



# МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЦИКЛІ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO*

О.М. Носенко<sup>1</sup>, Д.Р. Айзятупова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, м. Одеса

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, м. Лиман

## Резюме

У статті розглянуто проблему змін морфофункціонального стану і молекулярного профілю ендометрія в жінок із заплідненням *in vitro*, ускладненим синдромом гіперстимуляції яєчників (СГЯ), у день передбачуваного вікна імплантації. Доведено, що розвиток раннього СГЯ призводить до залозисто-стромальної диссинхронії, розширення, повнокров'я тонкостінних маткових судин, діapedезу еритроцитів, дистрофічних змін у поверхневому епітелії з порушенням формування піноподій, мозаїцизмом їх форми, розмірів і стадії розвитку, залозистим розширенням і звивистістю, набряком строми. Зміни морфофункціонального стану ендометрія в разі СГЯ супроводжуються змінами молекулярного профілю чинників імплантації, ендотеліальною дисфункцією та порушеннями місцевої імунореактивності.

## Ключові слова

Безпліддя, запліднення *in vitro*, синдром гіперстимуляції яєчників, вітрифікація, морфофункціональний стан ендометрія, піноподії, молекули імплантації, індуцибельна синтаза окису азоту, імунореактивність ендометрія.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) є найважливішим потенційно небезпечним для життя жінок ятрогенним ускладненням контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) [14]. Для повної профілактики СГЯ в групах ризику рекомендується проведення КОС з антагоністами ГнРГ, використання як тригера овуля-

© О.М. Носенко, Д.Р. Айзятупова

ції агоніста ГнРГ, вітрифікація всіх ембріонів, сегментація циклу запліднення *in vitro* [9]. Однак стратегія вітрифікації не може повністю усунути СГЯ та його наслідки у всіх пацієнток [8]. Більшість дослідників сходяться на тому, що при перенесенні морфологічно якісних ембріонів однією з вагомих причин невдач циклів запліднення *in vitro* є порушення

рецептивності ендометрія [8, 16, 19]. Показано, що КОС змінює профілі експресії генів в ендометрії як у тварин, так і в людей. Була виявлена різниця в експресії понад 150 генів, включаючи гени, що регулюють ангиогенез і ранню імплантацію [18]. У доступній літературі не знайдено робіт, присвячених оцінці стану морфофункціонального ендометрія в жінок із СГЯ, що потребує проведення подальших досліджень.

**Мета дослідження** — вивчення морфофункціонального стану ендометрія в жінок із заплідненням *in vitro*, ускладненим СГЯ, у день передбачуваного вікна імплантації.

## Матеріали та методи

При проспективному дослідженні результатів штучного запліднення *in vitro* в 108 жінок, які звернулися для лікування безпліддя, проаналізовані особливості лабораторних, клінічних та інструментальних показників, морфофункціональний стан ендометрія в період передбачуваного вікна імплантації, серед них у 78 жінок із раннім СГЯ помірного та важкого ступеня (група СГЯ) та в 30 жінок без СГЯ (група КІ). До контрольної групи КІ (n=30) увійшли умовно соматично та гінекологічно здорові фертильні пацієнтки.

Гістологічне та імуногістохімічне (ІГХ) дослідження біоптатів ендометрія в жінок проводили після отримання інформованої згоди на забір ендометрія в день передбачуваного переносу ембріонів у свіжому циклі КОС. Біопсію ендометрія проводили під ультразвуковим контролем із ділянки дна матки за допомогою аспіраційної пайпель-кюретки Pipelle de Cornier (Laboratoire C.C.D., Франція). Вивчали експресію гомеобоксного гена-10 (НОХА-10), судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), лейкоїну інгібіторного фактора (LIF) та його рецептора (LIFR), інтерлейкіну-6 (IL-6) та його рецептора (IL-6R), глікопротеїну-130 (gp130),  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів та активність індукційної синтази оксиду азоту (iNOS) на депарафінованих і дегідратованих зрізах авідин-біотин-пероксидазним методом за стандартною методикою. Імунозабарвлення НОХА-10 виконували за допомогою моноклональних антитіл (МАТ) проти НОХА-10 (sc-17159, Santa Cruz Biotechnology, США); VEGF — із МАТ проти людського VEGF (Clone

VG1, code No. M727329, DakoCytomation, Данія); LIF — мишачих МАТ проти LIF (J-14F: SC-80159, Santa Cruz Biotechnology Inc., США); IL-6 — кролячих антитіл проти IL-6 (code No CXH1-066LS, Cambridge Bioscience, Великобританія); IL-6R — кролячих антитіл проти IL-6R (catalog No sc-661; Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, США); LIFR — кролячих поліклональних антитіл (ПАТ) проти IL-6R (catalog No sc-661, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, США); gp130 — козячих ПАТ проти gp130 (BAF 228, R&D Systems);  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів — мишачих МАТ проти людських  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів (clone LM609, Chemicon®, США, розведення 1:200). У кожному випадку негативний контроль проводився за відсутності інкубації з основним специфічним антитілом. Для оцінки експресії iNOS зрізи контрастували гематоксиліном Харріса. При оцінці ендометріальної експресії досліджуваних цитокінів підраховували позитивно забарвлені клітини в трьох полях зору і розраховували відсоток позитивних клітин щодо не менше ніж у 1000 клітинних елементів строми або залоз.

