

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ИДИОПАТИЧЕСКИМ БЕСПЛОДИЕМ И НЕУДАЧНЫМ ОПЫТОМ ЭКО

CLINICAL AND PATHOGENETIC RATIONALE FOR INDIVIDUALIZED PRECONCEPTION CARE IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE WITH IDIOPATHIC INFERTILITY AND PREVIOUS IVF FAILURES

**A. Ichmelyan
A. Bogdasarov
L. Davidyan
R. Bogdasarova**

Summary. The effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) in patients of advanced reproductive age with idiopathic infertility remains low, reaching only 12–18 % live births per embryo transfer in the 38–42 year age cohort [1,2]. The aim of this observational cohort study was to identify specific clinical and anamnestic patterns associated with previous IVF failure to support differentiated preconception care strategies. The study included 239 women aged 35 to 45 years (mean age 37.4 ± 4.1 years) with idiopathic infertility and one previous IVF failure. The use of nonparametric statistical methods allowed us to identify two discrete clinical phenotypes. The main phenotype ($n=115$) was characterized by a significantly higher frequency of background cervical diseases in the anamnesis (23.5 % vs. 8.1 %; $\chi^2=10.52$, $p=0.001$), chronic dermatoses (16.5 % vs. 4.0%; $\chi^2=8.96$, $p=0.003$), as well as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) diagnosed during examination (14.8 % vs. 2.4 %; $\chi^2=11.93$, $p=0.0006$) and current dermatological diseases (14.8 % vs. 2.4 %; $\chi^2=11.93$, $p=0.0006$). The second phenotype (comparison group, $n=124$) was characterized by a significantly higher frequency of a history of functional ovarian cysts (20.2 % vs. 9.6 %; $\chi^2=5.92$, $p=0.015$). These data demonstrate clinical heterogeneity in the population of women with unsuccessful IVF experiences. The comorbidity of the first phenotype is interpreted as a clinical manifestation of latent low-grade systemic inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction, pathogenetically associated with dysregulation of the melatonergic system. The study results substantiate the need to move from standardized protocols to personalized preconception care focused on targeted metabolic, antioxidant, and anti-inflammatory correction in patients with an identified unfavorable phenotype.

Keywords: assisted reproductive technologies, IVF failures, idiopathic infertility, advanced reproductive age, personalized medicine, preconception preparation, oxidative stress, melatonin, non-alcoholic fatty liver disease, clinical phenotypes.

Ичмелян Альберт Мисакович

К.м.н., доцент,

ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет
ichmelyan@rambler.ru

Богдасаров Азат Юрьевич

Д.м.н., профессор,

ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет
azat-01@mail.ru

Давидян Лиана Юрьевна

Д.м.н., профессор,

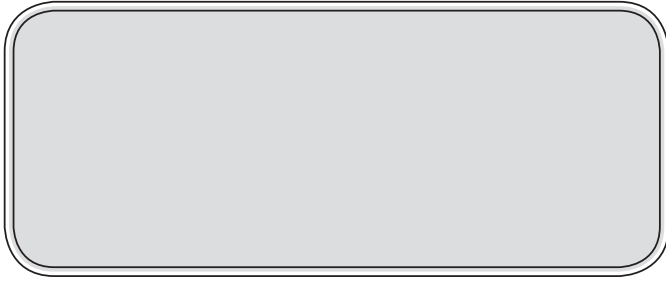
ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет
dliana2009@mail.ru

