

УДК 618.177-089.888.11:616-02:616-07

*А.Н. Рыбалка<sup>1</sup>, А.Н. Сулима<sup>1,3</sup>, В.В. Литвинов<sup>2,3</sup>, В.В. Вороняя<sup>1</sup>*  
**ИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЭНДОМЕТРИЯ И ЗНАЧЕНИЕ  
 КРИОПРОТОКОЛОВ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПОВТОРНЫХ НЕУДАЧ  
 В ПРОГРАММАХ ВРТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<sup>1</sup> Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ООО «ЭКО центр» (клиника «АльтраВита»), г. Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», г. Симферополь, Российская Федерация

*A.N. Rybalka<sup>1</sup>, A.N. Sulima<sup>1,3</sup>, V.V. Litvinov<sup>2,3</sup>, V.V. Voronaya<sup>1</sup>*  
**ACTUALITY OF THE FROZEN EMBRYO TRANSFER AND OPTIMIZATION  
 OF AN ENDOMETRIUM PREPARATION AT PATIENTS WITH MULTIPLE  
 IMPLANTATION FAILURE**

<sup>1</sup> Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russian Federation;

<sup>2</sup> LLC «ECO Center» («AltraVita» IVF clinic), Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> LLC «Medical Clinic «Your Doctor», Simferopol, Russian Federation

**Резюме. Актуальность.** В последние годы во всем мире отмечается тенденция к стремительному росту числа вспомогательных репродуктивных технологий и на первый план выходит проблема повышения результативности проводимых циклов. Данная статья представляет собой обзор эволюции в сфере прогнозирования и улучшения исходов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. **Цель и задачи исследования.** Изучить и всесторонне рассмотреть проблему многократных неудач имплантации в аспекте нарушения имплантационных возможностей эндометрия. Выделить и проанализировать основные прогностически значимые в исходе имплантации показатели состояния эндометрия, значимость и перспективы их изучения в практической медицине. Проанализировать преимущества и перспективы использования криопротоколов у женщин с многократными неудачами имплантации в анамнезе. **Выводы и перспективы исследования.** Несмотря на немалое количество отечественных и зарубежных публикаций по проблеме неудачных имплантаций в криопротоколах и обширные исследования в области прогнозирования исходов имплантации, на данном этапе достоверные и прогностически значимые показатели не выделены, а алгоритмы обследования и дифференцированного подхода к выбору оптимальной схемы подготовки эндометрия у женщин с многократными неудачными имплантациями отсутствуют. Ряд литературных данных указывает на относительно высокую эффективность использования размороженных эмбрионов у данной категории женщин. Исследования в этом направлении представляются крайне перспективными на современном этапе.

**Abstract. Actuality.** In recent years, there has been a worldwide trend towards a rapid increase in the number of assisted reproductive technologies, and the problem of improving the effectiveness of the cycles is coming to the forefront. This article provides an overview of the evolution in the field of predicting and improving outcomes in cycles of assisted reproductive technologies. **Purpose and study objectives.** To study and comprehensively consider the problem of multiple implantation failures in the aspect of impaired implantation of the endometrium. Identify and analyze the main prognostically significant endometrium status indicators in the outcome of implantation, the significance and prospects of their study in practical medicine. Analyze the advantages and prospects of using of cryoprotocols in women with multiple implant failures in history. **Conclusions and research prospects.** Despite the considerable number of domestic and foreign publications on the problem of unsuccessful implantation in cryoprotocols and extensive research in the field of predicting the outcomes of implantation, at this stage, reliable and predictive indicators have not been identified, and the algorithms for examining and differentiating the optimal endometrial preparation for women with multiple unsuccessful implantations are absent. A number of literary data indicate a relatively high effectiveness of the use of thawed embryos in this category with women. Studies in this direction are extremely promising at the present stage.

**Ключевые слова:** многократные неудачи имплантации, имплантационный потенциал эндометрия, криопротоколы, размороженные эмбрионы, история ВРТ, механизмы имплантации, прогноз исхода имплантации

**Keywords:** unsuccessful attempts of ART, endometrial implantation potential, cryoprotocols, thawed embryos, ART history, implantation mechanisms, implantation prognosis outcome

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку: Сулима Анна Николаевна  
gsulima@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence: Sulima Anna Nikolaevna  
gsulima@yandex.ru

Дата поступления 28.06. 2017

Received 28.06. 2017

Образец цитирования:

Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Литвинов В.В., Вороная В.В. Имплантационный потенциал эндометрия и значение криопротоколов в преодолении повторных неудач в программах ВРТ (Обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №4, с. 443–457, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-443-457

For citation:

Rybalka A.N., Sulima A.N., Litvinov V.V., Voronaya V.V. Actuality of the frozen embryo transfer and optimization of an endometrium preparation at patients with multiple implantation failure. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 4, pp. 443–457. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-443-457 (In Russ)

Первые экспериментальные исследования оплодотворения яйцеклетки вне организма были проведены Rock J. и Menkin M.F. (США, 1944 г.) [1], Shetteles L. (США, 1953-1955 г.) [2], Петров Г.Н. (СССР, Крым, 1955–1959 гг.) [3].

Но только 25 июля 1978 г. в Олдхеме (Великобритания) в Bourn Hall Clinic, эмбриолог Edwards R. совместно с гинекологом Steptoe P., после нескольких лет неоднократных неудачных попыток оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки, получили беременность, которая завершилась родами. С этого времени началась эра вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в мире (ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение — термин, используемый в России, предложен Леоновым Б., первым «отцом ребенка из пробирки» в СССР (Москва, 1986 г.). В то время наступление беременности после ВРТ исчислялось единичными положительными результатами.

80-е и 90-е годы ознаменовались совершенствованием протоколов и технологии ЭКО: использование в схемах индукции суперовуляции (ИСО) гонадотропинов (человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) в 60-е годы, урофоллитропина 2 поколения в 80-е годы, урофоллитропина высокой очистки в (1993 г.), рекомбинантных гонадотропинов (1995 г.); аспирации сперматозоидов человека из эпидидимиса (MEZA) (1988 г.), получение незрелых ооцитов с целью оплодотворения (IVM) (1990 г.), предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) (1989–1990 гг.), рассечение лазером zona pelucida (1991 г.), вспомогательный хетчинг (1992 г.), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит (ИКСИ) (1992

г.), тестикулярная экстракция сперматозоидов из яичка (TESE) (1995 г.).

Разработанные протоколы и технологии в ВРТ в этот период увеличили процент наступления беременностей к концу 90-х годов до 26–30%. По данным Регистра ESHRE в 1999 г. на 258 460 циклов процент наступления беременностей соответственно составил на перенос (ПЭ) 27,7% (в циклах ЭКО), 27,9% (в циклах ИКСИ) [4]. По данным Регистра ВРТ (РАРЧ) в 2000 г. на 6 003 проведенных циклов ВРТ в России процент наступления беременности в циклах ЭКО составил соответственно на ПЭ 30,4% (в циклах ЭКО) и 28,3% (в циклах ИКСИ) [5].

Однако в замораживании/размораживании и переносе эмбрионов прорыва в получении достойных результатов до начала 2000-х годов особого не было. В 1997 г. из 18 стран Европы только 11 стран давали в своих отчетах ESHRE информацию о криопротоколах [6].

Первые успешные опыты по криоконсервации (земноводные и пресмыкающиеся) относятся к концу XIX века. Далее исследования в области криоконсервации биологических объектов развивались не так быстро: в 1948 г. — открыты защитные свойства глицерина в криоконсервации спермы; 1972 г. — замораживание/размораживание эмбрионов (мышь); 1983 г. — наступление беременности из размороженного эмбриона человека; 1984 г. — родился первый ребенок после переноса эмбрионов, прошедших цикл криоконсервации/разморозки; 1986 г. — замораживание ооцитов человека; 1989 г. — витрификация ооцитов человека; 1990 г. — родился первый ребенок после криоконсер-

вазии дробящихся эмбрионов; 1996 г. - первая беременность после проведения протокола ЭКО – ИКСИ с использованием замороженного биоптата яичек [7].

