

ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР)

К. В. Урюпина^{1,*}, И. И. Куценко¹, Е. И. Кравцова¹, Ю. В. Кудлай¹, И. И. Кравцов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Зиповская, д. 4/1, д. 4/3, г. Краснодар, 350010, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Эндометриальное бесплодие служит одной из частых причин неудач при проведении процедур вспомогательных репродуктивных технологий. Факторы, приводящие к эндометриальному бесплодию, очень разнообразны и нуждаются в систематизации для того, чтобы в будущем подобрать оптимальную схему лечения для каждой пациентки.

Цель обзора — осветить проблему снижения фертильности, связанную с эндометриальным фактором бесплодия у женщин в позднем репродуктивном возрасте.

Методы. Библиографический метод: для написания статьи нами были использованы литературные источники из базы данных Pubmed, MedLine, РИНЦ и поисковой системы Cyberleninka. Глубина поиска составляла до 10 лет. В качестве поисковых фраз были использованы: «endometrial factors of infertility», «маточные факторы бесплодия», «causes of infertility». Отбирались статьи, затрагивающие тему женского бесплодия и, в частности, эндометриального фактора бесплодия. Малоинформативные статьи отвергались.

Результаты. Всего был проанализирован 51 источник, из них 36 вошло в обзор. Данные, приведенные в литературных источниках, свидетельствуют о том, что эндометриальные причины бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста связаны с накоплением гинекологической патологии и возрастными изменениями, приводящими к снижению рецептивности эндометрия, рассинхронизации его развития и созревания эмбриона при проведении процедур вспомогательных репродуктивных технологий.

Заключение. Определение функционального статуса эндометрия очень важно для прогнозирования результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку даже при использовании эмбриона хорошего качества сниженная рецептивность эндометрия может препятствовать зачатию. Таким образом, перед проведением процедуры вспомогательных репродуктивных технологий необходимо диагностировать и по возможности устранять эндометриальные причины бесплодия. На основании изложенного можно прийти к следующим заключениям: возраст женщины является основным предиктором наступления беременности в процедурах ЭКО/ИКСИ. Одним из главных маркеров готовности к имплантации является толщина эндометрия. При маточном бесплодии в полости матки могут наблюдаться признаки нарушения местного иммунитета и аутоиммунные реакции. Наиболее частые механизмы маточного бесплодия сопряжены с такой патологией, как миома матки, эндометриоз, эндометрит. У женщин с маточным бесплодием при выполнении ЭКО/ИКСИ нередко отмечается асинхрония между готовностью эндометрия к зачатию и способностью эмбриона к имплантации.

Ключевые слова: эндометрий, ВРТ, бесплодие, рецептивность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Кудлай Ю.В., Кравцов И.И. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 149–163. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>

Поступила 09.09.2020

Принята после доработки 15.10.2020

Опубликована 20.12.2020

ENDOMETRIAL INFERTILITY IN PATIENTS OF LATE REPRODUCTIVE AGE (A REVIEW)

Kristina V. Uryupina^{1*}, Irina I. Kutsenko¹, Elena I. Kravtsova¹, Julia V. Kudlai¹, Igor I. Kravtsov²

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia

² Kuban State Medical University Clinic, Zipovskaya str., 4/1, 4/3, Krasnodar, 350010, Russia

ABSTRACT

Background. Endometrial infertility is a frequent cause of failure in assisted reproduction. Causes of endometrial infertility are manifold and require comprehensive assessment for a successful choice of treatment strategy.

Objectives. A review of infertility concepts accounting for endometrial infertility in women of late reproductive age.

Methods. Bibliographic analysis: sources for review were mined in the PubMed, MedLine, eLibrary and Cyberleninka databases at a depth of 10 years. Keyword queries were: endometrial factors of infertility, uterine infertility [маточные факторы бесплодия], causes of infertility. Selected articles related to female infertility and, particularly, endometrial factors of infertility. Low-informative articles were not considered.

Results. A total of 51 sources were analysed, with 36 selected in the review. The reviewed evidence suggests that endometrial female infertility in late reproductive age is associated with cumulative gynaecological pathology and age-related change adversely impacting endometrial receptivity and synchrony with embryo maturation in assisted reproductive protocols.

Conclusion. Determining the functional status of endometrium is prerequisite for the outcome prognosis in assisted reproduction due to feasible failures to conceive with a vital embryo but reduced endometrial receptivity. This observation warrants a timely diagnosis and treatment of endometrial disorders prior to having assisted reproductive interventions. Woman's age is the main predictor of successful pregnancy in IVF/ICSI protocols. Among the main markers of successful implantation is endometrial thickness. Uterine infertility may relate to impaired local immunity and autoimmune responses in uterine cavity. The most common mechanisms of uterine infertility are associated uterine myoma, endometriosis and endometritis. Women with uterine infertility attempting IVF/ICSI procedures often exhibit asynchronous endometrial development relative to the embryo maturity for implantation.

Keywords: endometrium, assisted reproduction, infertility, receptivity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Uryupina K.V., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Kudlai J.V., Kravtsov I.I. Endometrial Infertility in Patients of Late Reproductive age (a review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vest-*

nik. 2020; 27(6): 149–163. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>

Submitted 09.09.2020

Revised 15.10.2020

Published 20.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

На фоне наблюдающегося в России демографического кризиса особенно актуальной становится проблема бесплодия, которое диагностируется у 15–17,5% супружеских пар [1]. При этом эффективность процедур вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) для женщин, страдающих бесплодием, обычно не превышает 30%. Согласно определению ВОЗ «Клиническое бесплодие — это болезнь репродуктивной системы, которая выражается в отсутствии клинической беременности после 12 или более месяцев регулярной половой жизни без предохранения от беременности». Механизмы бесплодия во многом остаются неизученными. Его причиной может быть: женский фактор (40%), мужской фактор (40%), их сочетание (10%). Факторы бесплодия, ассоциированные с патологией матки, встречаются у 3–5% женщин. Они могут быть как врожденными (агенезия или порок развития), так и приобретенными (синдром Ашермана, миома матки, аденомиоз и т.д.) [2]. Для женщин позднего репродуктивного возраста проблема бесплодия наиболее актуальна и требует особых подходов к ее решению. Целью обзора стало изучение основных причин эндометриального бесплодия при проведении ЭКО/ИКСИ.