Богдасарова Регина Азатовна

Аспирант,

ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет
bogdasarovar@bk.ru

Аннотация. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток старшего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием остается низкой, достигая всего 12–18 % живорождений на один перенос эмбриона в возрастной когорте 38–42 лет [1,2]. Целью данного обсервационного когортного исследования было выявление специфических клинико-анамнестических паттернов, ассоциированных с неудачей предыдущего протокола ЭКО, для обоснования дифференцированных стратегий преграavidарной подготовки. В исследование включены 239 женщин в возрасте от 35 до 45 лет (средний возраст 37.4 ± 4.1 года) с идиопатическим бесплодием и одной неудачной попыткой ЭКО в анамнезе. Применение непараметрических методов статистики позволило идентифицировать два дискретных клинических фенотипа. Основной фенотип ($n=115$) характеризовался достоверно более высокой частотой фоновых заболеваний шейки матки в анамнезе (23.5 % против 8.1 %; $\chi^2=10.52$, $p=0.001$), хронических дерматозов (16.5 % против 4.0 %; $\chi^2=8.96$, $p=0.003$), а также диагностированной при обследовании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (14.8 % против 2.4 %; $\chi^2=11.93$, $p=0.0006$) и текущих дерматологических заболеваний (14.8 % против 2.4 %; $\chi^2=11.93$, $p=0.0006$). Для второго фенотипа (группа сравнения, $n=124$) была характерна значимо более высокая частота анамнеза функциональных кист яичников (20.2 % против 9.6 %; $\chi^2=5.92$, $p=0.015$). Полученные данные свидетельствуют о клинической гетерогенности популяции женщин с неудачным опытом ЭКО. Коморбидность первого фенотипа интерпретируется как клиническое проявление латентного системного воспаления низкой степени активности, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, патогенетически связанных с дисрегуляцией мелатонинергической системы. Результаты исследования обосновывают необходимость перехода от унифицированных протоколов



Современная репродуктивная медицина сталкивается с существенной проблемой ограниченной эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток старшей возрастной группы. Данные международных регистров, включая отчеты Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), последовательно демонстрируют, что доля живорождений в расчете на один перенос эмбриона у женщин в возрасте 38–42 лет с диагнозом идиопатического бесплодия не превышает 12–18 % [1,2]. Такой показатель эффективности делает каждый последующий протокол не только эмоционально, но и финансово обременительным для пациентов и системы здравоохранения. В условиях высокой вероятности повторных неудач, которые могут достигать 70–80 % после четырех-пяти попыток у данной категории, ключевой задачей становится не просто стандартизированное проведение цикла ЭКО, а глубокая индивидуализация подхода, основанная на тщательном анализе всех потенциально корригируемых факторов [3,4]. Особую значимость в этом контексте приобретает детализированная оценка гинекологического и соматического статуса, способная выявить патогенетические субстраты, негативно влияющие на ключевые этапы репродуктивного процесса: от фолликулогенеза и качества ооцитов до имплантации и раннего эмбриогенеза [5,6]. Согласно современным представлениям, успех имплантации лишь на 30 % определяется качеством эмбриона, в то время как до 70 % зависит от рецептивности эндометрия и системных факторов материнского организма [7]. Комплексный анализ структуры сопутствующей патологии и анамнеза у пациенток, уже имеющих негативный опыт ВРТ, позволяет сформировать персонализированные мишени для прегравидарной подготовки, тем самым преодолевая феномен «терапевтического плато», при котором повторные однотипные вмешательства не приводят к увеличению частоты наступления беременности [8,9]. Гипотеза настоящего исследования заключалась в предположении, что женщины старшего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием и неудачным опытом ЭКО представляют собой клинически гетерогенную группу. Внутри этой группы, вероятно, существуют различные патогенетические фенотипы, характеризу-

к персонализированной прегравидарной подготовке, фокусированной на таргетной метаболической, антиоксидантной и противовоспалительной коррекции у пациенток с выявленным неблагоприятным фенотипом.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки ЭКО, идиопатическое бесплодие, старший репродуктивный возраст, персонализированная медицина, прегравидарная подготовка, оксидативный стресс, мелатонин, неалкогольная жировая болезнь печени, клинические фенотипы.

ющиеся специфическими коморбидными профилями, которые требуют дифференцированных, таргетных подходов к коррекции на этапе подготовки к последующему циклу ВРТ.

