

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.155.65>

ПРЕДИКТОРЫ УСПЕХА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Научная статья

Маслянинова А.Е.^{1,*}, Байрамгазиева З.М.², Керимова Г.А.³, Володина К.В.⁴, Рамазанова Н.Э.⁵, Батралиева А.У.⁶,
Тембулатова З.З.⁷, Гасымова С.И.⁸, Магомедов Р.А.⁹

¹ ORCID : 0000-0003-0908-950X;

² ORCID : 0000-0001-8941-2842;

³ ORCID : 0009-0004-3935-5092;

⁴ ORCID : 0009-0007-2551-0997;

⁵ ORCID : 0009-0009-2756-5611;

⁶ ORCID : 0009-0006-3031-5283;

⁷ ORCID : 0009-0002-2688-4302;

⁸ ORCID : 0009-0002-2939-8799;

⁹ ORCID : 0009-0001-1567-5284;

¹ Детская городская поликлиника №4, Астрахань, Российская Федерация

^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (anna30med[at]yandex.ru)

Аннотация

Инфертильность определяется как отсутствие клинически зафиксированной беременности в течение 12 месяцев и более при условии регулярных незащищенных половых актов. Согласно международным исследованиям, данная медицинская проблема затрагивает приблизительно 186 миллионов человек по всему миру, а также 8-12% пар в репродуктивном возрасте.

Этиология инфертильности разнообразна: исследования показывают, что от 33 до 41% случаев связаны с женским фактором, в то время как мужская составляющая присутствует в 25-39% случаев. Комбинированные факторы, влияющие на fertильность обоих партнеров, составляют 9-39%.

В рамках данной статьи будет проведен анализ воздействия различных параметров, включая возраст, состояние липидного обмена, патофизиологические процессы и генетические характеристики, на качество имплантации эмбрионов в контексте применения технологий экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Ключевые слова: ЭКО, экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие, беременность, in vitro fertilization, IVF.

PREDICTORS OF SUCCESS OF IN VITRO CONCEPTION

Research article

Maslyaninova A.Y.^{1,*}, Bairamgazieva Z.M.², Kerimova G.A.³, Volodina K.V.⁴, Ramazanova N.E.⁵, Batralieva A.U.⁶,
Tembulatova Z.Z.⁷, Gasimova S.I.⁸, Magomedov R.A.⁹

¹ ORCID : 0000-0003-0908-950X;

² ORCID : 0000-0001-8941-2842;

³ ORCID : 0009-0004-3935-5092;

⁴ ORCID : 0009-0007-2551-0997;

⁵ ORCID : 0009-0009-2756-5611;

⁶ ORCID : 0009-0006-3031-5283;

⁷ ORCID : 0009-0002-2688-4302;

⁸ ORCID : 0009-0002-2939-8799;

⁹ ORCID : 0009-0001-1567-5284;

¹ Children's City Clinic № 4, Astrakhan, Russian Federation

^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9} Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

* Corresponding author (anna30med[at]yandex.ru)

Abstract

Infertility is defined as the absence of a clinically documented pregnancy for 12 months or more with regular unprotected sexual intercourse. According to international studies, this medical problem affects approximately 186 million people worldwide and 8–12% of couples in their reproductive years.

The etiology of infertility is diverse: studies show that between 33 and 41% of cases are due to female factors, while the male component is present in 25–39% of cases. Combined factors affecting the fertility of both partners account for 9–39%.

This article will analyse the impact of various parameters including age, lipid metabolism status, pathophysiological processes and genetic characteristics on the quality of embryo implantation in the context of in vitro fertilisation (IVF) technologies.

Keywords: infertility, pregnancy, in vitro fertilisation, IVF.

Введение

Инфертильность определяется как патологическое состояние репродуктивной системы индивида мужского или женского пола, характеризующееся отсутствием наступления беременности в течение двенадцати и более месяцев регулярной сексуальной активности без использования контрацептивных методов [1].

Инфертильность представляет собой значимую медицинскую и социальную проблематику, оказывающую отрицательное воздействие на демографическую ситуацию в стране и требующую профессионального и оперативного вмешательства. Этому состоянию часто предшествуют социальные факторы, включая практику абортов, инфекции, передаваемые половым путем, гинекологические заболевания, а также конгенитальные аномалии [2].

