

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Путило А.О.¹, Джибладзе Т.А.¹, Григорцевич Н.Ю.²**НОВОЕ В НАРУШЕНИИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;²ООО «Аллель. Центр Инновационных Биотехнологий», 123458, г. Москва, РоссияДля корреспонденции: Путило Анастасия Олеговна, аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, e-mail: an_putilo@mail.ru

Нарушение женской репродуктивной функции неясного генеза занимает особое место в диагностике и подборе методов лечения для бесплодной пары. Благодаря современным технологиям появилась возможность постоянно совершенствовать имеющиеся подходы и искать новые способы определения причин бесплодия. В настоящем обзоре литературы рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностики нарушения женской репродуктивной функции неясного генеза. Основной акцент сделан на современные отечественные и международные данные о поиске генетических причин бесплодия у женщин с доброкачественными заболеваниями матки и при невынашивании беременности, в связи с чем мы полагаем, что данная работа может иметь практическое значение для врачей многих специальностей.

Ключевые слова: бесплодие; эндометрий; имплантация; рецептивность эндометрия; сигнальные пути; фактор, ингибирующий лейкемию (LIF); рецептор к фактору, ингибирующему лейкемию (LIFR).

Для цитирования: Путило А.О., Джибладзе Т.А., Григорцевич Н.Ю. Новое в нарушении женской репродуктивной функции неясного генеза (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020; 7(2): 84–88. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-84-88>

Putilo A.O.¹, Dzhibladze T.A.¹, Grigortsevich N.Yu.²**NEW IN VIOLATION OF FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION OF UNCERTAIN GENESIS (REVIEW OF LITERATURE)**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation;²Allele. Center for Innovative Biotechnologies, 123458, Moscow, Russian Federation

Unexplained female infertility ranks a special place in the diagnosis and selection of current treatment for a couple. High-technology medical care should provide insight into existing approaches and look for new ways are working to improve to determine the causes of infertility. This review deals with the issues of epidemiology, pathogenesis and diagnosis of the unexplained female infertility. The main focus is on modern national and international data on the search for genetic causes of infertility in women with benign diseases of the uterus and miscarriage, in this regard, we submit that the contribution of our paper rests on doctors of many specialties.

Keywords: infertility; endometrium; implantation; endometrial receptivity; signal pathways; leukemia inhibiting factor (LIF); a receptor for a factor that inhibits leukemia (LIFR).

For citation: Putilo A.O., Dzhibladze T.A., Grigortsevich N.Yu. New in violation of female reproductive function of uncertain genesis (review of literature). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020; 7 (2): 84–88. (in Russ.).

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-2-84-88>

For correspondence: Anastasia O. Putilo, graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology No.1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, e-mail: an_putilo@mail.ru

Information about authors:Putilo A.O., <https://orcid.org/0000-0002-2137-7283>Dzhibladze T.A., <https://orcid.org/0000-0003-1540-5628>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 10.03.2020

Accepted 07.04.2020

Несмотря на стремительно развивающиеся медицинские технологии в диагностике и лечении различных форм нарушений женской репродуктивной функции, проблема бесплодного брака по-прежнему остаётся одной из особо значимых медико-социальных и демографических проблем, а определение «бесплодие неясного генеза» не теряет своей актуальности. Исследования показывают, что около 12–15% пар не могут

родить ребёнка в течение одного года, а через два года у 10% пар все ещё не получается успешно реализовать репродуктивную функцию [1, 2].

В России в настоящее время число бесплодных пар репродуктивного возраста составляет 18–21%, что по критериям ВОЗ считается угрозой национальной безопасности страны [3]. По данным 2016 и 2017 гг. показатели впервые установленного диагноза женского

бесплодия составили соответственно 278,8 и 278,2 на 100 тыс. взрослого женского населения.

В структуре предрасполагающих к женскому бесплодию факторов традиционно остаются гинекологические заболевания, последствия аборт и самопроизвольных выкидышей, перенесённые гинекологические операции, вредные привычки, а также бесконтрольное применение гормональных и контрацептивных средств. Многие авторы предполагают, что отсутствие явных причин бесплодия в большинстве своём связано не только с морфологическими, но и с функциональными изменениями в эндометрии, которые невозможно определить при традиционных морфологических и иммуногистохимических исследованиях [4, 5]. Поиск причин бесплодия продолжают R.V. Weiss и соавт. [6], рассматривающие в своём обзоре варианты диагностики и лечения различных эндокринологических нарушений, которые приводят к ановуляторным проблемам и соответственно к нарушению имплантационной функции эндометрия, они составляют около 25—50% причин.

