

УДК 618.14-006.36-07:618.177-089.888.11
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD466995>



Оценка кровоснабжения эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения у женщин с миомой матки

Л.Х. Джемлиханова^{1, 2}, И.О. Крихели², А.В. Потапов³, К.В. Объедкова², Г.Х. Сафарян^{1, 2},
Д.А. Ниаури^{1, 2}, А.М. Гзгзян^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

³ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Известно, что достаточное кровоснабжение эндометрия в середине фазы секреции — одно из важнейших условий достижения беременности, а снижение показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях, определенное при доплерометрии кровотока, ассоциировано с положительными результатами экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Особенности кровотока в эндометрии у женщин с миомой матки могут оказывать влияние на эффективность этих программ.

Цель исследования — определить доплерометрические показатели сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях матки у женщин с миомой матки на протяжении циклов стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения в зависимости от частоты наступления беременности.

Материалы и методы. Включены 83 женщины. Миома матки интрамуральной локализации выявлена у 44 пациенток, 39 женщин без миомы матки составили группу сравнения. Всем пациенткам проведено доплерометрическое исследование кровотока в спиральных артериях на 2-й или 3-й день менструального цикла (на старте протокола экстракорпорального оплодотворения) и в день переноса эмбрионов. Оценка эффективности программ экстракорпорального оплодотворения выполнена при регистрации наступления клинической беременности — визуализации плодного яйца в полости матки в процессе ультразвукового исследования с 20-го по 25-й день после переноса эмбрионов.

Результаты. Показатели сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях у женщин с миомой матки были достоверно ниже аналогичных показателей у женщин из группы сравнения. Из-за влияния снижения данного показателя в спиральных артериях на результат экстракорпорального оплодотворения в группе сравнения выполнен анализ зависимости результатов программы от величины снижения показателей. У женщин в группе сравнения с наступившей беременностью выявлено достоверно более значимое снижение пульсационного индекса в динамике цикла экстракорпорального оплодотворения, чем у пациенток без беременности. В группе женщин с миомой матки величины снижения пульсационного индекса не отличались в зависимости от наступления беременности, но достоверно отличались от показателей у женщин в группе сравнения.

Заключение. При миоме матки имеет место стабильное снижение сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях, что может характеризовать повышенную васкуляризацию эндометрия на протяжении цикла стимуляции в программах экстракорпорального оплодотворения и негативно влиять на возможность имплантации бластоцисты.

Ключевые слова: миома матки; бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; эндометрий; доплерометрия; спиральные артерии.

Как цитировать

Джемлиханова Л.Х., Крихели И.О., Потапов А.В., Объедкова К.В., Сафарян Г.Х., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М. Оценка кровоснабжения эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения у женщин с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 4. С. 47–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD466995>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD466995>

Endometrial blood flow evaluation in women with uterine fibroids during *in vitro* fertilization treatment

Lyailya Kh. Dzhemlikhanova^{1, 2}, Inna O. Krikheli², Aleksandr V. Potapov³, Ksenia V. Ob'edkova², Galina Kh. Safarian^{1, 2}, Dariko A. Niauri^{1, 2}, Alexander M. Gzgyan^{1, 2}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Sufficient endometrial blood supply in the mid-secretory phase of the menstrual cycle is a key to a successful pregnancy achievement, and a decreased spiral artery blood flow resistance determined by the Doppler is known to be positively associated with successful *in vitro* fertilization outcome. Particular aspects of endometrial blood flow in women with uterine fibroids might affect the efficiency of *in vitro* fertilization and intra cytoplasmic sperm injection cycles.

AIM: The aim of this study was Doppler-based determination of the uterine and spiral artery blood flow resistance in women with uterine fibroids throughout controlled ovarian stimulation in *in vitro* fertilization cycles, depending on the clinical pregnancy rate.

MATERIALS AND METHODS: Doppler ultrasound spiral artery blood flow evaluation was performed in 83 women throughout the *in vitro* fertilization cycle. Intramural uterine fibroids were detected in 44 women, and 39 women with no uterine fibroids comprised the comparison group. All women underwent a Doppler study of spiral artery blood flow on the second or third day of the menstrual cycle (at the start of the *in vitro* fertilization protocol) and on the day of embryo transfer. The *in vitro* fertilization efficiency was determined by the onset of clinical pregnancy after visualizing the gestational sac in the uterine cavity during ultrasound examination on the 20–25th day after embryo transfer.

RESULTS: The values of the uterine and spiral artery blood flow resistance in the uterine fibroids group were determined to be significantly lower than those in the comparison group. Considering the identified influence of decreased spiral artery blood flow resistance on the results of *in vitro* fertilization cycles in the comparison group, we have analyzed the dependence of the efficiency of the cycles based on the rate of the spiral artery blood flow resistance decline. Thus, a significantly more reliable decline in the pulsatility index was revealed in pregnant women from the comparison group throughout the *in vitro* fertilization cycle compared to women with negative results. In women with uterine fibroids, the pulsatility index decline did not differ depending on the onset of pregnancy, and the decline rate differed significantly from that in the comparison group.

CONCLUSIONS: Uterine fibroids are associated with a stable decline in the uterine and spiral artery blood flow resistance. This leads in turn to increased endometrial vascularization throughout the stimulation cycle in *in vitro* fertilization programs and negatively affects the blastocyst implantation ability.

Keywords: uterine fibroids; infertility; *in vitro* fertilization; endometrium; color Doppler ultrasonography; spiral arteries.