В соответствии с актуальными статистическими данными Всемирной организации здравоохранения за 2023 год, инфертильность является глобальной проблемой, затрагивающей значительное количество людей репродуктивного возраста, что оказывает отрицательное воздействие на социальные и семейные структуры. По оценкам специалистов, количество людей, испытывающих трудности с зачатием, варьируется от 48 до 186 миллионов на мировом уровне [3], [4], [5].

Исследования показывают, что от 33 до 41% случаев инфертильности могут быть обусловлены исключительно женскими факторами, в то время как мужские факторы вносят свой вклад в 25-39% случаев. Кроме того, от 9 до 39 процентов случаев инфертильности связаны с взаимодействием как мужских, так и женских факторов [6], [7], [8].

Факторы, приводящие к женскому бесплодию, часто включают ановуляцию, обусловленную синдромом поликистозных яичников, нарушениями в работе гипоталамуса, преждевременной яичниковой недостаточностью, а также патологии, связанные с фаллопиевыми трубами, эндометриозом и аномалиями матки и шейки матки. В контексте мужского бесплодия, основными причинами являются дисфункции сперматозоидов, механические преграды, мешающие транспорту сперматозоидов, варикоцеле, гормональные дисбалансы, онкологические заболевания, инфекционные процессы и наличие антиспермальных антител [9], [10], [11], [13].

В соответствии с современными исследованиями, примерно у 30% пар, сталкивающихся с проблемой бесплодия, диагностируется идиопатическое бесплодие, которое характеризуется отсутствием выявленной причины нарушения репродуктивной функции. Это состояние представляет собой клинический вызов, поскольку этиология бесплодия в таких случаях не может быть установлена [14].

Достижения в сфере вспомогательных репродуктивных технологий, отмеченные в последние десятилетия научного прогресса, обеспечили значительный прорыв, позволяя парам, которые ранее сталкивались с невозможностью зачатия, успешно реализовать репродуктивные функции.

Цель исследования. Системный анализ отечественной и иностранной литературы, посвященной изучению влияния различных параметров как предикторов успешности имплантации эмбриона путем экстракорпорального оплодотворения.

Методы и принципы исследования

В рамках исследования был осуществлён систематический обзор научной литературы, охватывающий публикации, индексируемые в базах данных PubMed, Cyberleninka и Elibrary, датированные до конца декабря 2022 года. Для поиска использовались специализированные термины, относящиеся к области репродуктивной медицины: «эко», «экстракорпоральное оплодотворение», «бесплодие», «беременность», а также международные обозначения "in vitro fertilization" и "IVF".

Критерии включения в обзор определяли статьи, в которых исследовалась корреляция между различными факторами и исходами процедуры экстракорпорального оплодотворения. В ходе первичного анализа было выявлено свыше 1500 публикаций. После тщательной оценки заголовков и аннотаций, 26 статей были отобраны для глубокого изучения и анализа.

Основные результаты

В условиях сложной демографической ситуации в Российской Федерации вопросы репродуктивного здоровья приобретают особую актуальность, что обуславливает необходимость разработки и реализации мероприятий, направленных на профилактику и терапию заболеваний репродуктивной системы. В контексте государственной политики приоритетное значение приобретает решение данных проблематик с применением современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности, экстракорпорального оплодотворения [15].

Применение ЭКО предполагает наличие комплексного подхода, включающего в себя адекватную терапию и высокоточную медицинскую диагностику. Оптимизация процедур предшествующего обследования партнеров может способствовать снижению частоты неудачных попыток ВРТ и повышению их общей эффективности, что является ключевым фактором в достижении положительных результатов в области репродуктивного здоровья.

