

Баринова Эбеча Кебедовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧ ИМПЛАНТАЦИИ
ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С АДЕНОМИОЗОМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук

**Оразов
Мекан Рахимбердыевич**

директор, заведующая лабораторией клинической
морфологии НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор

**Михалева
Людмила Михайловна**

Официальные оппоненты:

заместитель директора по научной работе
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»
Минздрава России,
доктор медицинских наук

**Мелкозерова
Оксана Александровна**

заведующая 1-м патологоанатомическим
отделением ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России,
доктор медицинских наук

**Асатурова
Александра Вячеславовна**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского" (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Бесплодие остается значимой медицинской и социальной проблемой, затрагивающей судьбы миллионы супружеских пар во всем мире. В Российской Федерации причины бесплодия у 50% пар связаны с женским фактором, у 20-30% - с мужским, а у 20% - с их комбинацией (Корсак В.С., 2022; Оразов М.Р., 2023) Эндометриоз и аденомиоз играют значительную роль в распространенности женского бесплодия. Несмотря на многочисленные исследования, и этиология и патогенез этих форм заболевания до сих пор остаются не до конца раскрытыми (Аксененко А.А., 2021; Беженарь В.Ф., 2022; Ekemen S., 2023; Liu X., 2023).

В настоящее время в научном сообществе особое внимание уделяют аспектам влияния патологических изменений эндометрия, ассоциированных с аденомиозом, на эффективность и исход программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Более глубокое понимание негативных аспектов патогенеза аденомиоза, связанных с ним неудач имплантации и разработка новых терапевтических стратегий, включая поиск потенциальных биомаркеров в качестве мишеней для лечения, могут способствовать повышению эффективности программ ВРТ и улучшению прогнозов успеха для пациенток (Габидуллина Р.И., 2020; Díaz-Hernández I., 2021; Mohamed K.L., 2021; Ekemen S., 2023).

Степень разработанности темы. Аденомиоз остается одной из наиболее обсуждаемых и недостаточно изученных проблем в области репродуктивной медицины. Несмотря на активное внедрение методов ВРТ, этап имплантации сохраняет приоритет среди препятствий результативности ВРТ (Liu X., 2023). Имеются противоречивые данные о влиянии функциональной недостаточности эндометрия на процесс имплантации при аденомиозе (Critchley H.O.D., 2020).

Современные исследования отечественных и зарубежных ученых (Мелкозерова О.А., 2020; Namiki T., 2018; Bulun S.E., 2021) показывают, что эндометрию женщин с аденомиозом присущ ряд уникальных морфофункциональных особенностей, негативно влияющих на его рецептивность. Клинические наблюдения свидетельствуют о высокой частоте неудач имплантации у женщин с аденомиозом, что заведомо снижает эффективность ВРТ (Cozzolino M., 2022). Однако точные механизмы этих изменений до конца не исследованы.

Отсутствие общепринятых стандартов оценки потенциала имплантации эндометрия и биомаркеров, способных эффективно оценивать готовность этой ткани к прикреплению (Choi J., 2021), подчеркивает необходимость более глубокого изучения морфофункциональных характеристик эндометрия при бесплодии, в том числе связанном с аденомиозом. Расширение понимания особенностей патогенеза и поиск биологических индикаторов исхода лечения

бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, присущих исключительно этой уникальной ткани, могут способствовать персонификации, а также повышению эффективности методов ВРТ.

Все вышеизложенное определило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы лечения бесплодия при аденомиозе.

Для её решения были поставлены **задачи исследования:**

1. Выявить клинико-anamnestические факторы риска неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом.

2. Установить отличия экспрессии маркеров рецептивности (прогестероновые рецепторы, пиноподии и белок MUC1) в эутопическом эндометрии у пациенток с аденомиозом и бесплодием в сравнении с фертильными.

3. Определить особенности экспрессии белков Cyclin E и BCL6 в эутопическом эндометрии в период «имплантационного окна» и оценить их возможную взаимосвязь с неудачами имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом.

4. Выявить предикторы риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом.

5. Разработать математические модели прогнозирования риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом.

Научная новизна исследования. На основании полученных результатов дополнены сведения о патогенезе неудач имплантации при бесплодии, обусловленном аденомиозом. Впервые исследована экспрессия белков Cyclin E и BCL-6 в период «окна имплантации» в эутопическом эндометрии инфертильных пациенток с диффузным аденомиозом.

Выявлены закономерности, дополняющие современную концепцию патогенетической роли пиноподий, MUC1 и прогестероновых рецепторов, в также белков Cyclin E и BCL6 в формировании нарушений имплантационной состоятельности эндометрия.

Установлены новые предикторы риска неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты. Разработаны эффективные модели математического прогноза риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, обусловленным аденомиозом, с использованием клинико-anamnestических (Модель 1: чувствительность – 77,8%, специфичность – 90,0%) и иммуногистохимических предикторов (Модель 2: чувствительность – 88,9%, специфичность – 80,0%).

Теоретическая и практическая значимость. На основании данных, полученных в ходе исследования, существенно дополнены и углублены имеющиеся представления о механизмах формирования имплантационной несостоятельности эндометрия при бесплодии, обусловленном аденомиозом. Подтверждена взаимосвязь стероидного профиля и имплантационного потенциала эндометрия инфертильных пациенток с аденомиозом.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования. Обоснована целесообразность выполнения в период «имплантационного окна» пайпель-биопсии эндометрия с последующим ИГХ-исследованием всем пациенткам, страдающим аденомиозом и имеющим неудачи имплантации в анамнезе.

Научно обоснован комплексный персонифицированный предиктивный подход к ведению пациенток с аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе, предусматривающий стратификацию женщин на группы высокого и низкого риска неудач ВРТ перед включением в программу экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов (ЭКО и ПЭ), а также углубленное обследование группы высокого риска и дополнительную оценку персонального риска неудач имплантации. Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, страдающих аденомиозом и имеющих неудачи имплантации в анамнезе, на этапе оказания медицинской помощи с использованием ВРТ, с применением математических прогностических моделей.

Методология и методы исследования. Исследование было выполнено в период 2021–2024 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, проф., член-корр. РАН В.Е. Радзинский) - в гинекологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» г. Москвы (зав. отделением - к.м.н. Д.Г. Арютин) и на базе отделения ВРТ ГБУЗ «Городская клиническая больница №36 им. Ф.И. Иноземцева» г. Москвы (зав. отделением – к.м.н. И.В. Бесман). Исследование проводили в два этапа (ретро- и проспективный).

Критериями включения в основную группу явились: репродуктивный возраст; верифицированный диагноз Женское бесплодие неуточненное (N97.8); отсутствие противопоказаний для включения в программу ЭКО (Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г.); наличие подтвержденного на основании сонографического исследования диагноза диффузного аденомиоза (N80.0); одна и более неудача ЭКО в анамнезе; регулярный менструальный цикл; отсутствие гормонотерапии в течение 6 и более месяцев; информированное добровольное согласие на включение в исследование.

Критериями включения в группу сравнения послужили: репродуктивный возраст; реализованная репродуктивная функция, наличие в анамнезе двух и более своевременных родов в течение последних трех лет; наличие подтвержденного диагноза диффузного аденомиоза (N80.0); регулярный менструальный цикл; отсутствие гормонотерапии в течение 6 и более месяцев; информированное добровольное согласие на включение в исследование. Критериями включения в группу контроля считали: репродуктивный возраст; реализованная репродуктивная функция, наличие в анамнезе двух и более своевременных родов; регулярный менструальный

цикл; отсутствие гормонотерапии в течение 6 и более месяцев; информированное добровольное согласие на включение в исследование. Критериями исключения из исследования явились: другие формы бесплодия по МКБ-10 (N46, N97.3, N97.0, N97.4, N97.1); использование гормональной терапии в течение 6 месяцев, острые гнойно - воспалительные заболевания любой этиологии и локализации; наличие экстрагенитальных заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, в том числе некомпенсированных эндокринопатий; онкологические заболевания; беременность и период лактации; отказ от участия в исследовании; лейомиома матки; наружный генитальный эндометриоз; узловатая форма аденомиоза, требующая хирургического лечения. Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

В исследование были включены женщины в возрасте от 24 до 43 лет (n=113), обратившиеся за помощью на клинические базы, указанные выше, в период 2021–2024 гг. Средний возраст пациенток составил $36 \pm 3,7$ лет. В ходе исследования они были разделены на группы (Рисунок 1).