To cite this article

Dzhemlikhanova LKh, Krikheli IO, Potapov AV, Ob'edkova KV, Safarian GK, Niauri DA, Gzgyan AM. Endometrial blood flow evaluation in women with uterine fibroids during *in vitro* fertilization treatment. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(4):47–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD466995>

Received: 30.05.2023

Accepted: 14.07.2023

Published: 31.08.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на противоречивые данные о влиянии миомы матки на эффективность программ экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ЭКО и ИКСИ) нельзя не признать, что по убедительным результатам большого количества исследований миома матки является фактором негативного прогноза программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) независимо от наличия фактора бесплодия [1–5]. Если снижение эффективности программ ЭКО и ИКСИ для женщин с наличием узлов субмукозной локализации показано давно, то в отношении узлов интрамуральной локализации дискуссия продолжается, исследователи приводят различные параметры, определяющие «порог» для неудачного прогноза — это, как правило, размер узлов и их расположение относительно полости матки [6–8].

Несомненно, негативный эффект на результаты программ ЭКО и ИКСИ миомы матки интрамуральной локализации, не деформирующей полость матки, определен комплексом факторов, ответственных за снижение фертильности: изменениями контрактильности миометрия, а также экспрессии генов гликоделина, лейкомиа-ингибирующего фактора, Е-кадгерина [9]. При этом оценка рецептивности эндометрия с помощью анализа спектра экспрессии генов выявила лишь незначительное изменение спектра (3 из 25 генов) в период «окна имплантации» у женщин с интрамуральной миомой [10]. В качестве возможных причин снижения частоты наступления беременности в программах ЭКО и ИКСИ при миоме матки рассматривают изменения васкуляризации миометрия и эндометрия, а также функциональной активности эндометрия (сопряженные с нарушением экспрессии генов в периимплантационный период), особенности рецепторов эстрогенов или их метаболизма, уровни экспрессии трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) [11–13].

Допплерометрия кровотока в маточной артерии и ее ветвях — высокоинформативный неинвазивный метод оценки кровоснабжения матки и эндометрия. Известно, что достаточное кровоснабжение эндометрия в середине фазы секреции является одним из важнейших условий достижения беременности. В спонтанных овуляторных циклах у здоровых женщин в норме отмечают снижение показателей индексов сопротивления кровотоку в маточных артериях и их ветвях на протяжении цикла (от ранней фолликулярной фазы до середины фазы секреции) [14], а повышение сопротивления кровотоку в артериях эндометрия наблюдают у женщин при привычном невынашивании беременности [15]. В ряде публикаций показано, что результаты программы ЭКО ассоциированы со снижением показателей сопротивления кровотоку на протяжении цикла стимуляции суперовуляции [16, 17].

В то же время известно, что у женщин с миомой матки определяют перманентное снижение индексов

сопротивления кровотоку в маточных артериях и их ветвях, включая спиральные артерии [18]. Показано, что наличие миомы матки особенно значимо изменяет васкуляризацию эндометрия, что может негативно влиять на процесс имплантации. А. Kamel и соавт. в 2018 г. показали, что у женщин с одиночными интрамуральными узлами миомы матки выявлена повышенная васкуляризация эндометрия, тогда как в маточной артерии не обнаружены отличия по индексам сопротивления кровотоку: пульсационному индексу (ПИ) и индексу резистентности (ИР) [19]. В то же время, Е.Н. Ng и соавт. не выявили отличий в показателях кровоснабжения эндометрия у женщин с миомой матки и при отсутствии миомы в процессе программ ЭКО и ИКСИ [20].

Цель исследования — определить доплерометрические показатели сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях матки у женщин с миомой матки на протяжении циклов стимуляции суперовуляции в программах ЭКО и ИКСИ в зависимости от частоты наступления беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Допплерометрическое исследование кровотока в бассейне маточной артерии проведено 83 женщинам, прошедшим лечение бесплодия методами ЭКО и ИКСИ на фоне стимуляции суперовуляции препаратами гонадотропинов. В исследование включены 44 женщины с миомой матки интрамуральной локализации. Критерии включения: наличие показаний к лечению бесплодия методами ЭКО и ИКСИ, возраст 18–40 лет, наличие не более 3 узлов миомы матки размером до 4 см, расположенных интрамурально, типов 4 и 5 согласно классификации миомы матки Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) [21]. В группу сравнения включены 39 женщин, у которых комплексное обследование при планировании программы ЭКО и ИКСИ позволило исключить наличие миомы матки.

Всем женщинам проведен стандартный протокол ЭКО или ЭКО и ИКСИ с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Критерий исключения — наличие противопоказаний к программам ЭКО и ИКСИ в соответствии с Приказом Минздрава России от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Допплерометрическое исследование кровотока в сосудах матки в цикле ЭКО проведено с помощью ультразвукового сканера Samsung-Medison SonoAce X6 (Республика Корея) с использованием трансвагинального датчика с частотой 4–9 МГц. Выполнено цветное доплеровское картирование с доплерометрией кривых скоростей кровотока в сосудах матки. Изучен кровоток в маточных и спиральных артериях. Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки до вступления сосуда в миометрий, спиральных артерий — в толще эндометрия.

После определения локализации исследуемого сосуда с помощью цветного доплеровского картирования регистрировали кривые скоростей кровотока. Для этого получали стабильное изображение кривых в течение как минимум трех сердечных циклов.

При анализе кривых скоростей кровотока на основе соотношения этих скоростей автоматически вычисляли индексы сопротивления кровотоку: ПИ, ИР и систоло-диастолическое отношение (СДО).

Доплерографию кровотока в маточных и спиральных артериях проводили на протяжении программы ЭКО и ИКСИ всем обследованным женщинам ($n = 83$) на 2-й или 3-й день менструального цикла (на старте протокола ЭКО) и в день переноса эмбрионов.

