DOI: https://doi.org/10.17816/aog628310

Возможности новых терапевтических подходов, направленных на улучшение исходов вспомогательных репродуктивных технологий

С.А. Леваков, Т.А. Громова, Е.А. Рудякова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Бесплодие представляет собой глобальную проблему здравоохранения, которая затрагивает до 17,5% населения во всем мире. Использование методов вспомогательных репродуктивных технологий помогает решать данную проблему, однако не обладает достаточной эффективностью во многих наблюдаемых случаях. Неудача имплантации представляет собой серьёзную и многогранную задачу, с которой сталкиваются специалисты репродуктивных технологий, несмотря на значительные успехи, достигнутые в данной области. В представленном обзоре освещаются перспективные исследования, основанные на медикаментозных и инвазивных методах вмешательств, а также их возможные комбинации, которые потенциально смогут улучшить клиническое лечение неудач имплантации. Тем не менее требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности каждого терапевтического подхода, которое сможет открыть новые перспективы в лечении бесплодия и повышении шансов на успешную имплантацию и беременность.

Ключевые слова: неудачи имплантации; вспомогательные репродуктивные технологии; новые подходы терапии.

Для цитирования:
Леваков С.А., Громова Т.А., Рудякова Е.А. Возможности новых терапевтических подходов, направленных на улучшение исходов вспомогательных репродуктивных технологий // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2024. Т. 11, № 3. С. 255–266. DOI: https://doi.org/10.17816/aog628310

Рукопись получена: 04.03.2024 **Рукопись одобрена:** 15.04.2024 **Опубликована online:** 09.09.2024

ЭКО • ВЕКТОР

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/aog628310

New therapeutic approaches for improving the outcomes of assisted reproductive technologies

Sergey A. Levakov, Tatyana A. Gromova, Elizaveta A. Rudyakova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Infertility is a global health problem that affects up to 17.5% of the world's population. The use of assisted reproductive technologies makes it possible to solve this problem; however, it is not adequately efficient in all observed cases. Implantation failure remains a serious and multifaceted problem faced by clinicians in reproductive technology, despite the significant advances that have been made in this area. This review highlights promising studies on medical and invasive intervention methods and their possible combinations, which potentially improve the clinical treatment of implantation failures. Nevertheless, further study is required to assess the effectiveness and safety of each therapeutic approach, which can introduce new prospects in the treatment of infertility and increase the chances of successful implantation and pregnancy.

Keywords: implantation failures; assisted reproductive technologies; new therapy approaches.

To cite this article:
Levakov SA, Gromova TA, Rudiakova EA. New therapeutic approaches for improving the outcomes of assisted reproductive technologies. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2024;11(3):255–266. DOI: https://doi.org/10.17816/aog628310

Received: 04.03.2024 **Accepted:** 15.04.2024 **Published online:** 09.09.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/aog628310

旨在改善辅助生殖技术成果的新治疗方法的机遇

Sergey A. Levakov, Tatyana A. Gromova, Elizaveta A. Rudiakova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

摘要

不孕不育是一个全球性的健康问题，影响着全球高达17.5%的人口。辅助生殖技术的使用有助于解决这一问题，但在许多观察到的病例中效果并不理想。尽管生殖技术领域取得了重大进展，但植入失败仍是生殖技术专家面临的一个多方面的严峻挑战。这篇综述强调了基于药物和侵入性干预的前瞻性研究，以及它们可能的组合，有可能改善植入失败的临床治疗。然而，还需要进一步研究每种治疗方法的有效性和安全性，这将为不孕症的治疗开辟新的前景，并增加成功植入和怀孕的机会。

关键词：植入失败；辅助生殖技术；新治疗方法。

引用本文:
Levakov SA, Gromova TA, Rudiakova EA. 旨在改善辅助生殖技术成果的新治疗方法的机遇. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2024;11(3):255–266. DOI: https://doi.org/10.17816/aog628310

收到: 04.03.2024 **接受:** 15.04.2024 **发布日期:** 09.09.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2024

Бесплодие представляет собой глобальную проблему современного здравоохранения и встречается среди 8–13% пар населения. Примерно среди 5% пациенток происходит 2 выкидыша подряд, более 75% из которых являются результатом неудачной имплантации и не диагностируются как клинические беременности. Несмотря на значительные достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в ряде случаев не удаётся достичь успешной имплантации в связи с возможным нарушением на любой из таких стадий, как прикрепление, адгезия или инвазия, что происходит примерно в 10% циклов при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) или при интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) [1, 2]. При этом повторная неудача имплантации среди пациенток с бесплодием (отсутствие наступления беременности после трёх или более последовательных циклов переноса 1–2 высококачественных эмбрионов в каждом цикле) встречается среди 12–46% случаев.

К факторам риска, которые могут оказывать влияние на неудачи имплантации эмбрионов при использовании ВРТ, можно отнести, помимо мужских факторов, наличие повышенного индекса массы тела (ИМТ), курение, употребление алкоголя, наличие стресса (потенциально приводящие к изменению маркеров восприимчивости матки и децидуализации, увеличению выработки активных форм кислорода, изменению содержания микроРНК в сперматозоидах и увеличению фрагментации ДНК), а также аномальные эмбриональные дефекты, аномальное взаимодействие между эмбрионом и эндометрием, нарушение процессов регуляции иммунологических факторов, изменённую восприимчивость эндометрия [3, 4].

Из иммунологических факторов к неблагоприятным исходам беременности может приводить нарушение в работе врождённых лимфоцитов, Т-клеток, децидуальных дендритных клеток и макрофагов [5]. Т-клетки играют важную роль в иммунном ответе при имплантации. Основная роль Т-хелперов 1-го типа заключается в стимуляции клеточно-опосредованных реакций с участием цитотоксических Т-клеток и макрофагов. Т-хелперы 2-го типа стимулируют В-клетки к выработке антител. При наступлении и прогрессировании беременности происходит увеличение Т-хелперов 2-го типа по сравнению с Т-хелперами 1-го типа, а нарушение данного баланса в сторону Т-хелперов 1-го типа способствует усилению их иммунного ответа, что встречается у пациенток с неудачами имплантации в 37,7% наблюдений и сопровождается повышением уровней таких противовоспалительных факторов, как IFN-γ, фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-2 (IL-2), что и предполагает иммунологическое отторжение. Истощение Т-регуляторных клеток (Treg-клеток) также может привести к неблагоприятным исходам беременности и неудачам имплантации за счёт сниженной способности осуществления контроля баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типов и подавления активированных Т-клеток [6–8].