Ретроспективный этап предусматривал создание массива и анализ данных из первичной медицинской документации, а также поиск клиничко-анамнестических факторов риска неудач имплантации у женщин с диффузной формой аденомиоза (N80.0). Объектом проспективного этапа исследования стали 57 женщин с диффузной формой аденомиоза и 30 условно здоровых женщин 24-43 лет – морфологический контроль. Обследуемым проводили гистологическое и ИГХ исследования эндометрия в фазе секреции. Материал получали путем пайпель-биопсии в дни предполагаемого «окна имплантации», которое рассчитывали предварительно на основании регистрации дня овуляции по пику ЛГ в крови/моче и данным ультразвукового мониторинга. Забор материала производили не ранее 7-го дня после зарегистрированной овуляции. Оценивали морфологическое состояние эндометрия, а также ИГХ экспрессию рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), белков MUC-1, CD138, CD56, BCL-6, Cyclin E.

Сформированный массив данных, включающий информацию о клиничко-анамнестических, морфологических и ИГХ факторах, использовали для построения математических моделей прогнозирования персонального риска неудач имплантации и преодоления бесплодия с помощью ВРТ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предикторами риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, следует считать: наличие в анамнезе морфологически верифицированного хронического эндометрита (ОШ=44,15; 95% ДИ: 4,21 – 462,66), внутриматочных оперативных вмешательств (ОШ= 16,01; 95% ДИ: 1,04 – 246,16), гиперплазии эндометрия без атипии (ОШ=7,16; ДИ: 1,23 – 41,47) и дисменореи (ОШ=6,06; 95% ДИ 1,07 – 34,48), а также выявление выраженной ядерной экспрессией белков Cyclin-E (ОШ=0,97; 95% ДИ: 0,96 – 0,99) и BCL6: (ОШ=2,98; 95% ДИ: 1,20 – 7,42) и снижением числа пиноподий (ОШ=0,95; 95% ДИ: 0,92 – 0,98).

2. Одним из ключевых механизмов нарушений рецептивности эндометрия у инфертильных пациенток с аденомиозом и неудачами имплантации в анамнезе является задержка секреторной трансформации эндометрия, проявляющаяся уменьшением числа пиноподий, снижением экспрессии прогестероновых рецепторов и MUC1, а также повышением экспрессии белков Cyclin E и BCL6, ответственных за персистенцию пролиферативных и апоптотических нарушений.

3. Предложенные математические модели позволяют результативно прогнозировать исход программы вспомогательных репродуктивных технологий [Модель 1 – на основании

клинико-anamнестических предикторов (чувствительность - 77,8%, специфичность - 90,0%), Модель 2 – на основании иммуногистохимических предикторов (чувствительность - 88,9%, специфичность - 80,0%)] и предупредить нежелательные эмбриотрансферы у пациенток изучаемой когорты.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Для обработки полученных данных были использованы методы параметрического и непараметрического анализа. Систематизацию данных производили в Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation, Армонк, США). Визуализацию результатов исследований осуществляли с использованием программ Microsoft Office Word (2016), Microsoft Office Excel (2016), IBM SPSS Statistics v.26 и при помощи онлайн-инструментов StatTech v. 2.8.8 (<https://stattech.ru/>) и Lucidchart (<https://lucid.app/>).

Количественные данные оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (>50) и Шапиро-Уилка (<50). Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, выражали в виде медианы (Me) и квартилей (Q11– Q3). Количественные данные, совокупности которых соответствовали критериям нормального распределения, презентовали в виде средних арифметических значений (M) и стандартных девиаций (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ).

Сравнение количественных характеристик, соответствующих критериям нормального распределения, осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение количественных характеристик, не соответствующих критериям нормального распределения, производили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с учётом критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для сравнения процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для демонстрации меры эффекта при сравнении категориальных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), позволяющий продемонстрировать отношение вероятности наступления исхода в основной группе и вероятности наступления исхода в контрольной группе. С целью оценки значений ОШ рассчитывали 95% ДИ, в случае нахождения обеих границ значения >1 или <1 делали вывод о наличии значимых различий для сравниваемых признаков.

Для создания модели, предсказывающей вероятность определённого исхода, использовали метод бинарной логистической регрессии. С помощью коэффициента R^2

Найджелкерка измеряли величину дисперсии, которая могла быть объяснена моделью. Для определения наилучших значений параметров для оценки исхода с помощью показателей чувствительности и специфичности применяли анализ ROC-кривой. Точку отсечения для количественного признака определяли по наибольшему значению индекса Юдена.

Апробация диссертационной работы состоялась 15 апреля 2024 г. на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН и специалистов «НИИМЧ им. акад. П.А. Авцына» и «РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского» (засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. Л.М. Михалева, к.м.н. А.Е. Бирюков, член-корр. РАН, проф. Л.В. Кактурский), протокол заседания №24.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ и в работу патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автор лично выкопировала данные из 113 медицинских карт пациенток с диффузным аденомиозом, сформировала массив данных с учетом контрольной группы, провела дополнительные обследования всех пациенток, включая пайпель-биопсию эндометрия. Автор отвечала за достоверность всех первичных данных и осуществляла их анализ, а также интерпретацию полученных результатов. Автором лично сформулированы выводы, практические рекомендации и научные положения, подготовлены и опубликованы 14 работ, в том числе 7 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, и 7 - в журналах, включенных в базу Scopus.

Диссертация изложена на 140 страницах, состоит из введения, 6 глав, заключения, списка сокращений и списка литературы; иллюстрирована 29 таблицами, 26 рисунками. Список литературы включает 177 источников, в том числе 116 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что сравниваемые группы (Рисунок 1) были сопоставимы ($p > 0,05$) по таким параметрам, как возраст, употребление алкоголя, трудоустройство, регистрация брака, наличие профессиональных вредностей и хронических экстрагенитальных заболеваний у пациенток; наличие заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной системы, а также онкологических болезней у родственников 1-й и 2-й линий; возраст менархе, регулярность, объем и болезненность менструаций, встречаемость

доброкачественных заболеваний молочных желёз, невоспалительных болезней шейки матки и оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе.

Основываясь на проведенном анализе и тщательной интерпретации данных, можно сделать вывод, что эти факторы не являются статистически значимыми предикторами и не демонстрируют прямой корреляции с вероятностью неудач имплантации у женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, и имеющих в анамнезе неоднократные безуспешные циклы ЭКО.

После расчёта ОШ были выявлены следующие факторы риска неудач ВРТ при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-анамнестические факторы риска неудач ВРТ

Фактор риска	ОШ; 95%-й ДИ	p
Аномальные маточные кровотечения (МКБ -10: N92.0, N92.1) в анамнезе	4,53; 1,79-11,49	0,048
Дисменорея (МКБ-10: N94.5) в анамнезе	4,13; 1,19-11,59	0,036
Внутриматочные оперативные вмешательства (ГС-РДВ и миомэктомии) в анамнезе	10,79; 2,99–38,86	0,001
Железистая гиперплазия эндометрия в анамнезе (МКБ-10: N85.6)	6,19; 2,42–15,86	0,004
Внутриматочные синехии в анамнезе (МКБ-10: N85.6)	2,82; 1,12–7,08	0,001
Хроническая воспалительная болезнь матки в анамнезе (МКБ-10: N71.1)	3,04; 1,31–7,07	0,001

Полученные результаты не противоречат результатам других авторов, изучавших существующие факторы риска бесплодия и неудач имплантации (Bashiri A., 2018; Moustafa S., 2020; Cimadomo D., 2021; Pirtea P., 2021).

