

Роль фактора эндометрия в повторных неудачах имплантации (обзор литературы)

Н. М. Подзолкова, Н. Л. Шамугия, П. М. Варлакова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

За последние 30 лет вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) получили значительное развитие, несмотря на это, далеко не каждая женщина получает долгожданную беременность с первой попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Для успешной имплантации эмбриона важно не только качество гамет, но и готовность эндометрия к nidации. Нарушение благоприятного состава микробиома в матке может препятствовать необходимым физиологическим изменениям эндометрия в динамике менструального цикла, снижая показатели успешности программ ВРТ. Несоответствие структуры эндометрия этапу развития эмбриона приводит к смещению окна имплантации, что в совокупности с изменением микробиома матки является одной из причин повторных неудач имплантации (ПНИ). В последние годы для повышения эффективности программ ВРТ все больше внимания уделяют изучению и подготовке эндометрия к переносу эмбриона. Высокопроизводительное секвенирование и анализ переменных участков гена 16S рибосомальной РНК является быстрым и доступным диагностическим инструментом, который позволяет идентифицировать культивируемые и некультивируемые микроорганизмы. Дискуссионный вопрос о необходимости лечения хронического эндометрита (ХЭ) становится более актуальным при учете распространенности ХЭ (21 % среди ПНИ). Применение секвенирования пула матричных РНК из клеток образца ткани эндометрия (RNA-seq) как дополнительного метода диагностики причин ПНИ может помочь провести персонализированный перенос эмбриона, тем самым повысить шансы успешной имплантации. ПНИ эндометриального происхождения – сложная проблема современной репродуктологии. На данный момент консенсус в отношении роли перечисленных эндометриальных факторов ПНИ отсутствует. Рецептивный эндометрий является одним из определяющих факторов успешной имплантации. Но опубликованных исследований недостаточно для того, чтобы аргументированно рекомендовать широкое применение методов диагностики и лечения таких факторов эндометрия, как изменение микробиома матки и смещение окна имплантации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неудачи имплантации, микробиом матки, рецептивность эндометрия, окно имплантации, хронический эндометрит, неудачи ЭКО.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of endometrial factor in recurrent implantation failure (literature review)

N. M. Podzolkova, N. L. Shamugia, P. M. Varlakova

'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Healthcare of the Russia

SUMMARY

Over the past 30 years, assisted reproductive technologies (ART) have developed significantly, despite this, not every woman gets a long-awaited pregnancy on her first attempt at in vitro fertilization (IVF). Not only the quality of gametes is important for successful embryo implantation, but also the readiness of the endometrium for nidation. Dysbiosis of the uterine microbiome can interfere with the necessary physiological changes of the endometrium in the dynamics of the menstrual cycle, reducing the success rate of ART programs. Endometrial structure mismatch with embryonic development leads to an implantation window shift, which together with uterine microbiome changes is one of the causes of recurrent implantation failures (RIF). In recent years, to improve the effectiveness of ART programs, increasing attention has been paid to the study and preparation of the endometrium for embryo transfer. High-throughput sequencing and analysis of the variable regions of the 16S ribosomal RNA gene is a rapid and affordable diagnostic tool that allows identification of culturable and non-culturable microorganisms. The debate about the need for treatment of chronic endometritis (CE), becomes more relevant when considering the prevalence of CE (21 % among RIFs). The use of matrix RNA sequencing from endometrial tissue sample cells (RNA-seq) as an additional diagnostic method for RIF causes can help in personalized embryo transfer. This can increase the chances of successful implantation. RIF of endometrial origin is a complex problem of modern reproductive medicine. Currently, there is no consensus on the role of the listed endometrial factors of RIF. Receptive endometrium is one of the determinants of successful implantation. However published studies are insufficient to reasonably recommend the wide application of methods for diagnosis and treatment of such endometrial factors as uterine microbiome changes and implantation window displacement.

KEYWORDS: recurrent implantation failure, uterine microbiome, endometrial receptivity, window of implantation, chronic endometritis, IVF failure.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

За последние 30 лет методологические возможности эмбриологии и вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) значительно улучшились, однако эффективность ВРТ во всем мире остается низкой: текущие показатели частоты живорождения (ЧЖ) в среднем составляют 25–30% на начавшийся цикл [1, 2]. Согласно регистру Российской ассоциации репродукции человека,

частота наступления беременности (ЧНБ) в группе женщин до 35 лет на цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и ИКСИ составляет 26,9 и 27,0% соответственно, а в группе женщин 35–39 лет – 22,3 и 23,2%, соответственно [3]. Следовательно, большой процент пациенток, обратившихся по поводу бесплодия к репродуктологам, сталкивается с проблемой повторных неудач имплантации (ПНИ).

В клиническом протоколе Минздрава РФ от 2021 г. ПНИ определяются как три неудачные попытки селективного переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет и две неудачные попытки у женщин 35 лет и старше при отсутствии каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности [4].

Наиболее частыми причинами ПНИ являются повышенная частота эмбриональных хромосомных аномалий, иммунные нарушения, эндокринные нарушения, а также такие эндометриальные факторы, как гиперплазия и полипы эндометрия, внутриматочные синехии, субмукозная миома матки. В последние годы интенсивно изучается значение и других эндометриальных факторов, в частности нарушения микробиома матки, хронического эндометрита (ХЭ), а также рецептивности эндометрия в генезе ПНИ. По обобщенным данным можно полагать, что эндометриальные факторы присутствуют в качестве клинически значимых причин неудачи ЭКО у 18–27% пациенток с ПНИ [5].

