

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-1-41-48>

Оригинальное исследование



ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ *TP53* В ДИАГНОСТИКЕ МАТОЧНОГО ФАКТОРА БЕСПЛОДИЯ

А.О. Путило¹, Т.А. Джигладзе¹, Н.В. Позднякова², Н.Ю. Григорцевич², Е.А. Свидинская¹, В.М. Зуев¹, И.Д. Хохлова¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация;

²ООО «Система-Биотех», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. По данным ВОЗ, частота женского бесплодия может достигать 30% и не имеет тенденции к снижению. При этом маточный фактор занимает одно из важнейших мест в структуре бесплодия, достигая 50%. Совершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий позволяет успешно преодолеть многие причины бесплодия, но в отношении маточного фактора бесплодия возможности метода ограничены.

Целью данной работы стала оценка наличия нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути *TP53* (*LIF* rs41281637, с.256G>A; *LIF* rs929271, н.397-2854T>G; *MDM2* rs2279744, с.14+309T>G; *MDM4* rs1563828, с.558+572A>G; *TP53* rs1042522, с.215C>G) в эндометрии у пациенток с первичным и вторичным бесплодием.

Материалы и методы. В Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва в 2018–2021 гг. проведено обследование и лечение 54 пациенток в возрасте от 26 до 48 лет с первичным или вторичным бесплодием, включающее генетическое исследование образцов эндометрия. Первую группу составили 28 пациенток с первичным бесплодием в возрасте от 26 до 42 лет. Во 2-ю группу вошли 26 пациенток в возрасте от 29 до 48 лет со вторичным бесплодием.

Результаты и обсуждение. В работе оценена экспрессия нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути *TP53* у пациенток с первичным и вторичным бесплодием. В результате исследования получены данные, свидетельствующие о различных вариантах нуклеотидных полиморфизмов *LIF*, *MDM2*, *MDM4*, *TP53* при первичном и вторичном бесплодии, а также об идентичности такого маркера, как *LIF* rs41281637 (G/A) у пациенток обеих групп.

Заключение. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о важном вкладе генетических полиморфизмов в генах сигнального пути *TP53*, *LIF* и *MDM4* в развитие первичного, а *MDM2* — вторичного бесплодия у женщин.

Ключевые слова: бесплодие; рецептивность эндометрия; полиморфизм генов.

Как цитировать:

Путило А.О., Джигладзе Т.А., Позднякова Н.В., Григорцевич Н.Ю., Свидинская Е.А., Зуев В.М., Хохлова И.Д. Значение оценки нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути *TP53* в диагностике маточного фактора бесплодия // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 1. С. 41–48. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-1-41-48

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-1-41-48>

Original Study Article

THE IMPORTANCE OF ASSESSING NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF THE *TP53* SIGNALING PATHWAY GENES IN UTERINE INFERTILITY FACTOR DIAGNOSIS

Anastasiya O. Putilo¹, Tea A. Dzhibladze¹, Nataliya V. Pozdnyakova², Nataliya Yu. Grygortsevich², Evgeniya A. Svidinskaya¹, Vladimir M. Zuev¹, Irina D. Khokhlova¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

²SISTEMA-BIOTECH, Limited Liability Company, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: The WHO reported a 30% frequency of female infertility, which does not tend to decrease. Concurrently, the uterine factor occupies one of the most important places in infertility structure, reaching 50%. Improvement of assisted reproductive technology methods can successfully overcome many causes of infertility, but the possibilities of the method are limited in the uterine factor of infertility.

AIM: To assess the presence of nucleotide polymorphisms of the *TP53* signaling pathway genes (*LIF* rs41281637, c.256G>A; *LIF* rs929271, n.397-2854T>G; *MDM2* rs2279744, c.14+309T>G; *MDM4* rs1563828, c.558+572A>G; *TP53* rs1042522, c.215C>G) in the endometrium in patients with primary and secondary infertility.