При кількісній оцінці використовували формулу H-SCORE =  $\sum P_i (i + 1)$ , де інтенсивність імунозабарвлення мала значення 0, 1, 2 або 3 (жодний, слабкий, помірний, сильний), і  $P_i$  — відсоток забарвлених ядер для кожної інтенсивності. Інтенсивність експресії iNOS оцінювали напівкількісним методом: за відсутності експресії — «-», при сумнівній експресії — «±», при нормальному рівні експресії — «+» (відповідає контрольним значенням), при підвищеній експресії (збільшення щільності позитивних ділянок на 30-50%) — «++», при гіперекспресії (збільшення позитивних ділянок удвічі) — «+++».

Мікроскопію препаратів і усі морфометричні дослідження проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина).

Іншу частину зразків ендометрія для вивчення експресії піноподіб занурювали у 2,5%-вий розчин глютарового альдегіду на фосфатному буфері (0,1 моль/л, рН 7,4) і витримували так 24 години, потім фіксували у 4%-му розчині осмію на фосфатному буфері, дегідратованому розчином ацетону на дистильованій воді



в зростаючих концентраціях (від 20 до 100%), висушували у вуглекислому газі, покривали золотом (150-200 А). Скануючу електронну мікроскопію (SEM) проводили на мікроскопі JEOL Super probe 733 при збільшенні  $\times 2000$ .

Обробку та аналіз даних статистичної інформації проводили з використанням програмного комплексу IBM SPSS Statistics 22.

## Результати та їх обговорення

Імплантація є багатоетапним процесом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які визначаються синхронністю розвитку ембріона та ендометрія [3]. Успішну імплантацію визначає комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія (генетичних, протеомних і морфологічних), об'єднаних терміном «рецептивність ендометрія» [13]. Експресія генів, що кодують специфічні білки, відображає суть генетичного рівня рецептивності ендометрія. До протеомних рівнів належать рецептори до статевих стероїдних гормонів, різні молекули адгезії, цитокіни та фактори росту, які відіграють вирішальну роль у процесі імплантації бластоцисти. Морфологічними характеристиками є стан строми і залоз ендометрія, а також кількість і якість ендометріальних піноподій [1].

У пацієнок досліджуваних груп при вивченні зрізів біоптатів ендометрія, забарвлених Н&Е, відмічали залозисто-стромальну дисинхронію з наявністю персистуючих субнуклеарних вакуолей у залозистому епітелії, відставанням залоз від строми. Спостерігали розширення, повнокров'я тонкостінних маткових судин, особливо підепітеліальних, діapedез еритроцитів, дистрофічні зміни в поверхневому епітелії, розширення і звивистість залоз ендометрія, набряк строми. За наявності та наростання СГЯ усі перераховані процеси мали більший ступінь вираженості.

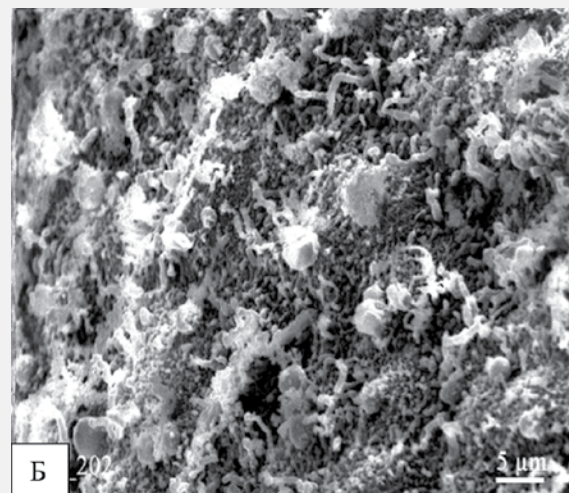
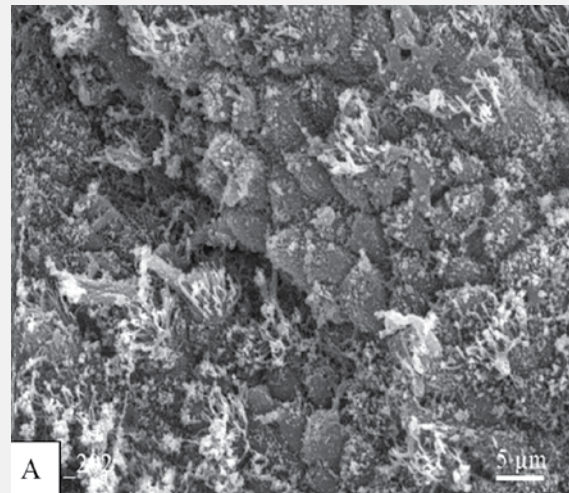
Проведення SEM поверхневого епітелію слизової матки в пацієнок груп циклів запліднення *in vitro* підтвердило різко виражену його дисинхронію в пацієнок із СГЯ, яка насамперед проявлялася перерозподілом стадій розвитку піноподій у день очікуваного вікна імплантації (рис. 1).