Целью работы было выявление специфических клинико-анамнестических паттернов, ассоциированных с неудачей предыдущего протокола ЭКО, для обоснования новых, более эффективных стратегий прегравидарной подготовки у данной сложной категории пациенток.

В рамках данного проспективного обсервационного когортного исследования была сформирована выборка из 239 женщин в перименопаузальном периоде. Возрастной диапазон составил от 35 до 45 лет, средний возраст в когорте — 37.4 ± 4.1 года. Ключевыми критериями включения были: установленный диагноз идиопатического бесплодия (код N97.9 по МКБ-10) и одна неудачная попытка ЭКО в анамнезе, произошедшая в течение предшествующих 18 месяцев. Под неудачной попыткой понималось отсутствие наступления клинической беременности после переноса эмбриона хорошего качества. Для минимизации влияния известных независимых факторов неудачи были применены строгие критерии исключения. К ним относились: тяжелый мужской фактор бесплодия (концентрация сперматозоидов менее 5 млн/мл, прогрессивная подвижность менее 5 % по критериям ВОЗ, 2021), аномальный кариотип у любого из партнеров, синдром поликистозных яичников в классической форме (по критериям Роттердамского консенсуса 2003 г.), эндометриоз III–IV стадии (по классификации Американского общества репродуктивной медицины, ASRM), аутоиммунные заболевания в активной фазе (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром с клиническими проявлениями), а также сахарный диабет I и II типа в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина HbA1c > 7.0 %).

Все участницы, соответствовавшие критериям, были последовательно распределены в две клинические группы: основную (n=115) и группу сравнения (n=124). Обследование носило комплексный характер и включало несколько этапов. Первый этап — развернутый сбор репродуктивного, гинекологического и соматического

анамнеза с детализацией по годам с использованием структурированной анкеты. Второй этап — стандартизованное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в рамках подготовки к очередному протоколу ВРТ, проводившееся в условиях многопрофильного стационара. Инструментальная диагностика включала ультразвуковое исследование органов малого таза, эластографию печени для верификации НАЖБП, ультразвуковую доплерографию сосудов малого таза. Лабораторный профиль включал оценку гормонального статуса (ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол, прогестерон), маркеров инсулинорезистентности (НОМА-IR), печеночных ферментов, липидного спектра, а также скрининг на инфекции, передаваемые половым путем.

Первичная статистическая обработка данных началась с проверки распределения количественных показателей (возраст, индекс массы тела — ИМТ, окружность талии) на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка. Анализ подтвердил ненормальное распределение данных во всех сравниваемых выборках (значения *W*-статистики варьировали от 0.888 до 0.951, при *p*-value < 0.001 для всех тестов). В связи с этим для последующего сравнения групп были выбраны непараметрические методы. Сравнение непрерывных переменных проводилось с использованием *U*-критерия Манна-Уитни. Для анализа категориальных переменных применялся критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность для таблиц 2x2. При анализе таблиц сопряженности большей размерности использовался стандартный критерий χ^2 . Для оценки силы взаимосвязи между порядковыми переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*). Статистическая обработка данных проводилась в программной среде R (версия 4.2.1). Уровень статистической значимости был установлен на отметке *p*<0.05.

Результаты статистического анализа подтвердили успешность процедуры формирования сопоставимых групп. Медиана возраста в основной группе составила 38 лет при интерквартильном размахе [36–40] лет, в то время как в группе сравнения данный показатель был равен 37 лет [35–39] лет. Различия не достигло статистической значимости (*U*=6450.5, *p*=0.152). Антропометрические показатели также не имели достоверных различий: медиана индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составила 24.7 кг/м² [22.1–27.3] против 24.1 кг/м² [22.0–26.9] в группе сравнения (*U*=6812.0, *p*=0.421). Окружность талии, как маркер абдоминального ожирения, была сопоставимой — 84.5 см [78.0–91.0] против 82.0 см [77.0–89.0] соответственно (*U*=6598.0, *p*=0.251). Социально-демографический профиль был однородным: высшее образование имели 48.7 % женщин в основной группе и 48.4% в группе сравнения ($\chi^2=0.001$, *p*=0.971), статус домохозяйки отмечали 32.2 % и 32.3 % соответственно ($\chi^2<0.001$, *p*=0.989).