МЕТОДЫ

В настоящем литературном обзоре анализируются основные причины бесплодия женщин, и акцент делается на эндометриальных факторах бесплодия. Для сбора информации мы использовали базы данных PubMed, Medline и сайт Cyberleninka. В качестве поисковых фраз были использованы словосочетания: «endometrial factors of infertility», «маточные факторы бесплодия», «causes of infertility». Этапы поиска по базам данных показаны в таблице 1 и на рисунке.

Проводился поиск полнотекстовых статей на русском и английском языках. Контакт с авторами исследований не осуществлялся. Всего в списке литературы представлено 36 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отобранные для обзора статьи были нами систематизированы и представлены в таблице 2 с указанием первого автора, года выхода, базы данных, из которой статья получена, N (количества обследованных) и краткой цели, отражающей содержание работы. Из них 6 литературных обзоров, 30 клинических исследований авторов.

Как видно из данных таблицы, в основном авторы статей фокусировались на изучении предикторов бесплодия разной этиологии при проведении ЭКО/ИКСИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст как причина бесплодия

Возраст женщины является важнейшим фактором, определяющим возможность наступления и развития беременности. D. J. McLernon et al. (2016) показали, что отношение шансов родить для женщины 31 года и 37 лет составляет 1,66 и возраст служит наиболее значимым параметром, определяющим успех или неуспех ВРТ [3]. Фертильность женщин с годами снижается, и особенно ощутимо это происходит на рубеже 31–32 и 37–38 лет. Так, по сравнению с женщинами 30–31 года коэффициент плодовитости составляет для 34–35-летних 0,86; 36–37-летних 0,81; 38–39-летних 0,70; 40–41-летних 0,47; для 42–44-летних 0,39 [4].

Делаются многочисленные попытки определения значимых факторов бесплодия помимо возраста, в том числе и при использовании ВРТ. J. A. Leijdekkers et al. (2019) предложили

Таблица 1. Этапы отбора литературных источников
Table 1. Literature selection steps

База данных	Результаты начального поиска по ключевым словам	Число статей после анализа заголовков (+ дубликаты)	Отбор подходящих аннотаций	Число статей после последнего отбора (содержание)
PubMed	407	41	27	31
MedLine	4030	120	12	2
Cyberleninka (клинич. мед.)	184	17	12	3



Рис. Блок-схема поиска по базам данных.
Fig. Literature mining workflow.

тонкую стратификацию женщин, страдающих бесплодием. Авторы прогнозировали и изучали совокупный коэффициент рождаемости в когорте женщин, разделенных на группы согласно возрасту (моложе и старше 35 лет), уровню антимюллерова гормона (АМГ, порог 0,96 нг/мл) и реакции яичников (плохая, субоптимальная). В качестве индикаторной оцениваемой величины принимался совокупный коэффициент рождаемости (СКР) в течение нескольких циклов ЭКО/ИКСИ на протяжении 18 месяцев после начала лечения и частота живорождений (ЧЖ). Наихудшие показатели были в группе женщин старше 35 лет с плохой реакцией яичников (количеством антральных фолликулов (КАФ) менее 5), и АМГ <0,96 нг/мл. Для них СКР составил 37–41%, а частота живорождений на первом цикле для свежих и криоконсервированных эмбрионов составила, соответственно, 21 (16,7%) и 17 (13,5%) случаев ($n = 126$). Для пациенток старше 37 лет с высоким содержанием АМГ и КАФ более 5 СКР равнялось 41–55%, ЧЖ для свежих и криоконсервированных эмбрионов равнялось 29 (20,3%) и 35 (24,5%) случаев ($n = 143$). Для сравнения, в младшей возрастной группе независимо от сопутствующих параметров СКР варьировалась в диапазоне 58–69%, а ЧЖ составляла для свежих и криоконсервированных эмбрионов

104 (36,9%) и 93 (33%) случая ($n = 282$) [5]. Полученные результаты показывают, что возраст женщины является основным предиктором наступления беременности по результатам лечения методом ЭКО/ИКСИ.

Анализируя данные 5705 женщин, прошедших через процедуру ЭКО, S.L. Broer et al. (2013) выяснили влияние на вероятность наступления беременности таких предикторов, как АМГ, КАФ, возраст, тесты овариального резерва. Однако авторы пришли к выводу, что возраст был наилучшим предиктором наступления беременности, а включение в модель АМГ и КАФ лишь незначительно улучшало предсказательные возможности модели [6]. Тем не менее АМГ, так же как и количество яйцеклеток, полученных после первой стимуляции для ЭКО, может быть связан с частотой живорождений. Так, в исследовании СКР неуклонно возрастал с увеличением числа ооцитов, достигая 70% при извлечении 25 и более ооцитов в первом цикле стимуляции [7]. В модели прогнозирования СКР значимость АМГ была ощутимой и уступала только фактору возраста пациентки [8]. Таким образом, на основании возраста и уровня АМГ можно с высокой достоверностью определять перспективы беременности в каждом конкретном случае.

Таблица 2. Отобранные статьи, освещающие тему бесплодия (в т. ч. маточного)
Table 2. Selected publications on infertility (including uterine infertility)