Цель исследования: на основании анализа современной литературы рассмотреть взаимосвязь повторных неудач имплантации с нарушением микробиома матки, хроническим эндометритом и нарушением рецептивности эндометрия.

Материалы и методы

Настоящий обзор включает анализ научных публикаций, проиндексированных за последние 10 лет в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar и PubMed, о влиянии смещения окна имплантации, состава микробиома матки и наличия ХЭ на исход процедуры ЭКО. Поиск проводился по всем типам публикаций на английском и русском языках по ключевым словам: «рецептивность эндометрия», «окно имплантации», «микробиом матки», «хронический эндометрит», «неудачи имплантации» и «неудачи ЭКО».

Результаты

Микробиом матки и эндометрит

В настоящее время доказано, что эндометрий в норме не стерилен, но обладает своим уникальным *микробиомом*, т.е. индивидуальным набором микроорганизмов, включающим бактерии, вирусы, фаги, археи, грибы и их метаболиты, которые населяют матку конкретной женщины. Микробиом матки выполняет метаболические, эпигенетические, иммунологические функции и неразрывно связан с микробиомом других органов и систем [6]. Так, в недавнем исследовании Baker J. M. и др. показано влияние микробиома кишечника на количество эстрогенов. Кишечный эстроболом – это совокупность кишечных бактериальных генов, продукты которых изменяют продукцию β-глюкуронидазы, тем самым оказывая воздействие, в частности, на количество конъюгированного эстрогена. В данном исследовании авторы связали низкое количество *Lactobacillus* с продукцией β-глюкуронидазы, повышением уровня метаболитов эстрогена и развитием эндометриоза [7].

Предполагается, что возможными источниками происхождения микробиома матки могут быть нарушение проницаемости стенки кишечника, миграция бактерий через шейку матки или ретроградное распространение через фаллопиевы трубы, а также возможным путем передачи, влияющим на микробиоту матки, может быть сперма [8].

Очевидно, что используемые ранее методы выявления патологии эндометрия, такие как микробный посев и гистологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия, не могут быть использованы для изучения микробиома матки. Установлено, что посев микроорганизмов не эффективен для изучения состава микробиома, так как не все микроорганизмы поддаются культивированию, эндометрий обладает низкой бактериальной массой и вероятность контаминации микробиомом шейки матки достаточно высока [9]. В основе иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных антител CD-138 лежит обнаружение плазматических клеток, ответственных за гуморальный иммунитет. Инфильтрация эндометрия плазматическими клетками связана с воспалением из-за персистенции патогенных микроорганизмов и является маркером иммунных нарушений. Следовательно, гистологическое исследование с CD-138 может показать только наличие воспаления, но не состав микробиома [10].

Исходя из этого, для оценки состава микробиома эндометрия сегодня применяют технологию высокопроизводительного секвенирования (NGS) и анализа варибельных участков гена 16S рибосомальной РНК. Принцип NGS-метода заключается в параллельном синтезе миллионов цепочек ДНК с одновременной детекцией определенного сигнала от каждой растущей цепи. Используемым генным маркером для идентификации рода и вида и таксономической значимости у бактерий и архей является ген 16S рРНК. Данный метод реализован в основе тест-систем OMNIgene (DNA Genotek Inc., Канада), EMMA (Igenomix, Россия) и Illumina MiSeq (Illumina, США). Секвенирование 16S рРНК, в отличие от микробного посева, преодолевает ограничения культуральных характеристик микробов, поскольку менее 1 % микробов может расти и образовывать колонии на чашках с агаром (некультивируемость) и демонстрирует геномное разнообразие, открывая новую область исследований в репродуктивной медицине [11]. Очевидными недостатками секвенирования ДНК микробиома эндометрия является невозможность дифференцировать жизнеспособность обнаруженных бактерий, а также высокий риск загрязнения материала, поскольку эндометрий является средой с низкой биомассой [12, 13].

Недавние исследования микробиома эндометрия показали противоречивые результаты в зависимости от применяемых методов его определения и способа получения образцов эндометрия. В трех исследованиях с помощью NGS-секвенирования варибельных участков гена 16S рРНК оценивали образцы эндометриальной жидкости и биоптатов эндометрия, полученных посредством трансцервикального катетера, предназначенного для переноса эмбрионов. Несмотря на использование различных систем OMNIgene и EMMA, авторы показали, что эндометрий, в котором преобладают лактобациллы (>90 % *Lactobacillus spp.*), связан

с лучшими показателями частоты имплантации (ЧИ), продолжающейся беременности (ЧПБ) и ЧЖ. Микробиом эндометрия без доминирования лактобацилл (<90% *Lactobacillus* spp. с >10% *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* и других бактерий), напротив, коррелировал с неудачами имплантации [14–16].

Известно, что различные виды *Lactobacillus* способны ингибировать инвазию и колонизацию патогенных бактерий за счет продукции высокой концентрации молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот, которые поддерживают кислую и анаэробную среду в микробиоме. Повышение уровня *Lactobacilli* в эндометрии до >90% может улучшить исход имплантации у пациенток, страдающих бесплодием [14].