Определена важная роль макрофагов в процессе имплантации, плацентации и развитии эмбриона за счёт их влияния на ремоделирование сосудов на границе «мать–плод» и инвазию трофобласта в спиральные артерии [9]. Так, среди пациенток с неудачами имплантации была значительно повышена доля $CD56^+$ uNK, $CD16^+$ NK-клеток и $CD16^+$ макрофагов, что, вероятно, формирует повышенную цитотоксичность и приводит к иммунному отторжению эмбриона [10].

Более 70% от всех лейкоцитов эндометрия, которые определяются на ранних сроках беременности в строме децидуальной оболочки, составляют NK-клетки в матке (uNk-клетки), которые секретируют цитокины, экспрессируют рецепторы, опосредующие иммунитет матери и плода, и являются основным источником ангиогенных факторов роста (плацентарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)-A и ангиопоэтин), которые могут управлять ангиогенезом во время имплантации эмбриона и участвовать в ремоделировании спиральных артерий. По данным исследований, аберрантная активность uNK-клеток может приводить к нежелательным результатам во время инвазии трофобласта (развитию локальной ишемии и окислительного стресса), что оказывает неблагоприятное воздействие на процесс имплантации [11–13].

У пациенток с бесплодием выявлено изменение микробиома влагалища (снижение лактобацилл, повышение уровня условно-патогенной микрофлоры), в связи с чем предполагают его неблагоприятное воздействие на процессы гаметогенеза, имплантации и родоразрешения [14, 15]. Эндометрий содержит меньше бактерий, чем влагалище (10^6–10^7), а изменение его микробиоты потенциально может приводить к развитию хронического эндометрита, распространённость которого составляет 2,8% среди пациенток с бесплодием и от 7,7 до 66,0% среди пациенток с неудачами имплантации. Данное заболевание ведёт к изменению иммунного статуса эндометрия за счёт увеличения синтеза липополисахаридов, количества иммунных клеток в эндометрии ($CD83^+$ зрелых DC, $CD68^+$ макрофагов, $CD8^+$ Т-клеток и $Foxp3^+$ Treg-клеток), что может провоцировать нарушение восприимчивости эндометрия и повторяющиеся неудачи имплантации [14, 16, 17].

Наследственные и приобрётенные тромбофилии (наличие генетических мутаций в факторе V Лейдена, белках S и C, протромбине и метилентетрагидрофолатредуктазе (MTHFR), V34L (полиморфизм фактора XIII), G20210A (мутация гена протромбина), a/b L33P (рибосомный полиморфизм фермента MTHFR) и 4G/5G (ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), антифосфолипидный синдром) также потенциально могут способствовать неудачам имплантации за счёт нарушений васкуляризации эмбриона и притока крови к децидуальным сосудам [18].

Помимо вышеперечисленного, нарушение восприимчивости эндометрия также является одной из причин неудач имплантации при ЭКО и подсадке эмбриона (ПЭ)

в 2/3 случаев потенциально за счёт изменения дифференциальной экспрессии ключевых генов (PTGS2, FGB, MUC1, SST, VCAM1, MMP7, ERBB4, FOLR1 и C3), нарушения синтеза простагландинов [19].

Влияние аномалий развития матки, миомы матки, полипов, внутриматочных спаек, аденомиоза, гидросальпинкса на частоту имплантации происходит не только за счёт механического препятствия, но и за счёт изменений секреции цитокинов эндометрием (белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1, TNF-α). Следует отметить, что доля невыявленных патологий у пациенток с неудачами имплантации колеблется, по данным литературы, от 14 до 51% [20].

По данным исследований, у пациенток после трёх попыток ЭКО и ПЭ существенно не увеличивалась совокупная частота наступления беременности, что предопределяет необходимость своевременного определения потенциальных этиологических факторов развития данного состояния с последующей разработкой возможных терапевтических решений с учётом персонализированного подхода, который бы способствовал улучшению исходов используемых методов ВРТ.

К немедикаментозным методам терапии, которые позволят снизить риск неудач имплантации при применении ЭКО и ПЭ, можно отнести снижение ИМТ до нормальных показателей с помощью низкокалорийных диет, фармакотерапии и бариатрической хирургии, а также прекращение курения, уменьшение количества употребляемого алкоголя до одной единицы в сутки или полный отказ от него, а также сбалансированное питание, регулярные физические упражнения и консультации психолога в целях уменьшения психологического стресса при необходимости [21, 22].

К другим методам терапии можно отнести использование интралипида, который представляет собой 20% жировую эмульсию для внутривенного введения, состоящую из соевого масла, глицерина, яичного фосфолипида и воды. Интралипид потенциально обеспечивает организм незаменимыми жирными кислотами, в том числе омега-3 жирными кислотами и α-линоленовой кислотой [23]. По данным исследований, предполагаются его иммуномодулирующие свойства, возможно, осуществляемые за счёт митохондриально-зависимого снижения агрегации тромбоцитов, снижения секреции печёночного аполипопротеина M, усиления чувствительности к инсулину, изменения состава тромбоцитов, снижения их агрегации, секреции IL-2, фактора некроза опухоли-α и IL-1β, Т-хелперов 1-го типа, увеличения выработки TH2-цитокинов а также длительного ингибирования активности NK-клеток и их модификации до фенотипа, более совместимого с беременностью [24].

По результатам одного из метаанализов выявлено, что при внутривенном введении жировой эмульсии определялось значительное улучшение исходов беременности в циклах ЭКО/ИКСИ у пациенток с неудачей имплантации (более высокая частота клинической беременности и показатели живорождения), но она не оказывала влияния на показатели частоты выкидыша. При этом совместное введение интралипида и преднизолона позволило продемонстрировать лучшие результаты по частоте наступления беременности [23, 25, 26]. Однако следует отметить, что в некоторых исследованиях получены противоречивые результаты с точки зрения клинической беременности, невынашивания беременности и показателей живорождения, что предопределяет необходимость дальнейшего изучения данного метода для возможности его внедрения в клиническую практику [27].

