



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/52 (2021.08); A61B 5/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021117596, 15.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.06.2021

Дата регистрации:
01.02.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.06.2021

(45) Опубликовано: 01.02.2022 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
Патентный отдел

(72) Автор(ы):

Чухнина Елена Галиевна (RU),
Воропаева Екатерина Евгеньевна (RU),
Казачков Евгений Леонидович (RU),
Казачкова Элла Алексеевна (RU),
Шамаева Татьяна Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Южно-Уральский
государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2636527 C1, 23.11.2017. RU
2557923 C2, 27.07.2015. RU 2617515 C1,
25.04.2017. RU 2670450 C1, 23.10.2018. RU
2646822 C1, 07.03.2018. Е.Г. Чухнина, Е.Е.
Воропаева. ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ
ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ
ВИТАМИНА D И КЛИНИЧЕСКИЕ
ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВРТ. СБОРНИК
ТЕЗИСОВ XXX Ежегодной Международной
конференции РАРЧ "Репродуктивные
технологии сегодня и (см. прод.)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ СОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ НА
ОСНОВАНИИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ VDR, НОХА 11 В ПРОГРАММАХ ВРТ У
ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ
ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, в частности к патологической анатомии и гинекологии, и может быть использовано в репродуктивной медицине при подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Способ оценки имплантационных

возможностей эндометрия женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий включает: определение экспрессии VDR, НОХА 11 рецепторов в строме эндометрия методом иммуногистохимии с помощью поликлональный антител в образцах тканей эндометрия, полученных путем пайпель-биопсии на 18-22 день менструального цикла с последующим

вычислением вероятности (P) имплантации по формуле модели логистической регрессии. Если значение показателя более 0,27, делают заключение о благоприятном прогнозе для имплантации; если менее 0,27, делают заключение о несоответствии эндометрия благоприятному прогнозу имплантации. Изобретение дает возможность оценки экспрессии VDR, HOXA11

рецепторов в строме эндометрия как дополнительных маркеров рецептивности, прогнозирования успешной имплантации бластоцисты и наступления клинической беременности в программах ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. 2 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

завтра". 2020. с. 64-67. АХМЕДОВА С.Р. РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПРОГНОЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ. Диссер. к.м.н. Махачкала, 2020, 103с. Князева Е.А. и др. Особенности метилирования генов HOXA10 и HOXA11 у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Акушерство и Гинекология*, 2020, N4. Malene Hviid Saxtorph et al. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020 Dec; 41 (6): 998-1006, PMID: 32978074.

R U 2 7 6 5 6 3 9 C 1

R U 2 7 6 5 6 3 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 765 639**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
G01N 33/52 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G01N 33/52 (2021.08); A61B 5/00 (2021.08)

(21)(22) Application: **2021117596, 15.06.2021**(24) Effective date for property rights:
15.06.2021Registration date:
01.02.2022

Priority:

(22) Date of filing: **15.06.2021**(45) Date of publication: **01.02.2022** Bull. № 4

Mail address:

**454092, g. Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, 64,
FGBOU VO YUUGMU Minzdrava Rossii,
Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Chukhnina Elena Galievna (RU),
Voropaeva Ekaterina Evgenevna (RU),
Kazachkov Evgenij Leonidovich (RU),
Kazachkova Ella Alekseevna (RU),
Shamaeva Tatyana Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Yuzhno-Uralskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii
(FGBOU VO YUUGMU Minzdrava Rossii)
(RU)**

**(54) METHOD FOR ESTIMATION OF IMPLANTATION STATUS OF ENDOMETRY BASED ON
ENDOMETRIAL EXPRESSION VDR, HOXA 11 IN ART PROGRAMS IN ELDER REPRODUCTIVE WOMEN
WITH TUBE-BODYBODYES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to pathological anatomy and gynecology, and can be used in reproductive medicine in preparation for programs of assisted reproductive technologies in women of older reproductive age with tuboperitoneal factor of infertility. A method for assessing the implantation capabilities of the endometrium of women in programs of assisted reproductive technologies includes: determining the expression of VDR, HOXA 11 receptors in the endometrial stroma by immunohistochemistry using polyclonal antibodies in endometrial tissue samples obtained by pipel biopsy on days 18-22 of the menstrual cycle, followed by calculating the probability (R) implantation according

to the logistic regression model formula. If the value of the indicator is more than 0.27, a conclusion is made about a favorable prognosis for implantation; if less than 0.27, a conclusion is made about the inconsistency of the endometrium with a favorable prognosis of implantation.