Ichiyama T. и др. сравнили микробный профиль влагалища и матки у 145 больных с ПНИ и 21 пациентки с мужским фактором бесплодия. С целью снижения риска загрязнения образцов эндометрия в полость матки вводили пипетку Medgyn IV (Medgyn, США), кончик которой обрезали после извлечения. Для проведения теста использовали OMNIgene. Группа с ПНИ показала более низкие уровни *Lactobacillus* во влагалищном микробиоме, тогда как в маточном микробиоме содержание *Lactobacillus* существенно не отличалось от контрольной группы. Кроме того, в группе ПНИ были значительно более высокие уровни 14 других родов микроорганизмов (*Atopobium*, *Megasphaera*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Schlegella*, *Delftia*, *Burkholderia*, *Sphingobacterium*, *Dietzia*, *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Ralstonia*, *Leucobacter* и *Hydrogenophaga*). Количество бактерий в полости матки варьировало от 1/100 до 1/10000 и меньше по сравнению с количеством и уровнем доминирования бактерий во влагалище, что, по мнению авторов, указывает на независимое сосуществование указанных микробных сообществ [17].

В исследовании Chen C. и др. забор материала эндометрия производился двумя альтернативными методами. В исследовании участвовали 95 китайских женщин среднего репродуктивного возраста. Для исключения возможного загрязнения образцов микроорганизмами, составляющими экосистему влагалища, в первой группе забор материала осуществлялся во время проведения лапароскопии или лапаротомии по поводу миомы матки или аденомиоза. Во второй группе забор образцов эндометрия выполняли трансцервикальным путем, причем именно в этой группе обнаружено большое сходство микробного пейзажа с образцами, взятыми при вскрытии полости матки во время операции, что позволяет предположить, что микробиом матки может быть с высокой степенью достоверности проанализирован без хирургического вмешательства. В образцах эндометрия помимо *Lactobacillus* значительную часть микробиома составили такие бактерии, как *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphingobium* [18].

Близкие результаты опубликовали Winters A. D. с соавт. Так, в образцах эндометрия, полученных при лапаротомной гистерэктомии по поводу миомы матки у пациенток старшего репродуктивного возраста, используя систему Illumina MiSeq, авторы обнаружили преобладание *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Cloacibacterium* и *Comamonadaceae* [19].

При помощи этой же системы и двухпросветного катетера для получения образцов эндометрия Reschini M. и др. выявили преобладание в микробиоме матки *Lactobacillus* у 16 из 53 (30%) женщин, проходивших процедуры ВРТ. У остальных женщин в микробиоме матки преобладали *Pelomonas*, *Probionabacterium*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* и *Escherichia* [20].

Chen S. и др. считают, что *Lactobacillus* является доминирующим родом грамположительных или микроаэрофильных бактерий у здоровых женщин репродуктивного возраста, в то время как у пациенток с аденомиозом состав микробиома отличается от контрольной группы, в частности, за счет преобладания *Atopobium vaginae* [21].

В исследовании Odawara K. и др. посредством системы Illumina MiSeq обнаружили изменения маточного микробиома в течение менструального цикла. По данным авторов, пролиферативная фаза менструального цикла связана с более разнообразным микробным пейзажем эндометрия. Исследователи также выявили снижение количества *Lactobacillus* в группе женщин после 36 лет [22].

Таким образом, несмотря на варибельность результатов, что связано с особенностями забора материала, стандартизацией систем тестирования, дизайном исследований и клинической выборки изучаемых групп, правомерно предположить, что в эндометрии здоровых женщин репродуктивного возраста в микробиоме матки преобладают *Lactobacillus*. Именно они способствуют подавлению инвазии и колонизации патогенных бактерий за счет поддержания оптимальной кислотности среды. Несмотря на отсутствие консенсуса, можно предположить, что уменьшение количества *Lactobacillus* приводит к локальному увеличению pH, и это, вероятно, негативно сказывается на рецептивности эндометрия, способности к адгезии, инвазии и имплантации эмбриона в матку [23].

Нарушение вагинально-маточного микробиома может повлиять не только на вероятность развития, но и патогенез ряда инфекционных и неинфекционных гинекологических заболеваний. Вероятно, персистенция таких микроорганизмов, как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, а также условно-патогенных микроорганизмов *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp. [24], повышает риск развития ХЭ, который представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки матки, характеризующееся поверхностными отеками, изменениями эндометрия, повышенной плотностью стромальных клеток, неравномерным созреванием эпителия и стромы, а также инфильтрацией эндометрия стромальными плазмócитами [25]. Выраженные структурные изменения и иммунные нарушения в ткани патологически влияют на рецептивный аппарат эндометрия [26]. В популяции частота ХЭ не превышает 10%, а патогномоничные симптомы заболевания отсутствуют, что вызывает скептическое отношение у многих специалистов как к диагностике, так и необходимости лечения этой группы больных [27].

Вместе с тем у больных с бесплодием частота гистологически доказанного ХЭ достигает 40%, а при ПНИ – 21%, что существенно превышает популяционные значения [28]. В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе Vitagliano A. и др. оценили влияние ХЭ и его терапии на результаты ЭКО. Установлено, что женщины с ХЭ имели более низкое отношение частоты ЧПБ к ЧЖ по сравнению с женщинами без ХЭ. Лечение ХЭ увеличило ЧПБ/ЧЖ до сопоставимых результатов с женщинами без ХЭ. Вместе с тем авторы показали, что легкие формы ХЭ не оказали влияния на исход ЭКО [29].

