

УДК 618.177-089.643.888.11-06:618.14-008.6-039.2

Гюльмамедова І.Д.
Інститут репродуктивної медицини (г. Київ)

ПРИВЫЧНЫЕ НЕЭФФЕКТИВНЫЕ ИМПЛАНТАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН

РЕЗЮМЕ. Цель: оценить маркеры рецептивности эндометрия к имплантации эмбрионов у пациенток с привычными неэффективными имплантациями.

Материал и методы. Основную группу (ОГ) составили 122 женщины, которые обратились для лечения бесплодия с применением ВРТ. Критерии включения – неэффективные циклы ВРТ в анамнезе при наличии эмбрионов хорошего качества. Проводили гистологическое, иммуногистохимическое исследование и сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) биоптатов эндометрия, полученных с помощью пайпель-биопсии. Женщины ОГ были разделены на подгруппы: ОГ1 – 54 женщины с привычной неэффективной имплантацией (ПНИ), обследованы и пролечены по предлагаемой схеме; ОГ2 – 68 женщин, которые были обследованы и пролечены согласно приказов МОЗ Украины.

В контрольную группу (КГ) вошла 31 пациентка, у которых в анамнезе были хотя бы одни нормальные роды; отсутствовали жалобы на бесплодие, воспалительные заболевания внутренних половых органов, нарушения менструальной функции. Гистероскопию и биопсию эндометрия этим женщинам проводили в процессе комплексного обследования при подготовке к суррогатному материнству. В дальнейшем все эти женщины имели маточную беременность, закончившуюся рождением жизнеспособных детей. По возрасту КГ была адаптирована к женщинам ОГ.

Результаты. При анализе эндометриального фактора у женщин с ПНИ по сравнению с женщинами КГ достоверно чаще наблюдалось нарушение фазы пролиферации (35-39 %), хронический эндометрит (70%), дефицит фазы пролиферации, гипоплазия, гипотрофия эндометрия (36,76-38,89 %), очаговая гиперплазия (8,82-9,26 %), полипы эндометрия (36,8-38,9 %). При проведении СЭМ в день (П+6) и (П+8) у пациенток с ПНИ кроме «хронологических отклонений» в формировании пиноподий обнаружено значительное отклонение их количества. Обнаруженное «отставание» формирования пиноподий, и уменьшение их количества и размеров является одной из причин нарушения имплантации у пациенток с ПНИ. Коррекция морфофункциональных отклонений состояния эндометрия и совершенствование стратегии эмбриотрансфера у женщин с ПНИ будет способствовать повышению частоты имплантаций у данной категории пациенток.

Выводы. Основными патогенетическими звеньями, которые определяют успешность имплантации в программе ВРТ, являются гамето-эмбриональный и маточно-эндометриальный факторы. Характерными чертами диалога эмбрион – эндометрий являются иммунная, гормональная и цитокиновая взаимосвязь и взаиморегуляция. Понимание основных звеньев патогенеза нарушения имплантации позволит разработать дифференцированную схему лечебно-профилактических мероприятий коррекции дефектов селективности эндометрия, улучшить имплантацию эмбрионов хорошего качества, когда они могли бы быть «отторгнуты», и предотвратить «неавторизованную» имплантацию эмбрионов с низкой жизнеспособностью.

Ключевые слова: имплантация blastocysts; рецептивность эндометрия; окно имплантации; привычная неэффективная имплантация; сканирующая электронная микроскопия, пиноподии.

Абсолютное условие репродукции человека – процесс имплантации blastocysts, сложность которого обусловлена, с одной стороны, тем, что наполовину чужеродный для материнского организма эмбрион является "полуаллогенным трансплантантом"; а с другой стороны, рецептивность эндометрия женщины к имплантации blastocysts ограничена "окном имплантации" (ОИ) – коротким временным промежутком [1]. Именно в момент ОИ эмбрион должен достичь стадии blastocysts. Вопреки всем усилиям репродуктологов, не все blastocysts высокого качества имплантируются, и причины этого, к сожалению, зачастую так и остаются неизученными. На сегодняшний день, в программе вспомога-

тельной репродукции самая высокая частота имплантации высококачественной blastocysts составляет около 60%.