По данным Регистра ESHRE в 1999 г. на 258 460 циклов ВРТ, замораживание/размораживание эмбрионов составило 34 002 (13,4%), из которых 31 482 (12,1%) закончились переносом эмбрионов, беременность наступила в 15,7% [4]. По данным Регистра ВРТ (РАРЧ) 2000 г. перенос размороженных эмбрионов (РЭ) проведен в 5,6% циклов, наступила беременность в 17,9% случаях [5]. Особо надо отметить, что в тот период в протоколах ВРТ перенос 1 эмбриона проводился в 11,9%, 2-х — 39,2%, 3-х — 39,6% и более 4-х — 9,3%. Это характерно было для всех стран Европы и мира, в т. ч. и России.

Прорыв в области криоконсервации эмбрионов (и ооцитов) начался в 2000 г., когда профессором М. Kuwayama (Япония) была усовершенствована технология витрификации и создан метод сверхбыстрого замораживания криопротекторного раствора, в котором находятся эмбрионы (и ооциты), при котором не происходит кристаллизации во время охлаждения и в результате эмбрионы практически не повреждаются.

Выживаемость эмбрионов после применения метода витрификации, полученных Kuwayama M. et al, составляла 90%, Panagiotidis Y. et al. — 84,1%, Stehlik E.J. et al. — 100%, Cobo A. et al. — 95,7% [8, 9]. Частота наступления беременности после переноса витрифицированных эмбрионов, по данным последних лет Mesutet N. et al. находилась на уровне 51,1%, Cobo A. et al. — 45,5% [9]. Сегодня более чем 1200 клиниках ВРТ сорока стран используется методика криоконсервации эмбрионов (и ооцитов).

Благодаря успехам, достигнутым в технологии криоконсервации, качество замороженных эмбрионов и их потенциал для имплантации аналогичны тем, которые наблюдаются у свежих эмбрионов [9]. Усовершенствованная криоконсервация эмбрионов уменьшает количество свежих переносов эмбрионов и повышает эффективность циклов ВРТ.

По данным Регистра ESHRE в 2011 г. на 437 510 циклов ВРТ, циклов переноса размороженных эмбрионов (РЭ) — 118 072 (26,98%). Соответственно беременность наступила в 26,93% циклов ЭКО, ИКСИ и 21,3% — РЭ [10].

По данным Регистра ВРТ (РАРЧ) 2014 г. переносов в программах ЭКО, ИКСИ проведено 53 655 и РЭ — 18 996 (35,4%), а процент наступление беременностей в программах ЭКО, ИКСИ — 36,14%, РЭ — 37,2% [11]. Статистика показывает, что технология криоконсервации — витрификация, совершила качественный прорыв в результативности программ ВРТ и снизила частоту отмены переноса эмбрионов из-за риска гиперстимуляции яичников, неадекватно подготовленного эндометрия, кровотечения после пункции, по-

вышенного уровня прогестерона в день триггера или любых других незапланированных событий [12].

Высказываются предположения, что акушерские и перинатальные исходы при беременности после ЭКО (свежий перенос) выше, чем после спонтанного зачатия, однако, это может отличаться среди свежих и замороженных–размороженных переносов эмбрионов [12]. По данным Liu L. et al. кумулятивный процент наступления беременности с использованием криоконсервации всех эмбрионов в цикле ЭКО, с последующим их переносом в криоциклах выше, чем перенос свежих эмбрионов (39,7% при криоконсервации всех эмбрионов, против 31,1% в группе свежих переносов). Общая стоимость (в долларах США), связанная с проведением цикла ЭКО, ИКСИ (мониторинг во время контролируемой стимуляции яичников, пункция фолликулов, перенос эмбрионов), криоконсервация эмбрионов, подготовка эндометрия к криопереносу, использование лекарственных препаратов, УЗИ мониторинг, перенос криоэмбрионов, акушерское УЗИ были статистически ниже в группе с криоконсервацией всех эмбрионов (19 156 73±1 732 99), по сравнению со свежими циклами (23 059 72±2 347 02). Выводы авторов: политика криоконсервации всех эмбрионов, является экономически эффективной стратегией по сравнению со свежими переносами эмбрионов, которые продемонстрировали статистически значимое увеличение затрат на лечение [13]. Успехи витрификации биологических объектов даже позволили научному сообществу говорить о переводе всех свежих протоколов в крио. Так в последние годы заметно уменьшается количество свежих переносов в сторону криопереносов, преследуя цель увеличения эффективности программ ВРТ (наступления беременности).

В отчете ESHRE за 2011 г. (Регистр ВРТ) выделены страны, в которых доля ПЭ в программах замораживания/размораживания высокая в сравнении с ПЭ в «свежих циклах»: Швейцария — 85,8%, Финляндия — 82,2%, Нидерланды — 55,1%, Швеция — 54,4%, Исландия — 54,1%, Польша — 50,9%, Бельгия — 47,7%, Норвегия — 41,4% и Чехия — 41,1%.

Несомненно, криопротоколы привели к значительному улучшению клинических преимуществ, протекающей беременности и кумулятивного процента наступления беременности у супружеских пар после одного цикла ЭКО от 2–24% по данным разных авторов [14]. Появляется все больше данных в литературе о том, что лучшие результаты ЭКО наблюдаются при принятии стратегии криоконсервации всех эмбрионов вместо свежих переносов. Цель этой стратегии заключается в том, чтобы поместить эмбрионы в более выгодную внутриматочную среду во время подготовки к переносу размороженного эмбриона, без возможных негативных последствий гормонального фона (в «свежих» протоколах), которые влияют на рецептив-



ность эндометрия [15]. Существует все больше доказательств, что изменения в эндометрии при проведении ИСО приводит к худшим результатам в свежих переносах, в сравнении с криопотоколами.

Но более важным, чем беременность и имплантация, является безопасность процедур ВРТ в стратегии криоконсервации всех эмбрионов, которая снижает риск развития СГЯ (ятрогенное и потенциально угрожающие жизни осложнение стимуляции яичников; встречается в 1–14% всех циклов ЭКО), а также акушерской и перинатальной заболеваемости и смертности [14]. В настоящее время свежий перенос эмбрионов еще является нормой современных процедур ЭКО.

На фоне всех достижений в области переноса криоконсервированных эмбрионов проблема многократных повторных неудач имплантации выходит на первый план и решение ее становится сверхактуальным. Несмотря на положительную динамику в соотношении наступления беременностей к проведенным криоциклам, около 60% циклов ВРТ на сегодняшний день заканчиваются неудачей [11].

Многочисленные неудачи ВРТ остаются перспективным для изучения направлением. Цепь этиопатогенеза неудач программ ВРТ состоит из множества звеньев. В настоящее время выделяют два основных фактора неудач ВРТ — эмбриональный и имплантационный. По данным авторов, около 70% визуально здоровых эмбрионов после переноса не имплантируются в полость матки. В таком случае, после предимплантационной генетической диагностики (ПГД) и исключения всех явных причин, препятствующих благополучному завершению программы, неудачу ВРТ расценивают как нарушение на этапе имплантации эмбрионов [16]. Идея о решающем значении фазы имплантации в исходе ВРТ не нова. Еще в 2006 году лауреат Нобелевской премии Роберт Эдвардс назвал имплантацию эмбриона «последним барьером ВРТ» [17]. Исходя из этого, можно смело предполагать, что диагностика состояния эндометрия и обнаружение доступных для изучения показателей, прогнозирующих исход имплантации, окажет значительное влияние на методы ведения пациенток с многократными неудачами ВРТ и будет способствовать оптимизации подготовки эндометрия к имплантации эмбриона в период nidации и повышению процента благоприятных исходов ВРТ.

Имплантация эмбриона — это, по сути, диалог двух генетически и иммунологически различных структур, представляющий собой сложный комплекс молекулярных и клеточных взаимодействий, регулируемых пара- и аутокринными факторами. Многие механизмы, вовлеченные в этот процесс, остаются недоступными для исследования и понимания по множеству причин. Для более точного понимания проблемы повторных неудач имплантации необходимо пони-

мать физиологию этого процесса. Имплантация происходит в три этапа: аппозиция, адгезия и инвазия. Каждый из этих этапов имеет свои особенности, и малейший сбой в каскаде проходящих процессов может привести к срыву имплантации.