Поликлональный иммуноглобулин G (IgG) представляет собой препарат, полученный из донорской плазмы, действие которого развивается за счёт нейтрализации патогенных антител к HLA/аутоантител, подавления продукции цитокинов Т-хелперов 1-го типа со смещением в сторону ответа Т-хелперов 2-го типа, увеличения количества Treg-клеток, а также путём подавления цитотоксичности NK-клеток, оказывая протективное действие от иммунной системы организма матери [28].

По данным исследований, использование низких дозировок поликлонального иммуноглобулина G (0,4–0,5 мг/кг внутривенно) у пациенток до 40 лет с четырьмя и более неудачами имплантации позволило отметить повышение уровня живорождения при начале лечения до шести недель беременности. Введение данного препарата в дозировке 0,6–0,8 мг/кг внутривенно в середине цикла однократно и далее на протяжении 3 мес. или за 5–10 дней до переноса эмбрионов в циклах ЭКО и при наступлении беременности до 16–20 недель также способствовало повышению частоты живорождений среди пациенток с пятью и более неудачами имплантации [29, 30]. При этом комбинированное применение внутривенной инъекции, ацетилсалициловой кислоты и гепарина натрия также потенциально может увеличить долю Treg-клеток в периферической крови и частоту наступления беременности у пациенток с неудачами имплантации по сравнению с теми, кто осуществлял приём только ацетилсалициловой кислоты и гепарина натрия. Однако требуется большее количество исследований для точного понимания механизма действия IgG, что позволит дополнительно уточнить критерии лечения и разработать стандартизированный протокол для его применения [8, 31, 32].

Препарат из группы глюкокортикостероидов (преднизолон) представляет собой иммунорегуляторное средство, которое стимулирует пролиферацию и инвазию трофобласта, нормализует экспрессию цитокинов и активность естественных клеток-киллеров матки за счёт связывания с глюкокортикоидным рецептором на uNK-клетках и уменьшения их количества, а также стимулирует секрецию хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [33].

По данным исследований, у пациенток с наличием двух и более неудач имплантации в анамнезе с повышенным содержанием uNK-клеток преднизолон в качестве монотерапии может оказывать влияние на снижение

концентрации данных клеток, однако без существенного влияния на исходы беременности, что также согласуется с крупным многоцентровым исследованием и с Кокрейновским метаанализом, которые не выявили положительного эффекта кортикостероидов в отношении частоты живорождений, клинической беременности и выкидышей. Помимо этого, среди пациенток, получающих преднизолон, определялся повышенный риск преждевременных родов и биохимической потери беременности [34].

Применение только пероральных антибактериальных препаратов и их комбинаций в рамках лечения хронического эндометрита может оказывать хорошее действие против широкого спектра возбудителей, однако также не имеет очевидного влияния на улучшение исходов беременности. В отличии от схемы приёма, сочетающей пероральный прием доксициклина с местным введением антибиотиков или в сочетании с внутриматочным введением дексаметазона, что, по данным исследований, может значительно улучшить показатели имплантации и беременности, а также потенциально улучшить восприимчивость эндометрия. Так, при одновременном приёме доксициклина и преднизолона ацетата (200 мг в сутки и 5 мг в сутки соответственно) в течение 14 дней выявлено повышение частоты имплантации и прогрессирующей беременности, а при купировании хронического эндометрита данная комбинация также имела больший эффект по сравнению с монотерапией доксициклином [35–37]. При совместном использовании доксициклина (100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 14 дней) и метронидазола (400 мг одновременно) в сочетании с внутриматочной перфузией (гентамицина 80 мг и дексаметазона 5 мг) и переносе эмбрионов в течение 3 мес. после данного лечения показано, что сочетание терапевтических подходов имеет более высокие показатели по частоте имплантации, наступления беременности и живорождений, чем приём только пероральных антибиотиков [37, 38].

Применение иммунодепрессантов, например такролимуса (ингибитор кальциневрина), который в настоящее время используется для снижения риска отторжения органов у реципиентов трансплантата, также может способствовать улучшению частоты имплантации. Кальциневрин представляет собой цитоплазматический белок, участвующий в активации, пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов и действующий как медиатор транскрипции и трансляции воспалительного фактора, потенциально способствует подавлению иммунологического отторжения путём блокирования связи между Т-хелперами 1-го типа и макрофагами или цитотоксическими клетками, ингибированию генерации цитотоксических Т-клеток, пролиферации лимфоцитов, индуцированных аллоантигеном, и продукции IL-2 и IFN-γ [39, 40]. Таким образом, приём такролимуса при наступлении беременности или за 2 дня до переноса эмбриона в дозировке 2–4 мг в сутки у пациенток с неудачами имплантации в анамнезе и повышенным соотношением клеток Т-хелперов 1-го или 2-го типа может способствовать предотвращению иммунологического отторжения и увеличению частоты имплантации, а также снижению риска развития преэклампсии (за счёт снижения значения Treg и повышения значений Т-хелперов 1-го типа). А комбинированное использование такролимуса и низкомолекулярного гепарина, по данным исследований, может улучшить клиническую картину беременности, показатели живорождения и снизить риск самопроизвольного выкидыша у пациенток с наличием неудачной имплантации в анамнезе и повышенным коэффициентом естественных киллеров в периферической крови [41, 42].

Циклоспорин также является иммунодепрессантом и ингибитором кальциневрина, увеличивает выработку IL-4, Т-хелперов 2-го типа и хемокина CXCL12 на границе «мать–плод». По данным исследований, приём данного препарата также способствовал увеличению количества живорождений, клинических беременностей и снижению частоты выкидышей. Тем не менее определено, что такролимус более эффективно снижает частоту выкидышей и демонстрирует более благоприятный липидный профиль [43, 44].

Существует связь между толщиной эндометрия и количеством живорождений: пациентки с эндометрием менее 7 мм имели более низкие показатели вероятности наступления клинической беременности по сравнению с пациентками с толщиной эндометрия более 7 мм. Одним из основных способов ведения данного состояния является применение эстрадиола (перорально, трансдермально, вагинально). Однако некоторые исследования также подтвердили эффективность внутриматочной инфузии обогащённой тромбоцитами плазмы и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) [45, 46].