У групі СГЯ піноподії, що розвиваються, спостерігалися в 39,74% пацієнок ( $p_{\text{кл}} < 0,05$ ;  $p_{\text{кл}} < 0,04$ ; ВШ 4,29; 95% ДІ 1,36-13,49), тоді

як у групі КІ — у 20,00% і в групі КІІ — у 13,33%; розвинуті піноподії — відповідно в 41,03% ( $p_{\text{кл}} > 0,05$ ;  $p_{\text{кл}} < 0,01$ ; ВШ 37,53; 95% ДІ 4,87-289,53), у 46,15% ( $p_{\text{кл-кл}} < 0,01$ ; ВШ 42,53; 95% ДІ 5,49-329,34) і в 63,33%; піноподії, що регресують, — у 43,59% ( $p_{\text{кл}} > 0,05$ ;  $p_{\text{кл}} < 0,01$ ; ВШ 22,41; 95% ДІ 2,91-172,88), у 33,33% ( $p_{\text{кл-кл}} < 0,01$ ; ВШ 14,50; 95% ДІ 1,72-122,40) і в 3,33%. Наявність ділянок відсутності піноподій у групі СГЯ реєструвалася в 69,23% пацієнок, що було статистично незначуще порівняно з групою КІ (36,67%; ВШ 1,16; 95% ДІ 0,36-3,71) і значуще більше, ніж у групі КІІ (3,33%; ВШ 8,42; 95% ДІ 1,00-70,65).

## Рисунок 1

SEM поверхневого епітелію в пацієнтки з помірним (А) і тяжким (Б) СГЯ на Р+6 день: А — піноподії, що розвиваються, чергуються з полями відсутності піноподій; численні товсті короткі мікроросинки; помірна кількість циліарних клітин; Б — відсутність піноподій, поверхня ендометрія вкрита фібриною плівкою.  $\times 2000$  (шкала барів = 5 мкм)



Важливою рисою диссинхронії поверхневого епітелію при проведенні КОС антагоністами ГнРГ під час запліднення *in vitro*, особливо ускладненого СГЯ, був мозаїцизм форми та розмірів піноподій у період очікуваного вікна імплантації. Кількість пацієток із піноподіями різної форми під час запліднення *in vitro*, ускладненого СГЯ, перевищувала аналогічну в жінок із заплідненням *in vitro* без СГЯ в 1,26 раза (ВШ 3,29; 95% ДІ 1,16-9,34) і в умовно здорових невагітних жінок — у 8,85 (ВШ 69,00; 95% ДІ 17,35-274,36). Число пацієток із піноподіями різних розмірів у пацієток групи СГЯ під час очікуваного вікна імплантації було більше порівняно з групою КІ в 1,48 раза (ВШ 8,45; 95% ДІ 2,62-27,28) і КІІ — у 14,03 (ВШ 204,40; 95% ДІ 37,46-115,24). У жінок із тяжкою формою раннього СГЯ в більшості випадків спостерігали лише контури секреторних клітин поверхневого маткового епітелію та поодинокі циліарні клітини, численні ділянки, вкриті півкою з ниток фібрину (див. рис. 1Б).

Оцінка молекулярного імплантаційно-го профілю ендометрія показала, що стромальна експресія НОХА-10 (рис. 2А) була значуще більш виражена, ніж залозиста, як під час запліднення *in vitro*, ускладненого СГЯ (у 2,53 раза), так і під час запліднення *in vitro* без СГЯ (у 2,01), а також у групі умовно здорових фертильних жінок (у 2,66). Відмічали значуще його зниження в групі із СГЯ в залозах і стромі порівняно з групою КІ в 1,32 і 1,05 раза (171,15±4,53 проти 226,44±8,83% і 431,47±10,16 проти 452,71±16,55%) і з групою КІІ — в 1,49 і 1,57 раза (171,15±4,53 проти 254,25±6,39% і 431,47±10,16 проти 679,00±11,77%).