Фаза аппозиции характеризуется выраженными стромально-эпителиальными перестройками, где решающие роли играют пиноподии и растворимые медиаторы, такие как цитокины, хемокины (IL-8, MCP-1, RANTES и пр.), COX энзимы (COX-1 и COX-2), регулирующие биосинтез простагландинов, и многие другие.

Адгезия бластоцисты — это цепь сложнейших, многоуровневых биохимических реакций, обеспечивающих прямой контакт плазматической мембраны эпителиальных клеток эндометрия и клеток трофобласта по типу лиганд-рецепторов. Во многом фаза адгезии зависит от активных гликопротеиновых фракций и углеводов (в частности, муцина MUC1) в составе эндометрия, L-селектина и его олигосахаридного лиганда, молекул адгезии пиноподий (гепаринсвязывающего эпидермального фактора роста и трофинина) [18].

Инвазия — это самоконтролируемый процесс, позволяющий трофобласту проникнуть в децидуальную материнскую ткань под воздействием активной секреции протеолитических ферментов (серин-протеаз, катепсинов, коллагеназ, желатиназ, стромелизинов, мембранных металлопротеиназ и др.).

Важно отметить, что процесс имплантации ограничен не только морфологическим субстратом, но и временными рамками.

Еще в середине прошлого века, в 1945 году Р. Viganò и соавторы высказали прогрессивную по тем временам мысль, предугадав будущее развитие репродуктологии: «Бластоциста может виртуально имплантироваться в любом месте человеческого организма, кроме нерцептивного эндометрия» [19]. Это высказывание нашло подтверждение только в 1995 году, когда группа ученых под руководством G. Delage, в ходе исследований и цикла экспериментов, установила, что спонтанная или экспериментальная внематочная беременность может наступить практически в любой ткани человеческого организма и в любое время, а имплантация плодного яйца в эндометрии возможна лишь в определенный промежуток времени, характеризующийся максимальной рецептивностью эндометрия и получивший название «окно имплантации» [20].

Возможность наступления беременности в овуляторных циклах зависит от совокупности многих факторов. Одни из основных — состояние эндометрия, наличие внутриматочной патологии и возраст женщины.

Способность к циклическому обновлению все-

го клеточного состава является биологическим своеобразием ткани эндометрия, зрелость которого формируется во время овариально-менструального цикла (ОМЦ) в условиях динамических колебаний уровня стероидных гормонов яичников — эстрогенов, прогестерона, андрогенов. Адекватное развитие эндометрия в фолликулярную и лютеиновую фазы ОМЦ, а также правильная синхронизация между рецепторами эндометрия, бластоцистой и желтым телом — условия успешной имплантации и наступления беременности.

Успех этого взаимодействия особенно зависит от морфофункционального состояния эндометрия в окно имплантации. Контролируемый гормонами процесс трансформации эндометрия протекает на фоне увеличения продукции иммунных цитокинов и специализированных лимфоцитов (естественных киллеров) [21].

Толщина и морфологическая структура эндометрия являются основными признаками зрелости эндометрия и одновременно критериями прогноза успешного наступления беременности, на которые ориентируются в клинической практике [21]. Пролиферация эндометрия коррелирует с секрецией эстрогенов яичниками, в частности эстрадиола, а также с его рецептивностью.

Рецептивность эндометрия представляет собой комплекс морфофункциональных характеристик эндометрия с четкими временными рамками и определяющей способностью эндометрия к имплантации бластоцисты [22]. На протяжении десятилетий измерение рецептивности эндометрия было основано на морфологических критериях, основным из которых, с момента появления сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), было определение пиноподий. Пиноподии — это куполоподобные выпячивания на поверхности эндометрия (около 5 нм в диаметре), образованные апикальной поверхностью «потерявших» микроворсинки клеток просветного эпителия эндометрия. Физиологическое значение развития пиноподий до конца не понятно, однако есть ряд доказательств, что именно на поверхности пиноподий происходят начальные этапы адгезии бластоцисты к рецептивному эндометрию. При использовании СЭМ, пиноподии определяются в 78% биопсий эндометрия на 6-й постовуляторный день у женщин с регулярным менструальным циклом [23].

Имеются данные, что эндометрий пациенток с неудачными имплантациями в анамнезе характеризуется сниженным числом зрелых пиноподий в клетках покровного эпителия. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании биоптатов отмечается дисбаланс между рецепторами к стероидным гормонам в 60% случаев. Происходит снижение количества эстрогеновых рецепторов и фактора, ингибирующего лейкемию (ЛИФ), в то же время усиление экспрессии цитокина отсутствует от глубокого слоя эндометрия к более по-

верхностному [24].

Однако стоит отметить, что попытки внедрить исследование пиноподий в клиническую практику не во всех случаях было удачным, в т. ч. из-за труднодоступности СЭМ в повседневной практике, и ряд исследователей отмечают, что образование пиноподии не может быть точным маркером окна имплантации [25].

Обнадеживающие данные получены испанскими учеными в 2009 году при исследовании генов в предполагаемые дни имплантации с целью определения рецептивности эндометрия, получивший название анализа восприимчивости эндометрия (Endometrial Receptivity Analysis (ERA)). Метод помогает индивидуально определить благоприятный период для эмбриотрансфера с целью повышения частоты наступления беременности, особенно у пациенток с многократными неудачными имплантациями в анамнезе [26].

Любая органическая патология, инфекционные агенты, дисгормональные состояния, патология системы гемостаза, нарушения экспрессии генов, дефекты в звеньях клеточного и гуморального иммунитета и многое другое может нарушать рецептивность эндометрия и проявляться в срывах имплантации.

По имеющимся данным, у женщин, страдающих бесплодием и принимающих участие в программе ВРТ, внутриматочная патология диагностируется в 51% случаев. Структура внутриматочной патологии разнообразна. На первом месте — хронический эндометрит — 63,9%, далее идут полипы эндометрия — встречается у 30,6%, гиперплазия эндометрия — 25,0%, аденомиоз — 22,2%, синехии и субмукозная миома по 8,3% [27]. Диагностика органической внутриматочной патологии в современных условиях не представляет особых трудностей благодаря доступности предложенных для диагностики методов — УЗИ, гистеросальпингографии, гистеросальпингосонографии с использованием цветной доплерографии, гистероскопии, пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим и бактериологическим исследованием. Стоит отметить, что использование современных алгоритмов диагностики и лечения внутриматочной патологии в программах ВРТ позволяет повысить результативность ВРТ. Однако важно отметить, что отсутствие органической патологии эндометрия не исключает его функциональную неполноценность [28].

Гистероскопия с последующим фракционным выскабливанием эндометрия и/или пайпель-биопсией эндометрия, бесспорно, на сегодня являются «золотым стандартом» в диагностике внутриматочной патологии и оценке морфологической структуры эндометрия, особенно у пациенток с многократными неудачными попытками ВРТ [29]. К тому же, сами про-

цедуры являются и лечебными, так как повышают процент наступления беременности в программах ВРТ. С.О. Nastroi и соавторы (2013) на основании проведенных исследований утверждают о повышении частоты наступления беременности и живорождений у пациенток, которым за 7–14 дней до начала проведения индукции суперовуляции (ИСО) проводилась штрих-биопсия эндометрия (endometrial scratching). Частота наступления клинической беременности, по данным этих авторов, у пациенток после проведенной штрих-биопсии увеличивалась в 2,0 раза (49,4% против 29,1%,  $P=0,01$ ), при этом статистически достоверной разницы в толщине (10,12±1,55 мм против 9,98±1,62 мм,  $P=0,59$ ) и объеме эндометрия (6,18±1,63 см<sup>3</sup> против 6,01±1,48 см<sup>3</sup>,  $P=0,51$ ) по данным трансвагинального ультразвука авторами отмечено не было [30].

Вопрос о наличии взаимосвязи толщины эндометрия и вероятности последующей имплантации при использовании методов ВРТ остается в определенной мере открытым. Так, в исследованиях испанских ученых было определено, что в программе донации ооцитов имеется строгая корреляция между уровнем эстрадиола в крови и толщиной эндометрия, однако связь между толщиной эндометрия и вероятностью беременности не столь выражена - в исследованиях есть наблюдения о наступлении беременности при толщине эндометрия менее 4 мм [31].