Внутриматочная инфузия обогащённой тромбоцитами плазмы представляет собой аутологичный концентрат тромбоцитов в плазме, вводимый в полость матки, который за счёт цитокинов и факторов роста, ангиогенеза, клеточной пролиферации, дифференцировки и модификации местного иммунного ответа оказывает регенеративное действие на ткани и клетки, включая слизистую оболочку эндометрия. По данным исследований, этот метод способствовал экспрессии генов ремоделирования тканей и уменьшению фиброза при синдроме Ашермана на моделях животных [46, 47]. Также получены положительные результаты по увеличению клинической частоты наступления беременности и толщины эндометрия у пациенток с тонким эндометрием и неудачами имплантации в анамнезе, а среди различных иммуномодулирующих методов лечения при неудачах имплантации данный метод был наиболее эффективным [48, 49].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор представляет собой цитокин, продуцируемый эндотелиальными, стромальными клетками, макрофагами, децидуальными и другими иммунными клетками. При инфузии данного фактора в дозировке от 60 до 300 мг в день введения ХГЧ или переноса эмбриона потенциально

возможно временно подавлять иммунный ответ за счёт воздействия на лимфоциты, макрофаги и Т-хелперы 2-го типа, стимулировать обновление дендритных клеток, секрецию цитокинов Т-хелперов 2-го типа, активизировать Treg-клетки, ремоделирование сосудов эндометрия, что могло бы улучшить восприимчивость эндометрия и процесс имплантации [50]. Однако некоторые исследования продемонстрировали как положительные, так и противоречивые результаты по повышению вероятности наступления беременности. Следует отметить, что при использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора отмечается появление побочных реакций и нежелательных явлений (мукозита, увеличения селезенки, гепатомегалии, транзиторной гипотензии, носового кровотечения, нарушения мочеиспускания, остеопороза, обострения ревматоидного артрита, анемии и псевдоподагры) [51, 52]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности данных методов и их безопасности с бóльшим объёмом выборки перед внедрением в клиническую практику.

При использовании внутриматочной инфузии аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови (моноциты, Т- и В-лимфоциты) возможно индуцировать секрецию интерлейкинов и факторов роста, которые, по-видимому, благоприятно влияют на толщину, восприимчивость эндометрия, а также могут способствовать прикреплению эмбриона и его инвазии. По данным литературы [53, 54], происходит увеличение количества наступлений беременности и живорождения среди пациенток после данной инфузии, хотя её эмпирическое проведение не рекомендуется.

Использование внутриматочной инъекции ХГЧ может помочь инициировать и контролировать инвазию бластоцисты и улучшить иммунную толерантность матери за счёт связывания с рецептором лютеинизирующего гормона в эндометрии, индуцирования секреции цитокинов во время окна имплантации и регулирования восприимчивости эндометрия и имплантации эмбриона. При его введении за 0,25–72 ч до переноса эмбриона в дозе от 500 до 1000 ЕД было выявлено увеличение частоты имплантации и повышения частоты наступления беременностей [55, 56]. Хотя фактические данные указывают о пользе, получены они в основном из небольших, неконтролируемых исследований, нет точного определения необходимой дозы и сроков введения ХГЧ, объёма перфузионной жидкости, что предопределяет необходимость дальнейших исследований.

Выявлено, что персонализированный перенос эмбрионов после оценки восприимчивости эндометрия с помощью транскриптомного анализа экспрессии генов на разных стадиях развития эндометрия позволил достичь более высоких показателей имплантации и живорождения при первом цикле переноса эмбрионов у пациенток с бесплодием, что предполагает потенциальное улучшение результатов при неудачах имплантации [57].

Скретчинг эндометрия, который представляет собой формирование насечек на слизистой оболочке матки, способствует децидуализации и подготовке эндометрия к имплантации за счёт повышения уровня цитокинов LIF и IL-11, участвующих в процессе восприимчивости эндометрия, и задержки созревания эндометрия в целях формирования синхронизации между эндометрием и эмбрионом. Выполнение данной процедуры при гистероскопии на 7-й день предыдущего цикла и на 7-й день цикла ЭКО или в цикле, предшествующем ИКСИ, улучшало частоту имплантации у пациенток с двумя или более неудачными циклами ИКСИ в анамнезе. Однако, по данным ряда исследований, эта процедура не приводила к значимому увеличению наступления беременности, а также не выявлено существенной разницы в клиническом течении беременности, невынашивании одноплодной или многоплодной беременности [58, 59], поэтому необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение количества, глубины насечек эндометрия и сроков проведения процедуры.

Таким образом, для снижения распространённости и улучшения неудач исходов ВРТ необходимы выявление этиологических факторов данного состояния и разработка методов лечения с учётом персонализированного подхода. Вышеперечисленные методы в ряде случаев не включены в рутинную практику, однако показывают перспективные результаты по улучшению исходов ВРТ, что требует тщательного рассмотрения, проведения большего количества исследований с увеличением охвата пациенток для подтверждения или опровержения имеющихся данных с оценкой их переносимости и безопасности перед включением в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Леваков — редактирование текста статьи; Т.А. Громова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание и редактирование текста статьи; Е.А. Рудякова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).
Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. S.A. Levakov — editing the article; T.A. Gromova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.A. Rudiakova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text of the article. All authors confirm that their authorship meets

the international ICMJE criteria (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).