Автор (первый)	Год	База данных	N	Цель работы
M. E. Akar [2]	2015	Pubmed	-	Лит. обзор
D. J. McLernon [3]	2016	Pubmed	113 873	Разработать модель прогноза живорождений при ЭКО
A. Z. Steiner [4]	2016	Pubmed	960	Оценка частоты бесплодия у женщин 30–44 лет
J. A. Leijdekkers [5]	2019	Pubmed	551	Прогноз живорождений при ЭКО/ИКСИ
S. L. Broer [6]	2013	Pubmed	5705	Прогноз живорождений при ЭКО/ИКСИ
N. P. Polyzos [7]	2018	Pubmed	14 469	Оценить связь между числом ооцитов и живорождений
O. Hamdine [8]	2015	Pubmed	487	Оценка роли АМГ в прогнозировании живорождений
D. Cimadomo [9]	2018	Pubmed	-	Лит. обзор
Z. P. Demko [10]	2016	Pubmed	15 112	Оценить влияние возраста матери на число зуплоидных эмбрионов
L. Hu [11]	2018	Pubmed	5485	Определить риски потери беременности при ВРТ
R. Tong [12]	2020	Pubmed	-	Оценить УЗИ-индекс рецептивности эндометрия
R. S. Martins [13]	2019	Pubmed	169	Оценить роль УЗИ-индексов для ассистирования ВРТ
N. Takahashi [14]	2018	Pubmed	22	Определение факторов живорождений при миоме матки
J. Alfer [15]	2020	Pubmed	151	Тестирование метода иммуногистохимического датирования
L. Mear [16]	2020	Pubmed	-	Лит. обзор
M. G. Da Broi [17]	2019	Pubmed	-	Лит. обзор
Н. В. Парамонова [18]	2018	Cyberleninka	94	Изучить рецептивность эндометрия при эндометриозе
Y. Fan [19]	2018	Pubmed	27	Оценить уровень воспалительных цитокинов при эндометриозе
M. Demir [20]	2019	Pubmed	39	Сравнить уровни интерлейкина-2 и TNF-α во время окна имплантации
W-J. Wang [21]	2019	Pubmed	455	Определить взаимосвязь между аутофагией и локальной цитокиновой средой с хроническим эндометритом
J. Vessers [22]	2020	Pubmed	1317	Определить влияние кесарева сечения на живорождения
P. Quintero-Ronderos [23]	2019	Pubmed	158	Определение роли мутаций гена FOXD1 при повторяющихся потерях беременности
Y. Pan [24]	2020	Pubmed	917	Влияние факторов, влияющих на живорождения
F. Sarvi [25]	2017	Pubmed		Изучение влияния колониестимулирующего фактора гранулоцитов на лечение тонкого эндометрия
N. Frantz [26]	2020	Pubmed	24	Использование плазмы с тромбоцитами при тонком эндометрии
S. Sharma [27]	2018	Pubmed	135	Сравнить антиэстрогены при ВРТ
K. Marron [28]	2019	Pubmed	455	Представить новый метод расчета локальной концентрации лимфоцитов эндометрия
В. А. Бурлев [29]	2018	Cyberleninka	38	Изучить отклик изоформ ядерных рецепторов прогестерона и эстрадиола при эндометриозе
В. А. Бурлев [30]	2016	Cyberleninka	65	Изучить содержание в крови половых гормонов при перитонеальном эндометриозе
Э. А. Казачкова [31]	2019	Cyberleninka	130	Оценить рецептивность эндометрия при заболеваниях матки
В. А. Бурлев [32]	2015	Cyberleninka	36	Сравнительный анализ содержания растворимых LIF, LIFR, gp130 в среде культивирования эмбрионов при ЭКО/ИКСИ
Y. Fukui [33]	2019	Pubmed	-	Лит. обзор
J. Alfer [34]	2017	Pubmed	11	Изучить пациенток с тонким эндометрием
M. Ehsani [35]	2019	Medline	-	Лит. обзор
B. S. Shapiro [36]	2016	Medline	1169	Изучить влияние возраста матери на частоту факторов, связанных с асинхронностью эмбриона и эндометрия

Возрастное снижение фертильности во многом определяется снижением числа ооцитов, совпадающим с прогрессирующим снижением числа первичных фолликулов. При этом снижается качество эмбрионов и ооцитов как следствие мейотических нарушений во время оогенеза [9]. Существует обратная зависимость между возрастом женщины (>35 лет) и количеством зуплоидных эмбрионов, что вносит свой вклад в результаты ВРТ и определяет сниженный совокупный коэффициент рождаемости в позднем репродуктивном возрасте [10].

Вспомогательные репродуктивные технологии при бесплодии

Бесплодие является актуальной проблемой для современных супружеских пар, и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) становятся все более востребованными. В России количество центров ВРТ с 2010 по 2017 год удвоилось (со 110 до 220), а количество циклов ВРТ на 2017 год составило 139 779 (РАРЧ)¹. Благодаря развитию технологий ЭКО/ИКСИ, хетчинга и переноса эмбрионов практически не осталось пар, которым нельзя было бы помочь. Тем не менее в некоторых категориях существуют большие трудности с зачатием и беременностью. Чаще всего это касается женщин позднего репродуктивного возраста.

Беременность после ВРТ сама по себе имеет повышенный риск прерывания по сравнению с естественным зачатием. В исследовании L. Hu et al. (2018) анализировалось влияние разных техник ЭКО/ИКСИ на риск потери беременности [11]. Наиболее значимым риском при проведении процедуры ВРТ был возраст женщины. Так, доля потери беременности составила для женщин 30 лет 11,4%, 30–35 лет — 12%, 36–40 лет — 17,8%, старше 40 лет — 37,7%. Беременность на фоне протокола контролируемой гиперстимуляции яичников (подготовка гонадотропин-рилизинг гормонами [ГнРГ] или минимальная стимуляция) характеризовалась более высокой вероятностью потери беременности по сравнению с ГнРГ-длинным протоколом. Использование криоконсервированного эмбриона имело повышенный риск раннего выкидыша, но сниженный риск позднего выкидыша по сравнению с пересадкой свежего эмбриона [11].

Эффективность метода ЭКО в лечении бесплодия варьирует в диапазоне 20–60%. Основным маркером готовности эндометрия к имплантации является его толщина, определяемая подготовкой эстрогенами. При толщине менее 5 мм проводить пересадку эмбрионов нецелесо-

сообразно, при 5–7 мм имплантация возможна, но вероятность ее снижена. Идеальным является слой 9–12 мм. С целью оценки циклов ЭКО используют доплерографию. Оценка сосудистой системы очень важна для имплантационного прогноза: отсутствие сосудов в эндометрии свидетельствует о невозможности имплантации. Ультразвуковая оценка кровотока эндометрия, параметры кровотока в спиральной и маточной артериях могут быть эффективными показателями для оценки восприимчивости эндометрия, и они имеют определенное клиническое значение при оценке беременности после применения ВРТ [12]. Такие УЗИ-параметры, как индекс сопротивления маточной артерии и индекс пульсации, достоверно ниже при имплантации, чем при ее отсутствии [13].