MATERIALS AND METHODS: In 2018–2021, the V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology examined and treated 54 patients aged 26 to 48 years with primary or secondary infertility, including a genetic endometrial sample examination. The first group consisted of 28 patients with primary infertility aged 26 to 42 years. The 2nd group included 26 patients aged 29 to 48 years with secondary infertility.

RESULTS: The study evaluated the expression of nucleotide polymorphisms of the *TP53* signaling pathway genes in patients with primary and secondary infertility. Study results, data were obtained indicating various variants of nucleotide polymorphisms *LIF*, *MDM2*, *MDM4*, and *TP53* in primary and secondary infertility, as well as the identity of a marker, such as *LIF* rs41281637 (G/A) in patients of both groups.

CONCLUSION: The experimental data obtained indicate an important contribution of genetic polymorphisms in the genes of the *TP53*, *LIF* and *MDM4* signaling pathway to the development of primary and *MDM2* — secondary infertility in women.

Keywords: infertility; endometrial receptivity; gene polymorphism.

To cite this article:

Putilo AO, Dzhibladze TA, Pozdnyakova NV, Grygortsevich NYu, Svidinskaya EA, Zuev VM, Khokhlova ID. The importance of assessing nucleotide polymorphisms of the *TP53* signaling pathway genes in uterine infertility factor diagnosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(1):41–48. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-1-41-48

Received: 06.12.2021

Accepted: 10.01.2022

Published: 25.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, частота женского бесплодия может достигать 30% и не имеет тенденции к снижению. При этом маточный фактор занимает одно из важнейших мест в структуре бесплодия, достигая 50%. В последнее время растёт влияние ожирения на реализацию репродуктивной функции [1, 2]. Избыток свободных жирных кислот может оказывать токсическое действие на репродуктивные ткани, приводя к повреждению клеток и хроническому слабовыраженному воспалительному процессу. Известно, что различные маркеры, включая С-реактивный белок, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАПГ-1), обнаруженные у пациенток с ожирением, оказывают пагубное влияние на репродуктивный цикл [3].

Комбинация различных факторов бесплодия, неоднозначная интерпретация результатов обследования приводят к трудностям в диагностике ведущих причин бесплодия. Иногда даже после полного клинико-лабораторного обследования причина бесплодия остаётся невыявленной, и пара считается здоровой. При диагностировании бесплодия неясного генеза дальнейшее ведение бесплодной пары представляет значительные трудности, так как нет единого алгоритма действия в данной ситуации. Паре может быть предложена выжидательная тактика или вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). В то же время дополнительные методы оценки состояния эндометрия могли бы существенно облегчить задачу в прогнозировании репродуктивных успехов у конкретной пациентки.

Совершенствование методов ВРТ позволяет успешно преодолеть многие причины бесплодия, но в отношении маточного фактора бесплодия возможности метода ограничены [4–7].

Одним из ключевых моментов для успешного наступления беременности является имплантация эмбриона, которая во многом зависит как от качества самого эмбриона, так и от морфофункционального состояния эндометрия. Морфологические изменения эндометрия и экспрессия определённых иммуногистохимических маркеров, содержание в плазме крови прогестерона, состояние пиноподий в определённый момент времени формируют полноценное «окно имплантации» и рассматриваются как маркеры рецептивности эндометрия [8].

В настоящее время установлена ключевая роль фактора, ингибирующего лейкемию (*LIF*), в подготовке эндометрия к имплантации и последующему развитию эмбриона [9, 10]. *LIF* принадлежит к семейству провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и на поверхности клеток связывается со своим индивидуальным рецептором (*LIF-R*), формируя комплекс гликопротеина 130 (*gp130*). В отличие от других цитокинов семейства, наибольшее количество *LIF* секретируется именно в тот период, когда бластоциста прикрепляется к эндометрию, то есть в так называемое окно имплантации,

обеспечивая экспрессию молекул адгезии, необходимых для последующей фиксации бластоцисты. При недостаточной продукции *LIF* эндометрием имплантация бластоцисты не происходит. В эндометрии здоровых женщин гены сигнального пути *TP53* экспрессируются в течение всего менструального цикла, а пик экспрессии приходится на «окно имплантации». Эндометрий бесплодных женщин экспрессирует значительно меньше *LIF* в течение периода имплантации [11].