Эффективность ЭКО и ИКСИ оценивали при регистрации наступления клинической беременности — визуализации плодного яйца в полости матки в процессе ультразвукового исследования с 20-го по 25-й день после переноса эмбрионов.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакетов Microsoft Excel, Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США) и SPSS-19, а также методов параметрической и непараметрической статистики. Значимыми считали отличия при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Данные представлены в виде соотношений в процентах, среднего значения и 95 % доверительного интервала. Для сравнения двух выборок на предмет однородности применен непараметрический критерий Вилкоксона. Для проверки независимости категориальных данных использован точный критерий Фишера. Для выявления структуры корреляционной зависимости между двумя наборами метрических показателей применены канонический корреляционный анализ и метод логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По среднему возрасту женщины в представленных клинических группах достоверно не отличались (табл. 1). При анализе характеристик менструального

цикла не выявлено достоверных отличий между группами по возрасту наступления менархе и наличию регулярного менструального цикла. По количеству беременностей и их исходам, а также структурам первичного и вторичного бесплодия выделенные клинические группы были сопоставимы.

Всем женщинам проведено ультразвуковое исследование органов малого таза во 2-й или 3-й день цикла при старте стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и ИКСИ. У женщин с миомой матки определены узлы интрамуральной локализации диаметром от 0,8 до 3,5 см. Расстояние от границы М-эхо до капсулы узла было не менее 1,0 см. Величина М-эхо составила не более 4 мм во всех группах, структура М-эхо однородная, гиперэхогенная. В день переноса эмбрионов толщина эндометрия составила $9,44 \pm 0,17$ см в группе сравнения и $9,62 \pm 0,16$ см — в группе с миомой матки ($p > 0,01$). Признаки полной секреторной трансформации определены у 57,5 % женщин группы сравнения и 42,7% пациенток с миомой матки.

Визуализация спиральных артерий на 2-й или 3-й день менструального цикла была доступна у 15 (38,5 %) женщин в контрольной группе и 18 (40,9 %) пациенток с миомой матки, а в день переноса эмбрионов — у 32 (82,1 %) и 35 (79,5 %) соответственно.

Выявлено, что показатели сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях у женщин с миомой матки были достоверно ниже аналогичных показателей у женщин из группы сравнения (табл. 2, 3).

Полученные результаты показывают у женщин из группы сравнения достоверное и закономерное снижение сопротивления кровотоку в эндометрии в перимплантационный период по сравнению с показателем во 2-й или 3-й день менструального цикла. В то же время у женщин с миомой матки не отмечено снижение показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях (ПИ, ИР и СДО) на протяжении цикла стимуляции суперовуляции (табл. 3).

В результате программы ЭКО и ИКСИ клинически верифицированная беременность наступила у 36 из

Таблица 1. Возрастная характеристика, паритет и гинекологический анамнез у женщин с миомой матки и в группе сравнения

Table 1. Age characteristics, parity and gynecological history of women with uterine fibroids and in the comparison group

Показатель	Группа сравнения ($n = 39$)	Группа женщин с миомой матки ($n = 44$)
Возраст, $M \pm SD$, лет	$33,4 \pm 0,27$	$35,6 \pm 0,46$
Регулярный менструальный цикл, %	87,2	93,2
Аномальные маточные кровотечения, %	2,6	6,8
Длительность бесплодия, лет	$7,11 \pm 0,34$	$8,1 \pm 0,49$
Первичное бесплодие %	56,4	40,9
Вторичное бесплодие %	43,6	59,1
Роды, %	12,8	9,1
Неразвивающаяся беременность, %	7,7	9,1
Самопроизвольный аборт, %	12,8	9,1
Эктопическая беременность, %	20,5	20,45

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов доплерометрии в маточных артериях у женщин с миомой матки и в группе сравнения в динамике на протяжении цикла экстракорпорального оплодотворения

Table 2. Comparative characteristics of Doppler ultrasonography data in the uterine arteries in women with uterine fibroids and in the comparison group in dynamics throughout the *in vitro* fertilization cycle

Показатель	Пульсационный индекс	Индекс резистентности	Систола-диастолическое отношение
Группа сравнения			
На 2–3-й день менструального цикла	2,9 ± 0,05	0,88 ± 0,02	7,9 ± 0,7
В день переноса эмбрионов	1,99 ± 0,04	0,81 ± 0,01	5,56 ± 0,20
Группа женщин с миомой матки			
На 2–3-й день менструального цикла	1,70 ± 0,1*	0,71 ± 0,03*	5,21 ± 0,28*
В день переноса эмбрионов	1,50 ± 0,08*	0,59 ± 0,05*	4,85 ± 0,4*

* $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в группе сравнения.

Таблица 3. Сравнительная характеристика результатов доплерометрии в спиральных артериях у женщин с миомой матки и в группе сравнения в динамике на протяжении цикла экстракорпорального оплодотворения

Table 3. Comparative characteristics of Doppler ultrasonography data in the spiral arteries in women with uterine fibroids and in the comparison group in dynamics throughout the *in vitro* fertilization cycle

Показатель	Пульсационный индекс	Индекс резистентности	Систола-диастолическое отношение
Группа сравнения			
На 2–3-й день менструального цикла	0,83 ± 0,03	0,59 ± 0,06	2,4 ± 0,08
В день переноса эмбрионов	0,65 ± 0,03*	0,43 ± 0,01*	1,77 ± 0,04
Группа женщин с миомой матки			
На 2–3-й день менструального цикла	0,59 ± 0,07**	0,39 ± 0,05**	1,3 ± 0,06**
В день переноса эмбрионов	0,55 ± 0,04**	0,3 ± 0,02**	1,38 ± 0,05**

* $p < 0,05$ при сравнении показателей на 2–3-й день менструального цикла и в день переноса эмбрионов в группе сравнения; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей у женщин с миомой матки с соответствующими показателями в группе сравнения.