LIF — плейотропний цитокін сімейства ІЛ-6. Експресія LIF залишається низькою під час проліферативної фази, підвищується після овуляції і залишається високою до кінця кожного менструального циклу з максимальною експресією протягом середини пізньої секреторної фази. Високе виробництво LIF в ендометрії в середній та пізній фазах менструального циклу підкреслює його важливу роль в імплантації [7]. Відмічалось зниження експресії LIF (рис. 2Б) у групі жінок із СГЯ порівняно зі здоровим контролем в 1,14 раза (248,06±4,46 проти 282,67±3,26%) і відсутність статистичної різниці з жінками групи КІ

(248,06±4,46 проти 261,66±7,17%). Комплекс рецепторів LIF (LIF-R) включає в себе дві субодиниці: LIF-специфічну субодиницю LIFR-β та глікопротеїн-130 (gp130) субодиницю (також використовується ІЛ-6 та ІЛ-11). Експресія LIF-R (рис. 2В) була аналогічною з експресією LIF і зниженою в осіб із СГЯ порівняно зі здоровим контролем в 1,14 раза (228,09±3,94 проти 256,97±2,96%) та не мала значуще статистичної різниці з особами групи КІ (228,09±3,94 проти 235,73±6,46%). Експресія gp130 (рис. 2Г) в ендометрії в період очікуваного вікна імплантації в лікувальному циклі в пацієток із СГЯ (309,26±5,27%) була зниженою порівняно з такою в пацієток циклів запліднення *in vitro* без СГЯ в 1,27 раза (393,16±10,78%) і фертильного контролю — у 2,52 раза (780,30±13,92%).

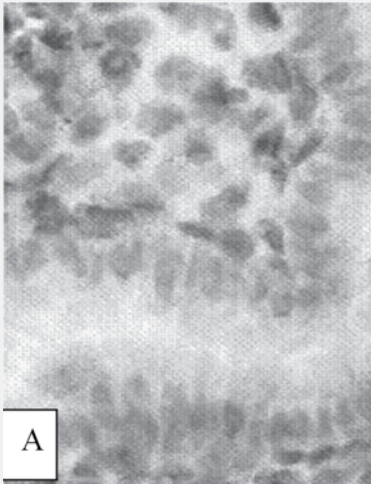
Із розвитком СГЯ пов'язаний запальний цитокін ІЛ-6 [7]. Дослідження останніх років також показують, що зміна рівня ІЛ-6 або його біологічної активності асоційована з ризиком спонтанного переривання вагітності [4]. Експресія прозапального цитокіну ІЛ-6 (рис. 2Д) в ендометрії в жінок із СГЯ в період передбачуваного вікна імплантації була статистично значуще підвищеною порівняно з групою КІ в 1,09 (243,37±4,00 проти 223,45±6,13%) і з групою КІІ в 1,07 раза (243,37±4,00 проти 226,48±3,20%). У протилежність цьому експресія sIL-6R була вірогідно зниженою відповідно в 1,33 і 2,00 раза (148,20±2,52 проти 197,36±5,19 і 296,80±3,42%).

Безпосередній вплив на процес імплантації надають інтегрини — молекули сімейства трансмембранних глікопротеїнів, що складаються з нековалентно пов'язаних α- і β-субодиниць [1]. Оцінка експресії αVβ<sub>3</sub>-інтегринів (рис. 2Е) в ендометрії в період очікуваного вікна імплантації не виявила різниці між їх H-SCORE в досліджуваних групах: у групі із СГЯ H-SCORE αVβ<sub>3</sub>-інтегринів дорівнював 278,78±3,28%, у групі К — 285,07±5,02% і в групі КІІ — 287,83±3,53%.

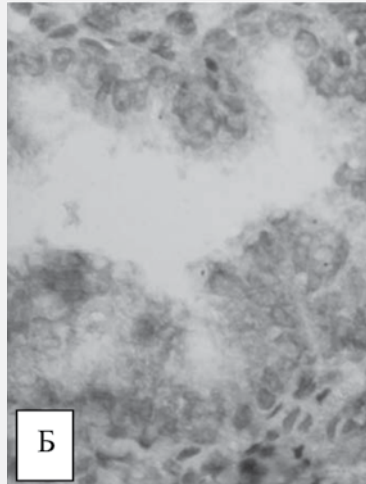
VEGF-A бере активну участь у розвитку СГЯ, стимулює ангиогенез і судинну гіперпроникність. Його надмірна експресія призводить до підвищеної проникності судин при СГЯ [1]. Він сприяє підвищенню проникності кровеносних судин в ендометрії і проліферативної активності ендотеліальних клітин, пригнічує апоптоз, стимулює вивільнення ендотеліаль-

## Рисунок 2

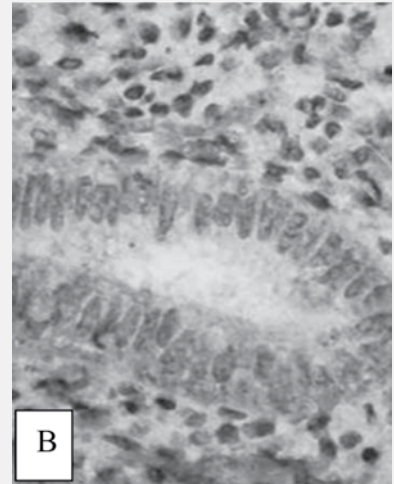
ІГХ. Молекулярний профіль ендометрія при СГЯ під час передбачуваного вікна імплантації