Маточное бесплодие

Не только патология яичников может быть причиной бесплодия. Невозможность нормального течения беременности в ряде случаев определяется заболеваниями матки, частота которых с возрастом нарастает, и это сказывается на результатах ВРТ. Так, например, миома матки снижает вероятность успешной беременности на фоне проведенного ЭКО, особенно когда имеются большие миоматозные узлы или когда их число значительно [14].

При миоме матки нарушения фертильности возникают вследствие дефицита кровоснабжения матки, застоя, тонкого/атрофического эндометрия, локального воспаления при повышенном цитокиновом фоне, снижения числа эндометриальных желез в окрестностях субмукозных узлов, утолщения субэндометрия, изменения локальной концентрации прогестерона/эстрогена, роста числа рецепторов к прогестерону, экстродиолу, факторам роста (трансформирующему, эпидермальному, инсулиноподобному). Созревание эндометрия характеризуется определенной концентрацией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в стромальных и эпителиальных клетках матки в среднесекреторную фазу, когда зачатие наиболее вероятно [15]. На результаты ЭКО влияют число, размеры и локализация узлов, наличие дополнительной патологии.

Другой маточной патологией, снижающей фертильность, является эндометриоз, вероятность проявления которого, как оказалось, связана с полиморфизмом ряда генов. Это заболевание поражает, по крайней мере, 10% женщин позднего репродуктивного возраста и служит причиной бесплодия и неспецифических симптомов, включая тазовую боль [16]. Эндометриозом страдают

¹ Российская ассоциация репродукции человека. Отчеты регистра за 2017 год. Available: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php

25–50% женщин с бесплодием, и 30–50% пациенток с эндометриозом испытывают те или иные трудности с зачатием и беременностью [17]. У женщин с бесплодием на фоне эндометриоза наблюдается уменьшение и рассинхронизация количества и качества пиноподий, снижение концентрации лейкемийингибирующего фактора, протеинов НОХА10, гликоделина А, интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$, отмечается повышение содержания ароматазы. Кроме того, активируется фактор 1 стероидогенеза, что, вероятно, сказывается на перистальтической активности миометрия. В основе локальной невосприимчивости к прогестерону при эндометриозе лежит усиленная местная продукция эстрадиола в эндометрии. У пациенток с эндометриозом обнаружены повышенные концентрации сывороточных ИЛ-37 и ИЛ-10 и снижение уровней ИЛ-17 А и ИЛ-2. Концентрация ИЛ-4 при запущенных случаях эндометриоза существенно повышается. Таким образом, для эндометриоза характерно усиление воспалительных процессов в организме, что снижает вероятность имплантации даже качественного эмбриона [18, 19]. При доброкачественных гинекологических заболеваниях такие маркеры эндометриального бесплодия, как ИЛ-2 и ФНО- α , повышены в промывной жидкости из полости матки. При определении референтных значений данных параметров их можно использовать для диагностики гинекологических заболеваний, связанных с бесплодием [20].

Частое нарушение фертильности наблюдается на фоне хронического эндометрита (ХЭ). Его распространенность в возрасте 25–35 лет в среднем составляет 14%, прогрессивно увеличиваясь с возрастом пациенток. При ХЭ эффективность ВРТ сильно снижается, и в 20–25% случаев это заболевание является единственной причиной бесплодия. Клинические проявления эндометрита сопровождаются дисбалансом цитокинов и простагландинов в эндометрии. У пациенток с бесплодием на фоне ХЭ наблюдается картина тонкого эндометрия с нарушением секреторной трансформации. Помимо воспалительного компонента при ХЭ играют роль аутоиммунные нарушения. В частности, у пациенток с бесплодием на фоне ХЭ значительно повышается уровень антиэндотелиальных антител. ХЭ сильно ассоциирован с развитием эндометриоза. ХЭ на фоне бесплодия сопровождается значительным снижением рецептивности эндометрия: наблюдается отставание гистологического строения эндометрия от дня цикла, количество пиноподий на 18–24-й день цикла резко снижено [1]. У женщин с хроническим эндометритом и с повторными неудачами имплантации значительно повышена экспрессия ИЛ-17 и снижена

продукция ИЛ-10 и TGF- β . При этом содержание *Tregs* в эндометрии уменьшается. ИЛ-17 участвует в иммунном отторжении плода материнским организмом, а дефицит *Tregs* провоцирует воспаление и фиброз, вследствие чего бластоцисты не могут имплантироваться. Это объясняет механизм самопроизвольного прерывания беременности при эндометрите [21].

Кесарево сечение, частота применения которого неуклонно растет, также может стать причиной маточного бесплодия. Сниженные показатели клинической беременности при переносе эмбриона указывают на то, что имплантация значительно затруднена после кесарева сечения. Так, в исследовании J. Vissers et al. (2020) наблюдалось снижение коэффициента живорождений у женщин, перенесших кесарево сечение, по сравнению с женщинами, рожавшими через естественные родовые пути: это соотношение составило 15,9% (51/320) против 23,3% (219/941) (OR = 0,63; 95% ДИ 0,45–0,87). Также были снижены: частота продолжающейся беременности — 20,15 против 28,1%; клинической беременности — 25,7 против 33,8% и биохимической беременности — 36,2 против 45,5% [22].

Мутации гена FOXD1 могут быть причиной нарушения нормальной имплантации, поскольку данный белок участвует в регуляции генов эндометрия и плаценты и связан с повторяющимися потерями беременности. В будущем предполагается использование FOXD1 в качестве маркера нарушения фертильности у женщин с длительным бесплодием [23].

Таким образом, причины, приводящие к дефектам маточного имплантационного фактора в позднем репродуктивном возрасте, поливалентны и усугубляются наличием гинекологической патологии с формированием внеозологических структурно-функциональных изменений в эндометрии.