Цель работы — оценка наличия нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути *TP53*: *LIF* rs41281637 (с.256G>A), *LIF* rs929271 (н.397–2854T>G), *MDM2* rs2279744 (с.14+309T>G); *MDM4* rs1563828 (с.558+572A>G), *TP53* rs1042522 (с.215C>G) в эндометрии у пациенток с первичным и вторичным бесплодием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва в 2018–2021 гг. проведено обследование и лечение 54 пациенток в возрасте от 26 до 48 лет (средний возраст $35,0 \pm 4,2$ года) с жалобами на отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции, у которых на момент обращения выявлены признаки внутриматочной патологии. Все пациентки были госпитализированы в отделение гинекологии для хирургического лечения.

Первую группу составили 28 пациенток с первичным бесплодием в возрасте от 26 до 42 лет, средний возраст 32,8 года. Во 2-ю группу вошли 26 пациенток в возрасте от 29 до 48 лет со вторичным бесплодием, средний возраст $37,1 \pm 4,4$ года.

При анализе данных анамнеза пациенток 1-й и 2-й группы установили, что возраст и антропометрические данные пациенток в исследуемых группах подчинялись закону нормального распределения ($p > 0,05$) на основании критерия Колмогорова–Смирнова, но учитывая небольшой объём выборки для каждой из групп, мы применяли здесь и далее непараметрические методы расчёта.

Тест Манна–Уитни не выявил статистически значимых различий по возрасту, не выявлено также статистически значимых различий между группами при оценке менструальной функции (возраст менархе, длительность менструального цикла, продолжительность менструации). Основным показателем, который продемонстрировал статистически значимое отличие, стал ИМТ выше 25 кг/м^2 — во 2-й группе число пациенток с таким ИМТ было выше (табл. 1).

Пациентки 1-й группы (с первичным бесплодием) чаще всего поступали в клинику с диагнозом «полип эндометрия», пациентки 2-й группы — с диагнозом «гиперплазия и полип эндометрия», «внутриматочные синехии» и «хронический эндометрит».

Перед хирургическим лечением всем пациенткам в рамках подготовки к лечению проводили

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients

Анализируемый показатель	1-я группа, первичное бесплодие (n=28)	2-я группа, вторичное бесплодие (n=26)
Возраст менархе, годы	13,3±1,6	12,7±1,4
Менструальный цикл, дни	26–35	27–35
Длительность менструации, дни	4–6	3–6
Индекс массы тела до 25 кг/м ²	22	15
Индекс массы тела >25 кг/м ²	6	11
Полип эндометрия	16	10
Гиперплазия эндометрия	6	8
Миома матки	6	5
Эндометриоз	4	3
Хронический сальпингофорит	5	0
Внутриматочные синехии, хронический эндометрит	2	11
Попытки ЭКО* в анамнезе	6	8

*Экстракорпоральное оплодотворение.

клинико-лабораторное обследование в соответствии с Приказом МЗ от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Специальные методы исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с доплерометрией, офисную гистероскопию, гистеросальпингографию по показаниям. УЗИ органов малого таза выполняли на 5–7-й день цикла, оценивали размеры матки, толщину и структуру эндометрия, размеры и структуру яичников, строение миометрия. Пристальное внимание уделяли оценке срединного маточного эха (М-эхо) — отражению от эндометрия и стенок полости матки. Исследование выполняли на ультразвуковом аппарате с конвексными трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками с частотой 4,5–8 МГц.

