

# ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИМПЛАНТАЦИИ И ЖИВОРОЖДЕНИЯ ЖЕНЩИН С СОБСТВЕННЫМИ ООЦИТАМИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е.Г. Чухнина, Е.Е. Ворopaева

ООО «Центр акушерства и гинекологии №1» Челябинск, Россия; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Введение

Рецептивность эндометрия одна из ключевых детерминант исхода циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ). Важную роль в формировании «окна имплантации» и диалога между эмбрионом и эндометрием играет эндометриальная экспрессия молекулярных и иммуногистохимических маркеров.

## Цель исследования

Оценить влияние уровней экспрессии VDR желез и стромы, HOXA10, HOXA11, CD4, CD8, HIF в стромальных клетках эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием с использованием собственных ооцитов/эмбрионов в программах ВРТ на показатели наступления клинической беременности и живорождения.

## Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 68 пациенток.

**Критерии включения:** возраст 36-44 года, овуляторный цикл, нормозооспермия или незначительная патозооспермия мужа (донора), эмбрионы хорошего и отличного качества.

**Критерии исключения:** бесплодие, связанное с отсутствием овуляции; эндометриоз, миома тела матки 4 см и более, маточный фактор бесплодия, хронический активный эндометрит, ВИЧ- инфекция, гепатиты В и С, значительная патозооспермия, системные заболевания; соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

Пациенты стратифицированы на группы:

### по частоте наступления беременности (ЧНБ):

- IA группа (n=18) пациентки с наступившей беременностью
- IB группа (n=50) пациентки с отрицательным результатом

### по показателю живорождения (частоте родов живым плодом(ами) (take-homebaby):

- IC группа (n=14) пациентки, у которых программа ВРТ завершилась живорождением
- ID группа (n=54) пациентки с отрицательным результатом

2 группа (группа морфологического контроля) – 20 соматически и гинекологически здоровых женщин репродуктивного возраста

- В период предполагаемого окна имплантации осуществляли забор эндометрия методом пайпель-биопсии в цикле, предшествующем проведению ЭКО. Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия проводили с применением стандартных наборов моно и поликлональных антител.
- Морфофункциональную оценку эндометрия выполняли с использованием программного обеспечения Морфология 5.2.
- Результаты реакции рецепторов идентифицировались при подсчете и процентном выражении относительной плотности окрашенных клеток.
- Учитывали только клинически подтвержденную беременность (сонографическое наличие плодного яйца) и роды живым плодом/ плодами.
- Статистический анализ был выполнен с помощью, программного пакета IBM SPSS Statistics v.22. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали  $p \leq 0,05$

## Результаты

Частота наступления беременности в группе пациенток с собственными ооцитами в программах ВРТ составила 26,5% (n=18)

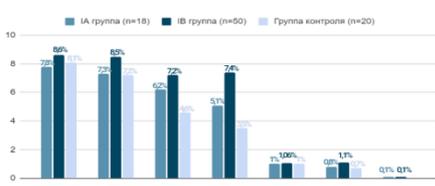


Рисунок 1 – Экспрессия иммуногистохимических (ИГХ) маркеров при различных исходах программ ВРТ (ЧНБ) у женщин с собственными ооцитами и группы контроля

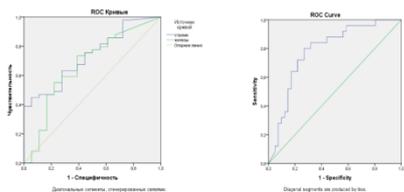


Рисунок 2 – ROC - кривая взаимосвязи имплантации у пациенток с собственными ооцитами и экспрессии A. VDR в клетках желез и стромы эндометрия Б. HOXA11 в клетках стромы эндометрия

Таблица 1 – Экспрессия ИГХ маркеров с различными исходами программ ВРТ (ЧНБ) пациенток с собственными ооцитами

	IA группа (n=18)	IB группа (n=50)	Группа контроля (n=20)	p
VDR желез	7,8	8,6	8,1	$p_{1-2} = 0,636$
VDR стромы	7,3	8,5	7,2	$p_{1-2} = 0,016$
HOXA10	6,2	7,2	4,6	$p_{1-2} = 0,754$
HOXA11	5,1	7,4	3,5	$p_{1-2} = 0,001$
CD4	1,0	1,06	1,0	$p_{1-2} = 0,483$
CD8	0,8	1,1	0,7	$p_{1-2} = 0,123$
HIF	0,1	0,1	0,0	$p_{1-2} = 0,545$