Исследования показывают, что возрастная категория женщин оказывает существенное воздействие на характеристики эмбрионов, применяемых в рамках программ экстракорпорального оплодотворения, что в частности связано с увеличением частоты анеуплоидий [16], [17]. В 2016 году было проведено исследование, в ходе которого была выявлена статистически значимая корреляция между развитием эмбриональной и эндометриальной десинхронизации и возрастом пациенток. В рамках исследования были проанализированы две группы женщин: до 35 лет и старше 35 лет. Результаты показали, что частота десинхронизации была существенно ниже среди женщин младше 35 лет (50%), в то время как у женщин старше 35 лет этот показатель достиг 68,1%. Частота биохимических беременностей после ЭКО была в два раза выше у пациенток младше 35 лет (28,1% против 14,9%). Тем не менее, коэффициент живорождения оказался практически идентичным для обеих возрастных групп: 49,9% у женщин младше 35 лет и 34,6% у женщин старше 35 лет [18]. Дополнительно данные исследования демонстрируют, что частота имплантации эмбрионов у женщин младше 35 лет без применения криоконсервации составляет 41,3%, с криоконсервацией – 47,1%, тогда как у женщин старше 35 лет эти показатели равны 1,9% и 16,2% соответственно [19].

Качество ооцитов и процесс фолликулярной зрелости коррелируют не только с возрастной категорией женщин, но и с параметрами липидного обмена. Исследования показывают, что женщины с ожирением первой и третьей степени, участвующие в программах экстракорпорального оплодотворения, демонстрировали статистически значимое снижение частоты имплантации эмбрионов по сравнению с пациентками, имеющими индекс массы тела (ИМТ) в пределах нормы. Особенно выраженная корреляция наблюдалась у женщин с ожирением третьей степени (ИМТ 40 кг/м²), у которых был зафиксирован наивысший уровень случаев прерывания беременности на ранних сроках [20], [21].

Иммунный статус матери оказывает существенное воздействие на процесс имплантации эмбриона. Исследования показывают, что увеличение концентрации клеток Th1, которые представляют собой воспалительные CD4+ Т-клетки, коррелирует с повышенным риском отторжения эмбриона. В то же время преобладание клеток Th2, отвечающих за хелперную функцию в иммунном ответе, ассоциируется с поддержанием беременности. Это подтверждается данными, представленными в источнике [22].

Кроме того, присутствие патогенной микрофлоры в маточной полости может приводить к изменению количества лимфоцитов, что, в свою очередь, нарушает рецептивность эндометрия, необходимую для успешной имплантации. Лечение инфекционных процессов в матке способствует улучшению показателей имплантации: согласно данным исследования [23], после устранения инфекции процент успешной имплантации увеличивается с 17% до 37%. Также отмечается статистически значимое повышение частоты живорождений в последующих циклах экстракорпорального оплодотворения: до 61% у женщин, получивших эффективное лечение, по сравнению с 13% у женщин, не поддавшихся антимикробной терапии).

В рамках научного исследования, проведенного И. Морено и коллегами в 2016 году, было выявлено, что у женщин, у которых в эндометрии преобладали лактобациллы, наблюдалась значительно более высокая частота успешной имплантации эмбрионов (58,8% по сравнению с 23,1%) и живорождений (58,8% против 6,75%) в сравнении с пациентками, где присутствовали другие микроорганизмы эндометрия, такие как гарднереллы и стрептококки. Эти данные свидетельствуют о потенциальном влиянии микробиологического состава эндометрия на исходы репродуктивных процессов [24].

Транслокации представляют собой наиболее часто встречающийся тип хромосомных аберраций [25], [26]. В исследовании, проведенном L. Voullaire и соавторами в 2006 году, было выявлено, что у пациентов, страдающих от рецидивирующих аномалий имплантации, наблюдается значительно повышенный процент мутаций, затрагивающих три и более хромосомы, в сравнении с контрольной группой [27]. Кроме того, наличие или отсутствие кариотипических нарушений оказывает существенное влияние на параметры качества спермы, что делает кариотипирование супружеской пары рекомендуемым мероприятием при диагностике репродуктивных неудач [25].

Человеческий хорионический гонадотропин с высоким содержанием гликозилированных компонентов (ХГЧ) синтезируется цитотрофобластическими клетками и, согласно существующим гипотезам, играет ключевую роль в процессе имплантации эмбриона в децидуальную ткань матки. Концентрация ХГЧ в плазме крови может быть использована в качестве индикатора успешной имплантации, что подтверждается рядом исследований [28]. В контексте вспомогательных репродуктивных технологий многие пациентки, проходящие процедуру экстракорпорального оплодотворения, получают инъекции экзогенного ХГЧ для стимуляции финальной стадии созревания ооцитов. Определение уровня ХГЧ в крови является одним из наиболее ранних биомаркеров беременности, при этом снижение его концентрации может служить предиктором возможных нарушений в развитии беременности [29].