Важным понятием современной репродуктологии является привычная неэффективная имплантация (ПНИ) – неспособность достичь клинической беременности при эмбриотрансфере (ЕТ) хотя бы четырех эмбрионов в трех свежих или криоциклах, в которых эмбрионы хорошего качества были перенесены женщинам в возрасте до 40 лет [2].

Цель исследования: Оценка маркеров рецептивности эндометрия к имплантации эмбрионов у пациенток с привычными неэффективными имплантациями.

Матералы и методы

Исследование было выполнено в 2011-2013 гг. на базе Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, а также Института репродуктивной медицины (г. Киев).

Основную группу (ОГ) составили 122 женщины, обратившихся для лечения бесплодия с применением ВРТ. Критериями включения были неэффективные циклы ВРТ в анамнезе при наличии эмбрионов хорошего качества. Проводили гистологическое, иммуногистохимическое исследование и сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) биоптатов эндометрия. Забор материала выполняли пайпелем. Женщины основной группы были распределены на подгруппы: ОГ1 – 54 женщины с ПНИ, обследованы и пролечены по предложенной схеме; ОГ2 – 68 женщин обследованы и пролечены согласно приказа МОЗ Украины № 771 от 23.12.2008 р. и приказа № 787 от 09.09.2013 г.

В контрольную группу (КГ, n=31) вошли пациентки, у которых в анамнезе были хотя бы одни нормальные роды; отсутствовали жалобы на бесплодие, воспалительные заболевания внутренних половых органов, нарушения менструальной функции. Гистероскопию и биопсию эндометрия этим женщинам проводили в процессе комплексного обследования во время подготовки к суррогатному материнству. В дальнейшем все эти женщины имели маточную беременность, закончившуюся рождением жизнеспособных детей. По возрасту женщины сравниваемых групп были сопоставимы.

Гистологическое исследование материала проводили после фиксации формалином на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Оценивали митотическую активность желез, стромы, наличие вакуолей в клетках эпителия, состояние просвета желез, наличие секрета, диаметр, наличие псевдостратификации эпителия желез, пропорцию желез и стромы, состояние сосудов стромы, наличие прецидуальной реакции, отека стромы, формы эпителиальных клеток. Различали нормальный, атрофичный и гиперпластичный эндометрий, десинхронизацию развития желез и стромы. Исходное состояние эндометрия оценивали в фазе средней пролиферации естественного менструального цикла. В фазе средней секреции для характеристики нормального эндометрия использовали критерии Noyes и соавт. [3-5].

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ). Изучение маркеров ОИ проводили в средней лютеиновой фазе цикла за-

местительной гормональной терапии (ЗГТ), после десинситизации гипофиза Аг-ГнРГ. Первый день назначения прогестерона (П) обозначали как П1. Первые признаки синтеза П яичниками выявляют через сутки после введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ), поэтому мы считали день П1 цикла ЗГТ соответствующему ЛГ1 стимулированного цикла. Проводилась двойная биопсия в лютеиновой фазе на ЛГ/П+6/7 та ЛГ/П+8/9 дни.

Биопсийный материал эндометрия отмывали от крови в физиологическом растворе. Для идентификации пиноподий применяли метод сканирующей электронной микроскопии. Биопсийный материал фиксировали 24 часа в 1,25 % растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере, дегидратировали в возрастающих концентрациях спирта (от 50 % до 96 %), высушивали методом перехода критической точки, покрывали золотом (150-200 А) [6]. Сканирующую электронную микроскопию проводили на микроскопе JEOL Super probe 733 с увеличением в 2000 раз [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ JMP и Excel для Windows. При наличии нормального распределения в выборках однотипных признаков для их сравнения применяли критерий Стьюдента. При отсутствии нормального (Гауссовского) распределения, а также при ранговых признаках сравнение проводили с помощью критерия угла преобразования Фишера и χ^2 . Разницу между сравниваемыми величинами считали статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При ультразвуковом обследовании женщин обследованных групп выявлено следующее (табл. 1). Гипоплазия эндометрия была выявлена у 75,93% пациенток ОГ1 и у 66,18% в группе ОГ2. Несоответствие эхографической структуры эндометрия дню менструального цикла (МЦ) наблюдалось почти у каждой второй пациентки с ПНИ и лишь в 1 случае среди женщин КГ ($p < 0,05$). Внутриматочные синехии наблюдались у 16,67% пациенток ОГ1, 17,65% ОГ2 и не наблюдались в КГ ($p < 0,05$). Аномалии развития матки наблюдались у каждой четвертой-пятой пациентки с ПНИ, среди них аркуатная или двурогая матка была в подавляющем большинстве случаев.