В зависимости от выявленной патологии пациенткам проводили хирургическое лечение в объеме: гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание; гистероскопия, лазерная полипэктомия; гистероскопия, деструкция внутриматочных синехий, после чего выполняли биопсию эндометрия для гистологического исследования и выделения геномной ДНК.

Гистологическое исследование тканей. Образцы эндометрия, полученные во время операции, исследовали в лаборатории патоморфологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Ткань эндоцервикса фиксировали в спирте-формалине и буферном 10% нейтральном формалине. Взятый материал подвергали обработке с помощью гистологической проводки тканей фирмы Pool

Scientific Instruments (Швейцария) и заливали в парафин. Суммарное время фиксации материала, его проводки и заливки в парафин не превышало 1 суток. Для морфологического исследования с каждого блока выполняли не менее 10 ступенчатых срезов. Депарафинизированные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Оценку гиперпластически измененного эндоцервикса осуществляли в соответствии с классификацией экспертов ВОЗ.

Выделение геномной ДНК. В качестве биологического материала для выделения геномной ДНК использовали образцы ткани эндометрия.

ДНК выделяли с использованием набора для выделения ДНК из широкого спектра биологических образцов, спин-колонки, diaGene (Диаэм, РФ). Чистоту выделенной ДНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop OneC, соотношение A260/280 составляло от 1,8 до 1,91, соотношение A260/230 составляло от 1,62 до 2,28. Концентрацию ДНК измеряли с помощью набора dsDNA BR на флуориметре Qubit Flex. Концентрация составила от 15 до 300 нг/мкл. Концентрация всех образцов ДНК была доведена до 2 нг/мкл.

Генотипирование ДНК в области исследуемых полиморфных маркеров проводили методом секвенирования по Сэнгеру. Дизайн праймеров осуществляли с помощью Primer-Blast (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>).

Секвенирование. Для реакции секвенирования использовали набор BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, секвенирование проводили на генетическом анализаторе 3500 (Thermo FS).

Статистический анализ. Для расчёта статистической значимости разницы в частотах встречаемости использовали точный двусторонний тест Фишера и критерий хи-квадрат. Статистические расчёты проводились по доминантной модели (идентификация аллеля риска) и рецессивной модели (идентификация генотипа риска). Далее для групп, где обнаружены значимые различия, рассчитаны отношения шансов (ОШ), 95% доверительный интервал и критерий статистической значимости *p*. Для удобства расчёта разницы между группами определяли две группы с учётом каждого полиморфизма: 1) пациентки с первичным бесплодием; 2) пациентки со вторичным бесплодием. Статистический анализ производился с применением программы SNPStats software.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол от 17.01.2018 г. № 01-18). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-анамнестическая оценка позволила выявить отсутствие статистически значимых различий между

группами в менструальной и репродуктивной функции (возраст менархе, длительность менструаций и всего менструального цикла). Среди пациенток 2-й группы чаще встречались женщины с избыточной массой тела и ожирением (11 человек) по сравнению с 1-й группой (6 человек). Пациентки с первичным бесплодием чаще всего поступали в клинику с диагнозом «полип эндометрия», пациентки со вторичным бесплодием поступали в клинику с диагнозом «гиперплазия и/или полип эндометрия», «внутриматочные синехии» и «хронический эндометрит» (табл. 2).

После проведённого вмешательства пациентки находились в стационаре 1–2 койко-дня, затем их выписывали в удовлетворительном состоянии для продолжения назначенной терапии в амбулаторных условиях.

Всем пациенткам в послеоперационном периоде назначали комплексную противовоспалительную, ангиопротекторную, антигипоксическую терапию, при наличии определённых показаний — антибактериальную и гормональную терапию.

