поверхностного эпителия составило в среднем –  $98,3 \pm 15,6$ ; железах –  $102,1 \pm 15,2$ ; строме –  $100,3 \pm 15,6$  балла. Интересен тот факт, что помимо ядерной ИГХ-реакции на ЭР $\alpha$  также наблюдалось апикальное цитоплазматическое окрашивание, которое локализовалось исключительно в клетках поверхностного эпителия, где были сформированы пиноподии.

Возможно, данное наблюдение связано с наличием мембранных ЭР $\alpha$  в клетках эндометрия. Механизм действия и структурные особенности мембранных эстрогеновых рецепторов в настоящее время точно не определены, однако предполагают, что данные рецепторы отвечают за быструю передачу эстрогениндуцированных сигналов в клетке [12].

Соотношение ПР/ЭР $\alpha$  у 86,7% пациенток с морфологической картиной секреторной фазы было более 2 (среднее значение: поверхностный эпителий –  $2,6 \pm 0,3$ ; железы –  $2,8 \pm 0,3$ ; строма –  $3,2 \pm 0,2$ ).

Таким образом, в группе беременных после ЭКО наблюдалась умеренная или выраженная экспрессия ПР и слабая или умеренная экспрессия ЭР $\alpha$  в поверхностном эпителии и строме, подобная результатам, полученным в группе контроля. Статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) в уровне ПР и ЭР $\alpha$  отмечалось только в клетках желез. Существенным представляется тот факт, что показатели стероидной рецепции в строме у пациенток, беременных после ЭКО, не отличались от группы контроля, поскольку современные представления предполагают, что именно строма играет решающую роль в успешной имплантации эмбриона и последующем развитии беременности [13].

При гистологическом исследовании эндометрия у 29,8% пациенток 2-й группы (не беременные после ЭКО) обнаружена поздняя стадия фазы пролиферации (2-я А подгруппа), 57,5% – фаза секреции (2-я Б подгруппа), 12,8% – неполноценная фаза секреции с асинхронным развитием желез в стадии поздней пролиферации и начала ранней секреции (2-я В подгруппа).

Так как в течение МЦ происходят физиологические колебания экспрессии ПР и ЭР $\alpha$ , невозможно оценивать их показатели без учета морфологической характеристики эндометрия и детального изучения уровней ПР и ЭР $\alpha$  в зависимости от гистологического датирования эндометрия.

Среди пациенток 2-й группы, у которых обнаружена фаза пролиферации (2-я А подгруппа), соотношение ПР/ЭР $\alpha < 2$  обнаружено у 50%, в остальных биопсиях наблюдалось соотношение ПР/ЭР $\alpha \geq 2$ . Во 2-й А подгруппе обнаружено статистически значимое уменьшение уровня ПР в строме эндометрия ( $p < 0,05$ ) и тенденция к более низкой экспрессии ПР в клетках поверхностного эпителия и желез, чем в группе контроля. Достоверных различий в количестве ЭР $\alpha$  не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Однако, по данным литературы, поздняя стадия фазы пролиферации в нормальном эндометрии характеризуется максимально высокой экспрессией и ПР и ЭР $\alpha$  во всех клетках эндометрия [14]. Таким образом, у данной подгруппы пациенток наблюдалось снижение стероидной рецепции эндометрия, вызванное недостаточной эстрогеновой стимуляцией рецепторного аппарата в I фазу МЦ, так как у них отмечен досто-

верно более низкий уровень E2 на 3–5-й день МЦ, чем в группе беременных после ЭКО (187,9±16,9 и 263,7±18,5 пмоль/л соответственно;  $p < 0,05$ ).

Среди пациенток 2-й Б подгруппы (с фазой секреции) только у 25% наблюдалось соотношение ПР/ЭРа  $\geq 2$ , у 75% пациенток 2-й Б подгруппы выявлено соотношение ПР/ЭРа  $< 2$ .

Во 2-й Б подгруппе наблюдалось достоверно значимое увеличение уровня экспрессии ПР в поверхностном эпителии и железах ( $p < 0,05$ ), показатели ПР в строме не отличались от группы контроля. В то же время количество ЭРа в клетках поверхностного эпителия и желез превышало норму более чем в 2 раза, в клетках стромы – в 1,4 раза.