Таблица 1. Результаты УЗИ женщин сравнимых групп (абс., %)

Анализируемые показатели	ОГ 1 (n=54)		ОГ 2 (n=68)		КГ (n=31)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипоплазия эндометрия	41	75,93*	45	66,18 ₁ *	0	0,00
Несоответствие экоструктуры эндометрию дню МЦ	23	42,59*	31	45,59 *	1	33,33
Внутрматочные синехии	9	16,67 *	12	17,65 *	0	0,00
Аномалии развития матки, в т. ч.:	14	25,93 *	12	17,65 _{*1}	0	0,00
– аркуатная либо двурогая матка	13	24,07 *	11	16,18 _{*1}	0	0,00
– однорогая матка	1	1,85	1	1,47	0	0,00
Миомы матки различной локализации	10	18,52 *	15	22,06 *	0	0,00

Примечания: * – показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$;
₁ – показатели в ОГ 2 достоверно отличались от таковых в ОГ 1 при $p < 0,05$.

Миома матки различной локализации диагностирована у каждой пятой пациентки основных групп, из них в 11,11% и 8,82% случаев была консервативная миомэктомия. Наличие гормонозависимой патологии и аномалий развития было противопоказанием для включения женщин в КГ.

При исследовании биоптата эндометрия (морфологические, иммуногистохимические методы) отклонения выявлены у большинства пациенток с ПНИ (90,57% в ОГ1; 94,12% в ОГ2) и лишь в 2 (6,90%) случаях в КГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

По данным морфологического исследования в первой фазе – соответствие структуры эндометрия дню МЦ наблюдалось у 61,11% пациенток группы ОГ1; 64,71% – ОГ2 и у 100% – КГ ($p < 0,05$). Нарушенная фаза пролиферации наблюдалась у каждой третьей пациентки с ПНИ ($p < 0,05$).

Морфологические и/или иммуногистохимические признаки хронического эндометрита (ХЭ) были у 70,37% пациенток группы ОГ1; 70,59% – ОГ2; фиброз, склероз стромы, уплотнение и склероз сосудов эндометрия были выявлены у 44,44 и 41,18% соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 2. Результаты морфологического исследования эндометрия у женщин сравнимых групп

Анализируемые показатели	ОГ 1 (n=54)		ОГ 2 (n=68)		КГ (n=31)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Соответствие структуры эндометрия хронологическому дню МЦ	33	61,11*	44	64,71*	31	100
Нарушенная фаза пролиферации	21	38,89*	24	35,29*	1	4,76
Хронический эндометрит	38	70,37*	48	70,59*	0	0,00
Фиброз, склероз стромы; уплотнение, склероз сосудов эндометрия	24	44,44*	28	41,18*	0	0,00
Дефицит фазы пролиферации, гипоплазия, гипотрофия эндометрия	21	38,89*	25	36,76*	0	0,00
Очаговая гиперплазия эндометрия	5	9,26*	6	8,82*	0	0,00
Полип эндометрия	21	38,89*	25	36,76*	0	0,00
Субмукозная миома матки	3	5,56*	5	7,35*	0	0,00

Примечания: * – показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе при $p < 0,05$; показатели в группах ОГ 1 и ОГ 2 не имели достоверно значимых различий при $p > 0,05$.

Число клеток маркеров хронического эндометрита – плазматических клеток (СД 138/ Синдекан 1) на 1000 клеток стромы составило $6,14 \pm 0,69$ из расчета на всех пациенток с ПНИ и $7,68 \pm 0,77$ – на женщин с ХЭ.

Дефицит фазы пролиферации, гипоплазия, гипотрофия эндометрия диагностированы у 38,89% пациенток группы ОГ1 и 36,76% – ОГ2; с такой же частотой у женщин с ПНИ выявлялись и полипы эндометрия; очаговая гиперплазия эндометрия была диагностирована у каждой десятой (соответственно 9,26 и 8,82%), а субмукозная миома матки – соответственно у 5,56 и 7,35% женщин.

Наличие гормонозависимой патологии, ХЭ, гипотрофия эндометрия было противопоказанием для включения женщин в КГ, поэтому в этой группе вышеперечисленная патология не наблюдалась.