EFFECT: invention makes it possible to assess the expression of VDR, HOXA11 receptors in the stroma of the endometrium as additional markers of receptivity, predicting the successful implantation of a blastocyst and the onset of clinical pregnancy in ART programs in women of late reproductive age with tuboperitoneal factor infertility.

1 cl, 2 tbl, 5 ex

RU 2 765 639 C1

RU 2 765 639 C1

Изобретение относится к области медицины, в частности к патологической анатомии и гинекологии и может быть использовано в сфере вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста при бесплодии трубного происхождения для оценки прогноза имплантационных возможностей эндометрия.

5 Изобретение обеспечивает возможность персонализации подготовки пациенток к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) с целью повышения их результативности.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) известны как наиболее эффективный метод лечения бесплодия трубного происхождения, однако частота
10 беременностей в результате ЭКО остается недостаточно высокой. (Liang et al., 2017; Вартанян Е.А., 2018). Наиболее низкая результативность лечения регистрируется у пациенток позднего репродуктивного возраста, поскольку после 36 лет происходит снижение естественной фертильности женского организма. По данным последнего отчета отечественного регистра ВРТ в группе 35 - 39 лет частота наступления
15 беременности (ЧНБ) и частота родов в программах ЭКО составила 27,9% и 19,1% соответственно и ИКСИ - 26,6% и 18,0% соответственно, что сравнительно ниже с этими показателями в группе женщин 34 года и моложе (ЭКО - 32,9% и 25,1%; ИКСИ - 30,0% и 22,1%). ЧНБ в группе женщин 40 лет и старше была ниже более чем в 2 раза (ЭКО - 14,6%, ИКСИ - 12,6%), а частота завершения беременностей родами ниже в 3
20 раза (ЭКО - 7,6%, ИКСИ - 6,9%). При этом отмечается стойкая тенденция увеличения частоты обращений в клиники ВРТ женщин позднего репродуктивного возраста.

Повторяющиеся неудачи программ ВРТ у пациенток с бесплодием при переносе эмбрионов высокого качества указывают на то, что причиной могут быть нарушения процессов имплантации эмбриона, связанные с нарушением рецептивности эндометрия
25 (Боярский К.Ю., 2013; Herington J.L et al., 2016; Краснопольская К.В., 2016).

Рецепторы витамина D (VDR), помимо классических органов-мишеней (кости, кишечник), широко распространены и в других тканях, в том числе репродуктивной системы: яичниках, миометрии, эндометрии, что не исключает их важную роль в рецептивности последнего (Wagner C.L., Taylor S.N., Dawodu A., et al., 2012; Franasiak JM,
30 Molinaro TA, Dubell EK, et al., 2015; Громова О.А. и др., 2016; Zhao J et al., 2018; Князева Е.А., 2020; Guo J. et al., 2020; Deryabin, P et al., 2021).

К числу ключевых регуляторов процессов рецептивности эндометрия, предопределяющих фертильность, принадлежат гены НОХА и кодируемые ими белки (Taylor HS et al., 1997, 2000; Jaslow C.R, 2014; Xu B et al., 2014; Du H et al., 2015; Ashary N
35 et al., 2020). В последние годы гинекологические заболевания, в том числе и ассоциированные с бесплодием, нарушения имплантации все чаще начинают рассматриваться как результат нарушения работы генов (Szczepanska M. et al., 2011; Kulp J. et al., 2012; Alizadeh Z et al., 2013; Jana S.K et al., 2013; Önder Çelik et al., 2015; Unlu C et al., 2016; Piltonen T. et al., 2016; Margioulas-Siarkou C et al., 2016; Makker A., et al., 2017
40 Özcan C. et al, 2019; Kara M. et al., 2019; Choux, C et al., 2020; Ben Rafael Z., 2021; Deryabin et al., 2021).