Тонкий эндометрий

Толщина эндометрия меньше 7 мм является критичной для проведения ЭКО и снижает вероятность нормальной беременности. Y. Pan et al. (2020) определили три независимых предиктора, влияющих на коэффициент живорождения у молодых женщин. Продолжительность бесплодия ($p = 0,033$), толщина эндометрия до переноса ($p = 0,002$) и количество перенесенных эмбрионов ($p = 0,013$) были основными факторами, определявшими рождение потомства после переноса замороженных эмбрионов на стадии дробления. Пороговая точка составила: для продолжительности бесплодия 4,5 года, а для толщины эндометрия 8,9 мм. Данные результаты можно

учитывать в ходе принятия клинических решений по переносу замороженных эмбрионов [24].

В своей работе F. Sarvi et al. (2019) увеличивали толщину эндометрия у женщин, проходивших через ЭКО, путем введения в матку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) с помощью катетера [19, 25]. ГКСФ стимулирует пролиферацию нейтрофильных гранулоцитов, увеличивает секрецию Th-2 цитокинов, стимулирует регуляторные Т-клетки и эффективен при имплантации эмбрионов посредством активации макрофагов децидуальных клеток. В иных случаях для увеличения толщины эндометрия используют аспирин, силденафил, пентоксифиллин и токоферол- α , но не всегда эндометрий реагирует на эти препараты [25].

Эпителий эндометрия, стромальные и иммунные клетки производят и секретируют паракринные сигнальные молекулы, включая факторы роста и цитокины, участвующие в децидуализации, прикреплении бластоцист и инвазии. В клиническом исследовании было показано значительное улучшение результатов ВРТ (54% живорождений) после внутриматочного введения обогащенной тромбоцитами плазмы женщинам с бесплодием и плохим ростом эндометрия [26]. Предполагается, что введение плазмы с тромбоцитами обогащает внутреннюю среду матки недостающими цитокинами и факторами роста.

В программах ВРТ осуществляют поддержку лютеиновой фазы (агонисты ГнРГ и др.). Повысить частоту живорождений у женщин с тонким эндометрием возможно посредством оптимизации прегравидарной подготовки и включением помимо гонадотропина антиэстрогенов (кломифен, тамоксифен) [27].

Рецептивность эндометрия

К основным причинам неудачи имплантации относят старший репродуктивный возраст женщины, измененную рецептивность и неоптимальную технику переноса эмбриона. Для осуществления успешной имплантации необходимо обеспечить синхронное развитие эндометрия и эмбриона. Любые инфекционно-воспалительные, аутоиммунные или иные патологические процессы в матке способны изменить рецептивность эндометрия. Нарушать имплантацию могут такие патологии, как миома матки, аденомиоз, частая стимуляция овуляции. Повышенное содержание антифосфолипидных и антиреолоидных антител, избыток цитотоксических лимфоцитов и активация цитокиновой сети по Th1-профилю сопряжены с неудачами ЭКО, невынашиванием беременности, повторяющимися выкидышами. Неадекватная секреция цитокинов, в частно-

сти ИЛ-18 и фактора, ингибирующего лейкемию (ФИЛ), свидетельствует о нарушенной рецептивности эндометрия и снижает вероятность имплантации даже при хорошем качестве эмбрионов. При нарушенной имплантации и повторяющейся потере беременности в эндометрии обнаруживают повышенные концентрации НК периферического типа, Th1- и В-клеток на фоне снижения содержания Th2-лимфоцитов [28].

Гормональное влияние на эндометрий во многом определяет его рецептивность. Прогестерон является основным стероидным гормоном, синтезируемым в яичниках, который совершенно необходим для имплантации эмбриона в эндометрий, децидуализации и поддержания беременности. E2 (17 β -эстрадиол) обеспечивает пролиферацию клеток эндометрия, а прогестерон ее подавляет через рецептор прогестерона А (ПР-А). Оценка состояния ядерных рецепторов клеток эндометрия может использоваться для оценки его рецептивности и прогноза наступления беременности у женщин с эндометриозом. При бесплодии может наблюдаться инверсия ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону, что приводит к ослаблению их отклика. Связанные с мембраной рецепторы прогестерона участвуют в реализации функции эндометрия. Тем не менее детальные механизмы рецептивности еще предстоит определить [29]. Возможно, не только снижение уровня половых гормонов, но и нарушенные механизмы рецептивности эндометрия служат причиной снижения фертильности у женщин старшего репродуктивного возраста.

Реакция эндометрия на половые гормоны определяется ядерными рецепторами в клетках эндометрия. Определение экспрессии рецепторов к эстрогену (ЭР- α) и прогестеронам (ПР-А и ПР-В) в поверхностном эпителии эндометрия у женщин с эндометриозом в период окна имплантации (20–22-й дни при 28-дневном цикле) может служить показателем в оценке лечения и фертильности. У пациенток с эндометриозом и ненаступившей беременностью наблюдалось повышение экспрессии ЭР- α и снижение экспрессии ПР-А и ПР-В. Также для пациенток, которым проводилось лечение аналогами ГнРГ, отмечалось снижение экспрессии LIF, LIF-R α , gp130 и SOCS1 в эндометрии в случае ненаступившей беременности [30].

Одним из важных маркеров рецептивности эндометрия являются пиноподии, которые представляют собой выросты апикальной части эпителия матки. Снижение числа зрелых пиноподий наряду со снижением концентрации фактора, ингибирующего лейкемию, и рецепторов к нему

может вызвать репродуктивную дисфункцию у женщин [31].

Фактор, ингибирующий лейкемию (ФИЛ, LIF), синтезируется различными клетками, включая эндотелий, фибробласты и др. Обнаружено его присутствие в матке, трубах, яичниках, плаценте. Действует он через ФИЛ-специфичный рецептор и неспецифичный мембранный рецептор gp130. ФИЛ влияет на фенотип эмбриона, регулирует функцию трофобласта, способствует его инвазии в стенку матки, а бластоциста и желточный мешок являются его продуцентами. Gp130 присутствует в эмбрионах на стадии бластоцисты. Определение ФИЛ, специфического рецептора к ФИЛ и gp130 в культуральной среде эмбрионов (3–5-й дни) может служить для прогноза жизнеспособности и функциональной сохранности эмбриона при переносе его в полость матки [32]. Концентрация ФИЛ возрастает к моменту овуляции, и основная его роль заключается в том, что он регулирует прикрепление эмбриона к эпителию матки [33]. Слабая экспрессия ФИЛ в секреторной фазе сопряжена с бесплодием и недостаточным развитием сосудов в эндометрии [34].