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что подавляющее большинство пациенток в обеих группах характеризовалось первичным бесплодием: 93.0 % (107 женщин) в основной группе и 94.4% (117 женщин) в группе сравнения ($\chi^2=0.20$, *p*=0.655).

Характеристики менструальной функции, являющиеся интегральным показателем функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, статистически значимо не различались. Распределение по возрасту менархе было одинаковым ($\chi^2=0.354$, *p*=0.838), как и параметры длительности ($\chi^2=0.893$, *p*=0.827), обильности менструаций ($\chi^2=0.721$, *p*=0.697) и частота дисменореи ($\chi^2=0.382$, *p*=0.537). Данные результаты свидетельствуют об однородности исследуемой когорты по базовым демографическим и репродуктивным параметрам, что позволяет минимизировать их влияние как confounding-факторов при дальнейшем анализе [10,11].

Детальный анализ гинекологического анамнеза выявил дискретные, но статистически значимые различия между группами, указывающие на различные патогенетические траектории. Так, указания на фоновые заболевания шейки матки в анамнезе (эрозии, эктопии, лейкоплакии) достоверно чаще встречались в основной группе — 23.5 % (27 случаев) против 8.1 % (10 случаев) в группе сравнения ($\chi^2=10.52$, *p*=0.001; отношение шансов, ОШ = 3.49, 95 % ДИ: 1.60–7.64). В то же время, в анамнезе группы сравнения значимо чаще фиксировались эпизоды функциональных кист яичников — 20.2 % (25 случаев) против 9.6 % (11 случаев) в основной группе ($\chi^2=5.92$, *p*=0.015; ОШ = 0.42, 95 % ДИ: 0.20–0.87). Частота таких состояний, как миома матки (11.3 % vs 7.3 %, *p*=0.260), эндометриоз I–II стадии (7.8 % vs 11.3 %, *p*=0.337) и хронический эндометрит по данным анамнеза (6.1 % vs 6.5 %, *p*=0.860), была сопоставима между группами [12, 13].

При углубленном инструментально-лабораторном обследовании перед планируемым протоколом ВРТ статистически значимых различий в структуре текущей гинекологической патологии выявлено не было. Однако отмечалась клинически значимая тенденция к более высокой распространенности воспалительных заболеваний шейки матки (цервицитов) в основной группе — 47.0 % против 36.3 % в группе сравнения ($\chi^2=2.791$, *p*=0.095). Распространенность хронического эндометрита по данным пайпель-биопсии эндометрия с иммуногистохимическим исследованием (CD138+) также не различалась, составляя 18.3 % в основной группе и 16.9 % в группу сравнения (*p*>0.05) [14].

Анализ соматического анамнеза продемонстрировал выраженное преобладание в основной группе указаний на хронические воспалительные и иммуноопосредованные кожные заболевания (атопический дерматит, роза-

цеа, экзема) — 16.5 % против 4.0 % в группе сравнения ($\chi^2=8.96$, $p=0.003$; ОШ = 4.70, 95 % ДИ: 1.68-13.59). Кроме того, отмечались тенденции к более частому анамнезу рекуррентных острых респираторных вирусных инфекций (более 3 эпизодов в год) — 8.7 % vs 3.2 % ($p=0.068$) и варикозного расширения вен малого таза — 11.3 % vs 5.6 % ($p=0.125$) [15,16].