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

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. Wei D., Liu J.Y., Sun Y., et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial // Lancet. 2019. Vol. 393, N 10178. P. 1310–1318. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32843-5
2. Shi Y., Sun Y., Hao C., et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women // N Engl J Med. 2018. Vol. 378, N 2. P. 126–136. doi: 10.1056/NEJMoa1705334
3. Somigliana E., Vigano P., Busnelli A., et al. Repeated implantation failure at the crossroad between statistics, clinics and over-diagnosis // Reprod Biomed Online. 2018. Vol. 36, N 1. P. 32–38. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.012
4. Huang C., Ye X., Ye L., et al. Platelet-rich plasma intrauterine infusion as assisted reproduction technology (ART) to combat repeated implantation failure (RIF): a systematic review and meta-analysis // Iran J Public Health. 2023. Vol. 52, N 8. P. 1542–1554. doi: 10.18502/ijph.v52i8.13394
5. Li D., Zheng L., Zhao D., et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion // Reprod Sci. 2021. Vol. 28, N 12. P. 3303–3315. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y
6. Lin Y., Zhang D., Li Y., et al. Decidual NR2F2-expressing $CD4^+$ T cells promote TH2 transcriptional program during early pregnancy // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 670777. doi: 10.3389/fimmu.2021.670777
7. Nakagawa K., Kuroda K., Sugiyama R. Helper T cell pathology and repeated implantation failures. In: Immunology of recurrent pregnancy loss and implantation failures. Cambridge, MA: Academic Press, Elsevier, 2022. P. 273–285. doi: 10.1016/B978-0-323-90805-4.00010-9
8. Ahmadi M., Abdolmohammadi-Vahid S., Ghaebi M., et al. Regulatory T cells improve pregnancy rate in RIF patients after additional IVIG treatment // Syst Biol Reprod Med. 2017. Vol. 63, N 6. P. 350–359. doi: 10.1080/19396368.2017.1390007
9. Mukherjee N., Sharma R., Modi D. Immune alterations in recurrent implantation failure // Am J Reprod Immunol. 2023. Vol. 89, N 2. P. e13563. doi: 10.1111/aji.13563
10. Woon E.V., Greer O., Shah N., et al. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis // Hum Reprod Update. 2022. Vol. 28, N 4. P. 548–582. doi: 10.1093/humupd/dmac006
11. Eberl G., Colonna M., Di Santo J.P., McKenzie A.N. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology // Science. 2015. Vol. 348, N 6237. P. aaa6566. doi: 10.1126/science.aaa6566
12. Huhn O., Zhao X., Esposito L., et al. How do uterine natural killer and innate lymphoid cells contribute to successful pregnancy? // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 607669. doi: 10.3389/fimmu.2021.607669
13. Odendaal J., Quenby S. Immunological testing in assisted reproductive technology // Semin Reprod Med. 2021.Vol. 39, N 1-02. P. 13–23. doi: 10.1055/s-0041-1730908
14. Chen C., Song X., Wei W., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // Nat Commun. 2017. Vol. 8, N 1. P. 875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0
15. Wee B.A., Thomas M., Sweeney E.L., et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018. Vol. 58, N 3. P. 341–348. doi: 10.1111/ajo.12754
16. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // Hum Reprod. 2015. Vol. 30, N 2. P. 323–330. doi: 10.1093/humrep/deu292
17. Chen P., Chen P., Guo Y., et al. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 748447. doi: 10.3389/fimmu.2021.748447
18. Neamțu S.D., Stanca L., Siminel M.A., et al. The procoagulant status. Hypercoagulability as a risk factor of primary and secondary infertility // Rom J Morphol Embryol. 2021. Vol. 62, N 3. P. 829–834. doi: 10.47162/RJME.62.3.21
19. Feng X., Meng X., Guo S., et al. Identification of key genes and immune cell infiltration in recurrent implantation failure: a study based on integrated analysis of multiple microarray studies // Am J Reprod Immunol. 2022. Vol. 88, N 4. P. e13607. doi: 10.1111/aji.13607
20. Franasiak J.M., Alecsandru D., Forman E.J., et al. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure // Fertil Steril. 2021. Vol. 116, N 6. P. 1436–1448. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.014
21. Budani M.C., Tiboni G.M. Ovotoxicity of cigarette smoke: a systematic review of the literature // Reprod Toxicol. 2017. Vol. 72. P. 164–181. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.06.184
22. Frederiksen Y., Farver-Vestergaard I., Skovgard N.G., et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2015. Vol. 5, N 1. P. e006592. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006592
23. Marchand G.J., Masoud A.T., Ulibarri H., et al. Effect of a 20% intravenous fat emulsion therapy on pregnancy outcomes in women with RPL or RIF undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis // J Clin Transl Res. 2023. Vol. 9, N 4. P. 236–245.
24. Singh N., Davis A.A., Kumar S., Kriplani A. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: a randomised controlled trial // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019. Vol. 240. P. 45–51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.007
25. Беспалова О.Н., Жернакова Т.С. Опыт применения препарата Интралипид при ранних репродуктивных потерях //

Акушерство и гинекология. 2021. № 11. С. 194–201. EDN: MQQJPS doi: 10.18565/aig.2021.11.194-201

26. Kolanska K., Bendifallah S., Cohen J., et al. Unexplained recurrent implantation failures: predictive factors of pregnancy and therapeutic management from a French multicentre study // J Reprod Immunol. 2021. Vol. 145. P. 103313. doi: 10.1016/j.jri.2021.103313

27. Al-Zebeidi J., Agdi M., Lary S., et al. Effect of empiric intravenous intralipid therapy on pregnancy outcome in women with unexplained recurrent implantation failure undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle: a randomized controlled trial // Gynecol Endocrinol. 2020. Vol. 36, N 2. P. 131-134. doi: 10.1080/09513590.2019.1631280

28. Bunk S., Ponnuswamy P., Trbic A., et al. IVIG induces apoptotic cell death in CD56(dim) NK cells resulting in inhibition of ADCC effector activity of human PBMC // Clin Immunol. 2019. Vol. 198. P. 62–70. doi: 10.1016/j.clim.2018.10.018

29. Yamada H., Deguchi M., Saito S., et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // EClinicalMedicine. 2022. Vol. 50. P. 101527. doi: 10.1016/j.eclinm.2022

30. Banjar S., Kadour E., Khoudja R., et al. Intravenous immunoglobulin use in patients with unexplained recurrent pregnancy loss // Am J Reprod Immunol. 2023. Vol. 90, N 2. P. e13737. doi: 10.1111/aji.13737

31. Кривонос М.М., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., и др. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и носительсвом антифосфолипидных антител // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11, № 3. С. 11–19. EDN: ZXNQUH doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019

32. Piccinni M.P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808

33. Kieu V., Lantsberg D., Mizrachi Y., et al. A survey study of endometrial receptivity tests and immunological treatments in in vitro fertilisation (IVF) // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2022. Vol. 62, N 2. P. 306–311. doi: 10.1111/ajo.13466