Ряд исследователей считает важнейшим показателем эхографические особенности эндометрия. В работе китайских исследователей при изучении трехслойной структуры эндометрия одновременно с толщиной эндометрия было показано, что даже в случае толщины эндометрия менее 7 мм при наличии трехслойной структуры частота наступления беременности составляет 24,4%, в то время как в случае отсутствия трехслойности, беременность не наступала [32].

По данным Žáčková T. и соавт., трехслойная структура эндометрия в день переноса размороженного эмбриона является прогностически благоприятным признаком в отношении наступления беременности [33].

Считается, что оптимальная толщина эндометрия на момент переноса эмбриона в полость матки должна составлять 8–12 мм. Абсолютное большинство исследований показывает, что эндометрий толщиной менее 8 мм является прогностически неблагоприятным фактором в отношении наступления и исхода беременности в циклах ВРТ, в частности, ранней потери беременности и высокой частоты внематочной беременности [21].

Подтверждение значимости толщины эндометрия как прогностического фактора в отношении наступления беременности в циклах ВРТ было получено в исследованиях, связанных с программами донорства ооцитов [21]. При оценке этих данных следует учесть,

что донорами ооцитов являются молодые женщины и качество полученных у них ооцитов и эмбрионов а priori высокое, а пролиферация эндометрия моделируется с помощью экзогенных половых гормонов. Nouyes и соавторы оценивали толщину эндометрия в 343 циклах с донорскими яйцеклетками на 12 день стимулированного менструального цикла и установили, что толщина эндометрия менее 8 мм ассоциируется с низкой частотой наступления беременностей и родов по сравнению с толщиной эндометрия 9 мм [21].

Оценка толщины эндометрия более 12 мм менее однозначна. По некоторым данным толщина эндометрия более 12 мм ассоциируется с низкой частотой имплантации, но есть наблюдения, свидетельствующие о том, что толщина эндометрия в 15 мм не оказывает на нее негативного влияния [21].

В последние годы в ряде научных работ появилось понятие «эндометриопатия», отображающее не классическое воспаление эндометрия, а развивающимся в эндометрии синдромом регенераторно-пластической недостаточности, итогом которого становится атрофия слизистой оболочки матки и угнетение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, без которых имплантация становится маловероятной [34].

Современные исследования в этом направлении можно разделить по биологическим уровням на генетические, протеомные и гистологические [35].

Вовлеченность генов в циклическую трансформацию эндометрия огромна. Было показано, что период окна имплантации сопровождается усилением экспрессии около 395 генов и одновременным снижением экспрессии около 186 генов, различных протеаз, транспортных белков кальция и других ионов, молекул клеточной адгезии и внеклеточных матриксных белков [36]. На данный момент внимание многих исследователей сосредоточено на роли семейства генов HOX и генов, участвующих в регуляции временных рамок окна имплантации (eabf, BK66) [37].

Изучение экспрессии генов в контексте прогнозирования исхода имплантации в циклах ВРТ представляется крайне интересным и перспективным направлением, однако его реализация на практике на данном этапе затруднена, так как требует больших материальных затрат, а также наличия высокотехнологичного оборудования и подготовленных специалистов.

В настоящее время выделяют ряд протеомных маркеров, связанных с рецептивностью эндометрия — это различные молекулы адгезии, факторы роста, цитокины и рецепторы: семейство интерлейкина 1 (IL-1), лейкоингибирующий фактор (LIF) и его рецептор (LIF-R), интегрин  $\alpha V\beta 3$ , эпидермальный фактор роста (EGF), гепарин связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), L-селектин (CD62L), колониестимулирующий фактор-1 (CSF-1), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор некроза опухоли



альфа (TNF $\alpha$ ), интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), фактор роста фибробластов (FGF) и множество других [38].

Одними из наиболее изученных маркеров рецептивности эндометрия являются лейкомиа-ингибирующий фактор (LIF) и интегрин  $\alpha V\beta 3, \alpha 4\beta 1, \alpha 1\beta 1$ . Считается, что LIF влияет на рецептивность и опосредует действие стероидных гормонов на эндометрий. В исследованиях Е. Н. Носенко и соавторов получены данные о снижении продукции LIF в эндометрии женщин репродуктивного возраста с неудачными попытками ЭКО/ПЭ в анамнезе [39]. Сходные данные были получены и в других исследованиях [28]. Интегрины рассматриваются как потенциальные маркеры маточной реактивности, так как соэкспрессия  $\alpha V\beta 3, \alpha 4\beta 1, \alpha 1\beta 1$  интегринов наблюдается в железистом эпителии только в период окна имплантации [40].

Имеются данные, что процесс имплантации во многом подобен воспалительному процессу, так как затрагивает многие иммунные и ангиогенные механизмы [41]. Это подтверждается целым рядом исследований, демонстрирующих, что успех беременности зависит от соотношения между провоспалительными (Т-хэлперы 1-го типа, Th-1) и противовоспалительными (Т-хэлперы 2-го типа, Th-2) цитокинами. Однако однозначного мнения в этом вопросе не существует. Часть авторов подтверждают теорию про положительную связь между синтезом цитокинов типа Th-2 и течением беременности [42, 43], другая группа исследователей отмечает, что главную роль в поддержании и сохранении беременности играют Th-1-ассоциированные цитокины [44]. Ряд авторов отводит ключевую роль в развитии беременности маточным натуральным киллерам (NK), которые, согласно ряду исследований, способны регулировать инвазию трофобласта *in vitro* и *in vivo* [45] и являются неотъемлемой составляющей децидуализации эндометрия. Среди других иммунологических причин нарушения имплантации рассматривают аутоиммунизацию что подтверждается множеством наблюдений, демонстрирующих, что женщины с классическими аутоиммунными заболеваниями являются бесплодными еще до первых клинических проявлений заболевания [42, 46].

Заслуживает внимание тезис, что ведущей причиной эмбрионических потерь является патология системы гемостаза [47]. В настоящее время влияние системы гемостаза, процессов ангиогенеза и ангиогенных факторов на исход имплантации активно изучается. Нельзя отрицать, что рост, развитие и регрессия кровеносных сосудов являются одними из ключевых механизмов процессов репродукции [48]. Изучен широкий спектр ростовых факторов, способствующих или тормозящих ангиогенез. Наиболее важные регуляторные соединения входят в семейства факторов роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующих

факторов, эндотелиальных факторов роста (ЭФР), среди которых стоит выделить сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), повышение концентрации которого в сыворотке крови было установлено в ряде случаев неудачной имплантации плодного яйца [49].

Одним из основных факторов, определяющих исход имплантации, является гормональный фон пациентки и степень рецептивности эндометрия к стероидным гормонам. Результаты проведенных в этом направлении исследований зачастую противоречивы, однако, без сомнения, свидетельствуют о том, что в период окна имплантации эпителий эндометрия переходит во временное функциональное стероидзависимое состояние и комбинированное воздействие эстрадиолов и прогестинов становится абсолютно необходимым для пролиферации и децидуализации эндометрия и его подготовки к имплантации эмбриона, регулируя все основные процессы роста и созревания эндометрия.

Доказано, что эстрогены и прогестины влияют на клетки-мишени эндометрия опосредованно и решающая роль отводится не циркулирующим в периферическом кровотоке гормонам, а их взаимодействию с функционально полноценными рецепторами ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам.

Эстрогены оказывают на процесс имплантации перmissive действие, стимулируя развитие секреторного аппарата клетки, регулируя секрецию и активность цитокинов, молекул адгезии и факторов роста, и усиливая синтез собственных рецепторов, а также рецепторов к прогестерону и андрогенам, и тем самым обеспечивая полноценную секреторную трансформацию эндометрия.