Полученные данные свидетельствуют о потенциальной роли VDR, НОХА-И в процессах имплантации и указывают на необходимость их дальнейшего изучения, как вероятных маркеров рецептивности эндометрия.

45 На момент подачи заявки из свободных источников было известно о следующих наиболее близких аналогах.

Из патента RU 2734840, 23.10.2020 г. (Оразов М. Р., Краснопольская К.В., Михалева Л. М., Хамошина М. Б., Волкова С. В., Хованская Т. Н.,

Шустова В. Б., Абитова М. 3.) известен способ оценки имплантационного потенциала эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. В период «окна имплантации» в эндометрии определяют уровень экспрессии НОХА 10, ERα, ERβ, PR-A в стромальном компартменте эндометрия и PR-B в железистом. Если экспрессия НОХА 10 < 21%, присваивают «1 балл», если > 21% - «0 баллов». Если экспрессия ERα > 25%, присваивают «1 балл», если <25%> - «0 баллов». Если экспрессия ERβ > 20%, присваивают «1 балл», если <20%, - «0 баллов». Если экспрессия PR-A < 23%>, присваивают «1 балл», если > 23%, - «0 баллов». Если экспрессия PR-B > 47%>, присваивают «1 балл», если <47%, - «0 баллов». Полученные баллы суммируют. При сумме баллов «4-5 баллов» определяют наличие экстремально низкого имплантационного потенциала эндометрия, указывающего на отрицательный прогноз имплантации. При сумме баллов «2-3 балла» определяют наличие низкого имплантационного потенциала эндометрия, указывающего на отрицательный прогноз имплантации. При сумме баллов «0-1 балл» определяют наличие высокого имплантационного потенциала эндометрия, указывающего на положительный прогноз имплантации. Недостатком метода является трудоемкость способа. Кроме того, установленная модель с целью прогнозирования имплантационных нарушений базируется только на анализе эндометриального паттерна у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Из патента RU 2732430, 16.09.2020 г. (Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И., Данькова И.В., Щедрина И. Н., Михельсон А. Н. ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) известен способ оценки рецептивности эндометрия у женщин с первичным бесплодием и миомой матки. На этапе прегравидарной подготовки к программам высокотехнологичных репродуктивных технологий (ВРТ) в период «окна имплантации» проводят оценку экспрессии маркеров

VEGFr3 и PTEN с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле $PI = (-0,045) \times X1 + (-0,06) \times X2 + 0,27 \times X3 + 3,38$. При PI более 0 делают заключение о готовности эндометрия к успешной имплантации эмбриона и возможности направления женщины с первичным бесплодием и миомой матки в программу ВРТ. При PI менее 0 прогнозируют низкую рецептивность эндометрия и высокий риск репродуктивных неудач. Недостатком метода является его применение только у женщин с первичным бесплодием и миомой матки 3-6 классов по FIGO.

Из патента RU 2732432, 16.09.2020 г. (Гришкина А.А., Чистякова Г.Н. Башмакова Надежда Васильевна Ремизова И.И., Данькова И. В., Филатова Алена Сергеевна ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) известен способ оценки эндометриальной дисфункции у женщин с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием. На 20-22 день менструального цикла производят пайпель-биопсию эндометрия и определяют экспрессию PTEN и p53 с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле $PI = X1 \times -0,54 + 0,233 \times X2 - 0,165 \times X3 + 29,2$. При PI более 0 делают заключение о готовности эндометрия к успешной имплантации эмбриона и возможности направления женщины в программу ВРТ. При PI менее 0 прогнозируют высокий риск репродуктивных неудач в программах ВРТ. Изобретение позволяет с высокой долей вероятности определять восприимчивость эндометрия к имплантации бластоцисты в период «имплантационного окна» у женщин с первичным бесплодием, обусловленным эндометриозом. Недостатком метода является то, что способ прогнозирования основан только на исследовании пациенток с первичным эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Из патента RU 2731203, 31.08.2020 г. (Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова

И.И., Мелкозера О. А. ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) известен способ оценки рецептивности эндометрия