На основании результатов гистологического исследования диагноз «полип эндометрия» подтвердился у всех пациенток. Кроме того, у 3-х пациенток с первичным бесплодием и у 7 пациенток со вторичным бесплодием патологии эндометрия не обнаружено, он соответствовал фазе менструального цикла. Это косвенно может свидетельствовать о нарушении функции эндометрия при нормальном гистологическом строении.

Под рецептивностью эндометрия в литературе понимают способность эндометрия принять внедряющуюся бластоцисту. Известно, что перенос эмбриона без генетических аномалий после проведения преимплантационного генетического скрининга во многих случаях не заканчивается наступлением беременности, что может свидетельствовать о маточном факторе бесплодия в связи с нарушением рецептивности эндометрия [12].

По данным последних исследований, определённую роль в готовности эндометрия к имплантации бластоцисты могут играть генетические маркеры, в частности гены сигнального пути *TP53* [13].

Нами проанализированы результаты генетического исследования образцов эндометрия пациенток обеих групп (табл. 3).

Исследование генетических полиморфных вариантов показало статистически достоверную связь с первичным бесплодием двух генетических вариантов — rs929271 в гене *LIF* — гомозиготного генотипа по минорному аллелю G/G ($OR=7,76$; $p=0,0047$) и гомозиготного генотипа по минорному аллелю G/G rs1563828 в гене *MDM4* ($OR=5,75$; $p=0,0083$).

Ген фактора ингибирования лейкемии человека *LIF*, играющий ключевую роль в имплантации, является геном-мишенью для белка p53. Белок p53 регулирует как базальную, так и индуцируемую транскрипцию *LIF* посредством прямого связывания конкретных последовательностей

ДНК и активации транскрипции. Выявлена ассоциация варианта G полиморфизма rs929271 в 3' UTR гена *LIF* с нарушением имплантации бластоцисты. Встречаемость

Таблица 2. Результаты гистологического исследования тканей эндометрия

Table 2. Results of histological examination of endometrial tissues

Гистологическое заключение	1-я группа, первичное бесплодие (n=28)	2-я группа, вторичное бесплодие (n=26)
Железисто-фиброзный полип	11	10
Железистый полип	9	5
Гиперплазия эндометрия без атипии	3	2
Эндометрий фазы пролиферации	3	7
Гистологические признаки хронического эндометрита, фиброзная ткань (синехии)	2	2

Таблица 3. Результаты генетического анализа образцов эндометрия

Table 3. Results of genetic analysis of endometrial samples

Нуклеотидные полиморфизмы генов	1-я группа, первичное бесплодие (n=28)	2-я группа, вторичное бесплодие (n=26)
<i>LIF</i> rs41281637 (G/A)		
G/G	28	26
<i>LIF</i> rs929271 (T/G)		
T/T	10	15
T/G	5	9
G/G	11	2
<i>MDM2</i> rs2279744 (T/G)		
T/T	7	14
T/G	16	11
G/G	3	1
<i>MDM4</i> rs1563828 (A/G)		
A/A	6	14
A/G	9	9
G/G	11	3
<i>TP53</i> rs1042522 (G/C)		
G/G	14	8
G/C	9	13
C/C	3	5

аллеля G много выше у женщин с идиопатическим бесплодием в возрасте до 35 лет, но не старше [14]. Эти данные получили подтверждение в нашем исследовании, а именно — у всех 54 женщин с бесплодием в образцах эндометрия выявлен минорный аллель G/G *LIF* rs41281637 (G/A).

Ген *MDM4* кодирует ядерный белок, содержащий на своём N-конце домен, связывающий p53, и RING finger домен на C-конце. Белок MDM4 демонстрирует структурное сходство с p53-связывающим белком MDM2. Оба белка связывают p53 (белок-супрессор опухолей) и ингибируют его активность. Показано, что оба гена (*MDM4* и *MDM2*) избыточно экспрессируются в различных злокачественных опухолях человека. Однако в отличие от MDM2, который разрушает p53, белок MDM4 ингибирует p53 путём связывания его домена активации транскрипции. MDM4 также взаимодействует с MDM2 через RING finger домен и тормозит деградацию последнего [15]. Таким образом, MDM4 может нарушить деградацию p53, вызванную MDM2, но сохранить подавление p53-индуцированной трансактивации и апоптозных функций. Транскрипционные варианты, являющиеся результатом альтернативного сплайсинга этого гена, кодируют несколько форм белка MDM4.