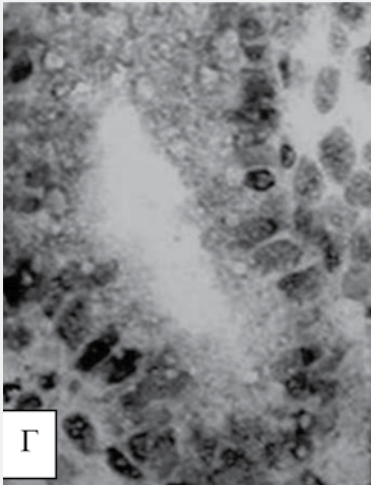
А  
Експресія NOXA-10. ІГХ із МАТ порівняно з NOXA-10,  $\times 400$



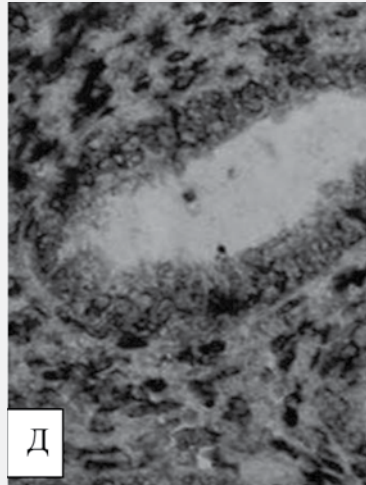
Б  
Експресія LIF. ІГХ із МАТ порівняно з LIF,  $\times 300$



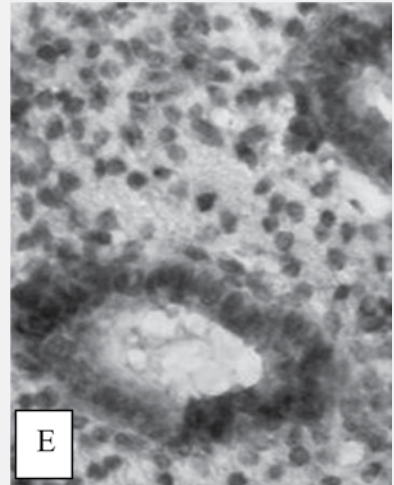
В  
Експресія LIFR. ІГХ із МАТ порівняно з LIFR,  $\times 300$



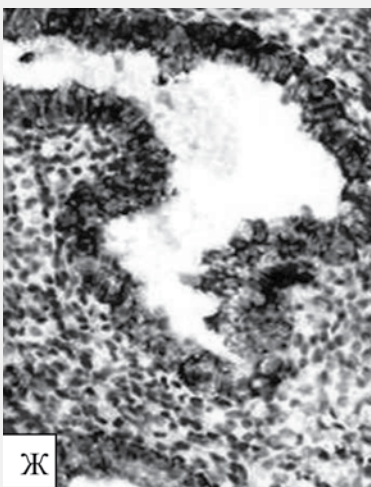
Г  
Експресія gp130. ІГХ із МАТ порівняно з gp130,  $\times 300$



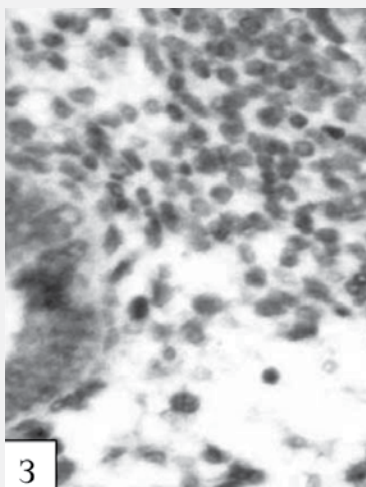
Д  
Експресія IL-6. ІГХ із МАТ порівняно з IL-6,  $\times 300$



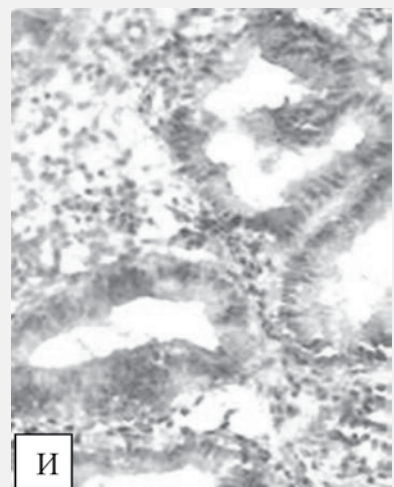
Е  
Експресія sIL-6R. ІГХ із МАТ порівняно із sIL-6R,  $\times 300$



Ж  
Експресія  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів. ІГХ із МАТ порівняно з  $\alpha V\beta_3$ -інтегринів,  $\times 300$