Наиболее значимые различия были обнаружены при комплексном клинико-лабораторном обследовании. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), верифицированная по данным УЗИ и эластографии (стеатоз S1-S2 по критериям SAF), диагностировалась у 14.8 % (17 пациенток) основной группы и лишь у 2.4% (3 пациенток) группы сравнения ($\chi^2=11.93$, $p=0.0006$; ОШ = 7.03, 95 % ДИ: 1.99–25.70). Аналогичная, статистически значимая разница была выявлена для текущих активных дерматологических заболеваний (14.8 % vs 2.4 %, $\chi^2=11.93$, $p=0.0006$). Важно отметить, что распространенность синдрома инсулинорезистентности, диагностированного по критериям НОМА-IR > 2.7, была сопоставимой (7.8 % vs 5.6 %, $p=0.502$). Также не выявлено различий в частоте патологии щитовидной железы (гипотиреоз, эутиреоидный статус), заболеваний мочевыделительной и дыхательной систем [17,18].

Полученные в ходе исследования данные позволяют выдвинуть и обосновать гипотезу о существовании двух различных клинико-патогенетических фенотипов среди женщин старшего репродуктивного возраста с неудачным опытом ЭКО на фоне идиопатического бесплодия. Выявленные ассоциации носят не случайный характер и, вероятно, отражают глубинные различия в патофизиологии репродуктивной неудачи [19].

Первый фенотип, репрезентируемый основной группой, характеризуется специфическим симптомокомплексом, включающим отягощенный анамнез по патологии шейки матки, склонность к хроническим воспалительным дерматозам, высокую частоту НАЖБП и тенденцию к тазовому варикозу. Совокупность этих клинических признаков может служить маркером латентно протекающего системного воспаления низкой степени активности (low-grade inflammation), оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [20,21]. Патогенетическую связь между этими состояниями можно проследить через призму дисрегуляции мелатонинергической системы. Мелатонин, секретируемый эпифизом, является не только «гормоном сна», но и мощным эндогенным антиоксидантом, иммуномодулятором и вазопротектором [22, 23]. Его дефицит или нарушение циркадного ритма секреции приводит к снижению антиоксидантной защиты, нарушению циркадных ритмов иммунного ответа (с преобладанием провоспалительного фенотипа макрофагов M1) и микроциркуляторным расстройствам вследствие эндотелиальной дисфункции [24,25].

В репродуктивном контексте этот каскад создаст исключительно неблагоприятный фон. Оксидативный стресс, уровень которого коррелирует с тяжестью НАЖБП и дерматозов, напрямую повреждает мембраны и митохондрии ооцитов, снижая их энергетический потенциал и компетентность, а также индуцирует апоптоз клеток гранулезы, ухудшая микроокружение фолликула [26, 27]. Хроническое системное воспаление, о чем свидетельствуют кожные проявления и склонность к цервицитам, нарушает тонкий иммунный баланс в эндометрии, необходимый для успешной имплантации и плацентации, способствуя т.н. «иммунологическому отторжению» эмбриона [28, 29]. Микроциркуляторная недостаточность, ассоциированная с эндотелиальной дисфункцией и варикозом, ухудшает перфузию яичников и матки, ограничивая доставку кислорода, питательных веществ и гонадотропинов к целевым органам [30]. Таким образом, у пациенток данного фенотипа неудача ЭКО может быть обусловлена не локальным гинекологическим фактором, а генерализованным метаболически-воспалительным дисбалансом, который не корректируется стандартной гормональной стимуляцией в протоколе ЭКО [31].

Второй фенотип (группа сравнения), для которого характерен анамнез функциональных кист яичников при существенно меньшей частоте системных метаболических и воспалительных маркеров, скорее указывает на иной механизм репродуктивной недостаточности. Рецидивирующие функциональные кисты могут быть индикатором нарушений процесса овуляции, лютеинизации фолликула или особенностей реакции яичников на эндогенные гонадотропины [32]. Этот фенотип, вероятно, отражает более периферические, возможно, гормонально-опосредованные нарушения фолликулогенеза и овуляторной функции, которые потенциально более чувствительны к стандартным методам коррекции в рамках оптимизированного протокола контролируемой ovarian стимуляции (подбор типа и дозы гонадотропинов, использование агонистов/антагонистов ГнРГ) [33, 34].