Таблица 2 – Площадь под ROC-кривой (AUC) эндометриальной экспрессии ИГХ маркеров у женщин с собственными ооцитами в программах ВРТ для прогноза имплантации

	AUC прогноза имплантации	ДИ 95%	p
VDR желез	0,672±0,079	0,518-0,827	$p = 0,031$
VDR стромы	0,739±0,063	0,616-0,862	$p = 0,003$
CD4	0,556±0,080	0,399-0,713	$p = 0,484$
CD8	0,623±0,078	0,471-0,776	$p = 0,113$
HOXA10	0,525±0,074	0,380-0,670	$p = 0,735$
HOXA11	0,767±0,064	0,642-0,892	$p = 0,000$
HIF	0,553±0,084	0,388-0,718	$p = 0,531$

Таблица 3 – Значение в точке cut-off экспрессии VDR, HOXA11 в строме эндометрия

	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
VDR	8,7%	100%	40%
HOXA 11	6,1%	80%	73%

- Снижение экспрессии VDR в строме на 1% повышает шанс на благоприятный исход в 1,35 раза;
- Снижение экспрессии HOXA11 в строме на 1% повышает шанс на благоприятный исход в 1,6 раза

Показатель живорождения в группе пациенток с собственными ооцитами в программах ВРТ составил 21,7% (n=14)

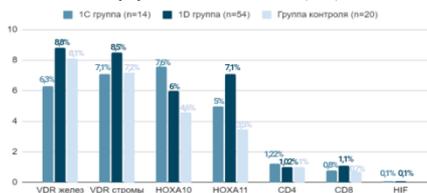


Рисунок 3 – Экспрессия ИГХ маркеров при различных исходах программ ВРТ (живорождения) у женщин с собственными ооцитами и группы контроля

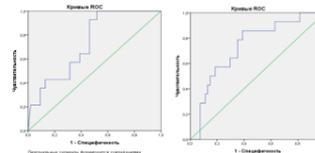


Рисунок 4 – ROC - кривая взаимосвязи показателя живорождения у пациенток с собственными ооцитами и экспрессии A. VDR в клетках стромы эндометрия Б. HOXA11 в клетках стромы эндометрия

Таблица 4 – Экспрессия ИГХ маркеров с различными исходами программ ВРТ (живорождение) пациенток с собственными ооцитами

	IC группа (n=14)	ID группа (n=54)	Группа контроля (n=20)	p
VDR желез	6,3	8,8	8,1	$p_{1-2} = 0,797$
VDR стромы	7,1	8,5	7,2	$p_{1-2} = 0,240$
HOXA10	7,6	6,0	4,6	$p_{1-2} = 0,623$
HOXA11	5,0	7,1	3,5	$p_{1-2} = 0,006$
CD4	1,22	1,02	1,0	$p_{1-2} = 0,601$
CD8	0,8	1,1	0,7	$p_{1-2} = 0,314$
HIF	0,1	0,1	0,0	$p_{1-2} = 0,809$

Таблица 5 – Площадь под ROC-кривой (AUC) эндометриальной экспрессии ИГХ маркеров у женщин с собственными ооцитами в программах ВРТ для прогноза живорождения

	AUC прогноза живорождения	ДИ 95%	p
VDR желез	0,561±0,102	0,361-0,761	$p = 0,488$
VDR стромы	0,728±0,067	0,597-0,860	$p = 0,009$
CD4	0,491±0,089	0,316-0,665	$p = 0,914$
CD8	0,605±0,085	0,438-0,772	$p = 0,229$
HOXA10	0,462±0,074	0,316-0,608	$p = 0,666$
HOXA11	0,744±0,071	0,567-0,849	$p = 0,005$
HIF	0,517±0,087	0,347-0,686	$p = 0,847$

Таблица 6 – Значение в точке cut-off экспрессии VDR, HOXA11 в строме эндометрия

	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
VDR	8,3%	93%	53%
HOXA 11	6,1%	80%	63%

## Выводы

Уровни экспрессии VDR, HOXA 11 в стромальных клетках эндометрия могут рассматриваться как иммуногистохимические детерминанты успешной имплантации и живорождения у женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием с использованием собственных ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Для успешной имплантации бластоцисты у данной группы женщин благоприятны уровни экспрессии VDR стромы <8,7%, HOXA11 <6,1%;

для показателя живорождения уровни экспрессии <8,3% и <6,1% соответственно.