Таблица 4. Особенности результата экстракорпорального оплодотворения у женщин с миомой матки и в группе сравнения в зависимости от величины показателей доплерометрии в маточных и спиральных артериях на 2-й или 3-й день менструального цикла на старте программы

Table 4. Features of the *in vitro* fertilization result in women with uterine fibroids and in the comparison group, depending on Doppler ultrasonography data in the uterine and spiral arteries on the second or third day of the menstrual cycle at the start of the program

Показатель	Пульсационный индекс		Индекс резистентности		Систола-диастолическое отношение	
	+	-	+	-	+	-
Группа сравнения						
Маточные артерии	2,91 ± 0,08	2,84 ± 0,08	0,85 ± 0,02	0,89 ± 0,05	7,7 ± 0,5	8,1 ± 0,6
Спиральные артерии	0,84 ± 0,01	0,82 ± 0,03	0,59 ± 0,02	0,60 ± 0,03	2,3 ± 0,15	2,5 ± 0,3
Группа женщин с миомой матки						
Маточные артерии	1,68 ± 0,3	1,71 ± 0,09	0,7 ± 0,03	0,72 ± 0,07	5,19 ± 0,3	5,3 ± 0,4
Спиральные артерии	0,59 ± 0,03	0,58 ± 0,08	0,39 ± 0,03	0,42 ± 0,07	1,3 ± 0,05	1,24 ± 0,1

83 женщины: у 21 (53,8 %) женщины в группе сравнения и 15 (34 %) женщин с миомой матки. Сравнительный анализ между параметрами кровотока в маточных и спиральных артериях и результатами ЭКО и ИКСИ позволил выявить различия в сопряженности этих показателей у женщин с миомой матки и в группе сравнения (табл. 4, 5).

Показатели кровотока в маточных и спиральных артериях во 2-й или 3-й день цикла стимуляции у женщин в обеих группах не выявили отличий в зависимости от результата ЭКО и ИКСИ.

Проведен аналогичный сравнительный анализ между результатами ЭКО и ИКСИ и величиной показателей

Таблица 5. Особенности результата экстракорпорального оплодотворения у женщин с миомой матки и в группе сравнения в зависимости от величины показателей доплерометрии в маточных и спиральных артериях в день переноса эмбрионов

Table 5. Features of the *in vitro* fertilization result in women with uterine fibroids and in the comparison group, depending on Doppler ultrasonography data in the uterine and spiral arteries on the day of embryo transfer

Показатель	Пulsационный индекс		Индекс резистентности		Систо-диастолическое отношение	
	Наступила	Не наступила	Наступила	Не наступила	Наступила	Не наступила
Группа сравнения						
Маточные артерии	1,9 ± 0,04	2,15 ± 0,1	0,79 ± 0,05	0,82 ± 0,03	5,52 ± 0,3	5,61 ± 0,2
Спиральные артерии	0,59 ± 0,02*	0,68 ± 0,03	0,37 ± 0,02**	0,45 ± 0,03	1,55 ± 0,04***	1,87 ± 0,1
Группа женщин с миомой матки						
Маточные артерии	1,51 ± 0,04	1,5 ± 0,09	0,59 ± 0,03	0,59 ± 0,05	4,88 ± 0,4	4,75 ± 0,3
Спиральные артерии	0,54 ± 0,03*	0,55 ± 0,07*	0,31 ± 0,03*	0,28 ± 0,05*	1,45 ± 0,04*	1,3 ± 0,09*

*, **, *** $p < 0,03$ при сравнении с соответствующими показателями без беременности в группе сравнения; * $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем в группе сравнения.

сопротивления кровотоку в маточных и спиральных артериях в день переноса эмбрионов у женщин с миомой матки и в группе сравнения (табл. 5)

У женщин в группе сравнения выявлены значимые изменения всех исследованных показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях в зависимости от наступления беременности. При успешном завершении программы показатели определены как достоверно более низкие при сравнении со значениями у женщин с неудачным исходом ЭКО и ИКСИ ($p < 0,03$) (табл. 5). У женщин с миомой матки в день переноса эмбрионов показатели индексов сопротивления кровотоку (ПИ, ИР, СДО) ни в маточных, ни в спиральных артериях достоверно не отличались при различных исходах программы ЭКО и ИКСИ.

При построении ROC-кривых с использованием методов логистической регрессии выявлено, что наиболее высокой предсказательной ценностью обладали показатели доплерометрии в группе сравнения. При включении в анализ показателей во всех точках доплерометрии площадь

под кривой в этой группе составила 0,81, что продемонстрировало наличие зависимости ($p = 0,0412$). У женщин с миомой матки площадь под кривой составила 0,5 (рисунок), что показало отсутствие непосредственной зависимости результатов ЭКО и ИКСИ от показателей доплерометрии в исследуемых сосудах на протяжении всей программы.

С учетом высокой точности прогнозирования по ROC-кривой для женщин группы сравнения определены пороговые значения показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях в день переноса эмбрионов: ПИ $< 0,61$, ИР $< 0,45$ и СДО $< 1,9$, определяющие вероятность наступления беременности.

Выполнен также анализ зависимости результатов ЭКО и ИКСИ от величины снижения показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях. У женщин в группе сравнения с наступившей беременностью выявлено достоверно более значимое снижение ПИ в динамике цикла ЭКО и ИКСИ, чем у пациенток без беременности.