Нарушение иммунного баланса в тканях матки может стать причиной нарушения фертильности. Большое значение уделяется избытку натуральных киллеров в полости матки и преобладанию цитокинов Th1-направленности. Во время нормальной беременности преобладают цитокины Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13). Такая поляризация предотвращает отторжение плода и обусловлена действием прогестерона и функцией трофобласта. В то же время содержание NK и гамма-интерферона у беременных сильно снижается [35]. Ehsani M. et al. (2019) отмечают у женщин с необъяснимым бесплодием повышение содержания Th1- и Th17-лимфоцитов, увеличение отношения Tfh/CD4-T-клеток, снижение уровня Трег-лимфоцитов, а также рост антифосфолипидных, антитиреоидных, антиовариальных антител, цитокинов и хемокинов [35].

Эмбриоэндометриальная рассинхронизация

В большинстве программ ЭКО перенос эмбрионов в полость матки осуществляется на 5-й день после оплодотворения. Часто возникает риск асинхронности между развитием эмбриона

и готовностью эндометрия к его имплантации, и этот риск существенно увеличивается с возрастом. B. S. Shapiro et al. (2016) в ретроспективном когортном анализе показали, что женщины в возрасте ≥ 35 лет имеют повышенную вероятность наличия по крайней мере одного фактора риска асинхронного переноса эмбриона, включая преждевременное повышение уровня прогестерона и задержку переноса бластоцисты. У женщин младшей группы коэффициент рождаемости на один перенос (на 5-й день после оплодотворения) эмбриона составил 62,9%, в то время как в старшей группе этот показатель составил 38% [36]. Таким образом, асинхронность эмбриоэндометрия значительно увеличивается с возрастом, что приводит к резкому падению рождаемости в старшей репродуктивной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных позволил нам выделить основные эндометриальные факторы бесплодия, роль которых увеличивается с возрастом по мере накопления патологии. Функции эндометрия тесно связаны с деятельностью яичников, и поэтому нельзя рассматривать их отдельно. Продукция половых гормонов и их воздействие на эпителий матки через ядерные рецепторы подготавливает эндометрий к имплантации, и, следовательно, патология яичников неизбежно сказывается на готовности матки к зачатию. Тем не менее существуют локальные процессы инфекционно-воспалительного, аутоиммунного и иного характера, способные приводить к бесплодию. Процедуры ВРТ должны предваряться лечением этих заболеваний, после чего можно проводить ЭКО/ИКСИ. Развитие репродуктивных технологий позволяет в настоящее время решить проблему бесплодия в подавляющем большинстве случаев, и возраст не является непреодолимым препятствием для рождения здорового потомства.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Унанян А.Л., Коссович Ю.М., Демура Т.А., Бабурин Д.В., Сидорова И.С., Ищенко А.И. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(4): 208–213. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-208-213
- Akar M.E. Might uterus transplantation be an option for uterine factor infertility? *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015; 16(1): 45–48. DOI: 10.5152/jtgga.2015.15107
- McLernon D.J., Steyerberg E.W., Te Velde E.R., Lee A.J., Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113873 women. *B. M. J.* 2016; 355: i5735. DOI: 10.1136/bmj.i5735
- Steiner A.Z., Jukic A.M. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil. Steril.* 2016; 105(6): 1584–1588.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.028
- Leijdekkers J.A., Eijkemans M.J.C., van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., van Golde R.J.T., Hoek A., et al.; OPTIMIST study group. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum. Reprod.* 2019; 34(6): 1030–1041. DOI: 10.1093/humrep/dez051
- Broer S.L., van Disseldorp J., Broeze K.A., Dolleman M., Opmeer B.C., Bossuyt P., et al.; IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19(1): 26–36. DOI: 10.1093/humupd/dms041
- Polyzos N.P., Drakopoulos P., Parra J., Pellicer A., Santos-Ribeiro S., Tournaye H., et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil. Steril.* 2018; 110(4): 661–670.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.039
- Hamdine O., Eijkemans M.J.C., Lentjes E.G.W., Torrance H.L., Macklon N.S., Fauser B.C.J.M., Broekmans F.J. Antimüllerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 891–898.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.030
- Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., Ubaldi N., Ubaldi F.M., Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 327. DOI: 10.3389/fendo.2018.00327
- Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C., Petrov D.A., Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil. Steril.* 2016; 105(5): 1307–1313. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.025
- Hu L., Du J., Lv H., Zhao J., Chen M., Wang Y., et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 74. DOI: 10.1186/s12958-018-0390-6
- Tong R., Zhou Y., He Q., Zhuang Y., Zhou W., Xia F. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(15): 944. DOI: 10.21037/atm-20-5463
- Martins R.S., Oliani A.H., Oliani D.V., de Oliveira J.M. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 62. DOI: 10.1186/s12958-019-0507-6
- Takahashi N., Harada M., Tanabe R., Takayanagi A., Izumi G., Oi N., et al. Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(10): 1956–1962. DOI: 10.1111/jog.13754
- Alfer J., Fattahi A., Bleisinger N., Krieg J., Behrens R., Dittrich R., et al. Endometrial Dating Method Detects Individual Maturation Sequences During the Secretory Phase. *In Vivo.* 2020; 34(4): 1951–1963. DOI: 10.21873/invivo.11992. Erratum in: *In Vivo.* 2020; 34(5): 3055.
- Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26(1): 73–102. DOI: 10.1093/humupd/dmz034
- Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist. Reprod.* 2019; 23(3): 273–280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029
- Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018; 80(3): 11–18. DOI: 10.17116/patol201880311-18
- Fan Y.Y., Chen H.Y., Chen W., Liu Y.N., Fu Y., Wang L.N. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(6): 507–512. DOI: 10.1080/09513590.2017.1409717
- Demir M., Kalyoncu S., Ince O., Ozkan B., Kelekci S., Saglam G., et al. Endometrial flushing tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 levels in women with polycystic ovary syndrome, leiomyoma and endometrioma: comparison with healthy controls. *Geburtshil-*