Другой систематический обзор и метаанализ свидетельствуют о том, что антибиотикотерапия может повысить вероятность наступления беременности и улучшить ее исходы у пациенток с ПНИ в последующих циклах ЭКО в том случае, когда излечение ХЭ на этапе планирования беременности подтверждено контрольной биопсией эндометрия [30]. По мнению ряда исследователей, без предварительной диагностики и лечения ХЭ может нарушать процесс имплантации и приводить к ПНИ в программах ВРТ [31–33]. Вероятные механизмы подобного влияния связаны с тем, что патогенные и некоторые условно патогенные микроорганизмы способны вызывать аномальную экспрессию цитокинов (подавляется экспрессия IL-11, цитокина, играющего роль в децидуализации) и лейкоцитов, что нарушает иммунную толерантность эндометрия к эмбриону, изменяет проницаемость эндометриальных сосудов. Вследствие этих процессов нарушается инвазия трофобласта и жизнеспособность эмбриона. Кроме того, при ХЭ нарушается сократительная активность матки во время средней лютеиновой фазы, что может препятствовать оплодотворению *in vivo*. Измененная аутофагия, характерная для ХЭ, предположительно влияет на дифференцировку эндометриальных клеток и нарушает процесс децидуализации эндометрия [25, 26].

Рецептивность эндометрия. Окно имплантации

Еще одним эндометриальным фактором, необходимым для успешной имплантации, является открытие окна имплантации, синхронизированное с развитием эмбриона.

Окно имплантации – это конкретные временные рамки в цикле развития эндометрия, когда эндометрий обеспечивает наилучшую среду для локализации, адгезии, инвазии и имплантации эмбриона. Окно имплантации длится 30–36 часов и, в зависимости от пациента, происходит от LH+6 до LH+9 (LH – пик лютеинизирующего гормона) в естественных циклах или от P+4 до P+7 (P – введение прогестерона) в циклах заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [34]. Предполагается, что пациенты с ПНИ могут иметь смещенное окно имплантации.

Частота смещения окна имплантации при ПНИ доходит до 25% [1], что диктует необходимость персонализированного подхода к выбору времени переноса эмбриона (ПЭ).

В настоящее время существуют следующие методы выявления окна имплантации: гистологический, электронная микроскопия, иммуногистохимическое окрашивание образцов эндометрия и анализ профиля мРНК в образце эндометрия.

Гистологическое исследование позволяет оценить гистоархитектонику эндометрия, строение маточных желез и кровеносных сосудов. Гистологический анализ эндометрия с помощью светового микроскопа является доступным и относительно недорогим методом, однако не обладает достаточным уровнем специфичности и достоверности применительно к оценке результатов возможного смещения «окна имплантации» или принятия решения о назначении терапии [35].

Электронная микроскопия. Сканирующая электронная микроскопия, в отличие от световой микроскопии, позволяет более детально исследовать особенности изменения морфологической организации клеток эндометрия в течение цикла менструального цикла, а также обнаружить пиноподии – перепончатые выпуклости, образовавшиеся путем слияния микроворсинок в верхней части эндометриальных эпителиальных клеток. Они, как часть эндометрия, в течение цикла претерпевают физиологические структурные и количественные изменения под действием стероидных гормонов. Наибольший размер и количество пиноподий обнаруживают во время окна имплантации. Предполагается, что они играют роль на начальной стадии имплантации, способствуя прикреплению эмбриона [36]. Однако данные относительно пользы определения пиноподий как маркера рецептивности эндометрия разнятся. Так, Chen C. с соавт., Fox с соавт. выявили положительную корреляцию между количеством и морфологией пиноподий и успешной имплантацией эмбриона [37, 38]. Однако Jin X. Y. с соавт. обнаружили наличие пиноподий не только во время окна имплантации, но и во время беременности [36], что ставит под сомнение пользу их обнаружения в качестве маркера рецептивности эндометрия. В исследованиях Da Broi M. G. и др., Xu B. и др. не выявлено статистически достоверной разницы морфологии и количества пиноподий в группах с ПНИ и группой контроля [39, 40]. Следовательно, сканирующая электронная микроскопия имеет ограниченную ценность в связи с трудоемкостью, дороговизной и отсутствием достоверных данных в пользу определения пиноподий в качестве маркера рецептивности.

Иммуногистохимические исследования основываются на выявлении множества соединений, прямо или опосредованно влияющих на взаимодействие между клетками трофобласта эмбриона и эндометрием на молекулярном уровне. К этим соединениям относятся белки клеточной адгезии, цитокины, факторы роста и другие регуляторные и структурные молекулы. Наиболее изученными соединениями являются белок люминальный интегрин $\alpha v \beta 3$, цитокин, ингибирующий фактор лейкемии (LIF), транскрипционные факторы NOXA10 и NOXA11. Экспрессию всех этих соединений связывают с периодом открытия окна имплантации. Они включены в процесс децидуализации и, следовательно, предположительно влияют на рецептивность эндометрия. Интегрин $\alpha v \beta 3$ относится к группе белков клеточной адгезии, которая отвечает за взаимодействие клеток друг с другом и с компонентами межклеточного матрикса. Повышенная экспрессия мРНК

LIF обнаружена в популяции лимфоцитов децидуальной оболочки, которые накапливаются в большом количестве в месте имплантации; это позволяет предполагать, что LIF опосредует взаимодействие между материнскими децидуальными лимфоцитами и цитотрофобластом [41].

В исследовании Xu В. и др. не выявили статистически значимых различий экспрессии LIF и интегрин- $\beta 3$ в образцах биопсии эндометрия, полученных у женщин с ПНИ и женщин с нормальной фертильностью, через 7 дней после дня пика лютеинизирующего гормона [40]. НОХА-гены – регуляторы морфогенеза и дифференцировки тканей эмбриона, которые контролируют экспрессию других жизненно важных белков, таких как молекулы клеточной адгезии и метаболитические медиаторы [37]. Выявлена взаимосвязь между экспрессией НОХА-10, НОХА-11 и количеством зрелых пиноподий [41, 42]. Однако какого-либо вещества или соединения, которое можно было бы использовать в качестве единого универсального маркера рецептивности эндометрия, на данный момент не существует.