Поверхностный эпителий эндометрия состоит из двух различных типов клеток, которые отличаются при СЭМ: секреторные и

цилиарные клетки. Морфология цилиарных клеток особенно не изменяется во время цикла, в то же время секреторные клетки, покрыты микроворсинками под влиянием гормонов формируют структуры-пиноподии. Развитие пиноподий абсолютно прогестеронозависимо и четко совпадает с ОИ. Пиноподии исчезают при назначении препаратов с антипрогестероновым эффектом. Высокие дозы эстрогенов угнетают формирование пиноподий и нарушают имплантацию. Исследование ультраструктуры эндометрия – перспективный маркер его рецептивности [8].

Итак, при проведении СЭМ на фоне десинтезирования гипофиза Аг-ГНРГ и ЗГТ **на день назначения прогестерона (П+6)** у 36 (66,67%) пациенток группы ОГ1 и у 54 (79,41%) ($p > 0,05$) – ОГ2 была картина «до начала роста» – пиноподии не определялись (рис. 1). В КГ такая картина наблюдалась лишь у 1 (3,23%) ($p < 0,05$) пациентки.

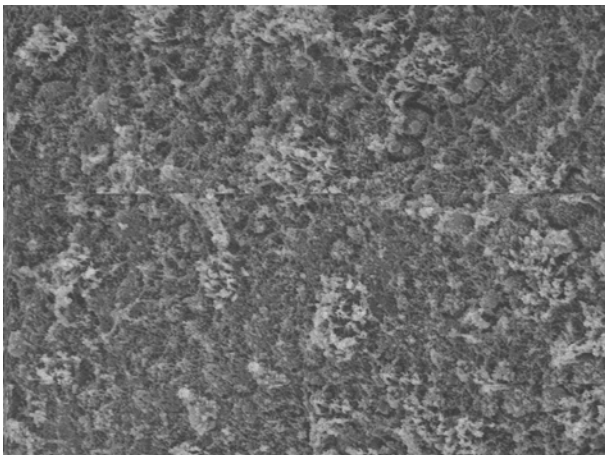


Рис.1. Эндометрий пациентки ОГ, П+6. Картина «до начала роста пиноподий». СЭМ, $\times 2000$

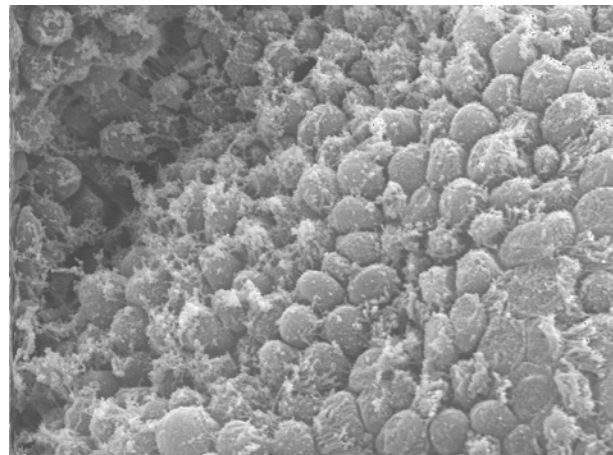


Рис.2 Эндометрий пациентки КГ, П+6. Развивающиеся пиноподии. СЭМ, $\times 2000$

Картина «до начала роста» и скудные пиноподии вокруг устьев желез наблюдались у 5 (9,26%) и у 8 (11,76%) пациенток групп ОГ1 и ОГ2 (соответственно, $p > 0,05$), а обильные развивающиеся пиноподии – у 5 (9,26%) и у 3 (4,41%) пациенток сравниваемых групп (соответственно, $p > 0,05$), тогда как в КГ обилие развивающихся пиноподий наблюдалось у подавляющего большинства (26 (83,87%), $p < 0,05$). Биоптаты с развивающимися и единичными развитыми пиноподиями определялись у 8 (14,81%) пациенток группы ОГ1, 4 (5,88%) – ОГ2 и у 4 (12,90%) – КГ ($p > 0,05$).

Трудности интерпретации результатов СЭМ вследствие чрезмерного количества эри-

троцитов были у 3 (5,56%) и у 1 (1,47%) пациенток групп ОГ1 и ОГ2, с такой же частотой – вследствие формирования пленки. Цилиарные клетки в срок (П+6) были выявлены у 13 (24,07%) пациенток ОГ1; 20 (29,41%) – ОГ2; 9 (29,03%) – КГ ($p > 0,05$)).