Обсуждение

Современные исследования подтверждают, что успешность ЭКО определяется комплексом факторов, включая состояние репродуктивной системы, возраст пациентки, метаболические и иммунологические показатели, а также генетические характеристики эмбрионов. Оптимизация предшествующей подготовки играет ключевую роль в повышении вероятности наступления беременности и снижении частоты неудачных попыток. На основании изложенного материала нами сформулированы основные рекомендации, влияющие на успешность ЭКО:

1. Перед началом протокола ЭКО необходимо проведение комплексной диагностики, включающей оценку гормонального фона, овариального резерва, проходимости маточных труб и состояния эндометрия. Инфекционные и воспалительные заболевания репродуктивных органов требуют предварительного лечения, поскольку нарушения микробиоты эндометрия, особенно снижение уровня лактобацилл, коррелируют с низкой частотой имплантации эмбрионов.

2. Возраст пациентки является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на частоту анеуплоидий эмбрионов и вероятность успешной имплантации. У женщин старше 35 лет отмечается повышение риска эмбриональной и эндометриальной десинхронизации, что требует особого подхода к выбору тактики ведения протокола. В таких случаях рекомендуется применение стратегий криоконсервации эмбрионов, что способствует повышению вероятности успешной имплантации.

3. Метаболические нарушения, включая ожирение, оказывают негативное влияние на исходы ЭКО. У женщин с избыточной массой тела (ИМТ >30) частота имплантации эмбрионов значительно ниже, а риск выкидышей выше. Оптимизация массы тела, контроль липидного обмена и нормализация образа жизни (снижение стресса, нормализация сна, отказ от курения и алкоголя) способствуют повышению вероятности успешного исхода.

4. Иммунный статус пациентки оказывает влияние на успешность имплантации эмбриона. Дисбаланс клеток Th1/Th2 может приводить к отторжению эмбриона, а наличие воспалительных реакций – к нарушению рецептивности эндометрия. В случае выявленных иммунных нарушений возможна коррекционная терапия (применение иммуноглобулинов, кортикоステроидов), направленная на создание благоприятных условий для имплантации.

Заключение

На основании представленного материала можно констатировать, что процесс успешной имплантации эмбриона обусловлен множеством переменных. Применение систематического подхода к диагностике состояний репродуктивной системы у пар, планирующих экстракорпоральное оплодотворение, может существенно уменьшить количество неудачных попыток в рамках процедур вспомогательных репродуктивных технологий и способствовать повышению их общей эффективности.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.155.65.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.155.65.1>