Выявленные различия имеют принципиальное значение для клинической практики, так как подчеркивают фундаментальную неоднородность когорты «неудач ЭКО» и диктуют необходимость дифференцированного подхода к прегравидарной подготовке. Для пациенток первого (основного) фенотипа приоритетом должна стать не просто стандартная гормональная подготовка эндометрия, а целенаправленная, продолжительная (не менее 2–3 месяцев) метаболическая и антиоксидантная коррекция, направленная на улучшение овариального и эндометриального микроокружения [35, 36]. Основываясь на предполагаемом патогенезе, такая коррекция может включать: Коррекцию циркадных ритмов и оксидативного стресса: применение мелатонина

в дозе 3–5 мг на ночь для восстановления антиоксидантного потенциала и иммуномодуляции [37]. Улучшение инсулиночувствительности и метаболизма ооцитов: назначение мио-инозитола в дозе 2000–4000 мг/сутки, что подтверждено в исследованиях при синдроме поликистозных яичников и может быть экстраполировано на пациенток с инсулинорезистентностью и НАЖБП [38]. Гепатопротекторную терапию: использование урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сутки) при подтвержденной НАЖБП для снижения гепатоцеллюлярного повреждения и системного воспаления [39]. Восполнение дефицита витамина D (под контролем уровня 25(OH)D в крови) для модуляции иммунного ответа и улучшения рецептивности эндометрия [40]. Санацию хронических очагов инфекции (шейка матки, влагалище) с последующей коррекцией микробиома пробиотиками [41].

Таким образом, результаты проведенного комплексного клинико-анамнестического исследования с применением современных методов статистического анализа убедительно демонстрируют, что женщины старшего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием и неудачной попыткой ЭКО в анамнезе представляют собой не гомогенную, а клинически гетерогенную популяцию. У значительной части таких пациенток (в данном исследовании — до 48.1 % от общей когорты) выявляется специфический симптомокомплекс, включающий

коморбидность дерматологических заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени и хронической патологии шейки матки. С высокой долей вероятности данный фенотип является клиническим отражением лежащего в основе системного оксидативного стресса, хронического воспаления низкой степени активности и эндотелиальной дисфункции, патогенетически ассоциированных с дисрегуляцией мелатонинергической системы.

Данный фенотип требует принципиально иного подхода — разработки и внедрения специальных, расширенных протоколов прегравидарной подготовки, сфокусированных на коррекции метаболических и воспалительных нарушений, а не только на оптимизации параметров протокола стимуляции суперовуляции. Дифференциация пациенток на выделенные клинико-патогенетические подгруппы на этапе планирования повторного цикла ВРТ позволит перейти от унифицированной, эмпирической тактики к истинно персонализированной, патогенетически обоснованной медицине. Это является наиболее перспективным путем для преодоления «терапевтического плато», повышения кумулятивной частоты наступления беременности у данной сложной категории пациенток и снижения как экономического бремени повторных неудачных попыток, так и психологической травмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S., et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(1):hoz038. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz038>
2. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2019 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2021.
3. McLernon D.J., Maheshwari A., Lee A.J., Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. *Hum Reprod*. 2016;31(3):572–581. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev336>
4. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Возрастной фактор в реализации репродуктивной функции женщин // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 5. — С. 13–19. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-19>
5. Cimadomo D., Fabozzi G., Vaiarelli A., et al. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:327. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00327>
6. Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М. Невынашивание беременности и неудачи имплантации после ЭКО: общие патогенетические механизмы // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 10. — С. 18–24. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.18-24>
7. Miravet-Valenciano J.A., Ruiz-Alonso M., Gomez E., Garcia-Velasco J.A. Endometrial receptivity: a molecular approach. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(3):211–219. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000627>
8. Papathanasiou A., Searle B.J., King N.M., Bhattacharya S. Trends in ‘poor responder’ research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):306–319. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw001>
9. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Карева Е.Н. и др. Прегравидарная подготовка: от стандартов к персонализированному подходу // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2021. — Т. 17, № 4. — С. 75–87. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-75-87>
10. Назаренко Т.А., Михалева Л.М. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 304 с.
11. La Marca A., Sunkara S.K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):124–140. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037>
12. Базина М.И., Липова Е.В. Особенности гинекологического анамнеза и состояния эндометрия у пациенток с неудачными попытками ЭКО // *Проблемы репродукции*. — 2017. — Т. 23, № 5. — С. 54–59.
13. Кузнецова И.В., Корсак В.С. Значение хронического эндометрита в неудачах имплантации // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — № 3. — С. 25–30.
14. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with ‘thin’ endometrium — an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):409–414. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.906571>