Известно, что в эндометрии снижение ЭРа – критическое событие, освобождающее от подавляющего влияния определенных генов и обеспечивающее сигнал для начала внутриматочной рецептивности. Высокоспециализированный и специфический среднесекреторный репертуар эндометриальной экспрессии генов совпадает с сокращением экспрессии ЭРа [15]. Гиперэкспрессия ЭРа в лютеиновую фазу цикла вызывает нарушение экспрессии биологических маркеров имплантации, в том числе интегрин  $\alpha\beta 3$  [16, 17]. Отсутствие физиологического снижения ЭРа в среднесекреторную фазу МЦ может быть связано с неадекватными уровнями прогестерона в сыворотке крови, чрезмерной экспрессией ароматаз, коактиваторов стероидных рецепторов [18], некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, эпидермальный фактор роста – EGF), а также, возможно, с нарушением экспрессии ЭРβ.

Следует отметить, что данная подгруппа женщин (2-я Б) единственная, где не выявлено ни одной статистически значимой корреляции между концентрацией эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови и показателями экспрессии ПР и ЭРа. Дисбаланс экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии на фоне нормального профиля сывороточных гормонов у таких пациенток может свидетельствовать о повреждении рецепторного аппарата на тканевом уровне или локальном нарушении функции паракринных и аутокринных факторов, регулирующих экспрессию ЭРа. Возможно, наличие гиперэкспрессии ЭРа в середине лютеиновой фазы МЦ может быть лучшим биомаркером нарушения функции эндометрия у женщин с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Во 2-й В группе (неполноценная фаза секреции) выявлено статистически значимое снижение уровня ПР в клетках поверхностного эпителия и стромы (более чем в 2 раза), а также наблюдалась тенденция к повышению уровня ЭРа в поверхностном эпителии и железах ( $p > 0,05$ ) по сравнению с группой контроля.

Среди пациенток 2-й группы только у 8,5% обнаружено  $\geq 50\%$  пиноподий, в остальных 95,5% биоптатах этот показатель колебался от 0 до 30%. Среднее количество пиноподий во 2-й группе было более чем в 3,5 раза меньше, чем у пациенток 1-й группы, и составило 18,3±1,9%.

В результате многофакторного анализа с использованием метода бинарной логистической регрессии была построена статистически значимая модель, в которой показано, что на наступление беременности в программе ЭКО влияют показатели соотношения ПР/ЭРа в поверхностном эпителии, в железах и строме эндометрия, однако определяющим прогностическим фактором является соотношение ПР/ЭРа в строме (коэффициент 24,9).

На основании полученных результатов также произведен расчет ОШ наступления беременности после ЭКО у пациенток с неэффективными попытками в анамнезе при различных показателях соотношения ПР/ЭРа в эндометрии. Было выявлено, что при соотношении ПР/ЭРа в диапазоне 2–3 ( $3 > \text{ПР/ЭРа} \geq 2$ ) ОШ наступления беременности составил 4,38 (95% доверительный интервал 2,31–8,29). Таким образом, шанс наступления беременности после ЭКО у данных пациенток при соотношении ПР/ЭРа в диапазоне 2–3 выше в 4,4 раза по сравнению с теми, у которых данная величина не входит в указанный диапазон (при ПР/ЭРа  $< 2$  и ПР/ЭРа  $> 3$ ).

Учитывая данные, полученные на I этапе исследования, была сформирована 3-я группа пациенток ( $n=35$ ) с не-

эффективными попытками ЭКО в анамнезе, у которых при ИГХ-исследовании выявлено снижение уровня экспрессии ПР и ЭРа и которым целесообразно назначение препаратов эстрогена и прогестерона в качестве подготовки эндометрия перед следующей программой ЭКО. Так как у пациенток 2-й Б группы (с отсутствием снижения уровня ЭРа в фазу секреции) отсутствовали корреляционные связи между концентрациями стероидных гормонов и соответствующими рецепторами эндометрия, они не были включены в дальнейшее исследование.