34. Sun Y., Cui L., Lu Y., et al. Prednisone vs placebo and live birth in patients with recurrent implantation failure undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial // JAMA. 2023. Vol. 329, N 17. P. 1460–1468. doi: 10.1001/jama.2023.5302

35. Cicinelli E., Cicinelli R., Vitagliano A. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties // Fertil Steril. 2021. Vol. 115, N 6. P. 1445–1446. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.025

36. Pantos K., Simopoulou M., Maziotis E., et al. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study // Sci Rep. 2021. Vol. 11, N 1. P. 15581. doi: 10.1038/s41598-021-95072-w

37. Zou Y., Ming L., Ding J., et al. Low dosage of prednisone acetate combined with doxycycline in the treatment of chronic endometritis in patients with repeated implantation failure // Am J Reprod Immunol. 2023. Vol. 89, N 6. P. e13713. doi: 10.1111/aji.13713

38. Ma N., Li J., Zhang J., et al. Combined oral antibiotics and intrauterine perfusion can improve in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes in patients with chronic endometritis and repeated embryo implantation failure // BMC Womens Health. 2023. Vol. 23, N 1. P. 344. doi: 10.1186/s12905-023-02443-8

39. Goring S.M., Levy A.R., Ghement I., et al. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients // Curr Med Res Opin. 2014. Vol. 30, N 8. P. 1473–1487. doi: 10.1185/03007995.2014.898140

40. Nakagawa K., Kwak-Kim J., Ota K., et al. Immunosuppression with tacrolimus improved reproductive outcome of women with repeated implantation failure and elevated peripheral blood TH1/TH2 cell ratios // Am J Reprod Immunol. 2015. Vol. 73, N 4. P. 353–361. doi: 10.1111/aji.12338

41. Bahrami-Asl Z., Farzadi L., Fattadhi A., et al. Tacrolimus improves the implantation rate in patients with Elevated Th1/2 helper cell ratio and repeated implantation failure (RIF) // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020. Vol. 80, N 8. P. 851–862. doi: 10.1055/a-1056-3148

42. Shen P., Zhang T., Han R., et al. Co-administration of tacrolimus and low molecular weight heparin in patients with a history of implantation failure and elevated peripheral blood natural killer cell proportion // J Obstet Gynaecol Res. 2023. Vol. 49, N 2. P. 649–657. doi: 10.1111/jog.15500

43. Cavalcante M.B., Tavares A.C.M., Rocha C.A., et al. Calcineurin inhibitors in the management of recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: systematic review and meta-analysis // J Reprod Immunol. 2023. Vol. 160. P. 104157. doi: 10.1016/j.jri.2023.104157

44. Huang W., Lu W., Li Q., et al. Effects of cyclosporine a on proliferation, invasion and migration of HTR-8/SVneo human extravillous trophoblasts // Biochem Biophys Res Commun. 2020. Vol. 533, N 4. P. 645-650. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.072

45. Liao Z., Liu C., Cai L., et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes of women in fresh cycles after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis // Front Endocrinol (Lausanne). 2022. Vol. 12. P. 814648. doi: 10.3389/fendo.2021.814648

46. Mouanness M., Ali-Bynom S., Jackman J., et al. Use of intra-uterine injection of platelet-rich plasma (PRP) for endometrial receptivity and thickness: a literature review of the mechanisms of action // Reprod Sci. 2021. Vol. 28, N 6. P. 1659–1670. doi: 10.1007/s43032-021-00579-2

47. Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. 2023. № 7. С. 5–11. EDN: UTSAIA doi: 10.18565/aig.2023.63

48. Kim M.K., Yoon J.A., Yoon S.Y., et al. Human platelet-rich plasma facilitates angiogenesis to restore impaired uterine environments with asherman's syndrome for embryo implantation and following pregnancy in mice // Cells. 2022. Vol. 11, N 9. P. 154911. doi: 10.3390/cells11091549

49. Савина В.А., Самойлович Я.А., Исакова Э.В. Опыт применения внутриматочной инфузии плазмы, обогащенной тромбоцитами, при подготовке эндометрия в программах

с переносом размороженных эмбрионов у пациенток с неблагоприятным прогнозом результата лечения // Акушерство и гинекология. 2020. № 11. С. 168–173. EDN: HQMURL doi: 10.18565/aig.2020.11.168-173

50. Shaulov T., Sierra S., Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: a Canadian fertility and andrology society clinical practice guideline // Reprod BioMed Online. 2020. Vol. 41, N 5. P. 819–833. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.08.007

51. Hou Z., Jiang F., Yang J., et al. What is the impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in subcutaneous injection or intrauterine infusion and during both the fresh and frozen embryo transfer cycles on recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis? // Reprod Biol Endocrinol. 2021. Vol. 19, N 1. P. 125. doi: 10.1186/s12958-021-00810-4

52. Kalem Z., Namli Kalem M., Bakirarar B., et al. Intrauterine G-CSF administration in recurrent implantation failure (RIF): An Rct // Sci Rep. 2020. Vol. 10, N 1. P. 5139. doi: 10.1038/s41598-020-61955-7

53. Fan L., Sha M., Li W., et al. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) improves embryo implantation in mice by regulating local Treg/Th17 cell balance // J Reprod Dev. 2021. Vol. 67, N 6. P. 359–368. doi: 10.1262/jrd.2021-006

54. Николаева М.А., Арефьева А.С., Степанова Е.О., и др. Сроки наступления беременности после предгестационной аллоиммунизации и цитокиновый профиль клеток периферической крови у женщин с привычным выкидышем в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2021. № 1. С. 79–87. EDN: XPFBLC doi: 10.18565/aig.2021.1.79-87

55. Liu X., Ma D., Wang W., et al. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin improves the live birth rates of patients with repeated implantation failure in frozen-thawed blastocyst transfer cycles by increasing the percentage of peripheral regulatory T cells // Arch Gynecol Obstet. 2019. Vol. 299, N 4. P. 1165–1172. doi: 10.1007/s00404-019-05047-6299

56. Gao M., Jiang X., Li B., et al. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer can improve in vitro fertilization-embryo transfer outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials // Fertil Steril. 2019. Vol. 112, N 1. P. 89–97.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.027

57. Simon C., Gomez C., Cabanillas S., et al. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF // Reprod BioMed Online. 2020. Vol. 41, N 3. P. 402–415. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.06.002