В настоящее время выявлено два подтипа рецептора эстрогенов (ЭР), известных как ЭР- $\alpha$  и ЭР- $\beta$ . Ряд исследований показывает, что экспрессия в клетках железистого эпителия ЭР- $\alpha$  связана с процессами пролиферации клеток, а ЭР- $\beta$  ассоциирована с секреторной функцией и процессом децидуализации [50]. Отмечается, что именно генетически детерминированное развитие эстрогеновых рецепторов определяет активность гранулезных клеток и готовность эндометрия к имплантации, что подтверждается различной степенью зрелости эндометрия при одинаковом количестве эстрогенов [51, 52].

Необходимая для полноценной пролиферации эндометрия концентрация эстрадиола в периферической крови в фолликулярную фазу нормального менструального цикла находится в пределах 200–400 пг/мл при одновременном содержании прогестерона не более 4 нг/мл, т.к. при увеличении концентрации прогестерона положительная корреляция между концентрацией эстрадиола сыворотки крови и величиной

кровотока в эндометрии исчезает [53, 54]. Однако, при положительном исходе имплантации концентрация эстрадиола в сыворотке крови может находиться и в пределах 50–100 пг/мл [55]. Уровень эстрадиола в сыворотке крови меньше 54,5 пг/мл на 3-й день менструального цикла является признаком успешной имплантации.

В то же время, существуют данные, что положительный исход имплантации в циклах ВРТ не всегда коррелирует с базальным уровнем эстрадиола [56].

Прогестерон во многом обеспечивает подготовку слизистой оболочки матки к имплантации, участвуя в процессах формирования рецептивности эндометрия, регулирования миграции и инвазии трофобласта. Вызывая секреторную трансформацию эндометрия, он запускает каскад экспрессии генов, которые позволяют эмбриону прикрепиться к эндометрию и, в то же время, путем контроля активности матричных металлопротеиназ угнетает инвазию трофобласта [57]. В отличие от эстрадиола, прогестерон не усиливает, а селективно подавляет синтез собственных рецепторов и экспрессию ЭР- $\alpha$ , одновременно увеличивая экспрессию ЭР- $\beta$ . Предполагается, что влияние прогестерона на эндометрий в секреторную фазу цикла и в ранние сроки беременности осуществляется главным образом посредством его воздействия на подтип А-рецепторов, расположенных в клетках стромы эндометрия [47]. Снижение концентрации рецепторов прогестерона в эпителиальных клетках при сохранении высокой в децидуальных, является ключевым в подготовке эндометрия к имплантации — происходит переход от преобладания активности эпителия к активации стромальной и децидуальной функций.

Общей тенденцией у пациенток с неудачными попытками ЭКО/ПЭ является то, что экспрессия ЭР- $\alpha$  и рецепторов прогестерона в железах повышена, тогда как синтез ЭР- $\alpha$  в строме достоверно не изменена а рецепторов прогестерона — снижен [16].

На данный момент прямая зависимость между концентрацией эстрадиола, прогестерона, соотношением эстрадиол/прогестерон в сыворотке крови и морфологической структурой эндометрия не обнаружена. Исследования последних лет указывают на то, что это является особенностью рецептивности эндометрия женщин с бесплодием, изменением концентрации циклических нуклеотидов и особенностью клеточного иммунитета эндометрия [56].

Появились сообщения об изучении взаимосвязи секреции макрофагально-гранулоцитарного (GM-CSF) колониестимулирующего фактора в яичниках у больных с сочетанными формами бесплодия и эффективностью цикла ЭКО. Salmassi A. с соавт. показали, что уровень GM-CSF в циркулирующей крови может быть прогностическим фактором для исхода ЭКО [58].

Внутриматочная перфузия гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF) у пациентов с многократными неудачными имплантациями и «тонким» эндометрием (менее 7 мм), ранее резистентных к лечению ЗГТ эстрогеном и вазодилаторов приводила к росту эндометрия в течение 48 часов после введения G-CSF. Эта методика заслуживает дальнейшего изучения как потенциально дающая шанс имплантации после переноса в программах ВРТ [59].

Суммируя все вышесказанное, можно отметить, что процесс имплантации представляет собой тонкий баланс клеточных и гуморальных иммунных процессов, гормональных, протеомных и молекулярных взаимодействий, сложнейших биохимических каскадов, экспрессии и супрессии генов. В последние несколько лет большинство из усовершенствований в технологии ЭКО были направлены на улучшение качества эмбрионов, но не были связаны с изучением внутриматочной микросреды и ее влияния на имплантацию эмбрионов [60]. Большинство из немногочисленных предложенных показателей оптимизации эндометрия в практической медицине труднодоступны для изучения, ввиду необходимости в дорогостоящей материально-технической базе и узкопрофилированных специалистов.

Имплантация эмбриона имеет решающее значение для успешного воспроизведения всех плацентарных млекопитающих, включая человека. Более глубокое понимание этих процессов может привести к улучшению лечения бесплодия и новых методов контрацепции. Young S.L. (2013) в своей работе показывает, что несмотря на большое количество гормонов, вырабатываемых яичниками, только два из них, эстроген и прогестерон, являются достаточными для подготовки эндометрия к имплантации в организме человека.

Среди гормональных препаратов, используемых в программах ВРТ, особое место принадлежит эстрогенам. Если назначение препаратов прогестерона с целью поддержки имплантации и ранних сроков беременности достаточно четко определено и легитимно, то целесообразность применения эстрогенов далеко не так очевидна и нуждается в уточнении. Это относится к применению эстрогенов при «бедном ответе» яичников на стимуляцию, тонком эндометрии, в программах с донорскими ооцитами и эмбрионами, в лечебных циклах с использованием криоконсервированных/размороженных эмбрионов, при поддержке посттрансферного периода и на ранних сроках беременности.

Оптимальная для наступления беременности пролиферация эндометрия может быть достигнута путем назначения эстрогенов в фолликулярную фазу стимулированного цикла. При этом отмечается, что использование средних доз эстрогенов более эффективно по



сравнению с низкими и высокими дозами.

Согласно резолюции Совета Экспертов РАРЧ, которая состоялась в г. Санкт-Петербурге 23 мая 2015 года, отдельное место занимает применение эстрогенов в протоколах, в которых ключевая роль отводится подготовке эндометрия к переносу эмбрионов и гормональной поддержке (в сочетании с гестагенами) в посттрансферном периоде. К ним в первую очередь относятся программы с использованием криоконсервированных эмбрионов. Экспертами отмечена важная роль эстрогенов при проведении предгравидарной подготовки в циклах, предшествующих беременности, для восстановления структуры и рецептивности эндометрия [22]. Сегодня нет различий в назначении тех или иных эстрогенов и гестагенов для ЗГТ в криопротоколах, считается, что все они «идентичные» или «естественные». Однако химическая структура и метаболизм в организме разных представителей эстроген-гестагенных препаратов отличаются друг от друга и, по-видимому, действие их на рецепторы также.

Технология заморозки/разморозки эмбрионов в современных условиях подняла на более качественный уровень эффективность криопротоколов (Регистр РАРЧ 2014 г. наступление беременности в РЭ — 37,2%). Относительно небольшие затраты на криопрограммы (хранение и перенос эмбрионов, подготовка эндометрия) позволяют сокращать количество дополнительных протоколов ЭКО, ИКСИ и повышать кумулятивный эффект программ ЭКО. Исследования

в этой области ВРТ важны с медицинской точки зрения: снижения развития осложнений, ввиду неизбежного уменьшения количества протоколов ИСО, пункций яичников, развития СГЯ, кровотечений, а также осложнений во время беременности и родов — после переноса эмбрионов в свежем цикле. Экономическая составляющая характеризуется снижением затрат пациентов, медицинских центров/стационаров на получение положительного результата в программах ВРТ-беременности (кумулятивный эффект), в дальнейшем ведении/наблюдении и родов здоровым ребёнком («take home baby»). Поэтому на данном этапе крайне перспективными представляются соискания в области поиска достоверных, прогностически значимых и доступных для изучения в повседневной практике показателей состояния эндометрия, позволяющих максимально точно оценить степень его оптимизации к криопротоколу и предсказать исход программ ВРТ, а в перспективе повысить эффективность циклов заморозки/разморозки.