До лечения в 3-й группе фаза пролиферации наблюдалась у 54,3% пациенток (3-я А группа), фаза секреции – у 31,4% (3-я Б группа) и неполноценная фаза секреции – у 14,3% (3-я В группа). До лечения в 3-й группе количество пиноподий колебалось от 5 до 30%, и только у 2,9% пациенток обнаружено количество пиноподий  $\geq 50\%$ , среднее значение составило 21,4±1,9%.

В 3-й А подгруппе женщин средние показатели экспрессии ПР составили в клетках поверхностного эпителия и желез 91,3±14,5; строме – 81,3±10,3 балла. Количество ЭРа составило в среднем 60,3±16 в поверхностном эпителии и железах, 49,5±10,9 – в строме.

До лечения в 3-й Б группе пациенток, у которых по данным гистологического исследования выявлена фаза секреции, также наблюдался низкий уровень стероидной рецепции ( $< 100$  баллов) во всех клетках эндометрия. Уровень ПР составил в среднем в клетках поверхностного эпителия 50±11; железах – 62,7±11,9; строме – 100,9±10,6 балла. Средние значения уровня экспрессии ЭРа составили в поверхностном эпителии – 34,6±7,9; железах – 34,6±6,8; строме – 22,3±5,8 балла.

До лечения у пациенток с неполноценной фазой секреции (3-я В подгруппа) наблюдались неравномерная ИГХ-реакция в клетках эндометрия и высокие колебания показателей ПР и ЭРа.

Таким образом, 3-я группа была сформирована из пациенток со сниженной стероидной рецепцией. По данным ИГХ-исследования, до лечения показатели ПР в клетках поверхностного эпителия и желез были в 1,5 раза, строме – в 2 раза ниже, чем уровни экспрессии ПР в группе контроля. Для показателей ЭРа наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) различие только в клетках стромы.

Пациенткам 3-й группы в течение 2 МЦ перед программой ЭКО и ПЭ проводилась гормональная подготовка эндометрия препаратами трансдермального эстрадиола (с 5 по 25-й день МЦ) и микронизированного прогестерона (с 16 по 25-й день МЦ).

После проведенной гормональной подготовки в 3-й группе пациенток во всех полученных биоптатах наблюдались равномерные секреторные преобразования. При этом у 14,3% пациенток количество клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий колебалось от 5 до 30%. У 31,4% женщин количество пиноподий составило 50%, у 54,3% пациенток – от 60 до 100%, среднее значение – 58,9±3,7%. После проведенного гормонального лечения наблюдалось статистически значимое увеличение количества клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий ( $p < 0,05$ ), а показатели ПР в клетках поверхностного эпителия и желез составили в среднем 179,9±9,3; строме – 215,1±6,1 балла. Количество ЭРа в среднем составило в поверхностном эпителии 88,3±6,1; железах – 88±6,1; строме – 97,4±3,1.

В 3-й группе после проведенного лечения соотношение ПР/ЭРа  $\geq 2$  во всех клетках эндометрия наблюдалось у 80% пациенток, у 8,6% было соотношение ПР/ЭРа  $< 2$  во всех клетках эндометрия, у 11,4% женщин в строме наблюдалось соотношение ПР/ЭРа  $\geq 2$ , а в поверхностном эпителии и железах – ПР/ЭРа  $< 2$ . В среднем ПР/ЭРа в 3-й группе после проведенного лечения составило в поверхностном эпителии 2,1±0,1; железах – 2,1±0,1; строме – 2,3±0,1.

Также наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение показателей ПР и ЭРа во всех клетках эндометрия. В поверхностном эпителии, железах и строме показатели ПР увеличились более чем в 2 раза. Уровень экспрессии ЭРа повысился в 1,6 раза в поверхностном эпителии и

железах и более чем в 2 раза – в клетках стромы. Данные гистологического исследования свидетельствуют о нормализации структурно-функционального состояния эндометрия, формировании более полноценных морфологических реакций поверхностного эпителия, железистого и стромального компонентов эндометрия у данной категории пациенток на фоне гормональной подготовки. Полученные результаты говорят в пользу того, что циклическая гормональная терапия обеспечивает адекватное поступление половых стероидных гормонов и повышает чувствительность к ним клеток эндометрия путем увеличения экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, что позволяет гормонам реализовать их действие в виде адекватной и равномерной морфофункциональной реакции оболочки матки.