Влияние ожирения — пандемии XXI века — на реализацию репродуктивной функции неумолимо возрастает. D.E. Broughton и соавт. [7] полагают, что у женщин с ожирением из-за нарушения функций в системе гипоталамус—гипофиз—яичники вероятность овуляторной дисфункции значительно выше. Авторы предполагают, что ожирение влияет на яйцеклетку и формирующийся эмбрион, нарушая образование мейотического веретена деления и изменяя деятельность митохондрий. Избыток свободных жирных кислот может оказывать токсическое действие на репродуктивные ткани, приводя к повреждению клеток и хроническому слабовыраженному воспалительному процессу. A. Talmog и соавт. подчёркивают, 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 [8]. В работе G. Merlin и соавт. в табличной форме представлены значимые корреляции в фенотипе ожирения и связанных с ним бесплодия и репродукции человека в виде расположения генов на хромосомных идиограммах наряду с описанием гена и его положением [9].

В литературе, посвящённой бесплодию, значительное место отводится обсуждению возраста реализации репродуктивного потенциала. Снижение фертильности женщин возникает в результате прогрессирующего снижения функции яичников, связанного с увеличением возраста матери [10]. В работах N.P. Johnson и соавт. [11], K.R. Hansen и соавт. [12], F.J. Broekmans и соавт. [13] показано, что снижение функции яичников происходит к концу репродуктивного периода женщины из-за истощения примордиального пула. Данный факт находит подтверждение и в российской литературе — в работах К.Ю. Боярского и соавт. [14, 15], И.А. Петрова и соавт. [16]. По мнению D. Warburton [17], качество

фолликулов ухудшается в результате кумулятивного повреждения ооцитов, веретенообразных волокон и изменения свойств гранулёзных клеток. В исследовании C. Rubio и соавт. [18] показано, что анеуплоидии — наиболее часто встречаемые хромосомные аномалии у пар с привычным невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой. N.M. Crawford и соавт. [19] считают, что пациенты старше 35 лет должны получить оперативную оценку причин бесплодия в течение 6 мес после последней неудачной попытки зачатия. По оценкам P.V. Marshburn и соавт. [20], увеличение частоты наступления беременности у пары с проблемой бесплодия неясного генеза возможно достичь индукцией овуляции и внутриматочной инсеминацией с последующим использованием программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Однако увеличение возраста матери может сказываться не только на качестве ооцитов, но и на возникновении функциональных проблем эндометрия. R. Sabgu и соавт., анализируя свой собственный опыт лечения нарушения репродуктивной функции у пациенток старше 40 лет, пришли к выводу, что вероятность положительного эффекта внутриматочной инсеминации (ВМИ) составила менее 5%, в то время как ЭКО и ИКСИ остаются более эффективными вариантами (на 10—15%) для сохранения текущего уровня рождаемости [21].

Отчёт совещания экспертов ESHG и ESHRE 2018 г. для описания последних разработок в области ВРТ и генетики/геномики включал определение их практического значения для клинического ведения пациентов с генетическими рисками бесплодия. По наблюдениям специалистов, у мышей выявлено более 500 генов, ассоциированных с бесплодием, таким образом, в ближайшие годы ожидается, что будет выявлено ещё множество генов этого заболевания у людей. По мнению D. Mascit и соавт., будущие исследования в области женской репродукции должны быть направлены на изучение репродуктивных генетических мутаций и нейроэндокринных заболеваний [22].

Вместе с тем остаётся открытым вопрос о поиске генетических маркеров бесплодия. Как показало исследование L.A. Demain и соавт., многие из генов, связанных с дисфункцией митохондрий и бесплодием, играют роль в поддержании митохондриальной ДНК (мтДНК) или в митохондриальной трансляции [23]. Многие исследования представляют противоречивые данные по поводу влияния вариантов мтДНК, но подчёркивают, что ген *POLG* является особенно интересным геном-кандидатом для мужского и женского бесплодия.