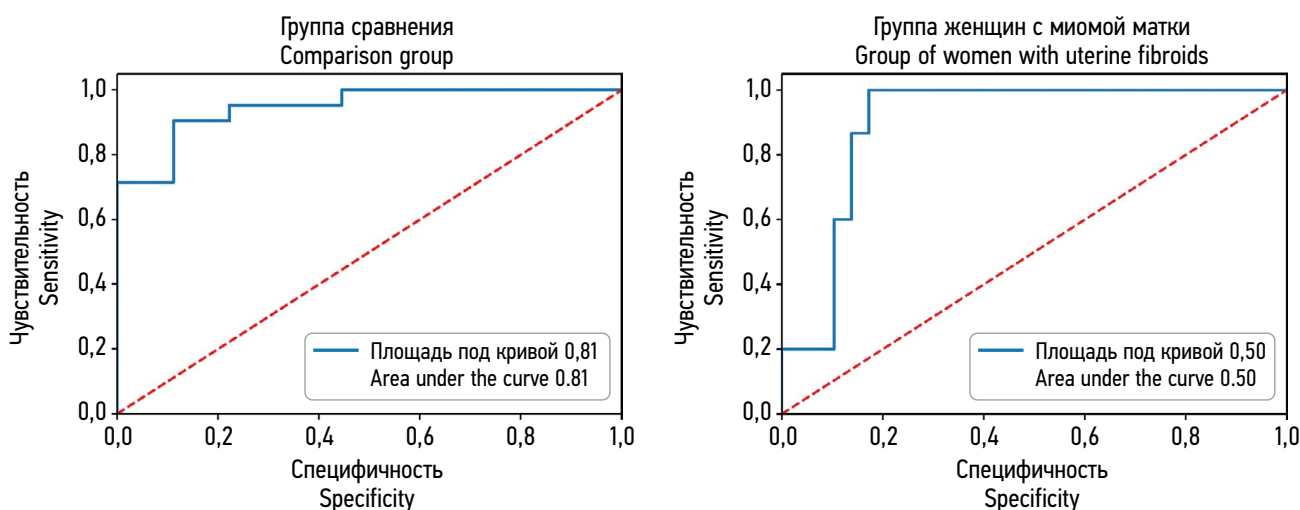


Рисунок. ROC-кривые для оценки зависимости исхода экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида от показателей доплерометрии кровотока в маточных и спиральных артериях на протяжении цикла

Figure. ROC curves for assessing the dependence of the *in vitro* fertilization and intra cytoplasmic sperm injection outcome on the Doppler blood flow data in the uterine and spiral arteries throughout the cycle

Таблица 6. Особенности результата экстракорпорального оплодотворения у женщин с миомой матки и в группе сравнения в зависимости от величины снижения пульсационного индекса в спиральных артериях в динамике цикла (Tukey test)

Table 6. Features of the *in vitro* fertilization program result in women with uterine fibroids and in the comparison group, depending on the decrease in the pulsation index in the spiral arteries in the dynamics of the cycle (Tukey test)

Показатель	Величина снижения пульсационного индекса в динамике		Статистическая значимость
	Наступила	Не наступила	
Беременность			
Группа сравнения	0,25 ± 0,01	0,02 ± 0,02	$p = 0,03$
Группа женщин с миомой матки	0,09 ± 0,03	0,03 ± 0,02	$p = 0,9$

В группе женщин с миомой матки величины снижения ПИ не отличались в зависимости от наступления беременности, но достоверно отличались от показателей в группе сравнения (табл. 6).

Из представленных данных следует, что на наступление беременности у женщин в группе сравнения значимо влияет величина снижения ПИ в спиральных артериях на протяжении программы ЭКО и ИКСИ, тогда как у женщин с миомой матки достоверное снижение ПИ не отмечено и с частотой наступления беременности не связано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при миоме матки показатели резистентности кровотоку снижаются во всех отделах маточной артерии, одним из возможных механизмов чего может быть повышенная экспрессия ТФР- β у женщин с этим заболеванием [11]. ТФР- β — один из самых значимых представителей семейства трансформирующих факторов роста. Показано, что его секреция значительно повышена в миометрии при миоме матки (он, по-видимому, является продуктом лейомиомы). Есть исследования, связывающие изменения регуляции ТФР- β , секретирующегося лейомиомой у женщин с миомой матки и нарушениями имплантации, и избыточной кровопотерей при менструации [22]. Чрезмерно повышенная экспрессия ТФР- β в свою очередь приводит к избыточной продукции белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген-1, фибронектин, ингибитор активации плазминогена 1, что сопровождается не только ростом лейомиомы, но и нарушением рецептивности эндометрия [22–24].

Оценка эндометриального кровотока — значимый показатель рецептивности эндометрия, в том числе в циклах программ ВРТ. В настоящее время количество исследований, посвященных оценке кровоснабжения эндометрия в циклах переноса эмбрионов невелико, и их результаты нередко противоречивы. Достаточное кровоснабжение в середине фазы секреции является одним из важнейших условий достижения беременности, а повышение сопротивления кровотоку наблюдают у женщин при привычном невынашивании беременности после программ ВРТ [15].

Ранее установлено, что показатели кровотока в эндометрии также ассоциированы с уровнем цитокинов в периимплантационный период и могут отражать рецептив-

ность эндометрия [25, 26]. В процессе физиологической трансформации эндометрия на протяжении менструального цикла в норме существует четко отрегулированный процесс лимитированной активации естественных киллеров (НК-клеток), что определяет закономерное изменение содержания ангиогенных и иммунотропных цитокинов. Цитокины вовлечены в локальный ангиогенез в процессе формирования рецептивного эндометрия. К. Kitaya и соавт. показали (2005) изменения соотношения интерлейкина-18, -12 и -15 при нарушениях имплантации и предположили, что интерлейкин-15 непосредственно вовлечен в постовуляторный рекрутинг НК-клеток. Интерлейкин-18 экспрессируется вокруг тонких мышечных волокон спиральных артерий, непосредственно влияя на процессы ангиогенеза. При этом экспрессия интерлейкина-18 и -15 достоверно ниже в группе повторных неудач имплантации, чем у женщин с мужским фактором бесплодия. Авторы показали обратную зависимость между экспрессией интерлейкина-18 и показателями сосудистой резистентности в маточных артериях, определяющую снижение кровоснабжения матки при его дефиците [27].