Несмотря на немалое количество отечественных и зарубежных публикаций по проблеме неудач имплантации в криопротоколах ВРТ, литературные данные по выбору оптимальной схемы подготовки эндометрия практически отсутствуют, хотя необходимость в этом на современном этапе не вызывает сомнений.

Все вышесказанное, несомненно, указывает на актуальность проблемы повышения эффективности криопротоколов ВРТ и перспективность исследований в этом направлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Rock J., Menkin M. F. *In Vitro Fertilization and Cleavage of Human Ovarian Eggs Science*. 1944; 100: 105-107.
2. Shetteles L. A. Morula stage of human ovum developed in vitro. *Fertil Steril*. 1955; 6 (4): 287-289.
3. Петров Г. Н. Оплодотворение яйцеклеток у человека вне организма. Труды Крымского мединститута. 1957; 17: 25-26.
4. Nygre K. G., Andersen A. N. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2002; 17 (12): 3260-3274.
5. Корсак В.С. Мониторинг ВРТ 2000 г. Регистр ВРТ (РАРЧ). М. 2000: 6.
6. Nygren K. G., Andersen A. N. Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2001; 16 (2): 384-391.
7. Кузьмичев Л. Н., Штыря Ю. А. Экстракорпоральное оплодотворение. Информация к размышлению. М.: Издательство СИМК; 2012.
8. Panagiotidis Y., Vanderzwalmen P., Prapas Y., Kasapi E., Goudakou M., Papatheodorou A., Passadaki T., Petousis S., Nikolettos N., Veletza S., Prapas N., Maroulis G. Open

#### REFERENCES

1. Rock J., Menkin M.F. *In Vitro Fertilization and Cleavage of Human Ovarian Eggs Science*. 1944; Vol. 100, pp. 105-107. DOI: 10.1126/science.100.2588.105
2. Shetteles L. A Morula stage of human ovum developed in vitro. *Fertil Steril*. 1955; Vol. 6 (4), pp. 287-289. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)32040-4
3. Petrov G. N. Oplodotvorenije jajcekletok u cheloveka vne organizma. Trudy Krymskogo medinstituta. 1957. Vol. 17, pp. 25-26. (In Russ)
4. Nygren K. G., Andersen A. N. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2002; Vol. 17 (12), pp. 3260-3274. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3260
5. Korsak V.S. Monitoring VRT 2000 g. Registr VRT (RARCh). Moscow; 2000: 6. (In Russ)
6. Nygren K. G., Andersen A. N. Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2001; Vol. 16 (2), pp. 384-391.
7. Kuz'michev L. N., Shtyrja Ju. A. Jekstrakorporal'noe oplodotvorenije. Informacija k razmyshleniju. Moscow: Izdatel'stvo SIMK; 2012. (In Russ)
8. Panagiotidis Y., Vanderzwalmen P., Prapas Y., Kasapi E.,

- versus closed vitrification of blastocysts from an oocyte-donation programme: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2013; 26 (5): 470–476.
9. Cobo A., de los Santos M.J., Castello D., Gamiz P., Campos P., Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril* 2012; 98 (5): 1138–1146.
10. M.S. Kupka, T. D'Hooghe, A.P. Ferraretti, J. de Mouzon, K. Erb, J.A. Castilla, C. Calhaz-Jorge, C. De Geyter, V. Goossens, and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016; 31 (2): 233-248. doi: 10.1093/humrep/dev31913.
11. Корсак В.С. Мониторинг ВРТ 2014 г. Регистр ВРТ (РАРЧ). СПб. 2014: 20-48.
12. Pandey S. Shetty A. Hamilton M. Bhattacharya S. Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in svasngleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 485-503. doi: 10.1093/humupd/dms018.
13. Roque M., Valle M., Guimarães F., Sampaio M., Geber S. Freeze-All Policy: Fresh vs Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Fertil Steril*. 2015;103:1190-1193.
14. Nastri C.O., Ferriani R.A., Rocha I.A., Martins W.P. Ovarianhyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J AssistReprod Genet*. 2010; 27: 121-128. doi: 10.1007/s10815-010-9387-6.
15. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Garner F.C., Aguirre M.A., Hudson C., Thomas S. High ongoing pregnancy rates after deferred transfer through bipronuclear oocyte cryopreservation and post-thaw extended culture. *Fertil Steril*. 2008; 92(5):1594-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.103
16. Е.Н. Носенко, А.И. Саенко, И.Г. Постолук. Рецепторный статус эндометрия у бесплодных женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16 (2;2): 80-82.
17. Гайдук С.Н., Боярский Ю.К., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2013; 4: 51-60.
18. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human emryo implantation: roles in implatation and early placentation. *Semin Repord Med*. 2007; 25 (6): 437-444.
19. Vigan P. et al. Endometriosis: epidemiology and etiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18 (2): 177–200.
20. Delage G. et al. In-vitro endometrial secretion of Goudakou M., Papatheodorou A., Passadaki T., Petousis S., Nikolettos N., Veletza S., Prapas N., Maroulis G. Open versus closed vitrification of blastocysts from an oocyte-donation programme: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2013; Vol. 26 (5), pp. 470–476. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.01.016
9. Cobo A., de los Santos M.J., Castello D., Gamiz P., Campos P., Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril* 2012; Vol. 98 (5), pp. 1138–1146. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1107
10. M.S. Kupka, T. D'Hooghe, A.P. Ferraretti, J. de Mouzon, K. Erb, J.A. Castilla, C. Calhaz-Jorge, C. De Geyter, V. Goossens, and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2016; Vol. 31 (2), pp. 233-248. DOI: 10.1093/humrep/dev31913.
11. Korsak V.S. Monitoring VRT 2014 g. Registr VRT (RARCh). Saint-Petersburg. 2014, pp. 20-48. (In Russ)
12. Pandey S. Shetty A. Hamilton M. Bhattacharya S. Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in svasngleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; Vol. 18, pp. 485-503. DOI: 10.1093/humupd/dms018.
13. Roque M., Valle M., Guimarães F., Sampaio M., Geber S. Freeze-All Policy: Fresh vs Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Fertil Steril*. 2015; Vol. 103, pp. 1190-1193. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.045
14. Nastri C. O., Ferriani R. A., Rocha I. A., Martins W. P. Ovarianhyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J AssistReprod Genet*. 2010; Vol. 27: 121-128. DOI: 10.1007/s10815-010-9387-6.
15. Shapiro B.S., Daneshmand S. T., Garner F. C., Aguirre M.A., Hudson C., Thomas S. High ongoing pregnancy rates after deferred transfer through bipronuclear oocyte cryopreservation and post-thaw extended culture. *Fertil Steril*. 2008; Vol. 92 (5), pp. 1594-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.103
16. Е.Н. Носенко, А. И. Саенко, I. G. Postoljuk. Receptornyj status jendometrija u besplodnyh zhenshhin s neudachnymi popytkami vspomogatel'nyh reproductivnyh tehnologij v anamneze. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2013; Vol. 16 (2; 2), pp. 80-82. (In Russ)
17. Gajdukov S.N., Bojarskij Ju.K., Pal'chenko N.A. Sovremennyj vzgljad na problemu receptivnosti i tonkogo jendometrija v programmah VRT (obzor literatury). *Problemy reprodukciiu* 2013; Vol. 4, pp. 51-60. (In Russ)
18. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human emryo