З  
Експресія VEGF. ІГХ із МАТ порівняно з VEGF,  $\times 300$



И  
Експресія iNOS. ІГХ із МАТ до NOS-2,  $\times 300$

ними клітинами спіральних артерій оксиду азоту та простагліну, що сприяє вазодилатації [15]. У пацієнок із недостатністю імплантації без органічної патології ендометрія виявлено зниження експресії VEGF-A в середню фазу секреції [12]. У пацієнок групи СГЯ на тлі набряку строми і розширення судин зареєстровано зниження продукції VEGF (рис. 23) у стромальному компартменті ( $45,90 \pm 0,61$  на  $1 \text{ мм}^2$  площі зрізу) порівняно з групою КІ і КІІ (відповідно  $48,95 \pm 0,74$  і  $53,62 \pm 0,93$  на  $1 \text{ мм}^2$  площі зрізу). Наші дані збігаються з результатами М.А. Ольховської (2007) [5] і М. Irani et al. (2017) [12], за якими в пацієнок із недостатністю імплантації без органічної патології ендометрія виявлено зниження експресії VEGF-A в середню фазу секреції.

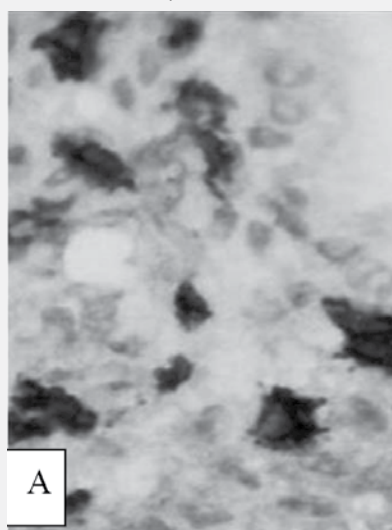
Оксид азоту сприяє кращій васкуляризації ендометрія, впливає на стимуляцію транскрипції генів і клітинного ділення, а також на регуляцію синтезу статевих гормонів [6]. Ендотеліальна дисфункція в ендометрії в досліджуваних жінок із СГЯ в період передбачуваного вікна імплантації проявлялася зниженням продукції iNOS у 56,41% осіб ( $p < 0,01$ ) і підвищенням — у 3,85%, нормальна експресія iNOS відбувалася лише в 39,74% ( $p < 0,01$ ) (рис. 2И).

Імунна реактивність відіграє важливу роль в імплантації ембріона і прогресуванні вагітності. Надмірне підвищення числа ендометріальних НК-клітин призводить до безпліддя, імплантаційної недостатності, звичного невиношування вагітності [10]. Е. Tuckerman et al. (2010) продемонстрували підвищення кіль-

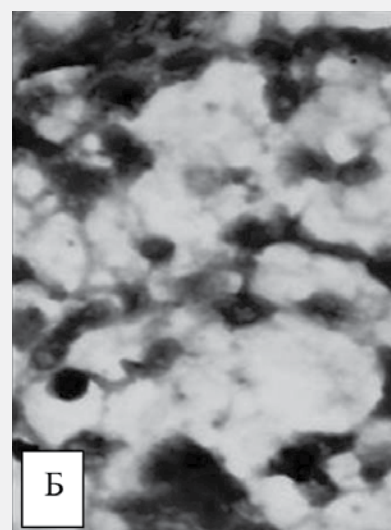
кості CD56+ клітин у зразках ендометрія в період вікна імплантації в жінок з імплантаційною недостатністю порівняно з фертильними особами [17]. Рівень загального лейкоцитарного антигену (LCA) CD45+ (рис. 3А) у групі із СГЯ перевищував аналогічний у групі КІ в 1,32 раза ( $128,71 \pm 7,31$  проти  $97,36 \pm 9,57\%$ ,  $p < 0,01$ ) і в групі КІІ — у 4,02 ( $128,71 \pm 7,31$  проти  $32,03 \pm 1,14\%$ ,  $p < 0,01$ ); CD56+ (рис. 3Б) — відповідно в 1,37 ( $84,42 \pm 6,30$  проти  $61,73 \pm 6,38\%$ ,  $p < 0,01$ ) і 13,94 ( $84,42 \pm 6,30$  проти  $6,06 \pm 0,36\%$ ,

### Рисунок 3

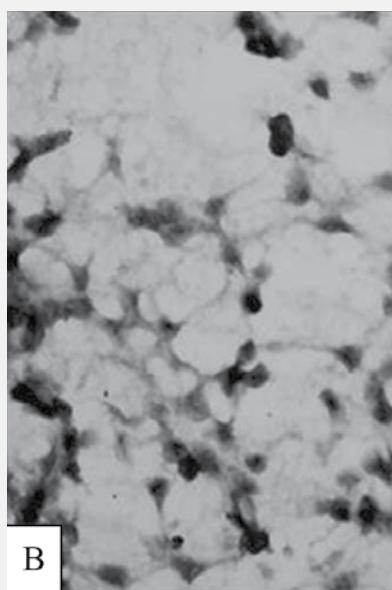
ІГХ. Імунна реактивність ендометрія при СГЯ під час передбачуваного вікна імплантації