На день назначения прогестерона (П+8) пиноподии отсутствовали у 8 (14,81 %) пациенток группы ОГ1 и у 15 (22,06%) – ОГ2. Скудные развивающиеся пиноподии вокруг устьев желез выявлялись соответственно у 9 (16,67 %) и у 12 (17,65%) пациенток сравниваемых групп, а умеренные развивающиеся пиноподии – у каждой четвертой пациентки с ПНИ (24,07% и 25,00% соответственно).

В КГ на день (П+8) биоптатов с отсутствием пиноподальных структур, скудных развивающихся вокруг устьев желез пиноподий и умеренного количества развивающихся пиноподий не было.

Обильные развивающиеся пиноподии наблюдались у 7 (12,96 %) пациенток ОГ1 и у 17 (25,0%) – в группе ОГ2 ($p > 0,05$). Участки с умеренным количеством пиноподий в стадии регресса были у 14,81% пациенток группы ОГ1, 8,82% – группы ОГ2 ($p > 0,05$), тогда как в контрольной группе – у 19,35% женщин ($p < 0,05$).

Сочетание обильных регрессирующих и единичных полностью развитых пиноподий наблюдалось лишь у 3,70 % пациенток группы ОГ1 и у 1,47 % – группы ОГ2, что было существенно ниже аналогичного показателя в контрольной группе – 22,58% ($p < 0,05$). Аналогичная картина была характерна и в отношении обильных регрессирующих пиноподий, которые были выявлены у 3,7 % женщин с ПНИ и у 48,39 % пациенток КГ ($p < 0,05$).

Таким образом, при анализе эндометриального фактора у женщин с ПНИ чаще наблюдали нарушенную фазу пролиферации, хронический эндометрит, очаговую гиперплазию, полип эндометрия. Нарушение гистологической структуры является одним из факторов, негативно влияющих на рецептивность эндометрия.

Различные клиничко-морфологические проявления ХЭ наблюдались у 70,0 % пациенток с ПНИ. Персистенция бактериальной и вирусной инфекции приводят к развитию синэхий, нарушению гемодинамики, повреждению рецепторного аппарата эндометрия с нарушением его морфофункциональной структуры, нарушению синтеза молекул имплантации, повышению синтеза провоспалительных цитокинов. ХЭ характеризуется очаговыми уплотнениями слизистой оболочки матки в области желез и кровеносных сосудов. Длительность и осложненное течение воспалительного процесса приводит к склеротическим изменениям и фиброзу сосудов. Эти изменения нарушают способность эндометрия отвечать на гуморальную регуляцию, что нарушает ход циклических процессов. Все это способствовало тому, что дефицит фазы пролиферации, гипоплазия, гипотрофия эндометрия наблюдались у 38 % пациенток с ПНИ. Следствием хронического воспалительного процесса является также появление полипов, которые были обнаружены у 37-39 % пациенток. Указанные изменения нарушают рецептивность эндометрия к имплантации бластоцисты.

Важным звеном, уточняющим патогенез ПНИ, являются результаты СЭМ, о чем весьма красноречиво свидетельствуют отклонения от хронологии имплантации. Бластоциста способна к имплантации к 120 ч. развития, в этот период стадия развития эндометрия должна соответствовать стадии развития эмбриона (наличие развитых пиноподий, прогестеронозависимого маркера имплантации). В цикле IVF день, следующий после введения триггерной дозы ХГЧ, соответствует дню начала синтеза прогестерона. Для успешной имплантации день эмбриотранфера (П+6) должен характеризоваться наличием развивающихся пиноподий, (П+7) – полностью развитых пиноподий, день (П+8) – развитых пиноподий и ютеродомов на разных стадиях регресса.

При проведении СЭМ в день (П+6) более чем у 70 % пациенток с ПНИ пиноподии отсутствовали или были скудными развивающимися вокруг устьев желез. В день (П+8) полное отсутствие или скудные развивающиеся вокруг устья желез пиноподии наблюдались у каждой третьей пациентки. Различные проявления регресса ютеродомов в день (П+8) наблюдались лишь у каждой четвертой пациентки.