Присутствие аллеля A в полиморфизме rs1563828 гена *MDM4* увеличивает экспрессию кодируемого этим геном белка-супрессора p53. Ингибирование p53, в свою очередь, приводит к снижению количества *LIF* и вероятности имплантации [16].

Полученные нами результаты свидетельствуют о связи полиморфизма гена *MDM2* варианта T/G с первичным бесплодием и варианта T/T — с вторичным, а полиморфизм гена *MDM4* показывает связь варианта G/G с первичным бесплодием, а варианта A/A — с вторичным.

При анализе полиморфизма гена *TP53* обнаружена связь аллеля G/G с первичным бесплодием, а аллеля G/C — с вторичным.

Полученные экспериментальные данные подтверждают литературные и свидетельствуют о важном вкладе

генетических полиморфизмов в генах сигнального пути *TP53*, *LIF* и *MDM4* в развитие первичного, а *MDM2* — вторичного бесплодия у женщин [17–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование позволило оценить экспрессию нуклеотидных полиморфизмов генов сигнального пути *TP53* у пациенток с первичным и вторичным бесплодием. В результате исследования получены данные, свидетельствующие о различных вариантах нуклеотидных полиморфизмов *LIF* rs41281637 (c.256G>A), *LIF* rs929271 (n.397–2854T>G), *MDM2* rs2279744 (c.14+309T>G); *MDM4* rs1563828 (c.558+572A>G), *TP53* rs1042522 (c.215C>G) при первичном и вторичном бесплодии, при этом выявляемость *LIF* rs41281637 была идентичной у пациенток обеих групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

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

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fichman V., Costa R.S.S.D., Miglioli T.C., Marinheiro L.P.F. Association of obesity and anovulatory infertility // *Einstein* (Sao Paulo). 2020. Vol. 18. P. eA05150. doi: 10.31744/einstein_journal/2020A05150
2. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., et al.; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? // *Int J Obes Suppl.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 65–72. doi: 10.1038/s41367-019-0009-1
3. Brouillet S., Boursier G., Anav M., et al. C-reactive protein and ART outcomes: a systematic review // *Hum Reprod Update.* 2020. Vol. 26, N 5. P. 753–773. doi: 10.1093/humupd/dmaa012
4. Tohma Y.A., Onalan G., Esin S., et al. Are There Any Predictors of Endometrial Premalignancy/Malignancy within Endometrial Polyps in Infertile Patients? // *Gynecol Obstet Invest.* 2019. Vol. 84, N 5. P. 512–518. doi: 10.1159/000501682
5. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., et al. The management of polyps in female reproductive organs // *Int J Surg.* 2017. Vol. 43. P. 7–16. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012
6. Князева Е.А., Кузнецова М.В., Шубина Е.С., и др. Особенности метилирования генов *нох10* и *нох11* у пациенток с трубноперитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе // *Акушерство и гинекология.* 2020. Т. 4. С. 140–147. doi: 10.18565/aig.2020.4.140-147
7. Мирошкина М.И., Корнеева И.Е., Бурменская О.В., Мишина Н.Д. Эффективность программ криопереноса в зависимости от транскрипционного «портрета» генов рецептивности эндометрия // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 11. С. 85–92. doi: 10.18565/aig.2020.11.85-92