в секреторную фазу у женщин с первичным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия на основании иммуногистохимического исследования уровня экспрессии в эндометрии (Т-лимфоцитов - CD3+, p53 - маркера индукции апоптоза и PTEN - фосфотазы с двойной субстратной специфичностью), с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле $PI = X1 \times 0,69 + 0,59 \times X2 + 0,99 \times X3 + 0,37 \times X4 - 69,3$. При PI более 0 делают заключение о готовности эндометрия к успешной имплантации эмбриона и возможности направления женщины в программу высокотехнологичных репродуктивных технологий (ВРТ). При PI менее 0 прогнозируют низкую рецептивность эндометрия и высокий риск репродуктивных неудач в программах ВРТ у женщин с первичным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия.

Недостатком метода является его применение только у женщин с первичным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, без учета других форм и причин бесплодия.

Наиболее близким к предлагаемому является способ из патента RU 2636527, 28.10.2016г (Бурменская О.В., Трофимова Д.Ю., Смольникова В.Ю., Корнеева И.Е., Межевитинова Е.А.Ю., Донников А.Е., Сухих Г.Т. ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ) известен способ определения персонального "окна имплантации" у женщин на основе анализа транскрипционного профиля генов.

Способ определения персонального «окна имплантации» у женщин включает измерение уровней экспрессии мРНК функциональных генов человека PAEP, DPP4, HLA-DOB, MSX1 в образцах тканей эндометрия, полученных путем пайпель-биопсии на 7-8 день после пика лютеинизирующего гормона. Далее полученные значения уровней экспрессии мРНК используют для вычисления индекса рецептивности эндометрия. Если значение индекса рецептивности эндометрия менее

или равно пороговому значению, делают заключение о несоответствии эндометрия стадии «окна имплантации»; если значение индекса рецептивности эндометрия больше порогового значения, делают заключение о соответствии эндометрия стадии «окна имплантации», при этом пороговое значение определяют исходя из экспериментальных данных с помощью ROC-анализа.

Недостатком данного метода является исключение из исследования женщин старше 39 лет, измерение уровней экспрессии нескольких мРНК генов, измерение уровней экспрессии мРНК методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, требующих особых условий для подготовки и сохранения гистологического материала.

Задачей изобретения является разработка способа оценки имплантационной состоятельности эндометрия методом

иммуногистохимического исследования эндометрия с определением экспрессии VDR, NOXA 11 в стромальных клетках эндометриального паттерна в программах ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ).

Техническим результатом предлагаемого способа является прогнозирование успешной имплантации бластоцисты и наступления клинической беременности в программах ВРТ у женщин позднего репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Технический результат достигается тем, что способ диагностики возможной

имплантации включает иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением экспрессии VDR, HOXA 11 в клетках стромы с последующим расчетом вероятности (P) имплантации по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{- (4,121 - 0,487 \cdot x_1 - 0,302 \cdot x_2)}}$$

где x_1 - значение экспрессии HOXA11, x_2 - значение экспрессии VDR.

Отличие способа заключается в том, что проведено принудительное включение в формулу модели логистической регрессии значений экспрессий VDR, HOXA 11 в стромальных клетках эндометрия, которые согласно проведенному собственному исследованию продемонстрировали высокую статистическую значимость для исходов программ ВРТ, $p=0,016$ и $p=0,001$, соответственно.

При P более 0,27, делают заключение о благоприятном прогнозе для имплантации; при P менее 0,27, делают заключение о несоответствии эндометрия благоприятному прогнозу имплантации. Вероятность (P) определена на основе формулы модели логистической регрессии. Осуществление изобретения.

С целью разработки формулы модели логистической регрессии на основе проспективного когортного исследования женщин ($n=68$) позднего репродуктивного возраста (с 36 до 44 лет) с трубно-перитонеальным бесплодием при подготовке к ВРТ, определены экспрессии VDR, HOXA 11 в клетках стромы эндометрия у женщин с успешной имплантацией и наступлением клинической беременности и у женщин с отсутствием имплантации.