- human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 1995; 10 (9): 2483- 2488.
21. Применение эстрогенов в программах ВРТ: научно-практические рекомендации. Российская Ассоциация Репродукции Человека. М. 2015 год:.
22. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии.* 2012; 74 (3): 15-27.
23. Носенко Е.Н., Саенко А.И., Парницкая О.И., Головатюк Е.П. Особенности формирования пиноподий в эндометрии в зависимости от наличия в нем хронических воспалительных и гиперпролиферативных процессов у женщин хороших ответчиков с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 6: 1158-1159.
24. М.М. Левиашвили, Т.А. Демура, Н.Г. Мишиева, Н.М. Файзуллина, Т.А. Назаренко, Е.А. Коган. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Акушерство и гинекология.* 2012; 4 (1): 65 – 70.
25. Quinn C., Ryan E., Claessens E. A., Greenblatt E., Hawrylyshyn P., Cruickshank B. et al. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril.* 2007; 87: 1015-1021.
26. 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; 100(3): 818-824.
27. Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечащий врач.* 2013;11: 10-14.
28. Mariee N., Li T.C., Larid S.M. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Hum Reprod.* 2012; 27 (7): 1946 –1954.
29. Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю. Офисная гистероскопия новая технология в амбулаторной практике акушера-гинеколога. *Практическая медицина.* 2012; 5 (60): 44-48.
30. Nastri C.O., Ferriani R.A., Raine-Fenning N., Martins W.P. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4): 375-82.
31. Amui J., Check J.H., Cohen R. Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a implantation: roles in implatation and early placentation. *Semin Repord Med.* 2007; Vol. 25 (6), pp. 437-444. DOI: 10.1055/s-2007-991041
19. Vigan P. et al. Endometriosis: epidemiology and etiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; Vol. 18 (2), pp. 177–200. DOI: 10.1016/s1521-6934(04)00008-2
20. Delage G. et al. In-vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 1995; Vol. 10 (9), pp. 2483-2488. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136328
21. Primenenie jestrogenov v programmah VRT: nauchno-prakticheskie rekomendacii. Rossijskaja Associacija Reprodukcii Cheloveka. Moscow 2015. (In Russ)
22. Kogan E.A., Demura T.A., Vodjanoy V.Ja., Shurshalina A.V. Molekuljarnye i morfologicheskie aspekty narushenij receptivnosti jendometrija pri hronicheskom jendometrite. *Arhiv patologii.* 2012; Vol. 74 (3), pp. 15-27. (In Russ)
23. Nosenko E.N., Saenko A.I., Parnickaja O.I., Golovatjuk E.P. Osobennosti formirovanija pinopodij v jendometrii v zavisimosti ot nalichija v nem hronicheskikh vospalitel'nyh i giperproliferativnyh processov u zhenshin horoshih otvetchikov s neudachnymi popytkami vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij (VRT) v anamneze. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2014; Vol. 6, pp. 1158-1159. (In Russ)
24. M.M. Leviashvili, T.A. Demura, N. G. Mishieva, N.M. Fajzullina, T.A. Nazarenko, E. A. Kogan. Ocenka receptivnosti jendometrija u pacientok s bezuspeshnymi programmami jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija v anamneze. *Akusherstvo i ginekologija.* 2012; Vol. 4 (1), pp. 65–70. (In Russ)
25. Quinn C., Ryan E., Claessens E. A., Greenblatt E., Hawrylyshyn P., Cruickshank B. et al. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril.* 2007; Vol. 87, pp. 1015-1021. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.101
26. 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), pp. 818-824. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.004
27. Rudakova E.B., Davydov P.V., Davydov V.V. Novye vozmozhnosti diagnostiki vnutrimatochnoj patologii v programmah vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. *Lechashij vrach.* 2013; Vol. 11, pp. 10-14. (In Russ)
28. Mariee N., Li T.C., Larid S.M. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF;



- maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011; 38: 328–329.
32. Chen S.L., Wu F.R., Luo C., Chen X., Shi X.Y., Zheng H.Y., Ni Y.P. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 24: 30.
33. Tamara Žáčková, Ilkka Y Järvelä, Juha S Tapanainen, Jaroslav Feyereisl. Assessment of endometrial and ovarian characteristics using three dimensional power Doppler ultrasound to predict response in frozen embryo transfer cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2009; 7(151): 1-8. doi:10.1186/1477-7827-7-151
34. Маринкин И. О., Кулешов В. М., Илизарова Н. А., Айдагулова С. В. Закрытое окно. *Status Praesens.* 2014; 6 (23; 12): 74-80.
35. Шуршалина А. В., Демура Т. А. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология.* 2011; 7 (2): 9-13.
36. Bagot C.N., Troy P. J., Taylor H. S. Alteration of manetral HOX 10 expression by in vitro gene transfection affects implantation. *Gene Ther.* 2000; 7: 1738-1384.
37. Haouzi D., Mahmoud K., Fourar M. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum Reprod.* 2009; 24 (1): 198-205.
38. Волкова Л. В., Аляутдина О. С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО. *Акушерство и гинекология.* 2011; 4: 126-129.
39. Носенко Е. Н., Саенко А. И., Постолук И. Г. Экспрессия лейкемию ингибирующего фактора и альфа-V-бета-3-интегринов в эндометрии женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в период предполагаемого окна имплантации. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2011; 16 (3): 51-54.
40. Delage G. et al. In-vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 1995; 10 (9): 2483- 2488.
41. Kimber S. J., Spanswick C. Blastocyst implantation: the adhesion cascade. *Seminars in Cell Develop Biol.* 2000; 11: 77-92.
42. Chauat C., Cayol V., Mairovitz V. et al. Localication of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10, at thefetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/fas ligand interaction for successful allogenic pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1999; 42: 1-13.
43. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F. Maternal type-1 reactivity is associated with several complications op pregnancy. *Fertility and Sterility.* 2010; 92 (4): 231- correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Hum Reprod.* 2012; Vol. 27 (7), pp. 1946 –1954. DOI: 10.1093/humrep/des134
29. Mal'ceva L.I., Jupatov E.Ju. Ofisnaja gisteroskopija novaja tehnologija v ambulatornoj praktike akushera-ginekologa. *Prakticheskaja medicina.* 2012; Vol. 5 (60), pp. 44-48. (In Russ)
30. Nastri C. O., Ferriani R. A., Raine-Fenning N., Martins W. P. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; Vol. 42(4), pp. 375-82. DOI: 10.1002/uog.12539
31. Amui J., Check J. H., Cohen R. Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011; Vol. 38, pp. 328-329.
32. Chen S.L., Wu F.R., Luo C., Chen X., Shi X.Y., Zheng H.Y., Ni Y.P. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; Vol. 8 (1), pp. 30. DOI: 10.1186/1477-7827-8-30
33. Tamara Žáčková, Ilkka Y Järvelä, Juha S Tapanainen, Jaroslav Feyereisl. Assessment of endometrial and ovarian characteristics using three dimensional power Doppler ultrasound to predict response in frozen embryo transfer cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2009; Vol. 7(151), pp. 1-8. DOI: 10.1186/1477-7827-7-151
34. Marinkin I. O., Kuleshov V. M., Ilizarova N. A., Ajdagulova S. V. Zakrytoe okno. *Status Praesens.* 2014; Vol. 6 (23; 12), pp. 74-80. (In Russ)
35. Shurshalina A. V., Demura T. A. Morfo-funkcional'nye perestrojki jendometrija v «okno implantacii». *Akusherstvo i ginekologija.* 2011; Vol. 7 (2), pp. 9-13. (In Russ)
36. Bagot C.N., Troy P. J., Taylor H. S. Alteration of manetral HOX 10 expression by in vitro gene transfection affects implantation. *Gene Ther.* 2000; Vol. 7, pp. 1738-1384. DOI: 10.1038/sj.gt.3301245
37. Haouzi D., Mahmoud K., Fourar M. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum Reprod.* 2009; Vol. 24 (1), pp. 198-205. DOI: 10.1093/humrep/den360
38. Volkova L. V., Aljautdina O. S. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie sosudisto-jendotelial'nogo faktora rosta pri neudachnyh popytkah JeKO. *Akusherstvo i ginekologija.* 2011; Vol. 4, pp. 126-129. (In Russ)
39. Nosenko E. N., Saenko A. I., Postoljuk I. G. Jekspressija lejkemiju ingibirujshhego faktora i al'fa-V-beta-3-integrinov v jendometrii zhenshin s neudachnymi popytkami jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija i perenosa jembriona v period predpolagaemogo okna implantacii. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2011; Vol. 16 (3), pp. 51-54. (In Russ)
40. Delage G. et al. In-vitro endometrial secretion of

