N E W S
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL
ISSN 2224-5308
Volume 1, Number 319 (2017), 44 – 52

Yu. S. Krylova[1], V. O. Polyakova[1], A. M. Gzgzyan[1], V. N. Lokshin[2], I. M. Kvetnoy[1]

[1]FSBSI "The Research institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott", Saint Petersburg, Russia,
[2]«PERSONA» the International Centre of Clinical Reproduction, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: vyacheslavnl19@rambler.ru

ENDOMETRIOSIS GENITALIS EXTERNA, IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF ENDOMETRIUM IMPLANTATION RECEPTIVITY

Abstract. The lack of implantation in cycles of in vitro fertilization (IVF) is one of the main problems of modern reproductive medicine. Implantation is a multifactorial process, it is difficult to imagine the existence of a single criterion, with which it is possible to determine the receptivity of the endometrium. However, the possibility of accurate diagnosis of the state of endometrium receptivity cannot be overestimated in terms of clinical relevance. Endometrial biopsy today remains the most common method to diagnose pathological conditions that lead to a significant reduction or loss of the ability of endometrial implantation.

Important one is the ability to predict the onset of implantation, since the detection of violations make it possible to avoid unnecessary emotional stress, not to carry out the support of the luteal phase and the hopeless refrain from embryo transfer, preserving them for the delayed transfer. We evaluated the possibility of using the immunohistochemical study with the assessment of key biological molecules involved in the formation of implantation window (LIF, ER, PR, Integrin, TGF-β1, VEGF), for prognosis and diagnosis of disorders of the endometrium implantation receptivity in patients with external genital endometriosis. As a result of studies there have been verified informative immunohistochemical markers that have been used to create the IVF treatment outcome prediction algorithm. With the help of the developed model it is possible to predict the group with poor outcome of treatment that can reasonably plan the tactics of treatment measures and enhances the effectiveness of IVF treatment.

Key words: IVF, endometrium implantation receptivity, receptivity, "implantation window", LIF, VEGF, Integrin αVβ3, TGFβ1, ER, PR.

Ю. С. Крылова[1], В. О. Полякова[1], А. М. Гзгзян[1], В. Н. Локшин[2], И. М. Кветной[1]

[1]ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта» , Санкт-Петербург, Россия,
[2]Международный центр клинической репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан

НАРУЖНЫЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИМПЛАНТАЦИОННОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

Аннотация. Отсутствие имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – одна из основных проблем современной репродуктологии. Имплантация является многофакторным процессом, труд-+но представить себе наличие единого критерия, с помощью которого возможно определить рецептивность эндометрия. Однако, возможность достоверной диагностики состояния рецептивности эндометрия трудно переоценить с точки зрения клинической значимости. Биопсия эндометрия на сегодняшний день остается наиболее распространенным методом, позволяющим диагностировать патологические состояния, приводящие к существенному снижению или утрате имплантационной способности эндометрия.

Важной представляется возможность прогнозировать наступление имплантации, так как при выявлении нарушений можно избежать лишней эмоциональной нагрузки, не проводить поддержку лютеиновой фазы и воздержаться от бесперспективного переноса эмбрионов, сохранив их для отсроченного переноса. Нами проведена оценка возможности использования иммуногистохимического исследования с оценкой ключевых биологических молекул участвующих в формировании имплантационного окна (LIF, ER, PR, Integrin, TGF-β1, VEGF), для прогноза и диагностики нарушения имплантационной восприимчивости эндометрия, у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. В результате исследований были верифицированны информативные иммуногистохимические маркеры, которые были использованы для создания алгоритма прогноза исхода лечения методом ЭКО. С помощью разработанной модели возможно прогнозирование группы с неблагоприятным исходом лечения, что позволяет обоснованно планировать тактику ведения лечебных мероприятий и способствует повышению эффективности лечения методами ЭКО.

Ключевые слова: ЭКО, имплантационная восприимчивость эндометрия, рецептивность, «окно имплантации», LIF, VEGF, Integrin αVβ3, TGFβ1, ER, PR.

Бесплодный брак – важная медицинская, социальная и экономическая проблема. По данным ВОЗ его частота составляет 10–15% и не имеет тенденции к снижению. Недостаточная эффективность методов восстановления естественной фертильности человека стимулировала развитие новых вспомогательных репродуктивных технологий, в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), результативность которого колеблется от 28,5 до 32,5 % [1]. Оптимизация эффективности ЭКО напрямую связана с решением ключевой проблемы репродуктологии – идентификации периода рецептивности (имплантационной восприимчивости эндометрия) для определения функциональной готовности эндометрия к имплантации бластоцисты [2]. Имплантационная восприимчивость эндометрия – комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными константами, которые определяют способность эндометрия обеспечить имплантацию эмбриона. Реализация рецептивности эндометрия осуществляется посредством генетических и молекулярных превращений, которые приводят к экспрессии большого количества биологически активных молекул, таких как цитокины, факторы роста, молекулы адгезии и др. Традиционно оценку рецептивности эндометрия проводят с помощью биопсии, позволяющей выявить недостаточность лютеиновой фазы [3]. Тем не менее, данный метод не позволяет получить полной информации о рецептивности эндометрия. Так, исследователи признают, что при гистологической визуализации невозможно выявить функциональные подпороговые нарушения имплантационной восприимчивости. Определение иммуногистохимическим методом сигнальных молекул обеспечивающих имплантационную способность эндометрия дает возможность для оценки функциональной готовности эндометрия к имплантации.

Нарушение функциональной активности эндометрия возможно и при нормальном морфологическом состоянии, что проявляется изменением баланса регуляторных молекул, обеспечивающих восприимчивость эндометрия. Основываясь на выявлении нарушений рецептивности возможно назначение комплексной терапии женщинам с сохраненным овуляторным циклом, способствующей трофическим и метаболическим процессам в эндометрии.

Целью исследования явилась верификация наиболее специфичных и значимых иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия для разработки алгоритма прогноза исхода лечения методом ЭКО при наружном генитальном эндометриозе I-II степени.

Материал и методы: материал исследования составили 95 случаев биопсии эндометрия женщин, проходивших лечение методом ЭКО с последующим переносом эмбриона в полость матки, на базе ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта». Для исследования были сформированы следующие группы. В I группу вошло 25 женщины с НГЭ I-II степени и положительным исходом программы лечения (эхографически подтвержденная беременность), II группу составили 30 женщин с НГЭ I-II степени, у которых беременность не наступила. В III группу, группу контроля, вошло 40 женщин, проходивших лечение в связи с мужским фактором бесплодия, и положительным исходом программы. В исследование были включены женщины с бесплодием в возрасте от 24 до 35 лет, уровень фолликулостимулирующего гормона в крови, определенный на 3–5 день менструального цикла (д.м.ц) у всех обследованных женщин не превышал 11 МЕ/л, при ультразвуковом исследовании на 3–5 д.м.ц определялось от 7 до 12 антральных фолликулов в максимальном эхографическом срезе яичников. Всем женщинам проводился стандартный протокол ЭКО или