По мнению большинства экспертов, наилучшей технологией для определения открытого окна имплантации является секвенирование пула матричных РНК из клеток образца ткани эндометрия (RNA-seq). Эту технологию используют для проведения анализа рецептивности эндометрия (Endometrial receptivity analysis, ERA). Данный тест основан на определении последовательности 248 генов, из которых 134 гена обеспечивают ядро диагностики окна имплантации ERA, а остальные гены нацелены на предполагаемое смещение окна имплантации. При разработке теста были выявлены гены, участвующие в рецептивности эндометрия. Для этого провели исследования, направленные на определение физиологического транскриптомного профиля в течение менструального цикла, а затем проанализировали различия в полногеномных профилях экспрессии между рецептивным, пререцептивным и пострецептивным эндометрием [1]. В результате получили пять результатов теста, соответствующих каждой стадии развития эндометрия: пререцептивный – 48 часов, раннерецептивный – 24 часа, рецептивный, позднерецептивный – 24 часа и пострецептивный – 48 часов. Чтобы проверить точность и воспроизводимость теста, ERA сравнивали со стандартными гистологическими методами биопсии эндометрия в исследованиях. Díaz-Gimeno P. и др. измерили с помощью квадратичного взвешенного индекса Каппа точность выявления окна имплантации в стандартном гистологическом исследовании в соответствии с пиком лютеинизирующего гормона (ЛГ) и точность выявления окна имплантации в исследовании ERA. Значения соответствия после пика ЛГ составили 0,618 (0,446–0,791) и 0,685 (0,545–0,824) для двух патологов при гистологическом исследовании. Датирование ERA достигло соответствия 0,922 (0,815–1,000) с пиком ЛГ. Воспроизводимость теста ERA в указанной подгруппе была постоянной у всех пациентов [43]. Следовательно, анализ профиля мРНК в образце эндометрия (тест ERA) по информативности и точности превосходит стандарт-

ное гистологическое исследование и дает возможность планировать перенос эмбрионов путем синхронизации с окном имплантации индивидуально для каждого пациента [1].

В проспективном многоцентровом интервенционном исследовании Ruiz-Alonso и др. выявили частоту встречаемости смещения окна имплантации у пациенток с ПНИ [44]. Для этого провели ERA тест 85 пациенткам с ПНИ и сравнили их результаты с контрольной группой 25 человек [44]. В ходе исследования у 25% пациентов с ПНИ было выявлено смещение окна имплантации (пре- или пострецептивный), в то время как в контрольной группе такое смещение было только у 12% пациентов. На основе результатов теста был проведен персонализированный перенос эмбриона, в результате чего ЧНБ составила 50,0%, а ЧИ – 38,5% [44].

Схожие результаты относительно смещения окна имплантации у пациенток с ПНИ и эффективности ПЭ получили Hashimoto и др., Hromadova и др. [45, 46].

Напротив, в исследовании Neves и др. не выявили статистически значимой разницы при использовании теста ERA. Группу сравнения составили 24 пациентки с ≥ 1 предшествующим неудачным переносом эуплоидного эмбриона и 32 пациентки с ≥ 2 предшествующими неудачными переносами донорских эмбрионов. Группу контроля составили 119 пациенток с ≥ 1 предшествующим неудачным переносом эуплоидного эмбриона и 158 пациенток с ≥ 2 предшествующими неудачными переносами донорских эмбрионов. ЧИ составила 55,6 против 65,0% в группе с эуплоидными эмбрионами и 26,8 против 57,2% в группе с донорскими эмбрионами. ЧНБ составила 58,3 против 70,6% ($p = 0,238$) в группе с эуплоидными эмбрионами и 34,4 против 65,2% ($p = 0,001$) в группе с донорскими эмбрионами [47].

Cozzolino M. с соавт. показали статистическую значимость предимплантационного генетического тестирования (ПГТ) у пациенток с ПНИ, но не выявили статистически значимой разницы тестирования ERA для пациенток с ПНИ как в комбинации с ПГТ, так и в виде монотерапии [48].

Систематический обзор и метаанализ Agian S. E. и др., основанный на сравнительных исследованиях, оценивающих ЧНБ у пациенток, перенесших циклы криопереноса с или без предшествующей ERA, не выявили существенного изменения показателей ЧЖ или ЧПБ (OR – 1,38; 95% CI: 0,79–2,41; $P = 0,25$; 12–83,0%). В данном исследовании ЧИ, а также частота наступления биохимической беременности, клинической беременности и выкидыша были сопоставимы между группами ERA и без ERA [49].

Метаанализ Tran H. P. и др., включивший 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 13 когортных исследований, дал противоречивые результаты. Выбранные данные из когортных исследований показали, что ERA не способствовал какому-либо улучшению исходов беременности. Напротив, объединенные результаты РКИ показали, что у пациентов, прошедших ERA и ПЭ, наблюдалось повышение показателей ЧИ (RR – 1,37; 95% CI: 1–1,88), ЧПБ (RR – 1,3; 95% CI: 1,09–1,54) и ЧЖ (RR – 1,17; 95% CI: 1–1,37). Дальнейший анализ всех подгрупп показал, что пациенты, прошедшие ПЭ по результатам ERA

в первом цикле ЭКО, имели заметно повышенную ЧЖ (RR – 1,24; 95 % CI: 1,03–1,49). И наоборот, ПЭ по результатам ERA у пациентов с ПНИ в анамнезе не увеличивал ЧЖ (RR – 0,86; 95 % CI: 0,64–1,36) [50].