В проведенном исследовании помимо «хронологических отклонений» выявлены значительные изменения количества и качества пиноподий, приводящие к ПНИ.

Коррекция выявленных морфофункциональных отклонений эндометрия, совершенствование стратегии ЭТ у женщин с ПНИ является основой повышения частоты имплантации у данной категории пациенток. Результаты этих исследований будут представлены в наших дальнейших работах.

Выводы

Основными патогенетическими звеньями, определяющими успешность имплантации в программе ВРТ, является гамето-эмбриональный и маточно-эндометриальный факторы, находящиеся в тесной взаимосвязи. Диалог эмбрион – эндометрий заключается в иммунологическом, эндокринном и цитокиновом взаимодействии и взаиморегуляции. Понимание основных звеньев патогенеза нарушения имплантации позволит разработать дифференцированную схему лечебно-профилактических мероприятий коррекции дефектов селективности эндометрия, улучшить имплантацию эмбрионов хорошего качества. Это должно защитить женщин от тяжелого стресса, связанного с ПНИ и привычным невынашиванием.

Список літератури

1. Macklon N. *Laboratory: The embryo-endometrial interface – role in implantation/developmental success/ N. Macklon// The contribution of the endometrium University of Southampton, Academic Unit of Human Health and Development Mailpoint. European Society of Human Reproduction and Embryology: 29th Annual Meeting. Paramedical invited session. – London, United Kingdom, 7-10 July 2013.*
2. Li T.C. *Evidence-based management of the couple with recurrent implantation failure/ T.C. Li// ESHRE. – 2012. – O-088.*
3. *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.*
4. Noyes R. W. *Dating the endometrial biopsy/ R. W.*

- Noyes, M. D. Hertig, M. D. Rock// Fertil. Steril. – 1950. – № 1. – P. 3-25.*
5. Noyes R. W. *Dating the endometrial biopsy/ R. W. Noyes, A. T. Hertig, J. Rock// Am. J. Obstet. Gynecol. – 1975. – Vol. 122, № 2. – P. 262-263.*
 6. Nikas G. *Cell-surface morphological events relevant to human implantation/ G. Nikas// Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14. – P. 37-44.*
 7. Судомо І.О. *Патогенетичні варіанти порушень фертильності та методи лікування безплідності у хворих на аденоміоз та зовнішньо-внутрішній ендометріоз: Дис.... докт. мед. наук; спец. 14.01.01 – акуш. та гін.*
 8. Nikas G. *Pinipodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice/ G. Nikas// Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14 (Suppl.2). – P. 99-106.*

30.05.2014

Гюльмамедова І.Д.
Інститут Репродуктивної Медицини (м. Київ)

ЗВИЧНІ НЕЕФЕКТИВНІ ІМПЛАНТАЦІЇ ТА ОСОБЛИВОСТІ РЕЦЕПТИВНОСТІ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК

РЕЗЮМЕ. *Мета:* оцінити маркери рецептивності ендометрія до імплантації ембріонів у пацієнток із звичними неефективними імплантаціями.

Матеріал та методи. Основну групу (ОГ) склали 122 жінки, які звернулися для лікування безпліддя із застосуванням ДРТ. Критерії включення – неефективні цикли ДРТ в анамнезі при наявності ембріонів гарної якості. Проводили гістологічне, імуногістохімічне дослідження та скануючу електронну мікроскопію (СЕМ) біоптатів ендометрія, отриманих за допомогою пайпель-біопсії. Жінки ОГ були розподілені на підгрупи: ОГ1 – 54 жінки із звичною неефективною імплантацією (ЗНІ), обстежені і проліковані за запропонованою схемою; ОГ2 – 68 жінок обстежені і проліковані згідно наказів МОЗ України.

До контрольної групи (КГ) увійшла 31 пацієнтка, у яких в анамнезі були хоча б одні нормальні пологи; були відсутні скарги на безплідність, запальні захворювання внутрішніх статевих органів, порушення менструальної функції. Гістероскопію і біопсію ендометрію цим жінкам проводили в процесі комплексного обстеження під час підготовки до сурогатного материнства. Надалі всі ці жінки мали маткову вагітність, що закінчилась народженням життєздатних дітей. За віком КГ була адаптована до жінок ОГ.