В настоящее время установлена ключевая роль фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), в подготовке эндометрия к имплантации и последующему развитию эмбриона. LIF принадлежит к семейству провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и на поверхности клеток связывается со своим индивидуальным рецептором (LIFR), 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 совместно с интерлейкином-11 экспрессию молекул адгезии, необходимых для последующей фиксации бластоцисты. В условиях недостаточной продукции LIF бластоциста не способна к имплантации.

Н. Zhu и соавт. [24] обобщили функции семейства p53 и связанных с ним белков в репродуктивной функции у женщин. Сообщалось, что некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) белков p53, MDM2, MdmX и путь p53 связаны с риском нарушения репродуктивной функции у женщин. p53 регулирует уровень экспрессии лейкемического ингибиторного фактора посредством своего ДНК-связывающего домена (DBD) и таким образом способствует репродукции самки, влияя на процесс имплантации эмбрионов. Белки MDM2, MDMX и HAUSP регулируют уровень и активность белка p53, которые являются критическими для соответствующего ответа p53 в процессе имплантации эмбрионов.

Предметом специального изучения является определение полиморфизма генов, участвующих в патогенезе нарушения репродуктивной функции. Данные бесплодных женщин подтверждают тот факт, что аномальная экспрессия LIF или родственного ему ИЛ-6 в эндометрии может лежать в основе некоторых форм бесплодия у людей. И.А. Чуйкин в работе, посвящённой изучению сигнальных путей, влияющих на пролиферативную активность эмбриональных стволовых клеток мыши, показал, что внутренняя клеточная масса не нуждается в факторе LIF, если эмбриональное развитие протекает без задержки на стадии бластоцисты. Противоположное мнение высказывают С. Margioulas-Siarkou и соавт. [26], которые изучили экспрессию LIF и LIFR в эндометрии с помощью иммуногистохимии (ИГХ) во время окна имплантации в различных подгруппах бесплодных женщин, разделённых по причине бесплодия. Исследовали две группы: 1-я группа — фертильные женщины, 2-я группа — бесплодные женщины. Вторую группу разделили по причинам бесплодия на подгруппы: 2a — трубный фактор (15 человек), 2b — недостаточность яичников (20 человек), 2c — эндометриоз (10 человек), 2d — необъяснимые причины бесплодия. Биопсия эндометрия выполнялась на 7–8-й день после овуляции. В результате экспрессия LIF у пациенток с необъяснимыми причинами бесплодия была значительно выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,006$). Значимых изменений между показателями пациенток с трубным фактором, недостаточностью яичников и эндометриозом по сравнению с контрольной группой не наблюдалось ($p = 0,78; 0,44; 0,56$ соответственно). Анализ полученных данных показал, что экспрессия LIFR была снижена во всех подгруппах бесплодных женщин. Таким образом, автор приходит к выводу, что экспрессия LIF отмечалась только у женщин с необъяснимыми причинами бесплодия, а экспрессия LIFR снижалась во всех подгруппах бесплодных женщин.

Важная роль LIF в имплантации, как сообщает L. Aghajanova [27], показана на мышках, нокаутированных по LIF, у которых впоследствии имплантация эмбрионов не произошла.

В эндометрии здоровых женщин мРНК LIF, LIFR и gp130 экспрессируются в течение всего менструального цикла (МЦ) с большим увеличением в середине секреторной фазы, совпадающим с предполагаемым окном имплантации. LIF действует на клетки, связываясь с LIFR и gp130. Бластоцисты человека экспрессируют мРНК для LIFR и gp130, активно участвуя в установлении связи с эндометрием. Эндометрий бесплодных женщин экспрессирует значительно меньше LIF в течение периода имплантации. Роль мутаций гена *LIF* при бесплодии неясного генеза и нарушениях имплантации у пациенток с неудачными попытками ЭКО пока не ясна. Однако у бесплодных пациенток наблюдалось снижение секреции LIFR и gp130 по сравнению с группой контроля, состоящей из фертильных женщин, во время окна имплантации. Автор предлагает использовать рекомбинантный человеческий LIF в целях улучшения частоты имплантации у женщин с необъяснимым бесплодием. Сходные данные по экспрессии LIF получены и в исследовании, проведённом в Китае в 2013 г. М. Wu и соавт. [28].