На основании клинических и анамнестических предикторов, которые были выявлены с помощью метода бинарной логистической регрессии, была предпринята попытка создания математической модели для прогнозирования вероятности успешной имплантации в программе ЭКО. После учета других предикторов и применения метода пошагового отбора с расчетом скорректированного ОШ были выявлены четыре фактора: наличие вторичной дисменореи в анамнезе, гиперплазия эндометрия без атипии в анамнезе, внутриматочные вмешательства (РДВ, миомэктомия) и хронический эндометрит в анамнезе. Модель выражали уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%; \text{ где } z = -1,298 + 1,799X_{\text{Наличие}} + 2,773X_{\text{ММ}} + 1,970X_{\text{ГЭ}} + 3,788X_{\text{ХЭ}},$$

где P – вероятность наступления успешной имплантации;

$X_{\text{Наличие}}$ – вторичная дисменорея (по МКБ-10, N94.5) в анамнезе: (0 – нет, 1 – есть);

$X_{\text{ММ}}$ – наличие внутриматочных оперативных вмешательств (РДВ, миомэктомия) в анамнезе: (0 – нет, 1 – есть);

$X_{\text{ГЭ}}$ – гиперплазия эндометрия без атипии (МКБ-10: N85.6) в анамнезе: (0 – нет, 1 – есть);

$X_{\text{ХЭ}}$ – хроническая воспалительная болезнь матки (МКБ-10: N71.1): (0 – нет, 1 – есть).

Модель 1 была признана статистически значимой, с величиной $p < 0,001$. Оптимальный порог для логистической функции P был определён как 0,662. Модель продемонстрировала чувствительность и специфичность, составившие соответственно 77,8% и 90,0%.

Перспективный этап исследования был проведен на базе ФГБНУ «НИИ Морфологии человека им. ак. А.П. Авцына», в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ», где выполняли патоморфологическую диагностику биоптатов эндометрия, взятых в период «окна имплантации». В результате исследования в обеих группах были установлены признаки морфологического несоответствия эндометрия ранней стадии фазы секреции (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты морфологического исследования биоптатов пациенток по стадиям фазы секреции в сравниваемых группах

Фаза секреции	Аденомиоз фертильные (n=30)		Аденомиоз инфертильные (n=27)		Морфологический контроль (n=30)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Ранняя стадия	12	27,9	22	51,2	9	20,9	<0,001
Средняя стадия	18	40,9	5	11,4	21	47,7	

Шансы реализации асинхронной трансформации эндометрия средней стадии фазы секреции в группе с аденомиозом и неудачными попытками ЭКО в анамнезе по сравнению с группой женщин с аденомиозом и реализованной фертильностью и группой контроля оказались ниже в 3,8 раза, при этом различия шансов были статистически значимыми ($p = 0,001$), (ОШ = 0,260; 95% ДИ: 0,078 – 0,869).

Полученные данные свидетельствуют о наличии смещения «окна имплантации» в сторону его более позднего открытия у infertильных женщин с диффузным аденомиозом и неудачными попытками ЭКО в анамнезе (Рисунки 2, 3).

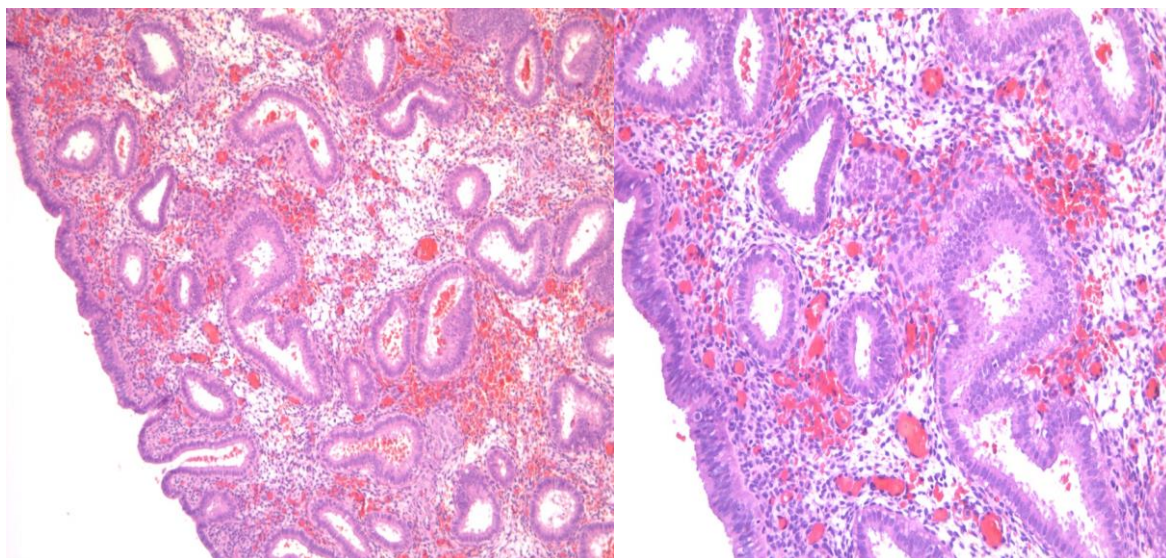


Рисунок 2 – Морфологическая картина эндометрия infertильных пациенток с аденомиозом в период «окна имплантации», окраска гематоксилином и эозином, ув. x100

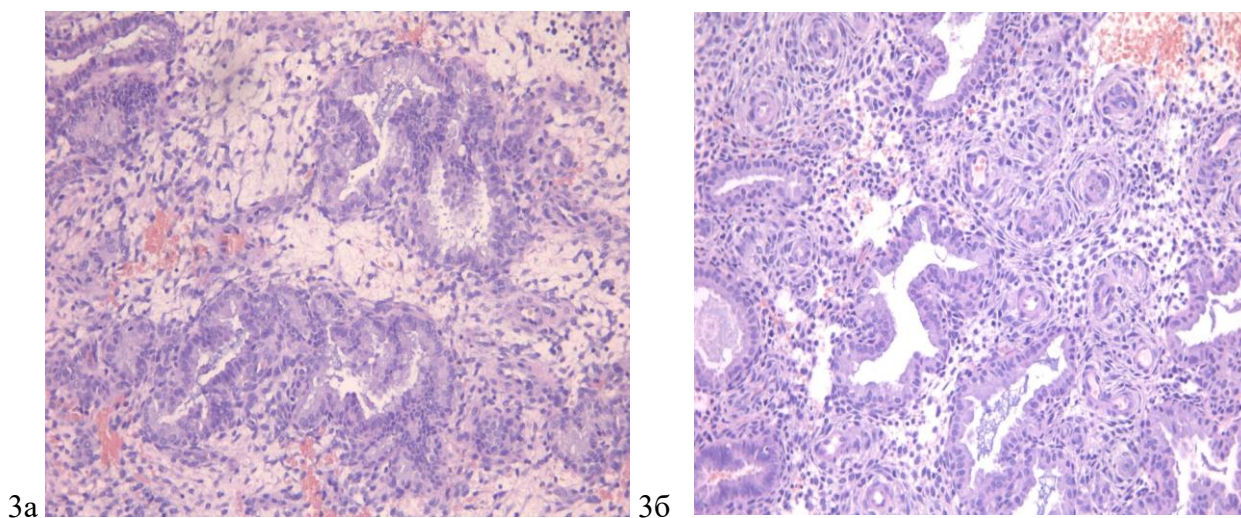


Рисунок 3 – Морфологическая картина эндометрия пациенток из сравниваемых групп с самостоятельно реализованной фертильностью, соответствующего средней стадии фазы секрeции (5–6 дни после овуляции по критериям Нойса), окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

Это согласуется с существующими представлениями о нарушениях секреторной трансформации, лежащих в основе эндометриальной дисфункции (Толибова Г.Х., 2018; Lessey B.A. et al., 2017).

При подсчете количества пиноподий были выявлены существенные межгрупповые различия (Таблица 3). Медиана в фертильной группе с аденомиозом и в группе контроля в сравнении с инфертильной группой с аденомиозом и неудачными попытками ЭКО в анамнезе была выше в 1,4 раза (54% и 58% против 30%, соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 3 – Сравнительный анализ количество пиноподий и уровня экспрессии MUC1

Категории	MUC1 (%)		p	Пиноподии (%)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃		Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа (n = 27)	32	11–12	< 0,001	30	27–32	< 0,003
II группа (n = 30)	52	16–70		54	16–60	
Группа контроля (n = 30)	58	25–69		58	25–70	

Вместе с тем при сопоставлении уровней экспрессии пиноподий в реакции с маркером MUC1 были обнаружены статистически значимые межгрупповые различия (Таблица 3, Рисунок 4). Медиана процента окрашенных клеток у инфертильных пациенток с неудачами в ЭКО оказалась значимо (в 2 раза) ниже в сравнении с группами с реализованной фертильностью (52% и 58% против 32%, соответственно, $p < 0,003$).