8. Hur C., Rehmer J., Flyckt R., Falcone T. Uterine factor infertility: a clinical review // *Clin Obstet Gynecol*. 2019. Vol. 62, N 2. P. 257–270. doi: 10.1097/GRF.0000000000000448
9. Turocy J.M., Rackow B.W. Uterine factor in recurrent pregnancy loss // *Semin Perinatol*. 2019. Vol. 43, N 2. P. 74–79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003
10. Santos L.L., Ling C.K., Dimitriadis E. Tripeptidyl peptidase I promotes human endometrial epithelial cell adhesive capacity implying a role in receptivity // *Reprod Biol Endocrinol*. 2020. Vol. 18, N 1. P. 124. doi: 10.1186/s12958-020-00682-0
11. Craciunas L., Gallos I., Chu J., et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod Update*. 2019. Vol. 25, N 2. P. 202–223. doi: 10.1093/humupd/dmy044
12. Nag S., Qin J., Srivenugopal K.S., Wang M., Zhang R. The MDM2-p53 pathway revisited // *J Biomed Res*. 2013. Vol. 27, N 4. P. 254–271. doi: 10.7555/JBR.27.20130030
13. Hu W. The role of p53 gene family in reproduction // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009. Vol. 1, N 6. P. a001073. doi: 10.1101/cshperspect.a001073
14. Bosteels J., van Wessel S., Weyers S., et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 12, N 12. P. CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4
15. Demirdag E., Guler I., Cevher Akdulum M.F., et al. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure // *J Obstet Gynaecol Res*. 2021. Vol. 47, N 12. P. 4350–4356. doi: 10.1111/jog.15037
16. Vagnini L.D., Renzi A., Petersen B., et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure // *Fertil Steril*. 2019. Vol. 111, N 3. P. 527–534. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.016
17. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2016. Т. 22, № 5. С. 61–69. doi: 10.17116/repro201622561-69
18. Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Мелкозерова О.А. Рецептивность эндометрия и экспрессия факторов апоптоза и пролиферации в эндометрии женщин с гиперплазией и бесплодием // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019. № 4 (72). С. 37–39. doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-37-39
19. Кибанов М.В. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов // *Альманах клинической медицины*. 2019. Т. 47, № 1. С. 12–25. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-005
20. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом // *Архив патологии*. 2018. Т. 80, № 3. С. 11–18. doi: 10.17116/patol20180311-18

REFERENCES

1. Fichman V, Costa RSSD, Miglioli TC, Marinheiro LPF. Association of obesity and anovulatory infertility. *Einstein* (Sao Paulo). 2020;18:eA05150. doi: 10.31744/einstein_journal/2020A05150
2. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, et al; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):65–72. doi: 10.1038/s41367-019-0009-1
3. Brouillet S, Boursier G, Anav M, et al. C-reactive protein and ART outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020;26(5):753–773. doi: 10.1093/humupd/dmaa012
4. Tohma YA, Onalan G, Esin S, et al. Are There Any Predictors of Endometrial Premalignancy/Malignancy within Endometrial Polyps in Infertile Patients? *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(5):512–518. doi: 10.1159/000501682
5. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017;43:7–16. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012
6. Knyazeva EA, Kuznetsova MV, Shubina ES, et al. Features of methylation of the noha10 and noha11 genes in patients with tubal-peritoneal factor of infertility and unsuccessful attempts of in vitro fertilization in the anamnesis. *Obstet Gynecol*. 2020;4:140–147. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2020.4.140-147
7. Miroshkina MI, Korneeva IE, Burmenskaya OV, Mishina ND. The effectiveness of cryopreservation programs depending on the transcriptional «portrait» of endometrial receptivity genes. *Obstet Gynecol*. 2020;(11):85–92. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2020.11.85-92
8. Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):257–270. doi: 10.1097/GRF.0000000000000448
9. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019;43(2):74–79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003
10. Santos LL, Ling CK, Dimitriadis E. Tripeptidyl peptidase I promotes human endometrial epithelial cell adhesive capacity implying a role in receptivity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):124. doi: 10.1186/s12958-020-00682-0
11. Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202–223. doi: 10.1093/humupd/dmy044
12. Nag S, Qin J, Srivenugopal KS, Wang M, Zhang R. The MDM2-p53 pathway revisited. *J Biomed Res*. 2013;27(4):254–271. doi: 10.7555/JBR.27.20130030
13. Hu W. The role of p53 gene family in reproduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001073. doi: 10.1101/cshperspect.a001073
14. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD009461. doi: 10.1002/14651858.CD009461.pub4
15. Demirdag E, Guler I, Cevher Akdulum MF, et al. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4350–4356. doi: 10.1111/jog.15037