Следует признать, что, несмотря на противоречия, анализ профиля мРНК в образце эндометрия, на основе которого создан тест ERA, считается на сегодняшний день единственным, положительно зарекомендовавшим себя методом исследования окна имплантации в клинической медицине.

Применение теста ERA как дополнительного метода диагностики при ПНИ может являться экономически более выгодным для пациента в сравнении с множеством повторных переносов. Нельзя также полностью игнорировать психологическую нагрузку на женщину при каждой неудачной попытке зачатия. Однако следует признать, что подтверждение эффективности ERA требует проведения новых многоцентровых, хорошо спланированных исследований.

Обсуждение

На данный момент NGS является наиболее точным методом диагностики состава микробиома матки и выявления окна имплантации.

Неоднородность исследований микробиома не исключает взаимосвязь преобладания *Lactobacillus* в микробиоме эндометрия матки с большей частотой имплантации эмбриона. Понимание нормального микробиома матки даст возможность управлять микробиомом, тем самым увеличивать эффективность процедур ЭКО.

ХЭ чаще выявляется при ПНИ, чем в среднем в популяции. Поэтому пациенткам с ПНИ следует проводить диагностику ХЭ и лечение при подтверждении диагноза.

Персонализированный перенос эмбриона при ПНИ повышает успешность процедур ВРТ, так как частота смещения окна имплантации при ПНИ составляет 25%. Применение теста выявления открытия окна имплантации как дополнительного метода диагностики при ПНИ может помочь провести персонализированный перенос эмбриона, тем самым повысить шансы успешной имплантации. При наличии большего количества точных данных исследований тест оценки смещения окна имплантации может оказаться необходимым фактором для успешной имплантации при ПНИ.

Заключение

ПНИ эндометриального происхождения – сложная проблема для всех специалистов, пересаживающих эуплоидные эмбрионы, которые в итоге не приводят к наступлению беременности. Комплаентность к лечению у таких женщин будет снижаться с каждой неудачей, а психологическая травма пациентки нарастать. Очевидно, что для успешного зачатия важно не только качество яйцеклетки и сперматозоида, но и среда для развития плода. Этой средой является эндометрий матки, и в настоящее время очевидно, что «здоровый» эндометрий является одним из определяющих факторов успешной имплантации.

Лучшее понимание процессов имплантации эмбриона и взаимодействий, происходящих на уровне эндометрия, повысит качество помощи пациенткам, которые сталкиваются с проблемой ПНИ.

Список литературы / References

- Ruiz-Alonso M., Valbuena D., Gomez C., Cuzzi J., Simon C. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. Hum. Reprod. Open. – 2021. – Vol. 00 (0). – P. 1–11. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab011>
- Moustafa S., Young S.L. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research. – 2020. – Vol. 9. – Art. ID: 208. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22403.1>
- Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2020 год. – СПб: РАРЧ, 2022. – 56 с. [Rossijskaya Associaciya Reprodukicii Cheloveka. Registr VRT. Otchet za 2020 god. – SPb: RARCh, 2022. – 56 s. (in Russ.). https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2020.pdf
- Женское бесплодие: Клинические рекомендации 2021–2022–2023 (24.06.2021): утв. МЗ РФ. Zhenskoe besplodie: Klinicheskie rekomendacii 2021–2022–2023 (24.06.2021): utv. MZ RF (in Russ.). <https://monilag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-Zhenskoe-besplodie.pdf>
- Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камиллова Д.П., Силантьева Е.С., Михалёва А.М., Мелехина И.Д. // Тайны патогенеза повторных неудач имплантации. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 43–48. Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamillova D.P., Silant'eva E.S., Mixalyova L.M., Melexina I.D. Tajny patogeneza povtornyx neudach implantacii. – 2020. – T. 18, № 4. – S. 43–48 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10030>
- Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. Immunity. – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. Maturitas. – 2017. – Vol. 103. – P. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>
- Baker J.M., Chase D.M., Herbst-Kralovetz M.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – Art. ID: 208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>
- Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I., Gonzalez-Monfort M., Bau D., Vilella F., De Ziegler D., Resta L., Valbuena D., Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218 (6). – P. 602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>
- Cicinelli E., Haimovich S., De Ziegler D., Raz N., Ben-Tzur D., Andrisani A., Ambrosini G., Picardi N., Cataldo V., Balzani M., Cicinelli R., Noventa M., Marin L., Greco P., Resta L., Saccardi C., Buzzaccarini G., Vitagliano A. International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis (2022). MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. J. Assist. Reprod. Genet. – 2022. – Vol. 39. – P. 219–226. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>
- Plaza-Diaz J., Tubić-Pavlović A., Romero B., Clavero A., Mozas-Moreno J., Fontes J., Altmäe S. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? Biomolecules. – 2020. – Vol. 10 (4). – Art. ID: 593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>
- Molina N.M., Sala-Leyva A., Haahr T., Aghajanova L., Laudanski P., Castilla J.A., Altmäe S. Analysing endometrial microbiome: methodological considerations and recommendations for good practice. Hum Reprod. – 2021. – Vol. 36 (4). – P. 859–879. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab009>
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Михалева А.М., Абитова М.З., Шустова В.Б. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Гинекология. – 2020. – Т. 22 (3). – С. 15–20. [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Volkova S.V., Xamoshina M.B., Mixaleva L.M., Abitova M.Z., Shustova V.B. Khronicheskij e'ndometrit u zhenshhin s endometrioz-assotsirovannym besplodiem. Ginekologiya. – 2020. – Vol. 22 (3) – P. 15–20 (in Russ.).] <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200174>
- Kyono K., Hashimoto T., Nagai Y., Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. Reprod. Med. Biol. – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 297–306. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12105>
- Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Pellicer A., Ramon D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 215 (6). – P. 684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
- Moreno I., Garcia-Grau I., Perez-Villaroya D., Gonzalez-Monfort M., Bahçeci M., Barrionuevo M.J., Taguchi S., Puente E., Dimattina M., Lim M.W., Meneghini G., Aubuchon M., Leondires M., Izquierdo A., Perez-Olgia M., Chavez A., Seetharam K., Bau D., Gomez C., Valbuena D., Vilella F., Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. Microbiome. – 2022. – Vol. 10 (1) – Art. ID: 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
- Ichijima T., Kuroda K., Nagai Y., Urushiyama D., Ohno M., Yamaguchi T., Nagayoshi M., Sakuraba Y., Yamasaki F., Hata K., Miyamoto S., Itakura A., Takeda S., Tanaka A. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. Reprod. Med. Biol. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 334–344. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12389>
- Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z., Li F., Yu X., Feng Q., Wang Z., Xie H., Chen X., Zeng C., Wen B., Zeng L., Du H., Tang H., Xu C., Xia Y., Xia H., Yang H., Wang J., Madsen L., Brix S., Thiesen K., Xu X., Li J., Wu R., Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat. Commun. – 2017. – Vol. 8 (1). – Art. ID: 875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- Winters A.D., Romero R., Gervasi M.T., Gomez-Lopez N., Tran M.R., Garcia-Flores V., Pacora P., Jung E., Hassan S.S., Hsu C.D., Theis K.R. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9 (1). – Art. ID: 9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>
- Reschini M., Benaglia L., Ceriotti F., Borroni R., Ferrari S., Castiglioni M., Guameri D., Porcaro L., Vigano P., Somigliana E., Uceda Renteria S. Endometrial microbiome: sampling, assessment, and possible impact on embryo implantation. Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12 (1). – Art. ID: 8467. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12095-7>