Исследование молекулярно-биологических факторов в эндометрии и миометрии в периимплантационный период, возможно, позволит понять причины снижения эффективности программ ЭКО у женщин с миомой матки, так как значимые изменения в гистоархитектонике эндометрия в этот период не отмечены [28, 29]. Известно, что при субмукозном расположении узлов негативный эффект на частоту имплантации связан с появлением в эндометрии сигнальных молекул, продуцируемых псевдокапсулой узла. При интрамуральной миоме этот эффект, вероятно, менее выражен вследствие анатомической удаленности. В исследовании N. Lu 2015 г. оценены исходы программ ЭКО в зависимости от расстояния от капсулы интрамурального узла до полости матки: у пациенток с таким расстоянием от 1 до 3 мм частота имплантации была ниже, а частота невынашивания беременности — выше, чем у женщин без миомы матки [30]. Наиболее биологически активная область миомы — псевдокапсула, и, вероятно, именно ее отношение к эндометрию определяет влияние миомы на имплантацию. Таким образом, интрамуральные узлы миомы матки могут оказывать паракринное влияние на прилежащий эндометрий, вызывая нарушения имплантации.

Несомненно, негативный эффект на результаты ЭКО и ИКСИ миомы матки интрамуральной локализации, не деформирующей полость матки, определен комплексом факторов, ответственных за снижение фертильности: повышением контрактильности миометрия, нарушением экспрессии генов факторов имплантации, последующими изменениями рецептивности эндометрия, особенностями рецепторов эстрогенов или их метаболизма, а также экспрессией факторов роста (ТФР-β, СЭФР) [11–13]. Однако также на эффективность программ ВРТ у женщин с миомой матки оказывают влияние изменения кровоснабжения эндометрия.

В настоящем исследовании показано, что у женщин без миомы матки наибольшая частота наступления беременности ассоциирована с достоверно более низкими показателями индексов сопротивления кровотоку в спиральных артериях в периимплантационный период. При этом большая величина снижения ПИ в спиральных артериях определена у женщин с наступившей беременностью. У пациенток с миомой матки не выявлено достоверного снижения ни одного из показателей сопротивления кровотоку в спиральных артериях (ПИ, ИР и СДО) на протяжении цикла стимуляции суперовуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При миоме матки стабильно снижается сопротивление кровотоку в маточных и спиральных артериях, что может характеризовать повышенную васкуляризацию эндометрия на протяжении цикла стимуляции в программах ЭКО и ИКСИ и негативно влиять на возможность имплантации бластоцисты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование не поддержано грантами.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л.Х. Джемликханова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных

данных, написание текста; И.О. Крихели — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.А. Потопов — статистическая обработка полученных результатов, анализ полученных данных; К.В. Объедкова — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; Г.Х. Сафарян — анализ полученных данных, обзор литературы; Д.А. Ниаури — концепция исследования, анализ полученных данных, внесение окончательной правки; А.М. Гзгзян — анализ полученных данных, внесение окончательной правки.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол № 77 от 12.05.2016).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study was not supported

Conflict of interest. The authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Author contributions. L.Kh. Dzhemlikhanova — experimental design, data collecting, data analysis, writing the main part of the text; I.O. Krikheli — data collecting, data analysis, writing the main part of the text; A.A. Potapov — statistical processing of the results, data analysis; K.V. Ob'edkova — data collecting, data analysis; G.Kh. Safarian — data analysis, literature review; D.A. Niauri — experimental design, data analysis, making final edits; A.M. Gzgzian — data analysis, making final edits.

Thereby, all authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication).

Ethics approval. The study was approved by the local Ethics Committee of the FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott" (protocol No. 77 of May 12, 2016).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Somigliana E., Vercellini P., Daguati R., et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence // *Hum Reprod Upd*. 2007. Vol. 13. No. 5. P. 465–476. DOI: 10.1093/humupd/dmm013
- Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence // *Fertil. Steril*. 2009. Vol. 91. No. 4. P. 1215–1223. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
- Wang X., Chen L., Wang H., et al. The impact of noncavity-distorting intramural fibroids on the efficacy of *in vitro* fertilization-embryo transfer: an updated meta-analysis // *Biomed. Res. Int*. 2018. Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/8924703
- Yan L., Yu Q., Zhang Y.N., et al. Effect of type 3 intramural fibroids on *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study // *Fertil. Steril*. 2018. Vol. 109. No. 5. P. 817–822.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007
- Bai X., Lin Y., Chen Y., et al. The impact of FIGO type 3 fibroids on *in-vitro* fertilization outcomes: A nested retrospective case-control study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2020. Vol. 247. P. 176–180. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.018
- Somigliana E., De Benedictis S., Vercellini P., et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a pro-