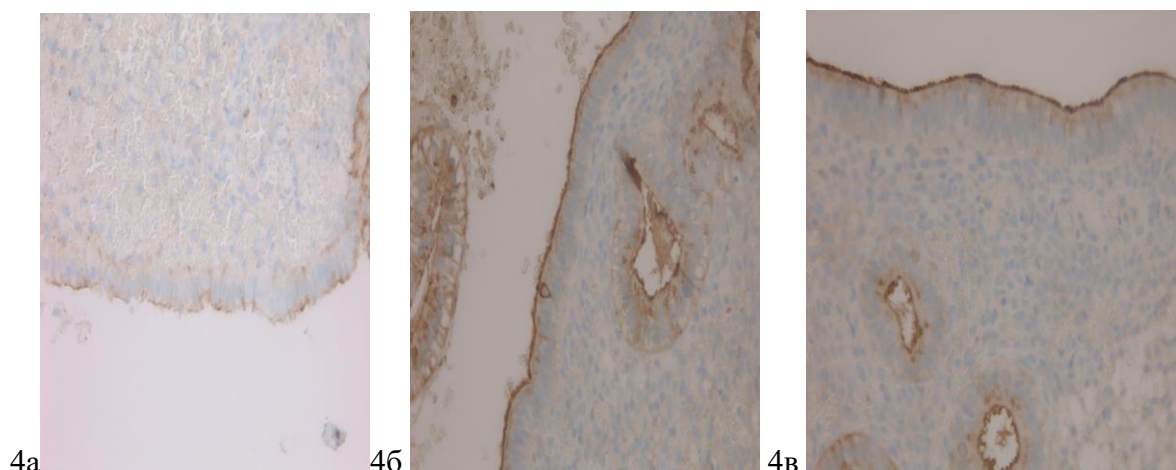


Рисунок 4 – Иммуногистохимическая картина эндометрия средней стадии фазы секреции с экспрессией MUC1, ув. x400: фокусы отсутствия или уменьшения экспрессии на апикальной поверхности эндометрия у пациентки из группы «аденомиоз и бесплодие» (4а), равномерное распределение пиноподий у пациентки из группы «аденомиоз фертильные» (4б) и пациентки из группы морфологического контроля (4в)

В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена статистически значимая ($p < 0,001$) высокая положительная корреляционная связь между экспрессией MUC1 (%) и пиноподиями (%) с коэффициентом корреляции Спирмена $\rho = 0,725$. Согласно шкале Чеддока, данное значение коэффициента ρ соответствует высокой тесноте корреляционной связи между исследуемыми показателями.

При увеличении показателя "MUC1 (%)" на 1 следует ожидать увеличение показателя "пиноподии (%)" на 0,779. Полученная модель объясняет 59,7% наблюдаемой дисперсии показателя "пиноподии (%)" (Рисунок 5).

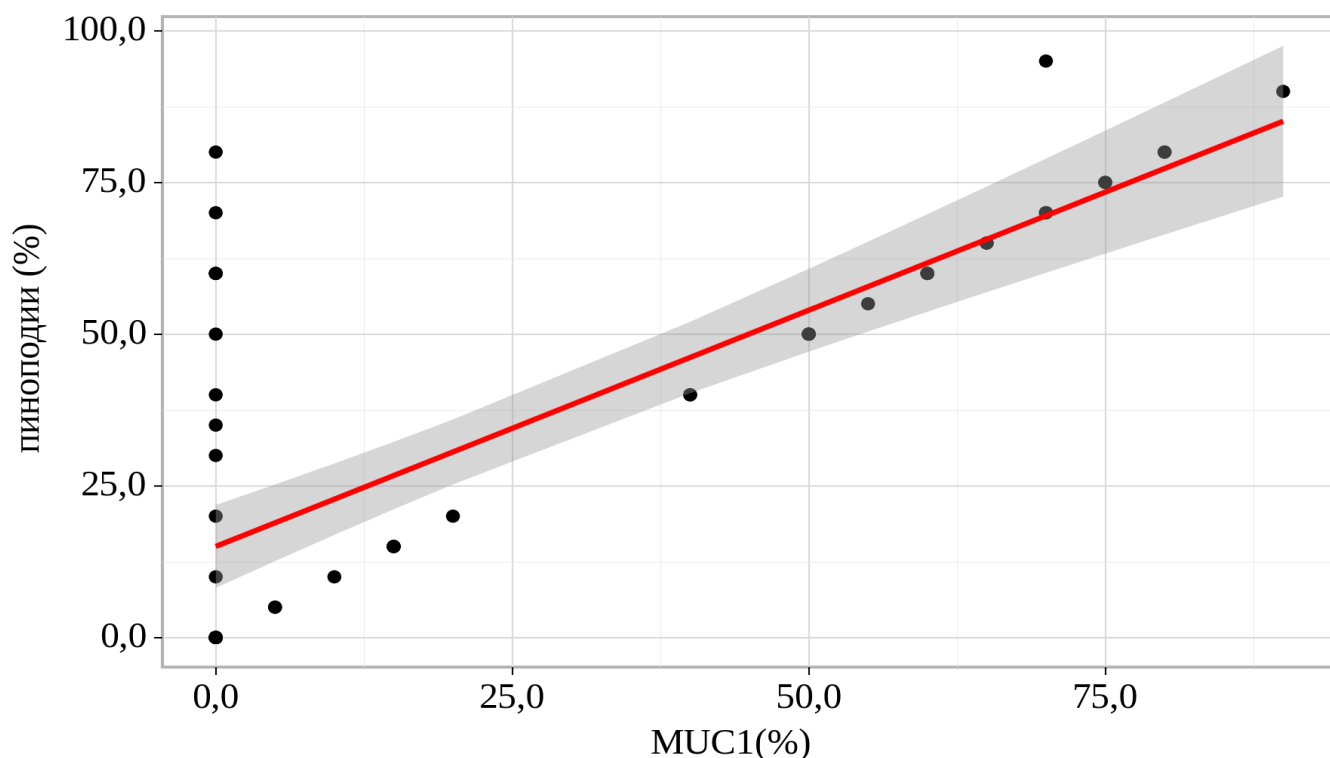


Рисунок 5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя "пиноподии (%)" от показателя "MUC1(%)"

Полученные результаты согласуются с существующими представлениями о роли MUC1 в процессе имплантации (Quinn K.E., 2020; Zarei R., 2020; Francis L.W., 2021; Xi J., 2021).

Следующим этапом был выполнен сравнительный анализ уровней экспрессии рецепторов к прогестерону (PR) в железах и строме эутопического эндометрия пациенток сравниваемых групп.

Обнаружены значимые межгрупповые различия для стромы ($p < 0,004$, $p < 0,039$). Рисунок 6 демонстрирует более выраженную экспрессию в железах и в строме эндометрия у фертильных пациенток в сравнении с пациентками из инфертильной группы.