21. Chen S., Gu Z., Zhang W., Jia S., Wu Y., Zheng P., Dai Y., Leng J. Microbiome of the lower genital tract in Chinese women with endometriosis by 16s-rRNA sequencing technique: a pilot study. *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8 (21). – Art. ID: 1440. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1309>
22. Odawara K., Akino R., Sekizawa A., Sakamoto M., Yuriko S., Tanaka K., Mikashima M., Suzuki M., Odawara Y. Examination of clinical factors affecting intrauterine microbiota. *Reprod. Fertil.* – 2021. – Vol. 2 (1). – P. 1–6. <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0030>
23. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R. G. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum. Reprod. Upd.* – 2018. – Vol. 24 (4). – P. 393–415. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
24. Оразов М., Михалёва Л., Силантьева Е., Орехов Р. Хронический эндометрит у пациенток с повторными неудачами имплантации: эпидемиология, этиология, патогенез и преодоление бесплодия. *Reproductive Medicine.* – 2021. – Т. 47, № 2. – С. 32–40.
Orazov M., Mihal'yova L., Silant'eva E., Orekhov R. Hronicheskij endometrit u pacientok s povtornyimi neudachami implantacii: epidemiologiya, etiologiya, patogenez i preodolenie besplodiya. – 2021. – Т. 47, № 2. – С. 32–40 (in Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM2021-2-3>
25. Buzzaccarini G., Vitagliano A., Andrisani A., Santasiero C. M., Cicinelli R., Nardelli C., Ambrosini G., Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>
26. Анартаева Г., Курманова А., Мамедалиева Н., Байкошкарлова С. Рецептивность эндометрия как залог успеха ВРТ программ: обзор литературы. *Reproductive Medicine.* – 2021. – Т. 48, № 3. – С. 15–24.
Anartaeva G., Kurmanova A., Mamedaliev N., Bajkoshkarova S. Receptivnost' endometrija kak zalog uspeha VRT programm: obzor literatury. – 2021. – Т. 47, № 4. – С. 15–24 (in Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.3.2021.17-26>
27. Park H. J., Kim Y. S., Yoon T. K., Lee W. S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 43 (4). – P. 185–192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>
28. Saxtorph M. H., Hallager T., Persson G., Petersen K. B., Eriksen J. O., Larsen L. G., Hvid T. V., Macklon N. Assessing endometrial receptivity after recurrent implantation failure: a prospective controlled cohort study. *Reprod. Biomed. Online.* – 2020. – Vol. 41 (6). – P. 998–1006. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.08.015>
29. Vitagliano A., Laganà A. S., De Ziegler D., Cicinelli R., Santasiero C. M., Buzzaccarini G., Chiantera V., Cicinelli E., Marinaccio M. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12 (9). – Art. ID: 2250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>
30. Cheng X., Huang Z., Xiao Z., Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2022. – Vol. 39 (8). – P. 1797–1813. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02558-1>
31. Negishi Y., Shima Y., Takeshita T., Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol. Med.* – 2021. – Vol. 44 (2). – P. 98–115. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1809951>
32. Młodzik N., Łukaszuk K., Sieg W., Jakiel G., Smolarczyk R. Endometrial microbiota – do they mean more than we have expected? *Ginek. Pol.* – 2020. – Vol. 91 (1). – P. 45–48. <https://doi.org/10.5603/GP.2020.0010>
33. Chen W., Wei K., He X., Wei J., Yang L., Li L., Chen T., Tan B. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization With and Without Chronic Endometritis. *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – Art. ID: 693267. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.693267>
34. Paulson R. J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111 (4). – P. 609–610. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.029>
35. Craciunas L., Gallos I., Chu J., Bourne T., Quenby S., Brosens J. J., Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Upd.* – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 202–223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
36. Jin X. Y., Zhao L. J., Luo D. H., Liu L., Dai Y. D., Hu X. X., Wang Y. Y., Lin X., Hong F., Li T. C., Zhang S. Y. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32 (12). – P. 2394–2403. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex312>
37. Chen C., Yan Q., Liu K., Zhou X., Xian Y., Liang D., Zhao X., Guo X., Quan S. Endometrial Receptivity Markers in Mice Stimulated With Raloxifene Versus Clomiphene Citrate and Natural Cycles. *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23 (6). – P. 748–755. <https://doi.org/10.1177/1933719115616496>
38. Fox C., Morin S., Jeong J. W., Scott R. T. Jr., Lessey B. A. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105 (4). – P. 873–884. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.018>
39. Da Broi M. G., Rocha C. V. Jr., Carvalho F. M., Martins W. P., Ferriani R. A., Navarro P. A. Ultrastructural Evaluation of Eutopic Endometrium of Infertile Women With and Without Endometriosis During the Window of Implantation: A Pilot Study. *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24 (10). – P. 1469–1475. <https://doi.org/10.1177/1933719117691142>
40. Xu B., Sun X., Li L., Wu L., Zhang A., Feng Y. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-β3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98 (2). – P. 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.032>
41. Яковлев П. П., Коган И. Ю. Эндометрий и синдром поликистозных яичников // Ж. акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 60–66.
Yakovlev P. P., Kogan I. Yu. E'ndometrii i sindrom polikistoznykh yaichnikov. Zh. akusherstva i zhenskikh bolezney. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 60–66 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67460-66>
42. Kara M., Ozcan S. S., Aran T., Kara O., Yilmaz N. Evaluation of Endometrial Receptivity by Measuring HOXA-10, HOXA-11, and Leukemia Inhibitory Factor Expression in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* – 2019. – Vol. 8 (3). – P. 118–122. https://doi.org/10.4103/GMIT.112_18
43. Díaz-Gimeno P., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Bosch N., Martínez-Conejero J. A., Alamá P., Garrido N., Pellicer A., Simón C. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99 (2). – P. 508–517. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.046>
44. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Díaz-Gimeno P., Gómez E., Fernández-Sánchez M., Carranza F., Carrera J., Vilella F., Pellicer A., Simón C. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100 (3). – P. 818–824. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.004>
45. Hashimoto T., Koizumi M., Doshida M., Toya M., Sagara E., Oka N., Nakajo Y., Aono N., Igarashi H., Kyono K. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two-centers study. *Reprod. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 16 (3). – P. 290–296. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12041>
46. Hromádová L., Tokareva I., Veselá K., Trávník P., Veselý J. Endometrial Receptivity Analysis – a tool to increase an implantation rate in assisted reproduction. *Ceska gynekol.* – 2019. – Vol. 84 (3). – P. 177–183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324106/>
47. Neves A. R., Devesa M., Martínez F., García-Martínez S., Rodríguez I., Polyzos N. P., Coroleu B. What is the clinical impact of the endometrial receptivity array in PGTA and oocyte donation cycles? *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2019. – Vol. 36 (9). – P. 1901–1908. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01535-5>
48. Cozzolino M., Díaz-Gimeno P., Pellicer A., Garrido N. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2989–2997. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01948-7>
49. Arian S. E., Hessami K., Khatibi A., To AK, Shamsheir AA, Gibbons W. Endometrial Receptivity Array Before Frozen Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis. *Fertil. Steril.* – 2022. – Vol. 119 (2). – P. 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.11.012>
50. Tran H. P., Tran T. T. T., Le L. T., Pham B. T., Vu S. N. T., Ly L. T., Hoang T. T. D. The impact of endometrial receptivity array on personalizing embryo transfer for patients with infertility: a meta-analysis. *F&S Rev.* – 2022. – Vol. 3 (3). – P. 157–173. <https://doi.org/10.1016/j.xfr.2022.06.002>