- 232.
44. Agrawal R., Loganath A., Roy A. et al. Effect of T-helper cytokines on secretion of T-helper 2 by term trophoblast cells in culture. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14: 305-310.
45. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Human Reprod Update*. 2000; 6: 28-36.
46. Carp H.J.A. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32: 159–161.
47. Сметник В.П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. 3-е издание, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство. 2005.
48. Smith S. K. Angiogenesis and reproduction. *Br J Obstet Gyn*. 2001; 108: 777-783.
49. Волкова Л. В., Аляутдина О. С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 126-129.
50. Крылова Ю. С, Кветной И. М., Айламазян Э. К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; 62 (2): 63-74.
51. Ellmann S., Sticht H., Thiel F. et al. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66 (15): 2405-2426.
52. Hannan N.J., Paiva P., Dimitriadis E., Salamonsen L.A. Model for study of human embryo implantation: choice of cell lines? *Biol Reprod*. 2010; 82 (2): 235-245.
53. Kupesic S., Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril*. 1993; 60 (3): 439-443.
54. Forrest T.S., Elyaderani M.K., Kuilenburg M.I. et al. Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation. *Radiology*. 1988; 167: 233-237.
55. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. *Semin Reprod Med*. 2007; 25 (6): 473-444.
56. Friedler S., Zimmermen A., Schachter M. et al. The midluteal decline in serum estradiol levels is drastic but not deleterious for implantation after *in vitro* fertilization and embryo transfer in patients with normal or high responses. *Fertil Steril*. 2005; 83 (1): 54-60.
57. Halasz M., Szekeres-Barthj. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol*. 2013; 97 (1): 43-50.
58. Salmassi A., Mettler L., Jonat W., Buck S., Koch K., Schmutzler A. G. Circulating level of macrophage colony-stimulating factor can be predictive for human *in vitro* fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2010, 93 (1): 116-123.
59. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil human interleukin for DA cells/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women*. *Hum Reprod*. 1995; Vol. 10 (9), pp. 2483-2488. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136328
41. Kimber S.J., Spanswick C. Blastocyst implantation: the adhesion cascade. *Seminars in Cell Develop Biol*. 2000; Vol. 11, pp. 77-92. DOI: 10.1006/scdb.2000.0154
42. Chaouat C., Cayol V., Mairovitz V. et al. Localication of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10, at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/fas ligand interaction for successful allogenic pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1999; Vol. 42, pp. 1-13. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00459.x
43. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F. Maternal type-1 reactivity is associated with several complications of pregnancy. *Fertility and Sterility*. 2010; Vol. 92 (4), pp. 231-232.
44. Agrawal R., Loganath A., Roy A. et al. Effect of T-helper cytokines on secretion of T-helper 2 by term trophoblast cells in culture. *Gynecol Endocrinol*. 2000; Vol. 14, pp. 305-310. DOI: 10.3109/09513590009167697
45. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Human Reprod Update*. 2000; Vol. 6: 28-36. DOI: 10.1093/humupd/6.1.28
46. Carp H.J.A. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; Vol. 32 (2), pp. 159–161. DOI: 10.1007/s12016-007-0010-2
47. Smetnik V.P., Tumulovich L.G. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. 3-е издание, перераб. и доп. Moscow: Медицинское информационное агентство. 2005. (In Russ)
48. Smith S.K. Angiogenesis and reproduction. *Br J Obstet Gyn*. 2001; Vol. 108 (8), pp. 777-783. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2001.00211.x
49. Volkova L.V., Aljautdina O. S. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО. *Акушерство и гинекология*. 2011; Vol. 4, pp. 126-129. (In Russ)
50. Krylova Ju.S, Kvetnoj I.M., Ajlamazjan Je. K. Рецептивност' эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013; Vol. 62 (2), pp. 63-74. (In Russ)
51. Ellmann S., Sticht H., Thiel F. et al. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell Mol Life Sci*. 2009; Vol. 66 (15), pp. 2405-2426. DOI: 10.1007/s00018-009-0017-3
52. Hannan N.J., Paiva P., Dimitriadis E., Salamonsen L.A. Model for study of human embryo implantation: choice of cell lines? *Biol Reprod*. 2010; Vol. 82 (2), pp. 235-245. DOI: 10.1095/biolreprod.109.077800
53. Kupesic S., Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril*. 1993; Vol. 60 (3), pp. 439-443. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)56157-3
54. Forrest T.S., Elyaderani M.K., Kuilenburg M.I. et

Steril. 2011; 95 (6): 2123.

60. Evans J, Hannan N.J, Edgell T.A, Vollenhoven B.J, Lutjen P.J, Osianlis T, Salamonsen L.A, Rombauts L.J. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. Hum Reprod Update. 2014; 20 (6): 808-821.

al. Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation. Radiology. 1988; Vol. 167, pp. 233-237. DOI: 10.1148/radiology.167.1.3279455

55. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. Semin Reprod Med. 2007; Vol. 25 (6), pp. 473-444. DOI: 10.1055/s-2007-991041

56. Friedler S., Zimmermen A., Schachter M. et al. The midluteal decline in serum estradiol levels is drastic but not deleterious for implantation after *in vitro* fertilization and embryo transfer in patients with normal or high responses. Fertil Steril. 2005; Vol. 83 (1), pp. 54-60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.08.017

57. Halasz M., Szekeres-Barthj. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. J Reprod Immunol. 2013; Vol. 97 (1), pp. 43-50. DOI: 10.1016/j.jri.2012.10.011

58. Salmassi A., Mettler L., Jonat W., Buck S., Koch K., Schmutzler A. G. Circulating level of macrophage colony-stimulating factor can be predictive for human *in vitro* fertilization outcome. Fertil Steril. 2010, Vol. 93 (1), pp. 116-123. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.083

59. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. Fertil Steril. 2011; Vol. 95 (6), pp. 2123. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143

60. Evans J., Hannan N.J., Edgell T.A., Vollenhoven B. J., Lutjen P.J., Osianlis T., Salamonsen L.A., Rombauts L.J. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. Hum Reprod Update. 2014; Vol. 20 (6), pp. 808-821. DOI: 10.1093/humupd/dmu027

#### Авторы

Рыбалка Анатолий Николаевич  
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное отделение) ФГАОУ  
ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО  
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, академик КАН  
295017, Российская Федерация, г. Симферополь, ул. Воровского, 8  
raa1939@yandex.ru

Сулима Анна Николаевна  
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное отделение) ФГАОУ  
ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО  
ООО «Медицинская клиника «Ваш Доктор», г. Симфе-

#### Authors

Anatoliy N. Rybalka  
Medical Academy named after S. I. Georgievsky (structural sub-unit), V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the department, Academician of CAS  
Vorovsky Str., 8, Simferopol, Russian Federation, 295017  
raa1939@yandex.ru

Anna N. Sulima  
Medical Academy named after S.I. Georgievsky (structural sub-unit), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
LLC «Medical Clinic «Your Doctor», Simferopol  
Dr.Sci (Med), Professor, Chief Physician  
Vorovsky Str., 8, Simferopol, Russian Federation, 295017  
gsulima@yandex.ru



рополь  
Д.м.н., профессор, главный врач клиники  
295017, Российская Федерация, г. Симферополь, ул.  
Воровского, 8  
gsulima@yandex.ru

Литвинов Владимир Валентинович  
ООО «ЭКО центр» (клиника «АльтраВита»), г. Москва  
К.м.н., врач акушер-гинеколог  
117186, Российская Федерация, г. Москва, ул. Наро-  
чная, д. 4А  
lvv33@yandex.ru

Вороняя Виктория Вячеславовна  
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (струк-  
турное отделение) ФГАОУ  
ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.  
Вернадского», кафедра  
акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО  
Врач-ординатор  
295017, Российская Федерация, г. Симферополь, ул.  
Воровского, 8  
viktor.voronaya@yandex.ru

Vladimir V. Litvinov.  
LLC «ECO Center» («AltraVita» IVF clinic)  
Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-gynecologist  
Nagornaya Str., 4a, Moscow, Russian Federation, 117186  
lvv33@yandex.ru

Viktoriya V. Voronaya  
Medical Academy named after S.I. Georgievsky  
(structural sub-unit), V.I. Vernadsky  
Crimean Federal University, Department of Obstetrics,  
Gynecology and Perinatology  
The Resident Physician  
Vorovsky Str., 8, Simferopol, Russian Federation, 295017  
viktor.voronaya@yandex.ru