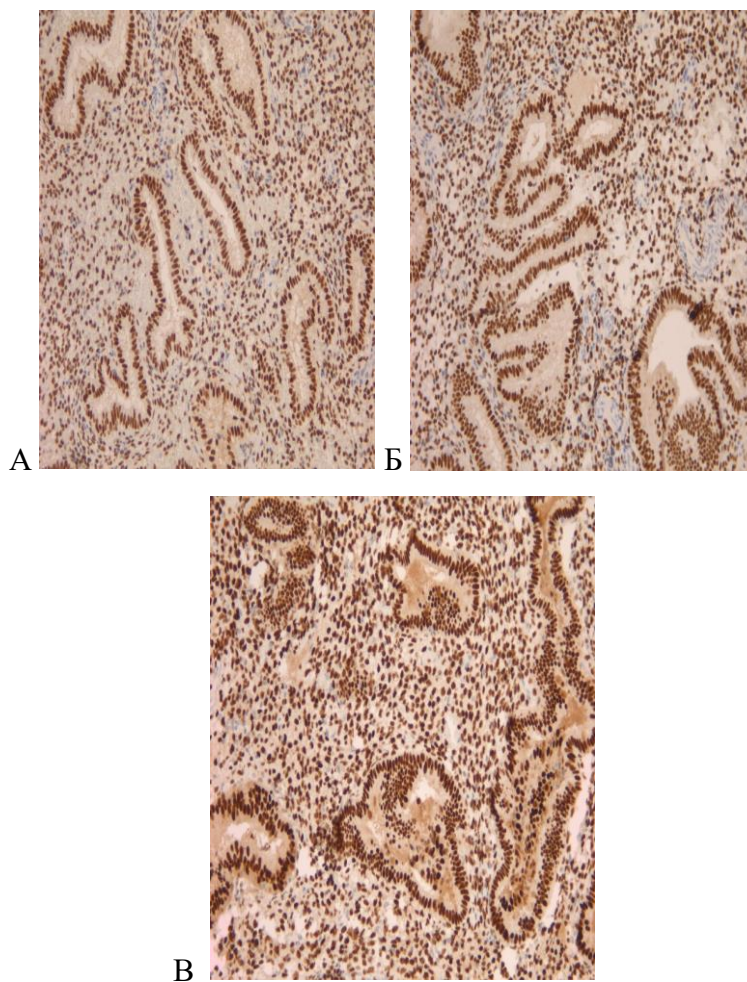


Рисунок 6 – Результаты иммуногистохимического исследования с антителами к PR в эндометрии в средней стадии фазы секреции пациенток изучаемой когорты (а – аденомиоз и бесплодие, б – аденомиоз фертильные, в - группа морфологического контроля)

Это согласуется с современной парадигмой относительно роли рецепторов к прогестерону и эстрогену в патогенезе неудач имплантации (Кузьмина А.В., 2019; Li Y., 2020).

С целью всестороннего изучения и оценки рецептивности эндометрия, а также разработки надежного инструмента прогнозирования вероятности наступления беременности у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, в рамках исследования был произведен углубленный сравнительный анализ результатов ИГХ окрашивания образцов эндометрия пациенток изучаемой когорты на ряд ключевых пролиферативно-апоптотических факторов. В частности, были изучены и сопоставлены между собой уровни экспрессии таких маркеров, как Cyclin-E в ядрах и цитоплазме железистого и стромального компонентов эндометрия, а также экспрессия белка BCL-6.

Полученные данные позволили выявить значимые различия в профиле экспрессии этих факторов между группами пациенток с различными исходами имплантации и оценить их потенциальную прогностическую ценность в отношении наступления беременности.

Результаты сравнительного анализа уровня экспрессии Cyclin-E в биоптатах эндометрия пациенток изучаемых когорт в период окна имплантации представлены на Рисунке 7 и в Таблице 4.

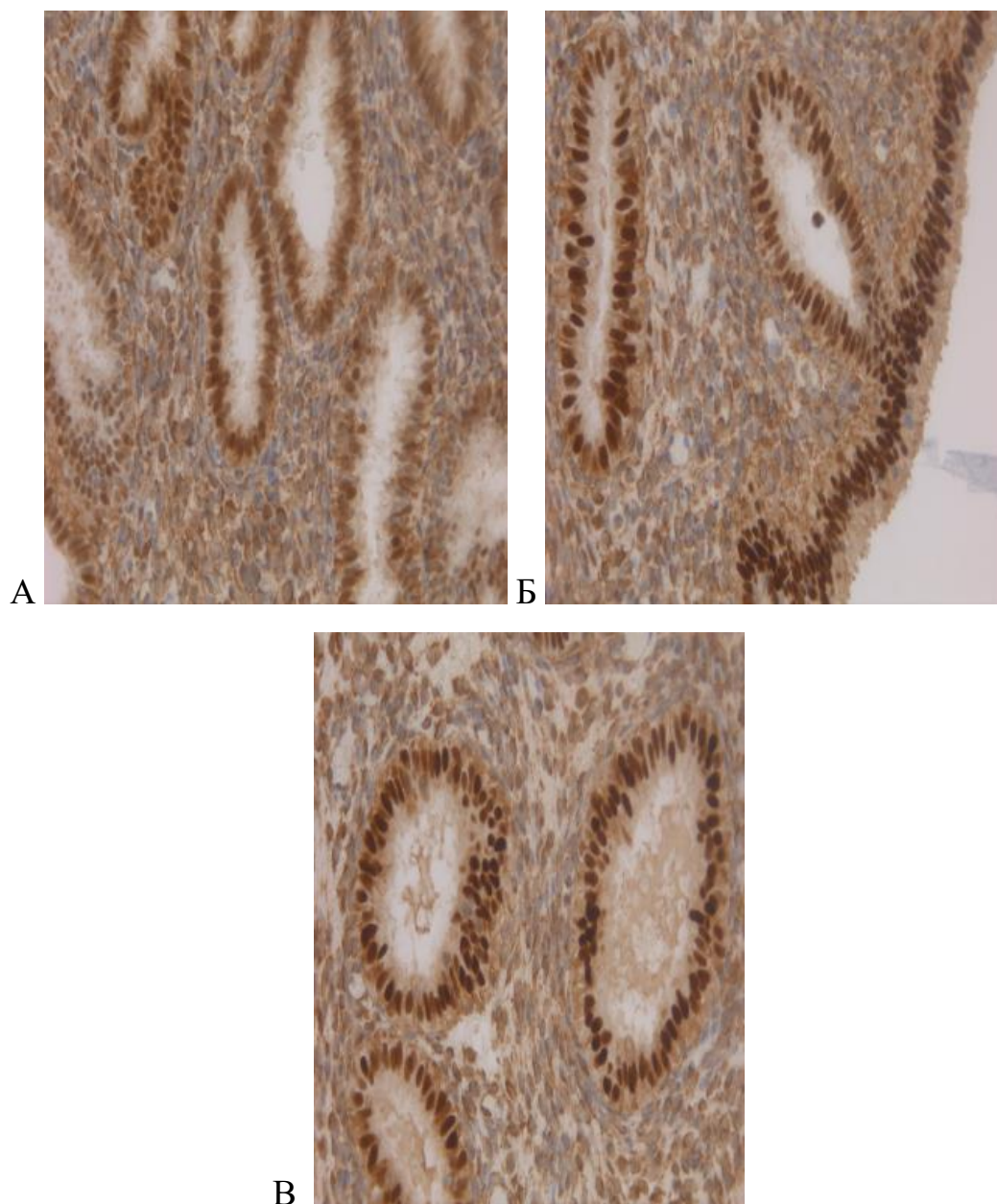


Рисунок 7 — Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Cyclin-E у пациенток из групп аденомиоз и бесплодие (А), аденомиоз фертильные (Б), морфологический контроль (В)

Аналогичные различия для Cyclin-E в ядре стромы были установлены при сравнении биоптатов эндометрия пациенток инфертильной группы с фертильными женщинами (соответственно $p < 0,005$, $p < 0,05$).

При сравнении уровней экспрессии показателей Cyclin-E в цитоплазме желез и Cyclin-E в ядре желез нам не удалось выявить значимых различий (соответственно $p = 0,948$, $p = 0,074$).