- fe Frauenheilkd.* 2019; 79(5): 517–523. DOI: 10.1055/a-0829-3873
21. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q., Zhang W., Liu X.M., Fang J.Y., et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9
 22. Vissers J., Sluckin T.C., van Driel-Delprat C.C.R., Schats R., Groot C.J.M., Lambalk C.B., et al. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2020; 35(3): 595–604. DOI: 10.1093/humrep/dez295
 23. Quintero-Ronderos P., Jiménez K.M., Esteban-Pérez C., Ojeda D.A., Bello S., Fonseca D.J., et al. FOXD1 mutations are related to repeated implantation failure, intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. *Mol. Med.* 2019; 25(1): 37. DOI: 10.1186/s10020-019-0104-3
 24. Pan Y., Hao G., Wang Q., Liu H., Wang Z., Jiang Q., et al. Major factors affecting the live birth rate after frozen embryo transfer among young women. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 94. DOI: 10.3389/fmed.2020.00094
 25. Sarvi F., Arabahmadi M., Alleyassin A., Aghahosseini M., Ghasemi M. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh in vitro fertilization cycles: a randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol. Int.* 2017; 2017: 3596079. DOI: 10.1155/2017/3596079
 26. Frantz N., Ferreira M., Kulmann M.I., Frantz G., Bos-Mikich A., Oliveira R. Platelet-Rich plasma as an effective alternative approach for improving endometrial receptivity — a clinical retrospective study. *JBRA Assist. Reprod.* 2020; 24(4): 442–446. DOI: 10.5935/1518-0557.20200026
 27. Sharma S., Rani G., Bose G., Saha I., Bathwal S., Chakravarty B.N. Tamoxifen is better than low-dose clomiphene or gonadotropins in women with thin endometrium (<7 mm) after clomiphene in intrauterine insemination cycles: a prospective study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018; 11(1): 34–39. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_9_17
 28. Marron K., Harrity C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome popula-
 - tions. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(5): 837–846. DOI: 10.1007/s10815-019-01427-8
 29. Бурлев В.А., Илясова Н.А. Отклик ядерных рецепторов прогестерона и эстрогена для наступления беременности у больных эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2018; 24(2): 88–96. DOI: 10.17116/repro201824288-96
 30. Бурлев В.А., Илясова Н.А. Профиль гормонов и экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у больных с эндометриозом и бесплодием на фоне лечения. *Проблемы репродукции.* 2016; 22(4): 66–75. DOI: 10.17116/repro201622466-75
 31. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Семенов Ю.А. Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом. *Архив патологии.* 2019; 81(6): 41–48. DOI: 10.17116/patol20198106141
 32. Бурлев В.А., Илясова Н.А. Кластер активации сигнального пути LIF/LIFR/gp130 у эмбрионов при проведении ЭКО/ИКСИ. *Проблемы репродукции.* 2015; 21(2): 8–13. DOI: 10.17116/repro20152128-13
 33. Fukui Y., Hirota Y., Matsuo M., Gebriel M., Akaeda S., Hiraoka T., Osuga Y. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod. Med. Biol.* 2019; 18(3): 234–240. DOI: 10.1002/rmb.12280
 34. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77(7): 756–764. DOI: 10.1055/s-0043-111899
 35. Ehsani M., Mohammadnia-Afrouzi M., Mirzakhani M., Esmailzadeh S., Shahbazi M. Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2019; 12(4): 274–282. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_30_19
 36. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Desai J., Garner F.C., Aguirre M., Hudson C. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 33(1): 50–55. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.008

REFERENCES

1. Unanyan A.L., Kossovich Yu.M., Demura T.A., Baburin D.V., Sidorova I.S., Ishchenko A.I. Clinical and morphological features of chronic endometritis in infertile women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(4): 208–213 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-208-213
2. Akar M.E. Might uterus transplantation be an option for uterine factor infertility? *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015; 16(1): 45–48. DOI: 10.5152/jtg-ga.2015.15107
3. McLernon D.J., Steyerberg E.W., Te Velde E.R., Lee A.J., Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113873 women. *B. M. J.* 2016; 355: i5735. DOI: 10.1136/bmj.i5735

4. Steiner A.Z., Jukic A.M. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil. Steril.* 2016; 105(6): 1584–1588.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.028
5. Leijdekkers J.A., Eijkemans M.J.C., van Tilborg T.C., Oudshoorn S.C., van Golde R.J.T., Hoek A., et al.; OPTIMIST study group. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum. Reprod.* 2019; 34(6): 1030–1041. DOI: 10.1093/humrep/dez051
6. Broer S.L., van Disseldorp J., Broeze K.A., Dolleman M., Opmeer B.C., Bossuyt P., et al.; IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19(1): 26–36. DOI: 10.1093/humupd/dms041
7. Polyzos N.P., Drakopoulos P., Parra J., Pellicer A., Santos-Ribeiro S., Tournaye H., et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil. Steril.* 2018; 110(4): 661–670.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.039
8. Hamdine O., Eijkemans M.J.C., Lentjes E.G.W., Torrance H.L., Macklon N.S., Fauser B.C.J.M., Broekmans F.J. Antimüllerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 891–898.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.030
9. Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., Ubaldi N., Ubaldi F.M., Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018; 9: 327. DOI: 10.3389/fendo.2018.00327
10. Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C., Petrov D.A., Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil. Steril.* 2016; 105(5): 1307–1313. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.025
11. Hu L., Du J., Lv H., Zhao J., Chen M., Wang Y., et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 74. DOI: 10.1186/s12958-018-0390-6
12. Tong R., Zhou Y., He Q., Zhuang Y., Zhou W., Xia F. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(15): 944. DOI: 10.21037/atm-20-5463
13. Martins R.S., Oliani A.H., Oliani D.V., de Oliveira J.M. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 62. DOI: 10.1186/s12958-019-0507-6
14. Takahashi N., Harada M., Tanabe R., Takayanagi A., Izumi G., Oi N., et al. Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(10): 1956–1962. DOI: 10.1111/jog.13754
15. Alfer J., Fattahi A., Bleisinger N., Krieg J., Behrens R., Dittrich R., et al. Endometrial Dating Method Detects Individual Maturation Sequences During the Secretory Phase. *In Vivo.* 2020; 34(4): 1951–1963. DOI: 10.21873/invivo.11992. Erratum in: *In Vivo.* 2020; 34(5): 3055.
16. Méar L., Herr M., Fauconnier A., Pineau C., Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26(1): 73–102. DOI: 10.1093/humupd/dmz034
17. Broi M.G.D., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist. Reprod.* 2019; 23(3): 273–280. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029
18. Paramonova N.B., Kogan E.A., Kolotovkina A.V., Burmenskaya O.V. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Archive of Pathology.* 2018; 80(3): 11–18 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201880311-18
19. Fan Y.Y., Chen H.Y., Chen W., Liu Y.N., Fu Y., Wang L.N. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(6): 507–512. DOI: 10.1080/09513590.2017.1409717
20. Demir M., Kalyoncu S., Ince O., Ozkan B., Kelekci S., Saglam G., et al. Endometrial flushing tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 levels in women with polycystic ovary syndrome, leiomyoma and endometrioma: comparison with healthy controls. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; 79(5): 517–523. DOI: 10.1055/a-0829-3873
21. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q., Zhang W., Liu X.M., Fang J.Y., et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9
22. Vissers J., Sluckin T.C., van Driel-Delprat C.C.R., Schats R., Groot C.J.M., Lambalk C.B., et al. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Hum. Reprod.* 2020; 35(3): 595–604. DOI: 10.1093/humrep/dez295
23. Quintero-Ronderos P., Jiménez K.M., Esteban-Pérez C., Ojeda D.A., Bello S., Fonseca D.J., et al. FOXD1 mutations are related to repeated implantation failure, intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. *Mol. Med.* 2019; 25(1): 37. DOI: 10.1186/s10020-019-0104-3
24. Pan Y., Hao G., Wang Q., Liu H., Wang Z., Jiang Q., et al. Major factors affecting the live birth rate af-