Результати. При аналізі ендометріального фактора у жінок із ЗНІ в порівнянні з жінками КГ вірогідно частіше спостерігалась порушена фаза проліферації (35-39 %), хронічний ендометрит (70 %), дефіцит фази проліферації, гіпоплазія, гіпотрофія ендометрія (36,76 -38,89 %), вогнищева гіперплазія (8,82-9,26%), поліпи ендометрія (36,8-38,9%). При проведенні СЕМ в день (П+6) і (П+8) у пацієнток із ЗНІ окрім «хронологічних відхилень» формування піноподій виявлено значне відхилення їх кількості. Виявлене «відставання» формування піноподій, і зменшення їх кількості та розмірів є однією з причин порушення імплантації у пацієнток із ЗНІ. Корекція морфофункціональних відхилень стану ендометрію і вдосконалення стратегії ембріотрансферу у жінок із ЗНІ буде сприяти підвищенню частоти імплантацій у цієї категорії пацієнток.

Висновки. Основними патогенетичними ланками, які визначають успішність імплантації в програмі ДРТ, є гамето-ембріональний і матково-ендометріальний чинники. Характерними рисами діалогу ембріон – ендометрій є імунний, гормональний і цитокіновий взаємозв'язок та взаєморегуляція. Розуміння основних ланок патогенезу порушення імплантації дозволить розробити диференційовану схему лікувально-профілактичних заходів корекції дефектів селективності ендометрію, поліпшить імплантацію ембріонів гарної якості, коли вони могли б бути «відторгнуті», і запобігти «неавторизованій» імплантації ембріонів з низькою життєздатністю.

Ключові слова: імплантація бластоцисти; рецептивність ендометрію; вікно імплантації; звична неефективна імплантація; скануюча електронна мікроскопія, піноподії

GYULMAMEDOVA I.D.
Institute of Reproductive Medicine (Kiev)

IMPLANTATION FAILURE AND FEATURES OF ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN WOMEN

SUMMARY. *The aim* of present study: assess markers of endometrial receptivity to embryo implantation in patients with habitual ineffective implantation.

Materials and methods. Basic group were 122 women, who applied for the treatment of infertility using assisted reproductive technologies. Inclusion criteria - ineffective assisted reproductive technologies cycles in anamnesis

with the presence of good quality embryos. Histological, immunohistochemical investigation and scanning electron microscopy of endometrial samples, received via paypel-biopsy, were performed. Women of basic group were divided into subgroups: 54 women with recurrent implantation failure, examined and treated by proposed scheme; 68 women examined and treated in accordance with orders of the Ministry of Health of Ukraine.

Control group consisted of 31 patients who in anamnesis had at least one normal delivery; there were no complaints of infertility, no inflammatory diseases of internal genitalia, no menstrual dysfunction. Hysteroscopy and endometrial biopsy were made as part of complex examination during surrogate motherhood preparation. All of these women have had uterine pregnancy that was completed with birth of viable babies. By age control group was adapted to women of basic group.

Resultes. In the analysis of endometrial factors in women with recurrent implantation failure compared with women of control group the following was more likely observed: impaired proliferation phase (35-39 %), chronic endometritis (70 %), deficiency proliferation phase, hypoplasia, malnutrition endometrium (36,76 - 38,89 %), lobular hyperplasia (8,82-9,26 %), endometrial polyps (36,8-38,9 %). In conducting of scanning electron microscopy per day (P +6) and (P +8) in patients with recurrent implantation failure except "chronological deviations" of pinopodes formation significant deviations in their number were also revealed. The revealed "lag" of pinopodes formation and reduction in their number and size is one of the causes of unsuccessful implantation in patients with recurrent implantation failure. Correction of morphofunctional disturbances in endometrial statement and improvement of embryo transfer strategy in patients with recurrent implantation failure are the basis of increase in implantation rate in these women.

Conclusion. Gamete-embryonic and utero-endometrial factors are main pathogenetic links of successful implantation during assisted reproductive technologies programs. Key features of embryo-endometrial dialogue are immune, hormonal and cytokine connection and mutual regulation. Understanding of main links of implantation failure pathogenesis will develop a differentiated scheme of health care measures of endometrium selectivity defects correction, improve implantation of good quality embryos as they could be "detached" and prevent "unauthorized" embryo implantation with low viability.

Key words: blastocyst implantation; endometrial receptivity; "implantation window"; recurrent implantation failure; scanning electron microscopy; pinopodes.