В 3-й группе пациенток (n=35) после предварительной гормональной подготовки эндометрия в результате программы ЭКО беременность наступила у 74,3% женщин (n=26).

Следует отметить, что беременность наступила у всех пациенток, у которых до лечения была выявлена фаза пролиферации и соотношение ПР/ЭР<2 или фаза секреции и соотношение ПР/ЭР≥2.

### Выводы

Таким образом, полученные в ходе выполнения данного исследования результаты свидетельствуют о несомненной связи между состоянием эндометрия и эффективностью реализации программы ЭКО, что диктует необходимость исследования эндометрия на этапе подготовки.

При отрицательном результате ЭКО более чем в 6 раз чаще отмечено отсутствие характерных для «окна имплантации» морфологических изменений эндометрия и снижение более чем в 3,5 раза количества клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий в эндометрии.

При повторных неудачах имплантации наблюдаются различные варианты дисбаланса экспрессии ПР и ЭРα в эндометрии (снижение стероидной рецепции или гиперэкспрессия ЭРα), наиболее выраженные в строме. Основными прогностически благоприятными критериями наступления беременности являются соотношение ПР/ЭРα, соответствующее морфологической структуре эндометрия, и количество клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий ≥50%, а наиболее неблагоприятным – персистирующая гиперэкспрессия ЭРα в среднелютеиновую фазу МЦ.

Проведение морфологической и ИГХ-оценки эндометрия позволяет выделить группу пациенток со сниженными показателями экспрессии ПР и ЭРα, которым необходимо и целесообразно проведение циклической гормональной подготовки перед программой ЭКО с использованием препаратов эстрадиола и прогестерона.

Пациенткам с неудачами имплантации в анамнезе перед проведением программы ЭКО и ПЭ целесообразно проведение морфологического и ИГХ-исследования эндометрия с целью выявления патологических изменений рецептор-

ного статуса (снижение уровня экспрессии ПР и ЭРα, не соответствующее морфологической структуре эндометрия, гиперэкспрессия ЭРα в фазу секреции) для определения индивидуальной подготовки к следующему циклу ЭКО.

### Литература

1. Судомы ИА, Ю.В.Маслий. Алгоритм обследования и лечения пациенток с многократными неудачными программами ВРТ. Казань: Репродуктивные технологии сегодня и завтра, 2007; с. 20–1.
2. Ledee-Bataille N. Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. *Hum Reprod* 2002; 17: 213–8.
3. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 731–46.
4. Diedrich K. Роль эндометрия и эмбриона в процессе имплантации у человека. *Hum Reprod* 2007; 13 (4): 365–77.
5. Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. A General considerations and treatment options that may benefit the couple. *Reprod BioMed Online* 2005; 11 (3): 371–81.
6. Quinn CE, Casper RF. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 229–36.
7. Kodaman PH, Taylor HS. Hormonal regulation of implantation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 745–66.
8. Ola B, Li T-C. Implantation failure following in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 440–5.
9. Лазарев А.П. Клиническое значение структурно-функционального состояния эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
10. Никитин С.В., Целух Ю.С., Осипов С.П. О преимуществах сочетанного использования гормонзаместительных препаратов и иммуномодуляторов перед комбинированными оральными контрацептивами в циклах подготовки к ЭКО. *Проблемы репродукции*. 2006; 4: 70–2.
11. Бессмертная В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
12. Levin ER. Membrane ER signaling to cell functions. *J Physiol* 2009; ellislevin@med.va.gov
13. Mazur MT, Kurman RJ. Diagnostic of endometrial biopsies and curreting. A clinical approach. *Springer* 2005: 7–13; 100–20; 147–8.
14. Лысенко О.Н. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии. *Арх. патологии* 2004; 66: 7–10.
15. Talbi S. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. *Endocrinology* 2006; 147: 1097–121.
16. Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 461–75.
17. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB et al. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4 (Suppl. 1): S9.
18. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2960–6.

————— \* —————