- spective study // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. No. 4. P. 834–839. DOI: 10.1093/humrep/der015
7. Bulletti C., De Ziegler D., Levi Setti P., et al. Myomas, pregnancy outcome, and *in vitro* fertilization // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2004. Vol. 1034. P. 84–92. DOI: 10.1196/annals.1335.010
8. Oliveira F.G., Abdelmassih V.G., Diamond M.P., et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection // *Fertil Steril.* 2004. Vol. 81. No. 3. P. 582–587. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.034
9. Ikhen D.E., Bulun S.E. Literature review on the role of uterine fibroids in endometrial function // *Reprod Sci.* 2018. Vol. 25. No. 5. P. 635–643. DOI: 10.1177/1933719117725827
10. Horcajadas J.A., Goyri E., Higón M.A., et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. No. 9. P. 3490–3498. DOI: 10.1210/jc.2008-0565
11. Arslan A.A., Gold L.I., Mittal K., et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review // *Hum Reprod.* 2005. Vol. 20. No. 4. P. 852–863. DOI: 10.1093/humrep/deh698
12. Hague S., Zhang L., Oehler M.K., et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6. No. 7. P. 2808–2814.
13. Xu J., Luo X., Chegini N. Differential expression, regulation, and induction of Smads, transforming growth factor- β signal transduction pathway in leiomyoma, and myometrial smooth muscle cells and alteration by gonadotropin-releasing hormone analog // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. No. 3. P. 1350–1361. DOI: 10.1210/jc.2002-021325
14. Озерская И.А., Щеглова Е.А., Сиротинкина Е.В., и др. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов // *SonoAce Ultrasound.* 2010. № 21. С. 40–56.
15. Koo H.S., Park C.W., Cha S.H., et al. Serial evaluation of endometrial blood flow for prediction of pregnancy outcomes in patients who underwent controlled ovarian hyperstimulation and *in vitro* fertilization and embryo transfer // *J Ultrasound Med.* 2018. Vol. 37. No. 4. P. 851–857. DOI: 10.1002/jum.14418
16. Гэгзян А.М., Ниаури Д.А., Коган И.Ю., и др. Допплерометрические показатели сосудов матки в оценке имплантационной способности эндометрия при проведении программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. 62. № 4. С. 29–36. DOI: 10.17816/JOWD62429-36
17. Wang J., Xia F., Zhou Y., et al. Association between endometrial/subendometrial vasculature and embryo transfer outcome: a meta-analysis and subgroup analysis // *J. Ultrasound Med.* 2018. Vol. 37. No. 1. P. 149–163. DOI: 10.1002/jum.14319
18. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Чечнева М.А., др. Ультразвуковая диагностика при планировании органосберегающих операций по поводу миомы матки // *Российский вестник акушера-гинеколога* 2018. Т. 18, № 6. С. 83–87 DOI: 10.17116/rosakush20181806183
19. Kamel A., El-Mazny A., Ramadan W., et al. Effect of intramural fibroid on uterine and endometrial vascularity in infertile women scheduled for *in-vitro* fertilization // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 297. No. 2. P. 539–545. DOI: 10.1007/s00404-017-4607-2
20. Ng E.H., Chan C.C., Tang O.S., et al. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. No. 2. P. 501–506. DOI: 10.1093/humrep/deh594
21. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 143. No. 3. P. 393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
22. Sinclair D.C., Mastroyannis A., Taylor H.S. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. No. 2. P. 412–421. DOI: 10.1210/jc.2010-1450
23. Galliano D., Bellver J., Díaz-García C., et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? // *Hum. Reprod. Update.* 2015. Vol. 21. No. 1. P. 13–38. DOI: 10.1093/humupd/dmu047
24. Taylor H.S. Fibroids: when should they be removed to improve *in vitro* fertilization success? // *Fertil Steril.* 2018. Vol. 109. No. 5. P. 784–785. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.003
25. Lédée N., Chaouat G., Serazin V., et al. Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity // *J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 77. No. 1. P. 57–62. DOI: 10.1016/j.jri.2007.07.006
26. Wulff C., Weigand M., Kreienberg R., et al. Angiogenesis during primate placentation in health and disease // *Reproduction.* 2003. Vol. 126. No. 5. P. 569–577. DOI: 10.1530/rep.0.1260569
27. Kitaya K., Yamaguchi T., Honjo H. Central role of interleukin-15 in postovulatory recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. No. 5. P. 2932–2940. DOI: 10.1210/jc.2004-2447
28. Makker A., Singh M.M. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility // *Med. Res. Rev.* 2006. Vol. 26. No. 6. P. 699–746. DOI: 10.1002/med.20061
29. Makker A., Goel M.M. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity // *Reprod. Sci.* 2013. Vol. 20. No. 6. P. 631–638. DOI: 10.1177/1933719112459221
30. Lu N., Wang Y., Su Y.C., et al. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2015. Vol. 79. No. 1. P. 62–68. DOI: 10.1159/000363236

REFERENCES

1. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):465–476. DOI: 10.1093/humupd/dmm013
2. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215–1223. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051