15. Корнеева И.Е., Карева Е.Н. Оксидативный стресс и женское репродуктивное здоровье: возможности коррекции // Эффективная фармакотерапия. — 2021. — Т. 17, № 8. — С. 42–49. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-8-42-49>
16. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
17. Rudick B.J., Ingles S.A., Chung K., et al. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(2):447–452. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.047>
18. Донников А.Е., Бурменская О.В., Кветной И.М. Мелатонин как интегральный регулятор репродуктивной функции // Проблемы репродукции. — 2019. — Т. 25, № 4. — С. 26–34. <https://doi.org/10.17116/repro20192504126>
19. Franasiak J.M., Scott R.T. Contribution of the oocyte to embryo quality. *Fertil Steril.* 2018;110(4):628–629.
20. Victor V.M., Rocha M., Bañuls C., et al. Mitochondrial complex I impairment in leukocytes from polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3505–3512. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0464>
21. Kalra S.K., Ratcliffe S.J., Barnhart K.T., et al. Extended embryo culture and an increased risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):69–75.
22. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3863–3881. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>
23. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C., et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(16):2997–3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
24. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(3):434–443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>
25. Hardeland R. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *J Pineal Res.* 2018;65(4):e12525. <https://doi.org/10.1111/jpi.12525>
26. Babayev E., Seli E. Oocyte mitochondrial function and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):175–181. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000166>
27. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hart R.J. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD007807. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007807.pub4>
28. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469–482. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
29. Kwak-Kim J., Yang K.M., Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(4):609–622. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01079.x>
30. Jarvela I.Y., Sladkevicius P., Kelly S., et al. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1690–1696. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev124>
31. Oudshoorn S.C., van Tilborg T.C., Eijkemans M.J.C., et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2496–2505. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex318>
32. Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):73–91. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr039>
33. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. *New clinical data and review of the literature. Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(2).
34. Busnelli A., Somigliana E., Cirillo F., et al. Efficacy of therapies and interventions for repeated embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1747. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81439-6>
35. Lensen S.F., Armstrong S., Gibreal A., et al. A randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2019;380(4):325–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808737>
36. Gameiro S., Boivin J., Dancet E., et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction—a guide for fertility staff. *Hum Reprod.* 2015;30(11):2476–2485. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev177>
37. Fernando S., Wallace E.M., Vollenhoven B., Lolatgis N., Hope N., Wong M., et al. Melatonin in assisted reproductive technology: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:744648. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.744648>
38. Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect.* 2017;6(8):647–658. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0243>
39. El Hachem H., Crepaux V., May-Panloup P., et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017;9:331–345. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100817>
40. Chu J., Gallos I., Tobias A., et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2018;33(1):65–80. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex326>
41. Moreno I., Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol.* 2019;18(1):40–50. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12249>

© Ичмелян Альберт Мисакович (ichmelyan@rambler.ru); Богдасаров Азат Юрьевич (azat-01@mail.ru);
Давидян Лиана Юрьевна (dliana2009@mail.ru); Богдасарова Регина Азатовна (bogdasarovar@bk.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»