В период предполагаемого окна имплантации (на 18-22 день менструального цикла) проводят пайпель -биопсию эндометрия в цикле, предшествующем проведению ЭКО. Полученные образцы эндометрия обрабатывают по стандартной методике с получением парафиновых блоков. ИГХ проводят на депарафинизированных и дегидратированных срезах толщиной 5 мкм с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода.

Имуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия, проведено с применением стандартных наборов поликлональных антител фирмы GeneTex, США (кроличьи поликлональные антитела \ГЖ, HOXA 11). Для визуализации первичных антител использована система детекции N-Histofine DAB (nichirei biosciences ins. Japan). Морфологическое исследование проведено с использованием микроскопа

Primo Star производство Karl Zeiss. Диапазон рабочих увеличений 200-400. Фотографирование произведено с помощью цветной камеры Pixera Pro 150ES (переходник 0,5x). Для оценки морфофункционального состояния использовано лицензированное программное обеспечение «Морфология 5.2.».

Результаты реакции VDR, HOXA 11 идентифицированы по окрашиванию клеток стромы с оценкой процента окрашенных клеток.

Для создания математической модели, позволяющей прогнозировать имплантацию, применялся множественный регрессионный анализ с принудительным включением двух переменных: VDR, HOXA11 стромы, у которых ранее выявили высокую прогностическую значимость для исходов программ ВРТ, $p=0,016$ и $p=0,001$, соответственно.

показатель	B	значимость	ОШ(Exp(v))	ДИ для ОШ
HOXA 11	-0,487	0,003	0,615	[0,444;0,850]
VDR	-0,302	0,012	0,740	[0,585;0,935]
константа	4,121	0,005	61,649	

$$P = \frac{1}{1 + e^{- (4,121 - 0,487 \cdot x_1 - 0,302 \cdot x_2)}}$$

Уравнение модели

5 где x_1 - экспрессия НОХА11, x_2 - экспрессия VDR.

Полученная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность модели 83,3%, специфичность 74%, процент правильно классифицированных 76,5%.

Обладает высокой прогностической способностью. Площадь под ROC-кривой модели 0,846(0,756;0,935), ρ 0,001.

10 Если вероятность, рассчитанная по модели (уравнению) $> 0,27$, то прогнозируется наступление имплантации.

Предлагаемый способ расширяет возможности оценки имплантационных возможностей эндометрия у данной когорты пациенток и позволяет прогнозировать восприимчивость эндометрия к имплантации бластоцисты.

15 Клинические примеры (таблица 1):

Пример 1. Пациентка И. 39 лет, вторичное бесплодие 10 лет. В анамнезе лапароскопия, 2сторонняя тубэктомия (2сторонний сактосальпинкс), секторальная резекция левой молочной железы (фиброаденома). Менархе с 11 лет, цикл 28 дней, регулярный, продолжительность менструаций 5 дней, характер менструаций умеренный. АМГ- 0,8 нг/мл, ФСГ 10,1 мМЕ/мл. Ранее 3 безуспешные попытки ЭКО. Ответ бедный. 20 Рекомендована программа с ДО. По данным иммуногистохимии экспрессия VDR 4,894%, НОХА11 4,569%» в строме эндометрия. $P=0,60$. После медикаментозной подготовки эндометрия перенос 2 эмбрионов хорошего качества. Толщина эндометрия 7,9 мм. ХГЧ 1682 мМЕ/мл. По данным УЗИ в полости матки дихориальная, 25 диамниотическая двойня. Своевременные роды.

Пример 2. Пациентка К. 41 год, вторичное бесплодие 8 лет. Соматически - здорова. Менархе с 12 лет, цикл 30 дней, регулярный, продолжительность менструаций 4 дня, характер менструаций умеренный. АМГ- 1,1 нг/мл, ФСГ 12,1 мМЕ/мл. По данным иммуногистохимии экспрессия VDR 7,839%), НОХА11 4,17% в строме эндометрия. $P=$ 30 0,43. Протокол стимуляции длинный с агонистами, длительность стимуляции 11 дней, курсовая доза гонала 1650 МЕ и мериоферт (75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ) 750 МЕ. Получено 7 ооцитов, ЭКО,5 эмбрионов, перенос 2 эмбриона отличного качества на 5 сутки. Толщина эндометрия 10 мм. ХГЧ 1000 мМЕ/мл. По данным УЗИ в полости матки 35 плодное яйцо, своевременные роды.