Таблица 4 – Сравнительный анализ экспрессии «Cyclin-E» в биоптатах пациенток изучаемых когорт в период окна имплантации

Показатель	Группы	Me (Q ₁ – Q ₃)	N	p
Cyclin-E цитоплазмы желез (баллы)	Аденомиоз инфертильные	100 (80 – 130)	27	0,948
	Аденомиоз фертильные	90 (80 – 165)	30	
	Группа контроля	90 (80 – 174)	30	
Cyclin-E ядро желез (баллы)	Аденомиоз инфертильные	80 (60 – 135)	27	0,074
	Аденомиоз фертильные	100 (60 – 180)	30	
	Группа контроля	160 (72 – 180)	30	
Cyclin-E цитоплазмы стромы (баллы)	Аденомиоз инфертильные	180 (170 – 180)	27	<0,044
	Аденомиоз фертильные	138 (80 – 120)	30	
	Группа контроля	80 (60 – 110)	30	
Cyclin-E ядро стромы (баллы)	Аденомиоз инфертильные	100 (80 – 160)	27	<0,005
	Аденомиоз фертильные	80 (60 – 135)	30	
	Группа контроля	60 (60 – 80)	30	

Однако при ИГХ-анализе уровней экспрессии показателя Cyclin-E в цитоплазме стромы были выявлены значимые различия ($p < 0,044$, $p < 0,05$, соответственно). Похожие данные были получены в исследовании Gupta K. et al. (2018).

ИГХ-реакции на экспрессию BCL6 в биоптатах эндометрия исследуемых групп, полученных в среднюю стадию секреторной фазы представлена на Рисунке 8.

Проведенный анализ показал (Таблица 5), что положительная экспрессия маркера BCL6 имела место в биоптатах у пациенток с бесплодием, обусловленным аденомиозом, и с неудачными попытками ЭКО в анамнезе достоверно чаще.

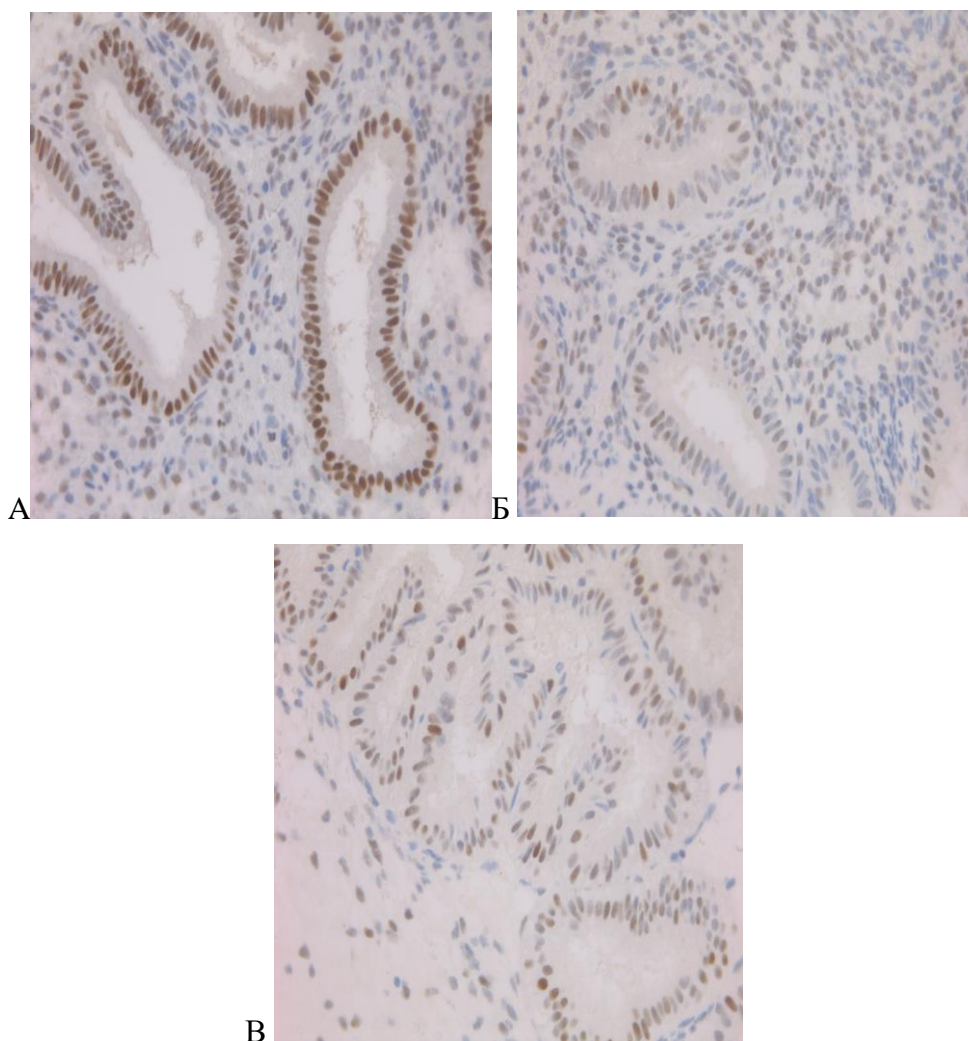


Рисунок 8 – Иммуногистохимическое окрашивание антителами к BCL6, размер масштабной шкалы — 200 микрометров; А — аденомиоз и бесплодие, Б — аденомиоз фертильные, В — морфологический контроль

Таблица 5 – Сравнительный анализ уровня экспрессии «BCL6» в биоптатах пациенток изучаемых когорт в период окна имплантации

Категории	BCL6(%)		P
	M ± SD	95% ДИ	
Аденомиоз инфертильные (n=27)	1,048 ± 0,749	0,752 – 1,344	0,019
Аденомиоз фертильные (n=30)	0,563 ± 0,652	0,320 – 0,807	
Группа контроля (n=30)	0,640 ± 0,631	0,405 – 0,875	

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у бесплодных женщин с аденомиозом и проблемами имплантации одной из ключевых причин изменений в рецептивности эндометрия следует считать отсроченную секреторную трансформацию. Данное

состояние характеризуется снижением количества пиноподий, низкой экспрессией PR и гликопротеина MUC1. Кроме того, отмечается повышенная активность белков Cyclin E и BCL6, что способствует персистенции пролиферативных и апоптотических нарушений в эндометрии (Рисунок 9).

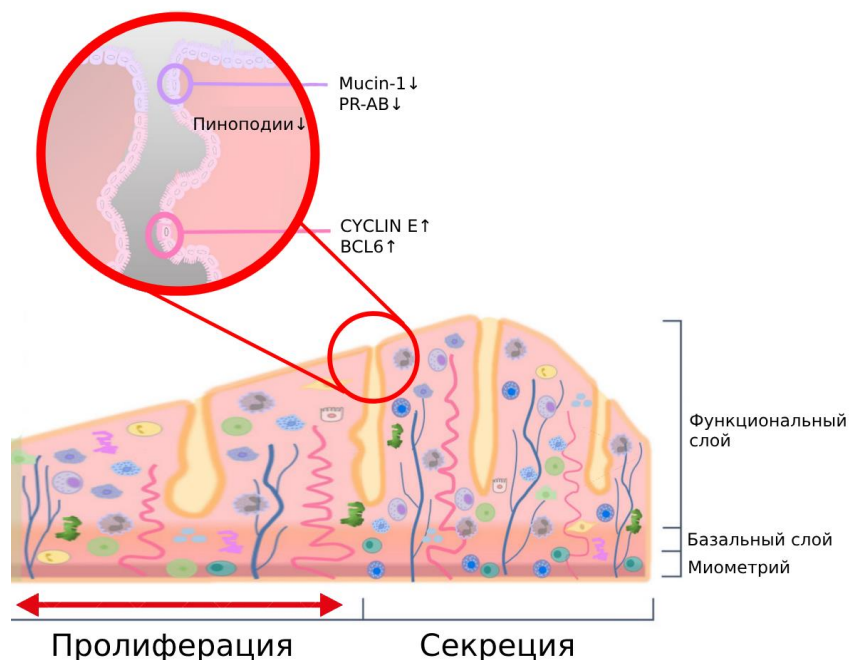


Рисунок 9 - Механизм патогенеза неудач имплантации, обусловленных аденомиозом

Принимая во внимание результаты проведенного исследования и тщательный анализ полученных данных, можно сделать вывод, что одним из ключевых факторов, приводящих к значительному снижению имплантационного потенциала эндометрия и, как следствие, к неудачам имплантации у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, является нарушение процессов пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия, что препятствует формированию рецептивного окна имплантации и успешной адгезии и инвазии бластоцисты. Сходные результаты, подтверждающие роль дисрегуляции пролиферативных и дифференцировочных процессов в эндометрии при аденомиозе в патогенезе имплантационных неудач, были получены и в ряде других исследований, посвященных этой проблематике (Михалёва Л.М., 2021; Fox C.W., 2019; Louwen F., 2022).