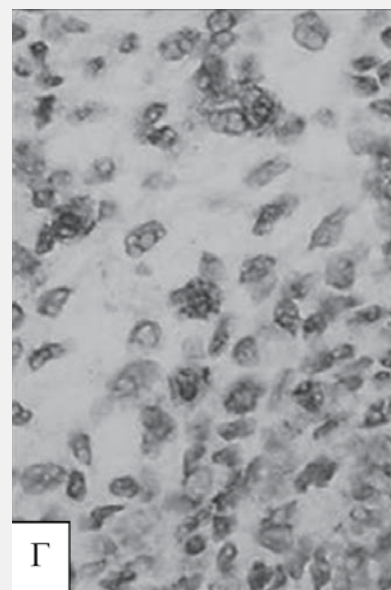
Експресія LCA. ІГХ із МАТ порівняно з LCA,  $\times 400$



Експресія LCA. ІГХ із МАТ порівняно з LCA,  $\times 400$



Експресія CD16+. ІГХ із ПАТ порівняно із CD16+,  $\times 400$



Експресія CD138+. ІГХ із МАТ порівняно із CD138+,  $\times 300$



$p < 0,01$ ); CD16+ (рис. 3B) — в 1,44 ( $46,26 \pm 3,17$  проти  $32,21 \pm 2,74\%$ ,  $p < 0,01$ ) і 31,57 ( $46,26 \pm 3,17$  проти  $1,47 \pm 0,15\%$ ,  $p < 0,01$ ). У кожному окремому випадку експресія різних субпопуляцій лімфоцитів варіювала від низької до високої, але зберігалася тенденція до підвищеної імунореактивності саме в жінок із СГЯ. CD138+ (рис. 3Г) виявлявся в ендометрії в 42,31% жінок із СГЯ і у 26,67% без СГЯ ( $p > 0,05$ ), у групі КІІ був відсутнім. Відповідно експресія CD138+ у жінок із СГЯ перевищувала тільки аналогічну в групі КІІ ( $5,93 \pm 1,06$  проти  $0,00 \pm 0,00\%$ ,  $p < 0,01$ ), статистично значущої різниці з пацієнтками групи КІ не зареєстровано ( $5,93 \pm 1,06$  проти  $3,76 \pm 1,29\%$ ,  $p > 0,05$ ).

## Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Розвиток раннього СГЯ в циклах запліднення *in vitro* призводить до залозисто-стромальної диссинхронії, розширення, повнокров'я тонкостінних маткових судин, діapedезу еритроцитів, дистрофічних змін у поверхневому епітелії з порушенням формування піноподій, мозаїцизмом їх форми, розмірів і стадії розвитку, залозистим розширенням і звивистістю, набряком стромы. Зміни морфофункціонального стану ендометрія в разі СГЯ супроводжуються

змінами молекулярного профілю чинників імплантації порівняно з пацієнтками без СГЯ і характеризуються зниженням експресії НОХА-10 у залозах і стромі відповідно в 1,32 і 1,05 рази; gp130 — в 1,27 і 2,52; IL-6 — в 1,09 і 1,07; sIL-6R — в 1,33 і 2,00; продукції VEGF у стромі —  $45,90 \pm 0,61$  проти  $48,95 \pm 0,74$  точок на  $1 \text{ мм}^2$  площі зрізу. Експресія LIF і LIFR знижена порівняно з фертильним контролем в 1,14 рази і не відрізняється від жінок циклів запліднення *in vitro* без СГЯ. Експресія  $\alpha\text{V}\beta_3$ -інтегринів не має значущої різниці ні з жінками циклів запліднення *in vitro* без СГЯ, ні з фертильним контролем. Ендотеліальна дисфункція в ендометрії при СГЯ проявляється зменшенням продукції iNOS у 47,44% осіб.

2. Морфофункціональні зміни в ендометрії при СГЯ формуються на тлі імунної дисреактивності — рівень загального лейкоцитарного антигену в осіб із СГЯ перевищує аналогічний у групі пацієнток циклів запліднення *in vitro* без СГЯ в 1,32 рази і в жінок фертильного контролю — у 4,02; CD56+ — відповідно в 1,37 і 13,94; CD16+ — в 1,44 і 31,57. Експресія маркера запалення CD138+ під час циклів запліднення *in vitro* виявляється в ендометрії в 42,31% жінок із СГЯ і 26,67% без СГЯ.

Надійшла до редакції 17.12.2018 р.