Пример 3. Пациентка Р. 42 г, вторичное бесплодие 10 лет. В анамнезе 1 медаборт по 40 желанию женщины, Лапароскопия. Кистэктомия слева (разрыв кисты). Соматически здорова. Менархе с 13 лет, цикл 25 дней, регулярный, продолжительность менструаций 3 дня, характер менструаций умеренный. АМГ- 0,25 нг/мл, ФСГ 18,5 мМЕ/мл. Ранее 1 безуспешная попытка ЭКО. Ответ бедный. 40 Рекомендована программа с ДО. По данным иммуногистохимии экспрессия VDR 0,735%, НОХА11 3,583%)в строме эндометрия. $P=0,89$. После медикаментозной подготовки эндометрия перенос 2 эмбрионов хорошего и отличного качества. Толщина эндометрия 10,3 мм. ХГЧ 2425,5 мМЕ/мл. По данным УЗИ в полости матки 45 дихориальная, диамниотическая двойня.

Пример 4. Пациентка Т. 40 лет, вторичное бесплодие 6 лет. 2 рубца на матке. Соматическая патология: АИТ. Гипотиреоз (медикаментозная компенсация). Менархе с 14 лет, цикл 27 дней, регулярный, продолжительность менструаций 5 дней, характер менструаций умеренный. АМГ- 1,66 нг/мл, ФСГ- 7,95 мМЕ/мл. Попытка ЭКО первая.

По данным иммуногистохимии экспрессия VDR 2,363%), НОХА11 14,83% в строме эндометрия. P=0,02. Протокол с антагонистами, длительность стимуляции 11 дней, курсовая доза гонала 2475 МЕ и цетротид №4. Получено 5 ооцитов, ЭКО, 4 эмбрионов. Перенесен на 5 сутки 1 эмбрион хорошего качества. Толщина эндометрия 9 мм. ХГЧ

через 14 дней менее 1,0 мМЕ/мл. При УЗИ плодное яйцо в полости матки не обнаружено.
 Пример 5. Пациентка М. 40 лет, первичное бесплодие 12 лет. Соматически - здорова. Менархе с 16 лет, цикл 28 дней, регулярный, продолжительность менструаций 5-6 дней, характер менструаций умеренный. АМГ- 2,1 нг/мл, ФСГ 5,4 мМЕ/мл. По данным иммуногистохимии экспрессия VDR 7,137%, НОХА11 10,22% в строме эндометрия. P=

0,04. Протокол стимуляции короткий с агонистами, длительность стимуляции 13 дней, курсовая доза гонала 1800 МЕ и мериоферт (75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ) 975 МЕ. Получено 8 ооцитов, ЭКО, 5 эмбрионов, перенос 2 эмбриона отличного качества на 5 сутки.

Толщина эндометрия 10 мм. ХГЧ менее 1,0 мМЕ/мл. По данным УЗИ в полости матки плодное яйцо не обнаружено.

Таблица 1.

Клинические примеры	Вероятность (P)	Результат ВРТ (наступление клинической беременности)
Пример 1	0,60	положительный
Пример 2	0,43	положительный
Пример 3	0,89	положительный
Пример 4	0,02	отрицательный
Пример 5	0,04	отрицательный

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Челябинской области в рамках научного проекта № 20-415-740014.

(57) Формула изобретения

Способ оценки имплантационных возможностей эндометрия женщин в программах вспомогательных репродуктивных технологий, включающий определение экспрессии VDR, НОХА 11 в клетках стромы эндометрия методом иммуногистохимии с последующим расчетом вероятности (P) имплантации по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(4,121 - 0,487 \cdot x_1 - 0,302 \cdot x_2)}}$$

где x_1 - экспрессия НОХА 11, x_2 - экспрессия VDR,

отличающийся тем, что при P более 0,27 прогнозируется благоприятный прогноз для имплантации, менее 0,27 - неблагоприятный прогноз для имплантации, высокий риск репродуктивных неудач программ ВРТ.