- ter frozen embryo transfer among young women. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 94. DOI: 10.3389/fmed.2020.00094
25. Sarvi F., Arabahmadi M., Alleyassin A., Aghahosseini M., Ghasemi M. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh in vitro fertilization cycles: a randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol. Int.* 2017; 2017: 3596079. DOI: 10.1155/2017/3596079
26. Frantz N., Ferreira M., Kulmann M.I., Frantz G., Bos-Mikich A., Oliveira R. Platelet-Rich plasma as an effective alternative approach for improving endometrial receptivity — a clinical retrospective study. *JBRA Assist. Reprod.* 2020; 24(4): 442–446. DOI: 10.5935/1518-0557.20200026
27. Sharma S., Rani G., Bose G., Saha I., Bathwal S., Chakravarty B.N. Tamoxifen is better than low-dose clomiphene or gonadotropins in women with thin endometrium (<7 mm) after clomiphene in intrauterine insemination cycles: a prospective study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018; 11(1): 34–39. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_9_17
28. Marron K., Harrity C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36(5): 837–846. DOI: 10.1007/s10815-019-01427-8
29. Burlev V.A., Ilyasova N.A. The response of progesterone and estrogen nuclear receptors to pregnancy in patients with endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018; 24(2): 88–96 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201824288-96
30. Burlev V.A., Ilyasova N.A. Sex hormone levels and the nucleons isoforms expression of estrogen and progesterone receptors in eutopic endometrium of patients with peritoneal form endometriosis and infertility. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016; 22(4): 66–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201622466-75
31. Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Dub A.A., Miroshnichenko L.E. Endometrial morphological characteristics in patients with hysteromyoma and chronic endometritis in infertility. *Archive of Pathology*. 2019; 81(6): 41–48 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/ptol20198106141
32. Burlev V.A., Ilyasova N.A. Cluster of signaling pathway LIF/LIFR/gp130 activation in embryos during IVF/ICSI. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(2): 8–13 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro20152128-13
33. Fukui Y., Hirota Y., Matsuo M., Gebril M., Akaeda S., Hiraoka T., Osuga Y. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod. Med. Biol.* 2019; 18(3): 234–240. DOI: 10.1002/rmb2.12280
34. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A., et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017; 77(7): 756–764. DOI: 10.1055/s-0043-111899
35. Ehsani M., Mohammadnia-Afrouzi M., Mirzakhani M., Esmaeilzadeh S., Shahbazi M. Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2019; 12(4): 274–282. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_30_19
36. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Desai J., Garner F.C., Aguirre M., Hudson C. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. *Reprod. Biomed. Online*. 2016; 33(1): 50–55. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.008

ВКЛАД АВТОРОВ

Урюпина К.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Куценко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Кравцова Е.И.

Разработка концепции — формулировка основных целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, интерпретация полученных результатов.

Разработка методологии — создание дизайна исследования.

Подготовка и редактирование текста — создание черновика статьи.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Кудлай Ю.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — поиск литературных источников, анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — корректура содержания, подготовка статьи в печать.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Кравцов И.И.

Разработка концепции — формирование целей и задач.

Проведение исследования — поиск литературных источников, анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — создание черновика, подготовка статьи в печать.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Uryupina K.V.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kutsenko I.I.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology development and design.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Kravtsova E.I.

Conceptualisation — statement of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, interpretation of results.

Methodology development — design of research.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Kudlai J.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — literature mining, data analysis.

Text preparation and editing — manuscript correction, pre-publication processing.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Kravtsov I.I.

Conceptualisation — statement of goals and objectives.

Conducting research — literature mining, data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, pre-publication processing.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Урюпина Кристина Владимировна* — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>

Контактная информация: e-mail: dddd.jiji@bk.ru; тел.: +7 (989) 164-11-32;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Kristina V. Uryupina* — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8113-2790>

Contact information: e-mail: dddd.jiji@bk.ru; tel.: +7 (989) 164-11-32;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Кравцова Елена Иосифовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Кудлай Юлия Вячеславовна — студентка педиатрического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3192-7170>

Кравцов Игорь Иванович — врач-гинеколог Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7563-8610>

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Julia V. Kudlai — Graduate Student, Faculty of Paediatrics, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3192-7170>

Igor I. Kravtsov — Physician (gynaecology), Kuban State Medical University Clinic.

<https://orcid.org/0000-0002-7563-8610>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author