Статья поступила / Received 22.02.23
Получена после рецензирования / Revised 28.02.23
Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Подзолкова Наталия Михайловна, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета. E-mail: podzolkova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Шамугия Нато Ливтеровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета. E-mail: doctor.nls@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0771-6090

Варлакова Полина Михайловна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета. E-mail: varlakova24@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4340-3953

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Автор для переписки: Варлакова Полина Михайловна.
E-mail: varlakova24@gmail.com

About authors

Podzolkova Natalia M., DM Sci (habil.), professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pediatric Faculty. E-mail: podzolkova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Shamugia Nato L., PhD Med, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pediatric Faculty. E-mail: doctor.nls@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0771-6090

Varlakova Polina M., resident of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Pediatric Faculty, resident at the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty. E-mail: varlakova24@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4340-3953

'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Healthcare of the Russia

Corresponding author: Varlakova Polina M. E-mail: varlakova24@gmail.com.

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Шамугия Н.Л., Варлакова П.М. Роль фактора эндометрия в повторных неудачах имплантации (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2023; (3): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-30-36>

For citation: Podzolkova N.M., Shamugia N.L., Varlakova P.M. The role of endometrial factor in recurrent implantation failure (literature review). *Medical alphabet.* 2023; (3): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-3-30-36>