## Список використаної літератури

1. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Мороцкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Vol. 66 (3). — С. 135-142. doi: 10.17816/JOWD663135-142.
2. Вдовиченко Ю.П., Вітюк А.Д., Грищенко М.Г., Паращук В.Ю. Синдром гіперстимуляції яєчників: прогнозування, профілактика та оптимізація лікування: метод. рек. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). — К.: Карат Лтд, 2016. — 38 с.
3. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — № 2. — С. 63-74.
4. Носенко О.М., Айзятупова Е.М., Айзятупова Д.Р. Интерлейкин (IL)-6 як прогностичний маркер синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) при проведенні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) // Імунологія та алергологія: наука і практика. — 2015. — № 2 (Додаток 1). — С. 13-14.
5. Ольховская М.А. Комплексная оценка состояния эндометрия в программе ЭКО: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. — М., 2007. — 28 с.
6. Потапов В.А. Целесообразность применения аргинина в терапии недостаточности лютеиновой фазы у пациенток репродуктивного возраста // Здоров'я України. — 2016. — № 2. — С. 2-3.
7. Aghajanova L. Update on the role of leukemia inhibitory factor in assisted reproduction // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2010 Jun. — Vol. 22 (3). — P. 213-9. doi: 10.1097/GCO.0b013e32833848e5.
8. Altmäe S., Martínez-Conejero J.A., Salumets A., Simón C., Horcajadas J.A., Stavreus-Evers A. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility // Mol. Hum. Reprod. — 2010 Mar. — Vol. 16 (3). — P. 178-87. doi: 10.1093/molehr/gap102.

9. Devroey P., Polyzos N.P., Bockell C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment // Hum. Reprod. — 2011. — № 10. — P. 2593-2597.
10. Fukui A., Funamizu A., Fukuhara R., Shibahara H. Expression of natural cytotoxicity receptors and cytokine production on endometrial natural killer cells in women with recurrent pregnancy loss or implantation failure, and the expression of natural cytotoxicity receptors on peripheral blood natural killer cells in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2017 Nov. — Vol. 43 (11). — P. 1678-1686. doi: 10.1111/jog.13448.
11. Gurbuz A.S., Gode F., Ozcimen N., Isik A.Z. Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases // Reprod. Biomed. Online. — 2014. — № 29. — P. 541-544.
12. Irani M., Seifer D.B., Grazi RuoV., Irani S., Rosenwaks Z., Tal R. Vitamin D Decreases Serum VEGF Correlating with Clinical Improvement in Vitamin D-Deficient Women with PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Nutrients. — 2017 Mar. 28. — 9 (4). pii: E334. doi: 10.3390/nu9040334.
13. Miravet-Valenciano J.A., Rincon-Bertolin A., Vilella F., Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 27 (3). — P. 187-92.
14. Namavar Jahromi B., Parsanezhad M.E., Shomali Z., Bakhshai P., Alborzi M., Moin Vaziri N., Anvar Z. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management // Iran. J. Med. Sci. — 2018 May. — Vol. 43 (3). — P. 248-260.
15. Chappell N., Gibbons W.E. The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist post-ovulation trigger in ovarian hyperstimulation syndrome // Clin. Exp. Reprod. Med. — 2017 Jun. — Vol. 44 (2). — P. 57-62. doi: 10.5653/cerm.2017.44.2.57.
16. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium // J. Reprod. Infertil. — 2014 Oct. — Vol. 15 (4). — P. 173-83.
17. Tuckerman E., Mariee N., Prakash A., Li T.C., Laird S. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF // J. Reprod. Immunol. — 2010 Dec. — Vol. 87 (1-2). — P. 60-6. doi: 10.1016/j.jri.2010.07.001.
18. Weinerman R., Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale // Fertil. Steril. — 2014 Jul. — Vol. 102 (1). — P. 10-18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.019.
19. Zhang S., Kong S., Lu J., Wang Q., Chen Y., Wang W., et al. Deciphering the molecular basis of uterine receptivity // Mol. Reprod. Dev. — 2013 Jan. — Vol. 80 (1). — P. 8-21. doi: 10.1002/mrd.22118.

## Morphofunctional state of endometry in women with obeship hypertension syndrome in *in vitro* nuclear cycle

O.M. Nosenko, D.R. Aizyatulova

### Abstract

The article deals with the problem of changes in the morphofunctional state and the molecular profile of endometrium in women with *in vitro* fertilization, complicated by ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), on the day of the expected implantation. It has been proved that the development of early OHSS leads to glandular-stromal dyssynchrony, dilatation, hypertrophy of thin-walled uterine vessels, erythrocyte diapedesis, dystrophic changes in superficial epithelium with violation of formation of pinopodes, mosaicism of their form, size and stage of development, glandular expansion and twisting, edema stroma. Changes in the morphofunctional state of the endometrium in the case of OHSS are accompanied by changes in the molecular profile of implantation factors, endothelial dysfunction, and disorders of local immunoreactivity.

**Keywords:** infertility, *in vitro* fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome, vitrification, morphofunctional state of the endometrium, pinopodes, implantation molecule, inducible nitric oxide synthase, immune reactivity of the endometrium.