Тем не менее, как утверждает L. Aghajanova [29], данные об экспрессии и секреции LIF эндометрия у бесплодных женщин достаточно противоречивы. Несмотря на то что высокая экспрессия LIF является показателем рецептивного эндометрия у фертильных женщин, обнаружение только LIF недостаточно для оценки имплантационного потенциала у женщин с необъяснимым бесплодием, даже при исключении других причин бесплодия (трубный, эндокринный, андрогенный факторы и эндометриоз).

Значительный интерес представляют работы по оценке LIF для прогнозирования репродуктивного исхода. В проспективном исследовании, проведённом в Польше [30], впервые проведена оценка LIF в качестве предиктора репродуктивного успеха. В результате 65,4% пациенток, которые вернули анкеты, забеременели. Концентрация LIF в точке отсечения составила 2,31 пг/мл, метод имел чувствительность 95,7% и специфичность 81,8% в прогнозировании репродуктивного исхода.

В литературе также имеются единичные работы, посвящённые оценке распространённости генных изменений *LIF* у женщин с бесплодием неясного генеза и с повторными неудачными попытками имплантации после ЭКО и переноса эмбрионов [31]. Потенциально функциональные мутации в гене *LIF* могут играть существенную роль в этиологии бесплодия у женщин с нарушением репродуктивной функции неясного генеза, однако они встречаются нечасто, поэтому рутинный скрининг мутаций и полиморфизмов *LIF* у таких женщин не оправдан из-за низкой распространённости генных изменений.

Влиянию генных мутаций *LIF* у женщин с различными причинами бесплодия на исходы лечения посвящено ретроспективное исследование Z. Novotný и соавт. [32]. Анализируя данные 15 бесплодных женщин с однонуклеотидным полиморфизмом (переход азотистых оснований гуанина в аденин), авторы утверждают, что у женщин с идиопатическим бесплодием и эндометриозом и положительным результатом теста на мутации отмечается негативный исход при лечении методом ЭКО. Другие исследователи при изучении потенциального участия мутаций гена *LIF* в неудачных попытках имплантации выявили, что у женщин с необъяснимым бесплодием и с повторными неудачными попытками имплантации после лечения методом ЭКО не подтвердилась гипотеза о том, что мутации гена *LIF* могут снижать биологическую активность *LIF* в эндометрии и вызвать неудачу имплантации [33].

В настоящее время немало работ посвящается внедрению новых разработанных методов диагностики в рутинную клиническую практику. Л.А. Сеидова констатировала, что у женщин с бесплодием и повторными неудачными попытками ЭКО в анамнезе снижена концентрация *LIF* и *LIFR* в цервикальной слизи, а также их экспрессия в эндометрии при ИГХ. Автор утверждает, что определение концентрации *LIF* и *LIFR* в цервикальной слизи возможно использовать в качестве неинвазивного метода оценки имплантационного потенциала эндометрия [34].

Таким образом, при анализе вышеизложенного можно заключить, что поиск новых методов диагностики нарушения репродуктивной функции у женщин, приобретающего всё большие масштабы, позволит скорректировать методы лечения и снизить долю бесплодных пар, что имеет высокое медико-социальное значение. В настоящее время в некоторых случаях определить точную причину бесплодия не удаётся даже после комплексного обследования пациенток, но не стоит сбрасывать со счетов генетический фактор бесплодия. Актуальность проблемы связана с тем, что до сих пор наличие врождённых и приобретённых мутаций в генах, влияющих на фертильность, а также определение маркеров бесплодия остаются недостаточно изученными в условиях постоянно обновляющихся данных о новых генах и их свойствах. В связи с этим перспективными направлениями на данный момент являются исследования, направленные на обнаружение новых генетических маркеров бесплодия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 2, 4—13, 17—24, 26—33 см. REFERENCES)

3. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. *Гинекология: Национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
4. Боярский К.Ю., Кахиани Е.И. Молекулярные процессы фолликулогенеза. От овуляции до формирования желтого тела (обзор

литературы). *Проблемы репродукции*. 2018; 24(2): 9-22. doi.org/10.17116/rep20182429-22

5. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А., Сафина Н.С. Сравнительная оценка эффективности различных вариантов естественного цикла и овариальной стимуляции при проведении программы ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием. *Проблемы репродукции*. 2019; 25(1): 41-48. DOI: 10.17116/rep20192501141
6. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петрова М.С., Логвинов С.В. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Механизмы раннего фолликулярного роста. *Проблемы репродукции*. 2017; 23(5): 33-41. DOI: 10.17116/rep201723533-41
7. Чуйкин И.А., Лянгузова М.С., Поспелов В.А. Сигнальные пути, определяющие пролиферативную активность эмбриональных стволовых клеток мыши. *Цитология*. 2007; 49(5): 370-84.
8. Сеидова Л.А., Перминова С.Г., Демур Т.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала. *Акушерство и гинекология*. 2015; (5).

REFERENCES

1. *Optimal Evaluation of the Infertile Male*. AUA best practice statement. Guidelines of American Urological Association. Retrieved January 7, 2016.
2. *Optimizing natural fertility*. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. The American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama, 2016. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (Suppl 3): S1-S6.
3. Savel'yeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E., Manukhin I.B., eds. *Gynecology: National Guide. [Ginekologiya: Natsional'noye rukovodstvo]*. 2nd ed., revised and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
4. Nandedkar Shirish S., Patidar Ekta, Gada Dhiraj B., Malukani Kamal, Munjal Kavita, Varma Amit. Histomorphological Patterns of Endometrium in Infertility. *J. Obstet. Gynecol. Ind.* 2015; 65(5): 328-34. DOI: 10.1007/s13224-014-0614-4
5. BurakYücell, Sefa Kelekci, Emine Demirel. Decline in ovarian reserve may be an undiagnosed reason for unexplained infertility: a cohort study. *Arch. Med. Sci.* 2018; 14(3): 527-31. DOI: 10.5114/aoms.2016.58843
6. Weiss R.V., Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014; 58 (2): 144-52. DOI: 10.1590/0004-2730000003021
7. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil. Steril.* 2017; 107(4): 840-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017
8. Talmor A., Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015; 29(4): 498-506. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014
9. Butler M.G., McGuire A., Manzardo A.M. Clinically relevant known and candidate genes for obesity and their overlap with human infertility and reproduction. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32(4): 495-508. doi: 10.1007/s10815-014-0411-0
10. Broekmans J.F., Faddy J.M., Scheffer G., te Velde R.E. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause.* 2004; 11(6): 607-14. DOI: 10.1097/01.GME.0000123643.76105.27
11. Johnson N.P., Bagrie E.M., Coomarasamy A., Bhattacharya S., Shelling A., Jessop S. et al. Ovarian reserve tests for predicting fertility outcomes for assisted reproductive technology: the International Systematic Collaboration of Ovarian Reserve Evaluation protocol for a systematic review of ovarian reserve test accuracy. *BJOG.* 2006; 113 (12): 1472-80. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01068.x
12. Hansen K.R., Soules M.R. Counting ovarian follicles is not without its challenges. *Fertil. Steril.* 2008; 89 (4): 1028-9; author reply 1029. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.023
13. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr. Rev.* 2009; 30 (5): 465-93. DOI: 10.1210/er.2009-0006
14. Boyarskiy K.Yu., Kakhiani E.I. Molecular processes of folliculogenesis. From ovulation to corpus luteum formation (literature review). *Problemy reproduktivnoy*. 2018; 24(2): 9-22. doi.org/10.17116/rep20182429-22 (in Russian)
15. Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., Kakhiani E.I., Dudnichenko T.A., Safina N.S. Comparative evaluation of the effectiveness of various variants of the natural cycle and ovarian stimulation during the IVF/