С учетом данных ИГХ исследования в период "окна имплантации" была выполнена попытка создать математическую модель, позволяющую прогнозировать вероятность успешной имплантации в циклах ЭКО и ПЭ. Для разработки модели был применен метод бинарной логистической регрессии, что позволило выявить три предиктора: интенсивность экспрессии

Cyclin E в ядрах железистых структур, уровень экспрессии BCL6 и процентное содержание пиноподий. Наблюдаемая зависимость была выражена уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%; z = 2,146 - 0,021X_{\text{Cyclin-E ядро желез (баллы)}} + 1,095X_{\text{BCL6(\%)}} - 0,048X_{\text{пиноподии(\%)}}$$

где P – вероятность наступления успешной имплантации,

$X_{\text{Cyclin-E ядро желез (баллы)}} – \text{Cyclin-E ядро желез (баллы)}$,

$X_{\text{BCL6(\%)}} – \text{BCL6 (\%)}$,

$X_{\text{пиноподии (\%)}} – \text{пиноподии (\%)}$

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,381. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 88,9% и 80,0%. Алгоритм ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе, с использованием прогностических моделей представлен на Рисунке 10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

XXI век — время индивидуального подхода к ведению пациенток, когда каждая женщина имеет право на успешное преодоление infertility. Предложенные прогностические модели могут помочь улучшить исходы программ ВРТ у женщин с неудачами имплантации при бесплодии, связанном с аденомиозом. В ситуациях, когда Модель 1 выявляет риск неудачной имплантации, необходимы комплексное обследование пациентки, оценка состояния эндометрия с помощью ИГХ-исследования, что позволит прогнозировать риск неблагоприятного исхода имплантации с использованием другой предложенной Модели 2. Внедрение разработанного алгоритма в клиническую практику акушеров-гинекологов и специалистов в области репродуктивной медицины позволит предотвратить нежелательные эмбриотрансферы, сократить потребность в повторных и необоснованных хирургических вмешательствах, а также сохранить овариальный резерв у пациенток, включенных в программы ЭКО.

В результате проведенного исследования были сформулированы следующие **выводы**:

1. Клинико-анамнестическими факторами риска неудач имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом, являются: внутриматочные оперативные вмешательства (ОШ=10,79; 95% ДИ: 2,99 – 38,86); гиперплазия эндометрия без атипии (ОШ=6,19; 95% ДИ: 2,42 – 15,86); аномальные маточные кровотечения (ОШ=4,53; 95% ДИ: 1,79 – 11,49); дисменорея (ОШ=4,13; 95% ДИ: 1,19 – 11,59); хронический эндометрит (ОШ=3,04; 95% ДИ: 1,31 – 7,07) и внутриматочные синехии (ОШ=2,82; 95% ДИ: 1,12 – 7,08).

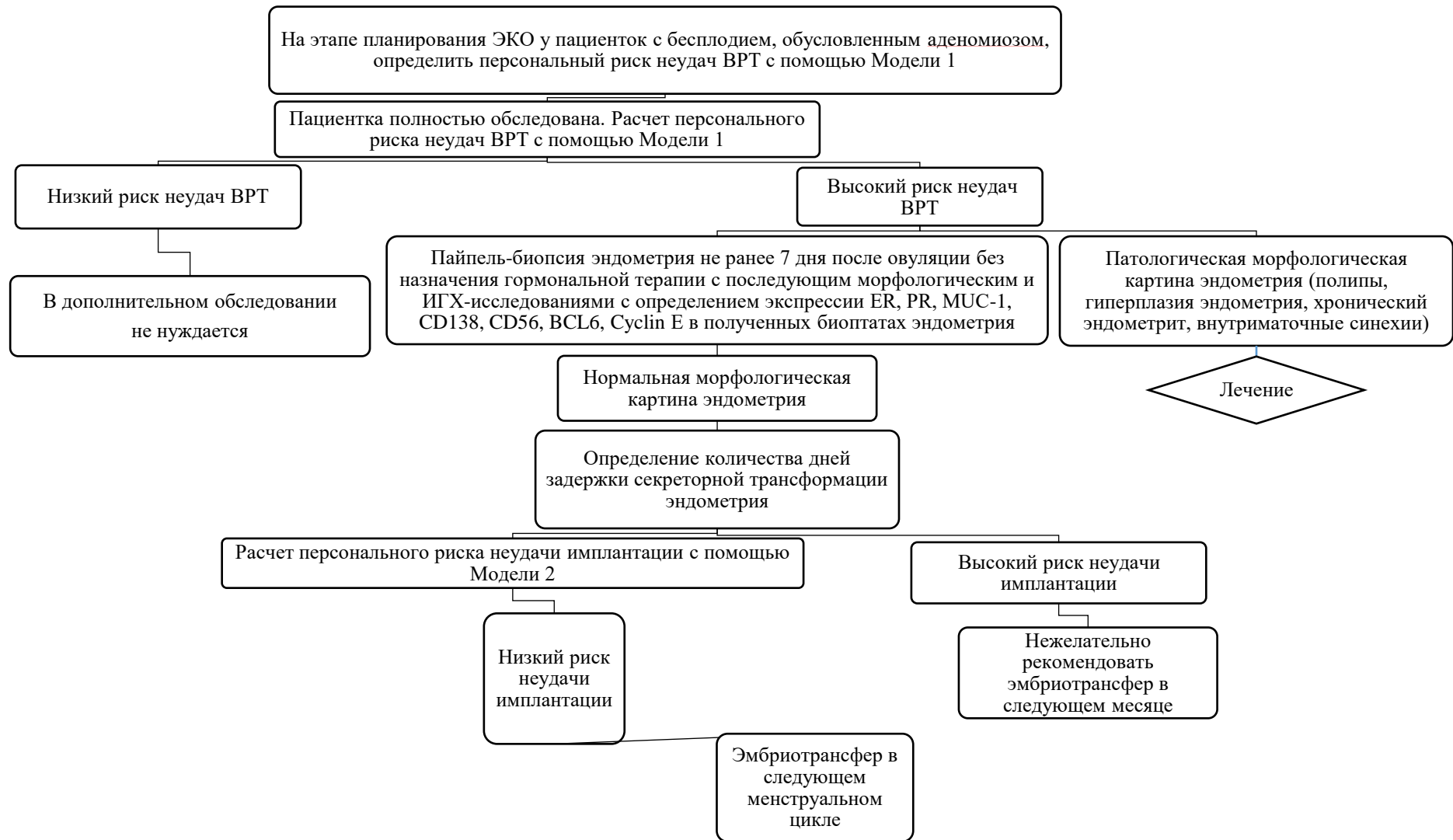


Рисунок 10 – Алгоритм ведения пациенток с бесплодием, обусловленным аденомиозом, и неудачами имплантации в анамнезе

2. Достоверными отличиями когорты пациенток с аденомиозом и бесплодием, в сравнении с фертильными женщинами, следует считать более низкую экспрессию прогестероновых рецепторов, как в строме [соответственно 270,0 усл.ед. (Q1–Q3: 260 – 280) против 282,0 (Q1–Q3: 249 – 290), в контроле - 285,0 (Q1–Q3: 262 – 290), $p_{1-2} = 0,018$, $p_{1-3} = 0,025$], так и в железах эндометрия [соответственно 250,0 усл.ед. (Q1–Q3: 120 – 280) против 280,0 (Q1–Q3: 260 – 280); в контроле - 280,0 (Q1–Q3: 261 – 280), $p_{1-2} = 0,039$, $p_{1-3} = 0,030$], а также снижение числа пиноподий [соответственно 30,0% (Q1–Q3: 27 – 32) против 54,0% (Q1–Q3: 16 – 60), в контроле - 58,0% (Q1–Q3: 25 – 70), $p_{1-2} = 0,014$, $p_{1-3} = 0,009$] и экспрессии MUC1 [соответственно 32,0% (Q1–Q3: 11 – 12) против 52,0% (Q1–Q3: 16 – 70), в контроле - 58,0% (Q1–Q3: 25–69) $p_{1-2} = 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$] на фоне асинхронной секреторной трансформации эндометрия.