16. Vagnini LD, Renzi A, Petersen B, et al. Association between estrogen receptor 1 (ESR1) and leukemia inhibitory factor (LIF) polymorphisms can help in the prediction of recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2019;111(3):527–534. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.016
17. Krasnopol'skaia KV, Nazarenko TA, Ershova IYu. Modern approaches to endometrial receptivity assessment (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(5):61–69. (In Russ). doi: 10.17116/repro201622561-69
18. Grishkina AA, Chistjakova GN, Remizova II, Melkozerova OA. Endometrial receptivity and expression of apoptosis and proliferation factors in the endometrium of women with hyperplasia and infertility. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;4(4):37–39. (In Russ). doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-37-39
19. Kibanov MV. The search for the ideal marker for assessing endometrial receptivity: from histology to modern molecular genetic approaches. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):12–25. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-005
20. Paramonova NB, Kogan EA, Kolotovkina AV, Burmenskaja OV. Morphological and molecular biological signs of endometrial receptivity disorders in infertility of women suffering from external genital endometriosis. *Archive of Pathology*. 2018;80(3):11–18. (In Russ). doi: 10.17116/patol201880311-18

ОБ АВТОРАХ

***Путило Анастасия Олеговна**, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
Российская Федерация;
ORCID ID: 0000-0002-2137-7283;
e-mail: an_putilo@mail.ru

Джибладзе Теа Амирановна, д.м.н., профессор,
врач акушер-гинеколог высшей квалификационной
категории;
ORCID ID: 0000-0003-1540-5628;
e-mail: djiba@bk.ru

Позднякова Наталья Вячеславовна, директор по науке;
ORCID ID: 0000-0003-0938-3258

Григорцевич Наталия Юрьевна, научный сотрудник;
ORCID ID: 0000-0001-8070-4814

Свидинская Евгения Александровна, к.м.н.,
врач акушер-гинеколог;
ORCID ID: 0000-0002-2368-1932

Зув Владимир Михайлович, д.м.н., профессор,
врач акушер-гинеколог;
ORCID ID: 0000-0001-8715-2020

Хохлова Ирина Дмитриевна,
к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог;
ORCID ID: 0000-0003-0066-7537

AUTHORS INFO

***Anastasiya O. Putilo**, graduate student;
address: 8 Trubetskaya str., building 2, Moscow,
119991, Russian Federation;
ORCID ID: 0000-0002-2137-7283;
e-mail: an_putilo@mail.ru

Tea A. Dzhibladze, M.D., Dr. Sci. (Med.), professor,
obstetrician-gynecologist of the highest qualification
category;
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1540-5628>;
e-mail: djiba@bk.ru

Nataliya V. Pozdnyakova, Director of Science;
ORCID ID: 0000-0003-0938-3258

Nataliya Yu. Grygortsevich, research associate;
ORCID ID: 0000-0001-8070-4814

Evgeniya A. Svidinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.),
obstetrician-gynecologist;
ORCID ID: 0000-0002-2368-1932

Vladimir M. Zuev, M.D., Dr. Sci. (Med.), professor,
obstetrician-gynecologist;
ORCID ID: 0000-0001-8715-2020

Irina D. Khokhlova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor,
obstetrician-gynecologist;
ORCID ID: 0000-0003-0066-7537