- ICSI program in patients with infertility. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2019; 25(1): 41-48. DOI: 10.17116/repro20192501141 (in Russian)
16. Petrov I.A., Dmitriyeva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrova M.S., Logvinov S.V. Tissue and molecular basis of folliculogenesis. Mechanisms of early follicular growth. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2017; 23(5): 33-41. DOI: 10.17116/repro201723533-41 (in Russian)
 17. Warburton D. Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet. Genome Res.* 2005; 111 (3-4): 266-72. DOI: 10.1159/000086899
 18. Rubio C., Simón C., Vidal F., Rodrigo L., Pehlivan T., Remohí J., Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum. Reprod.* 2003; 18 (1): 182-8. DOI: 10.1093/humrep/deg015
 19. Crawford N.M., Steiner A.Z. Age-related infertility. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2015; 42 (1): 15-25. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.09.005
 20. Marshburn P. Counseling and diagnostic evaluation for the infertile couple. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2015; 42 (1): 1-14. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.10.001
 21. Cabry R., Merviel P., Hazout A., Belloc S., Dalleac A., Copin H., Benkhalifa M. Management of infertility in women over 40. *Maturitas*. 2014; 78 (1): 17-21. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.02.014
 22. Macut D., Milutinović D.V., Rašić-Marković A., Nestorov J., Bjekić-Macut J., Stanojlović O. A decade in female reproduction: an endocrine view of the past and into the future. *Hormones* (Athens). 2018; 17 (4): 497-505. DOI: 10.1007/s42000-018-0073-x
 23. Demain L.A., Conway G.S., Newman W.G. Genetics of mitochondrial dysfunction and infertility. *Clin. Genet.* 2017; 91 (2): 199-207. DOI: 10.1111/cge.12896
 24. Zhu H., Li A., Yu J.H., Xiang C.J., Su S.D., Huang L., Fang Y.J. et al. The new function of p53 family and its pathway related proteins in female reproduction. *Yi Chuan*. 2012; 34 (8): 943-9. DOI: 10.3724/sp.j.1005.2012.00943
 25. Chuykin I.A., Lyanguzova M.S., Pospelov V.A. Signal pathways that determine the proliferative activity of mouse embryonic stem cells. *Tsitologiya*. 2007; 49(5): 370-84. (in Russian)
 26. Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Petousis S., Miliadis S., Ravanos K., Dagklis T. et al. LIF endometrial expression is impaired in women with unexplained infertility while LIF-R expression in all infertility sub-groups. *Cytokine*. 2017; 96: 166-72. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.04.009
 27. Aghajanova L. Leukemia inhibitory factor and human embryo implantation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1034: 176-83.
 28. Wu M., Yin Y., Zhao M., Hu L., Chen Q. The low expression of leukemia inhibitory factor in endometrium: possible relevant to unexplained infertility with multiple implantation failures. *Cytokine*. 2013; 62 (2): 334-9. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.03.002
 29. Aghajanova L. Update on the role of leukemia inhibitory factor in assisted reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22 (3): 213-9. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32833848e5
 30. Mikolajczyk M., Wirstlein P., Skrzypczak J. The impact of leukemia inhibitory factor in uterine flushing on the reproductive potential of infertile women — a prospective study. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58 (1): 65-74. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00492.x
 31. Steck T., Giess R., Suetterlin M.W., Bolland M., Wiest S., Poehls U.G., Dietl J. Leukaemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 112 (1): 69-73. DOI: 10.1016/s0301-2115(03)00315-4
 32. Novotný Z., Krizan J., Sima R., Sima P., Uher P., Zech N. et al. Leukaemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women diagnosed with unexplained infertility and endometriosis have a negative impact on the IVF outcome. A pilot study. *Folia Biologica (Praha)*. 2009; 55 (3): 92-7.
 33. Giess R., Tanasescu I., Steck T., Sendtner M. Leukaemia inhibitory factor gene mutations in infertile women. *Mol. Hum. Reprod.* 1999; 5 (6): 581-6. DOI: 10.1093/molehr/5.6.581
 34. Seidova L.A., Perminova S.G., Demura T.A. The study of endometrial receptivity markers in cervical mucus as a non-invasive method for assessing implantation potential. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; (5). (in Russian)

Поступила 10.03.2020
Принята к печати 07.04.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Путило Анастасия Олеговна [Anastasiya O. Putilo]; адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: an_putilo@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2137-7283>

Джибладзе Теа Амирановна, д.м.н., профессор [Tea A. Dzhibladze, MD, PhD, Professor]; e-mail: djiba@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1540-5628>

Григорцевич Наталья Юрьевна [Nataliya Yu. Grigortsevich]; e-mail: kuzdra1970@gmail.com