58. Семенченко С.И., Каспарова А.Э., Чегус Л.А., Чёрная Е.Е. Эффективность эндометриального скретчинга при лечении бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 23. С. 224–230. EDN: JXXSYF doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-224-230

59. Lensen S.F., Armstrong S., Gibreel A., et al. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF) // Cochrane Database Syst Rev. 2021. Vol. 6, N 6. P. CD009517. doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub4

REFERENCES

1. Wei D, Liu JY, Sun Y, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10178):1310–1318. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32843-5

2. Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *N Engl J Med*. 2018;378(2):126–136. doi: 10.1056/NEJMoa1705334

3. Somigliana E, Vigano P, Busnelli A, et al. Repeated implantation failure at the crossroad between statistics, clinics and over-diagnosis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):32–38. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.012

4. Huang C, Ye X, Ye L, et al. Platelet-rich plasma intrauterine infusion as assisted reproduction technology (ART) to combat repeated implantation failure (RIF): a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2023;52(8):1542–1554. doi: 10.18502/ijph.v52i8.13394

5. Li D, Zheng L, Zhao D, et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3303–3315. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y

6. Lin Y, Zhang D, Li Y, et al. Decidual NR2F2-expressing $CD4^+$ T cells promote TH2 transcriptional program during early pregnancy. *Front Immunol*. 2021;12:670777. doi: 10.3389/fimmu.2021.670777

7. Nakagawa K, Kuroda K, Sugiyama R. Helper T cell pathology and repeated implantation failures. In: *Immunology of recurrent pregnancy loss and implantation failures*. Cambridge, MA: Academic Press, Elsevier; 2022. P. 273–285. doi: 10.1016/B978-0-323-90805-4.00010-9

8. Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M., et al. Regulatory T cells improve pregnancy rate in RIF patients after additional IVIG treatment. *Syst Biol Reprod Med*. 2017;63(6):350–359. doi: 10.1080/19396368.2017.1390007

9. Mukherjee N, Sharma R, Modi D. Immune alterations in recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2023;89(2):e13563. doi: 10.1111/aji.13563

10. Woon EV, Greer O, Shah N, et al. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(4):548–582. doi: 10.1093/humupd/dmac006

11. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science*. 2015;348(6237):aaa6566. doi: 10.1126/science.aaa6566

12. Huhn O, Zhao X, Esposito L, et al. How do uterine natural killer and innate lymphoid cells contribute to successful pregnancy? *Front Immunol*. 2021;12:607669. doi: 10.3389/fimmu.2021.607669

13. Odendaal J, Quenby S. Immunological testing in assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med*. 2021;39(1-02):13–23. doi: 10.1055/s-0041-1730908

14. Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0

15. Wee BA, Thomas M, Sweeney EL, et al. A retrospective pilot study to determine whether the reproductive tract microbiota differs between women with a history of infertility and fertile women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58(3):341–348. doi: 10.1111/ajo.12754

16. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and

the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323–330. doi: 10.1093/humrep/deu292

17. Chen P, Chen P, Guo Y, et al. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. doi: 10.3389/fimmu.2021.748447

18. Neamțu SD, Stanca L, Siminel MA, et al. The procoagulant status. Hypercoagulability as a risk factor of primary and secondary infertility. *Rom J Morphol Embryol*. 2021;62(3):829–834. doi: 10.47162/RJME.62.3.21

19. Feng X, Meng X, Guo S, et al. Identification of key genes and immune cell infiltration in recurrent implantation failure: a study based on integrated analysis of multiple microarray studies. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(4):e13607. doi: 10.1111/aji.13607

20. Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ, et al. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1436–1448. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.014

21. Budani MC, Tiboni GM. Ovotoxicity of cigarette smoke: a systematic review of the literature. *Reprod Toxicol*. 2017;72:164–181. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.06.184

22. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006592. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006592

23. Marchand GJ, Masoud AT, Ulibarri H, et al. Effect of a 20% intravenous fat emulsion therapy on pregnancy outcomes in women with RPL or RIF undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Res*. 2023;9(4):236–245.

24. Singh N, Davis AA, Kumar S, Kriplani A. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:45–51. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.007

25. Bespalova ON, Zhernakova TS. Experience with Intralipid in early reproductive losses. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;(11):194–201. doi: 10.18565/aig.2021.11.194-201

26. Kolanska K, Bendifallah S, Cohen J, et al. Unexplained recurrent implantation failures: predictive factors of pregnancy and therapeutic management from a French multicentre study. *J Reprod Immunol*. 2021;145:103313. doi: 10.1016/j.jri.2021.103313

27. Al-Zebeidi J, Agdi M, Lary S, et al. Effect of empiric intravenous intralipid therapy on pregnancy outcome in women with unexplained recurrent implantation failure undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(2):131–134. doi: 10.1080/09513590.2019.1631280

28. Bunk S, Ponnuswamy P, Trbic A, et al. IVIG induces apoptotic cell death in CD56(dim) NK cells resulting in inhibition of ADCC effector activity of human PBMC. *Clin Immunol*. 2019;198:62–70. doi: 10.1016/j.clim.2018.10.018

29. Yamada H, Deguchi M, Saito S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2022;50:101527. doi: 10.1016/j.eclinm.2022

30. Banjar S, Kadour E, Khoudja R, et al. Intravenous immunoglobulin use in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(2):e13737. doi: 10.1111/aji.13737

31. Krivonos MM, Zainulina MS, Kornyushina EA, et al. Use of intravenous immunoglobulin within the ivf/icsi protocol in women with infertility and antiphospholipid antibodies. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;11(3):11–19. EDN: ZXNQUH doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019

32. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction. *Front Immunol*. 2021;12:717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808

33. Kieu V, Lantsberg D, Mizrachi Y, et al. A survey study of endometrial receptivity tests and immunological treatments in in vitro fertilisation (IVF). *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2022;62(2):306–311. doi: 10.1111/ajo.13466

34. Sun Y, Cui L, Lu Y, et al. Prednisone vs placebo and live birth in patients with recurrent implantation failure undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(17):1460–1468. doi: 10.1001/jama.2023.5302

35. Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1445–1446. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.025

36. Pantos K, Simopoulou M, Maziotis E, et al. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study. *Sci Rep*. 2021;11(1):15581. doi: 10.1038/s41598-021-95072-w