3. Wang X, Chen L, Wang H, et al. The Impact of noncavity-distorting intramural fibroids on the efficacy of *in vitro* fertilization-embryo transfer: an updated meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/8924703
4. Yan L, Yu Q, Zhang YN, et al. Effect of type 3 intramural fibroids on *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018;109(5):817–822.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007
5. Bai X, Lin Y, Chen Y, Ma C. The impact of FIGO type 3 fibroids on *in-vitro* fertilization outcomes: A nested retrospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;247:176–180. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.018
6. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod*. 2011;26(4):834–839. DOI: 10.1093/humrep/der015
7. Bulletti C, DE Ziegler D, Levi Setti P, et al. Myomas, pregnancy outcome, and *in vitro* fertilization. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:84–92. DOI: 10.1196/annals.1335.010
8. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2004;81(3):582–587. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.034
9. Ikhenia DE, Bulun SE. Literature review on the role of uterine fibroids in endometrial function. *Reprod Sci*. 2018;25(5):635–643. DOI: 10.1177/1933719117725827
10. Horcajadas JA, Goyri E, Higón MA, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3490–3498. DOI: 10.1210/jc.2008-0565
11. Arslan AA, Gold LI, Mittal K, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod*. 2005;20(4):852–863. DOI: 10.1093/humrep/deh698
12. Hague S, Zhang L, Oehler MK, et al. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density. *Clin Cancer Res*. 2000;6(7):2808–2814.
13. Xu J, Luo X, Chegini N. Differential expression, regulation, and induction of Smads, transforming growth factor-beta signal transduction pathway in leiomyoma, and myometrial smooth muscle cells and alteration by gonadotropin-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1350–1361. DOI: 10.1210/jc.2002-021325
14. Ozerskaja IA, Shheglova EA, Sirotnikina EV, et al. Fiziologicheskie izmeneniya gemodinamiki matki u zhenshin reproduktivnogo, peri- i postmenopauzal'nogo periodov. *SonoAce Ultrasound*. 2010;(21):40–56. (In Russ.)
15. Koo HS, Park CW, Cha SH, et al. Serial evaluation of endometrial blood flow for prediction of pregnancy outcomes in patients who underwent controlled ovarian hyperstimulation and *in vitro* fertilization and embryo transfer. *J Ultrasound Med*. 2018;37(4):851–857. DOI: 10.1002/jum.14418
16. Gzgzyan AM, Niauri DA, Kogan IY, et al. Doppler indices of uterine vessels in assessing the ability of endometrial implantation during *in vitro* fertilization (IVF) cycles. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(4):29–36. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD62429-36
17. Wang J, Xia F, Zhou Y, et al. Association between endometrial/subendometrial vasculature and embryo transfer outcome: a meta-analysis and subgroup analysis. *J Ultrasound Med*. 2018;37(1):149–163. DOI: 10.1002/jum.14319
18. Buyanova SN, Shchukina NA, Chechneva MA, et al. Ultrasound diagnosis in the planning of organ-sparing surgery for uterine myoma. *Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2018;18(6):83–87. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosakush20181806183
19. Kamel A, EL-Mazny A, Ramadan W, et al. Effect of intramural fibroid on uterine and endometrial vascularity in infertile women scheduled for *in-vitro* fertilization. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(2):539–545. DOI: 10.1007/s00404-017-4607-2
20. Ng EH, Chan CC, Tang OS, et al. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod*. 2005;20(2):501–506. DOI: 10.1093/humrep/deh594
21. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
22. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-β3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):412–421. DOI: 10.1210/jc.2010-1450
23. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):13–38. DOI: 10.1093/humupd/dmu047
24. Taylor HS. Fibroids: when should they be removed to improve *in vitro* fertilization success? *Fertil Steril*. 2018;109(5):784–785. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.003
25. Lédée N, Chaouat G, Serazin V, et al. Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity. *J Reprod Immunol*. 2008;77(1):57–62. DOI: 10.1016/j.jri.2007.07.006
26. Wulff C, Weigand M, Kreienberg R, et al. Angiogenesis during primate placentation in health and disease. *Reproduction*. 2003;126(5):569–577. DOI: 10.1530/rep.0.1260569
27. Kitaya K, Yamaguchi T, Honjo H. Central role of interleukin-15 in postovulatory recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2932–2940. DOI: 10.1210/jc.2004-2447
28. Makker A, Singh MM. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility. *Med Res Rev*. 2006;26(6):699–746. DOI: 10.1002/med.20061
29. Makker A, Goel MM. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity. *Reprod Sci*. 2013;20(6):631–638. DOI: 10.1177/1933719112459221
30. Lu N, Wang Y, Su YC, et al. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(1):62–68. DOI: 10.1159/000363236

ОБ АВТОРАХ

*** Ляйля Харрясовна Джемлиханова,**

канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: 0000-0001-6842-4430;
ResearcherID: J-3441-2013;
Scopus Author ID: 56896086100;
eLibrary SPIN: 1691-6559;
e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru

Инна Отаровна Крихели, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-5439-1727;
ResearcherID: J-8653-2018;
Scopus Author ID: 57200795744;
eLibrary SPIN: 7356-6189;
e-mail: ikrikhely@gmail.com

Александр Валентинович Потапов;

e-mail: aleksandr.potapov.2000@mail.ru

Ксения Владимировна Обьедкова, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2056-7907;
Scopus Author ID: 57201161145;
ResearcherID: A-7258-2019;
eLibrary SPIN: 2709-2890;
e-mail: obedkova_ks@mail.ru

Галина Хачиковна Сафарян;

ORCID: 0000-0001-5988-323X;
Scopus Author ID: 57215531925;
eLibrary SPIN: 7096-3838;
e-mail: galasaf07@gmail.com

Дарико Александровна Ниаури, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1556-248X;
ResearcherID: G-8224-2015;
Scopus Author ID: 12806465200;
eLibrary SPIN: 4384-9785;
e-mail: d.niauri@mail.ru

Александр Мкртичевич Гзгзян, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3917-9493;
ResearcherID: G-7814-2015;
eLibrary SPIN: 6412-4801;
e-mail: agzgzyan@gmail.com

AUTHORS INFO

*** Lyailya Kh. Dzhemlikhanova,**

MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg,
199034, Russia;
ORCID: 0000-0001-6842-4430;
ResearcherID: J-3441-2013;
Scopus Author ID: 56896086100;
eLibrary SPIN: 1691-6559;
e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru

Inna O. Krikheli, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-5439-1727;
ResearcherID: J-8653-2018;
Scopus Author ID: 57200795744;
eLibrary SPIN: 7356-6189;
e-mail: ikrikhely@gmail.com

Aleksandr V. Potapov;

e-mail: aleksandr.potapov.2000@mail.ru

Ksenia V. Ob'edkova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-2056-7907;
Scopus Author ID: 57201161145;
ResearcherID: A-7258-2019;
eLibrary SPIN: 2709-2890;
e-mail: obedkova_ks@mail.ru

Galina Kh. Safarian, MD;

ORCID: 0000-0001-5988-323X;
Scopus Author ID: 57215531925;
eLibrary SPIN: 7096-3838;
e-mail: galasaf07@gmail.com

Dariko A. Niauri, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-1556-248X;
ResearcherID: G-8224-2015;
Scopus Author ID: 12806465200;
eLibrary SPIN: 4384-9785;
e-mail: d.niauri@mail.ru

Alexander M. Gzgzyan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-3917-9493;
ResearcherID: G-7814-2015;
eLibrary SPIN: 6412-4801;
e-mail: agzgzyan@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author