3. Пациенток с неудачами имплантации при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом, отличает значимо более высокая, по сравнению с фертильными женщинами, экспрессия белков Cyclin E и BCL6 в эутопическом эндометрии в период «имплантационного окна». Для Cyclin E она составляет: в цитоплазме стромы, соответственно 180,0 усл.ед. (Q1–Q3: 170,0 – 180,0) против 138,0 (Q1–Q3: 80,0 – 120,0) у фертильных с аденомиозом [в контроле - 80,0 (Q1–Q3: 60,0 – 110,0), $p_{1-2} = 0,037$, $p_{1-3} = 0,003$]; в ядре стромы, соответственно 100,0 усл.ед. (Q1–Q3: 80,0 – 160,0) против 80,0 (Q1–Q3: 60,0 – 135,0) [в контроле - 60,0 (Q1–Q3: 60,0 – 80,0), $p_{1-2} = 0,008$, $p_{1-3} = 0,006$]. Экспрессия белка BCL6 в среднем достигает соответственно $1,048 \pm 0,749$ (95% ДИ: 0,75 – 1,34) против $0,563 \pm 0,652$ (95% ДИ: 0,32 – 0,80) у фертильных с аденомиозом [в контроле - $0,640 \pm 0,631$ (95% ДИ: 0,40 – 0,87), $p_{1-2} = 0,022$, $p_{1-3} = 0,019$]. Это свидетельствует о персистенции пролиферативных и апоптотических нарушений в эутопическом эндометрии в период предполагаемого «окна имплантации».

4. Клинико-анамнестическими предикторами риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, следует считать: морфологически верифицированный хронический эндометрит (ОШ=44,15; 95% ДИ: 4,21 – 462,66); внутриматочные оперативные вмешательства (ОШ=16,01; 95% ДИ: 1,04 – 246,16); гиперплазию эндометрия без атипии (ОШ=7,16; ДИ: 1,23 – 41,47) и дисменорею (ОШ=6,06; 95% ДИ: 1,07 – 34,48). Иммуногистохимическими предикторами риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, являются: выраженная экспрессия в ядре стромы белков Cyclin-E (ОШ=0,97; 95% ДИ: 0,96 – 0,99) и BCL6 (ОШ=2,98; 95% ДИ: 1,20 – 7,42), а также снижение числа пиноподий (ОШ=0,95; 95% ДИ: 0,92 – 0,98) по сравнению с этими показателями у пациенток с реализованной репродуктивной функцией.

5. Математические модели, основанные на оценке клинико-анамнестических и иммуногистохимических предикторов, позволяют с высокой точностью прогнозировать риск неудач имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий при

бесплодии, ассоциированном с аденомиозом (Модель 1: чувствительность - 77,8%, специфичность - 90,0%; Модель 2: чувствительность - 88,9%, специфичность - 80,0%).

На основании результатов диссертационного исследования были сформулированы **практические рекомендации:**

1. Современная тактика ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, и неудачами имплантации в анамнезе, должна быть персонифицирована на основании их пошаговой стратификации в отношении риска неудач имплантации.

2. Разработанные математические Модели 1 и 2 необходимо использовать для выделения контингента риска повторных неудач имплантации в когорте пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием (прогнозирование на основе персональных клинико-анамнестических и иммуногистохимических параметров).

3. Для уточнения степени риска неудач имплантации пациенткам с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, и неудачами имплантации в анамнезе в период «имплантационного окна» целесообразно выполнять пайпель-биопсию эндометрия с целью оценки экспрессии ИГХ-маркеров, имеющих прогностическую ценность (MUC1, рецепторы к прогестерону и эстрогенов, белков Cyclin E и BCL6), а также оценивать количество пиноподий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аденомиоз как причина бесплодия: реальная или мнимая связь? / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11. – № 7. – С. 132-138.

2. Баринаова, Э.К. Аденомиоз и бесплодие: где причинно-следственная связь? / Э.К. Баринаова, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева // XVI Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии»: тезисы. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 11-12.

3. Баринаова, Э.К. Аденомиоз как одна из причин бесплодия / Э.К. Баринаова, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева // XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы. – М., 2023. – С. 231-233.

4. Баринаова, Э.К. Бесплодие ассоциированное с аденомиозом / Э.К. Баринаова, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева // Актуальные вопросы современной науки и практики: сб. науч. статей по матер. X Международной научно-практической конференции. В 2 частях. – Уфа, 2023. – Ч. 2. – С. 168-173.

5. Баринаова, Э.К. Бесплодие, связанное с эндометриозом, и его влияние на ЭКО / Э.К. Баринаова, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева // Актуальные вопросы современной науки и

практики : сб. науч. статей по матер. X Международной научно-практической конференции. В 2 частях. – Уфа, 2023. – Ч. 2. – С. 174-178.

6. Баринаова, Э.К. Патогенез неудач имплантации при аденомиозе / Э.К. Баринаова, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева // XVI Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» : тезисы. – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 10-11.

7. Баринаова, Э.К. Репродуктивные исходы у женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием / Э.К. Баринаова, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева // XVII Общероссийский семинар "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии" и XII Общероссийская конференция "FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии" : тезисы. – 2023. – С. 4-5.

8. Баринаова, Э.К. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин с аденомиоз-ассоциированным бесплодием / Э.К. Баринаова, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева // VII Общероссийский семинар "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии" и XII Общероссийская конференция "FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии": тезисы – 2023. – С. 6-7.

9. Баринаова, Э.К. Предикторы бесплодия // Э.К. Баринаова, Д.Г. Арютин // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 4. – С. 178-183.

10. Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом (обзор литературы) / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № 3. – С. 34-40.

11. Патогенез неудач имплантации при бесплодии, обусловленном аденомиозом / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, спецвыпуск. – С. 69-74.

12. Репродуктивные исходы женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № 9. – С. 122–125.

13. Рецептивность эндометрия при бесплодии, ассоциированном с аденомиозом / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 13. – С. 206–211.

14. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, В.Е. Радзинский [и соавт.] // Гинекология. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 368–371.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕУДАЧ ИМПЛАНТАЦИИ
ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С АДЕНОМИОЗОМ**

Баринаова Эбеча Кебедовна
(РОССИЯ)

Диссертационная работа посвящена разработке персонализированного подхода к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, и неудачами имплантации на основе расширения представлений об особенностях эндометрия. Выявлены значимые различия пациенток с аденомиозом и бесплодием и фертильных женщин по уровням экспрессии рецепторов прогестерона, MUC1, белков Cyclin E и BCL6, а также по количеству пиноподий в эндометрии. С учетом установленных взаимосвязей доказана персистенция пролиферативных и апоптотических нарушений в эндометрии у пациенток с неудачами имплантации. Разработаны математические модели прогноза риска неудач имплантации на основе клинико-анамнестических данных (Модель 1) и иммуногистохимических маркеров (Модель 2). Предложена персонализированная модификация алгоритма ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, предусматривающая их стратификацию по наличию риска неудач имплантации с использованием разработанных моделей прогноза и морфофункциональную оценку эндометрия в период "имплантационного окна".

**PREDICTION OF IMPLANTATION FAILURES
IN ADENOMYOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY**

Barinova Ebecha Kebedovna
(RUSSIA)

The dissertation work is dedicated to developing a personalized approach to managing patients with adenomyosis-associated infertility and implantation failures based on expanding the understanding of endometrial features. Significant differences were revealed between patients with adenomyosis and infertility and fertile women in terms of the expression levels of progesterone receptors, MUC1, Cyclin E, and BCL6 proteins, as well as the number of pinopodes in the endometrium. Considering the established relationships, the persistence of proliferative and apoptotic disorders in the endometrium of patients with implantation failures has been proven. Mathematical models for predicting the risk of implantation failures based on clinical-anamnestic data (Model 1) and immunohistochemical markers (Model 2) have been developed. A personalized algorithm for managing patients with adenomyosis-associated infertility has been developed, which provides for their stratification according to the presence of implantation failure risk using the developed prognostic models and morphofunctional assessment of the endometrium during the "implantation window" period.