37. Zou Y, Ming L, Ding J, et al. Low dosage of prednisone acetate combined with doxycycline in the treatment of chronic endometritis in patients with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2023;89(6):e13713. doi: 10.1111/aji.13713

38. Ma N, Li J, Zhang J, et al. Combined oral antibiotics and intrauterine perfusion can improve in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes in patients with chronic endometritis and repeated embryo implantation failure. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):344. doi: 10.1186/s12905-023-02443-8

39. Goring SM, Levy AR, Ghement I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(8):1473–1487. doi: 10.1185/03007995.2014.898140

40. Nakagawa K, Kwak-Kim J, Ota K, et al. Immunosuppression with tacrolimus improved reproductive outcome of women with repeated implantation failure and elevated peripheral blood TH1/TH2 cell ratios. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(4):353–361. doi: 10.1111/aji.12338

41. Bahrami-Asl Z, Farzadi L, Fattadhi A, et al. Tacrolimus improves the implantation rate in patients with Elevated Th1/2 helper cell ratio and repeated implantation failure (RIF). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(8):851–862. doi: 10.1055/a-1056-3148

42. Shen P, Zhang T, Han R, et al. Co-administration of tacrolimus and low molecular weight heparin in patients with a history of implantation failure and elevated peripheral blood natural killer cell proportion. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(2):649–657. doi: 10.1111/jog.15500

43. Cavalcante MB, Tavares ACM, Rocha CA, et al. Calcineurin inhibitors in the management of recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: Systematic review

and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2023;160:104157. doi: 10.1016/j.jri.2023.104157

44. Huang W, Lu W, Li Q, et al. Effects of cyclosporine a on proliferation, invasion and migration of HTR-8/SVneo human extravillous trophoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;533(4):645–650. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.072

45. Liao Z, Liu C, Cai L, et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes of women in fresh cycles after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:814648. doi: 10.3389/fendo.2021.814648

46. Mouanness M, Ali-Bynom S, Jackman J, et al. Use of intra-uterine injection of platelet-rich plasma (PRP) for endometrial receptivity and thickness: a literature review of the mechanisms of action. *Reprod Sci*. 2021;28(6):1659–1670. doi: 10.1007/s43032-021-00579-2

47. Zabrodina YuV, Akhmediyanova GU, Khamidullina ZG. Use of platelet-rich autoplasma in the assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2023;(7):5–11. EDN: UTSAIA doi: 10.18565/aig.2023.63

48. Kim MK, Yoon JA, Yoon SY, et al. Human platelet-rich plasma facilitates angiogenesis to restore impaired uterine environments with asherman's syndrome for embryo implantation and following pregnancy in mice. *Cells*. 2022;11(9):1549. doi: 10.3390/cells11091549

49. Savina VA, Samoilovich YaA, Isakova EV. Experience with intrauterine plateletrich plasma infusions for endometrial preparation in thawed embryo transfer programs in patients with an unfavorable prognosis of treatment outcomes. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2020;(11):168–173. EDN: HQMURL doi: 10.18565/aig.2020.11.168-173

50. Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: a Canadian fertility and andrology society clinical practice guideline. *Reprod BioMed Online*. 2020;41(5):819–833. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.08.007

51. Hou Z, Jiang F, Yang J, et al. What is the impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in subcutaneous injection or intrauterine infusion and during both the fresh and frozen embryo transfer cycles on recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis? *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):125. doi: 10.1186/s12958-021-00810-4

52. Kalem Z, Namli Kalem M, Bakirarar B, et al. Intrauterine G-CSF administration in recurrent implantation failure (RIF): An Rct. *Sci Rep*. 2020;10(1):5139. doi: 10.1038/s41598-020-61955-7

53. Fan L, Sha M, Li W, et al. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) improves embryo implantation in mice by regulating local Treg/Th17 cell balance. *J Reprod Dev*. 2021;67(6):359–368. doi: 10.1262/jrd.2021-006

54. Nikolaeva MA, Arefieva AS, Stepanova EO, et al. Time to pregnancy after pre-gestational allogeneic immunotherapy and peripheral blood cell cytokine profile in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;(1):79–87. EDN: XPFBLC doi: 10.18565/aig.2021.1.79-87

55. Liu X, Ma D, Wang W, et al. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin improves the live birth rates of patients with repeated implantation failure in frozen-thawed blastocyst transfer cycles by increasing the percentage of peripheral regulatory T cells. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(4):1165–1172. doi: 10.1007/s00404-019-05047-6299

56. Gao M, Jiang X, Li B, et al. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer can improve in vitro fertilization-embryo transfer outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2019;112(1):89–97.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.027

57. Simon C, Gomez C, Cabanillas S, et al. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod BioMed Online*. 2020;41(3):402–415. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.06.002

58. Semenchenko SI, Kasparova AE, Chegus LA, Chernaya EE. Effectiveness of endometrial scratching in infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Medical Council*. 2022;16(23):224–230. EDN: JXXSYF doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-224-230

59. Lensen SF, Armstrong S. Gibreel A, et al. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD009517. doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub4

ОБ АВТОРАХ

***Громова Татьяна Александровна,** канд. мед. наук, ассистент кафедры;
адрес: 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0001-6104-9842;
eLibrary SPIN: 5122-4896;
e-mail: tgromova928@yandex.ru

Леваков Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4591-838X;
eLibrary SPIN: 5253-2836;
e-mail: levakoff@yandex.ru

Рудякова Елизавета Александровна, студентка 5-го курса;
ORCID: 0009-0006-9475-279X;
eLibrary SPIN: 1255-4654;
e-mail: doc.rudyakova@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Tatyana A. Gromova,** MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant of the Department;
address: 8 Trubetskaya str., b. 21, Moscow, 19048, Russia;
ORCID: 0000-0001-6104-9842;
eLibrary SPIN: 5122-4896;
e-mail: tgromova928@yandex.ru

Sergey A. Levakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-4591-838X;
eLibrary SPIN: 5253-2836;
e-mail: levakoff@yandex.ru

Elizaveta A. Rudiakova, 5th year student;
ORCID: 0009-0006-9475-279X;
eLibrary SPIN: 1255-4654;
e-mail: doc.rudyakova@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author