Список литературы / References

1. Международная классификация болезней (11-й пересмотр) / Всемирная организация здравоохранения. — Женева : ВОЗ, 2018.
2. Абдиев К. Женщины и мужчины Казахстана: краткий статистический сборник / К. Абдиев. — Алматы, 2004. — 116 с.
3. Mascarenhas M.N. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys / M.N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma [et al.] // PLoS Medicine. — 2012. — Vol. 9, № 12. — P. e1001356. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
4. Boivin J. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care / J. Boivin, L. Bunting, J.A. Collins [et al.] // Human Reproduction. — 2007. — Vol. 22, № 6. — P. 1506–1512. — DOI: 10.1093/humrep/dem046
5. Rutstein S.O. Infertility and childlessness in developing countries / S.O. Rutstein, I.H. Shah. — Geneva : World Health Organization, 2004.
6. Ombelet W. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries / W. Ombelet, I. Cooke, S. Dyer [et al.] // Human Reproduction Update. — 2008. — Vol. 14. — P. 605–621. — DOI: 10.1093/humupd/dmn042
7. Nachtigall R.D. International disparities in access to infertility services / R.D. Nachtigall // Fertility and Sterility. — 2006. — Vol. 85. — P. 871–875. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.066
8. Mascarenhas M.N. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys / M.N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma [et al.] // PLoS Medicine. — 2012. — Vol. 9. — P. e1001356. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
9. Deroux A. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review / A. Deroux, C. Dumestre-Perard, C. Dunand-Faure [et al.] // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. — 2017. — Vol. 53. — P. 78–86. — DOI: 10.1007/s12016-016-8586-z
10. Siristatidis C. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? / C. Siristatidis, S. Bhattacharya // Human Reproduction. — 2007. — Vol. 22. — P. 2084–2087. — DOI: 10.1093/humrep/dem117
11. Brazdova A. Immune aspects of female infertility / A. Brazdova, H. Senechal, G. Peltre // International Journal of Fertility & Sterility. — 2016. — Vol. 10. — P. 1–10. — DOI: 10.22074/ijfs.2016.4762
12. Tamrakar S.R. Determinants of Infertility in Couples / S.R. Tamrakar, R. Bastakoti // Journal of Nepal Health Research Council. — 2019. — Vol. 17. — P. 85–89. — DOI: 10.33314/jnhrc.1827
13. Leridon H. Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology / H. Leridon // Comptes Rendus Biologies. — 2007. — Vol. 330. — P. 339–346. — DOI: 10.1016/j.crvi.2007.02.013
14. Sadeghi M.R. Unexplained infertility, the controversial matter in management of infertile couples / M.R. Sadeghi // Journal of Reproduction & Infertility. — 2015. — Vol. 16. — P. 1–2.
15. Указ Президента Российской Федерации от 09.10.2007 № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/26299> (дата обращения: 27.11.2020).
16. Coughlan C. Recurrent implantation failure: definition and management / C. Coughlan, W. Ledger, Q. Wang // Reproductive BioMedicine Online. — 2014. — Vol. 28, № 1. — P. 14–38. — DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011
17. Zeyneloglu H. Remedies for Recurrent Implantation Failure / H. Zeyneloglu, G. Onalan // Seminars in Reproductive Medicine. — 2014. — Vol. 32, № 4. — P. 297–305. — DOI: 10.1055/s-0034-1375182
18. Shapiro B. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF / B. Shapiro, S. Daneshmand, J. Desai [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. — 2016. — Vol. 33, № 1. — P. 50–55. — DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.008
19. National Center for Chronic Diseases and Health Promotion. Assisted Reproductive Technology National Summary Report: 2015 (Data Book). — Atlanta : CDC, 2017.
20. Moragianni V. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles / V. Moragianni, S. Jones, D. Ryley // Fertility and Sterility. — 2012. — Vol. 98, № 1. — P. 102–108. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.004

21. Fedorcsák P. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI / P. Fedorcsák, R. Storeng, P. Dale [et al.] // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. — 2000. — Vol. 79, № 1. — P. 43–48.
22. Nakagawa K. Immunosuppression with Tacrolimus Improved Reproductive Outcome of Women with Repeated Implantation Failure and Elevated Peripheral Blood Th1/Th2 Cell Ratios / K. Nakagawa, J. Kwak-Kim, K. Ota // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2015. — Vol. 73, № 4. — P. 353–361. — DOI: 10.1111/ajri.12338
23. Cicinelli E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Human Reproduction*. — 2015. — Vol. 30, № 2. — P. 323–330. — DOI: 10.1093/humrep/deu292
24. Moreno I. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F. Codoñer, F. Vilella [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2016. — Vol. 215, № 6. — P. 684–703. — DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
25. De Sutter P. Prevalence of chromosomal abnormalities and timing of karyotype analysis in patients with recurrent implantation failure (RIF) following assisted reproduction / P. De Sutter, R. Stadhouders, M. Dutré [et al.] // *Facts, Views & Vision in ObGyn*. — 2012. — Vol. 4, № 1. — P. 59–65.
26. Raziel A. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization / A. Raziel, S. Friedler, M. Schachter [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2002. — Vol. 78, № 3. — P. 515–519. — DOI: 10.1016/S0015-0282(02)03298-3
27. Vouillaire L. High incidence of complex chromosome abnormality in cleavage embryos from patients with repeated implantation failure / L. Vouillaire, V. Collins, T. Callaghan [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2007. — Vol. 87, № 5. — P. 1053–1058. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.043
28. Cole L. Hyperglycosylated hCG and pregnancy failures / L. Cole // *Journal of Reproductive Immunology*. — 2012. — Vol. 93, № 2. — P. 119–122. — DOI: 10.1016/j.jri.2012.01.001
29. Bersinger N. Serum Hyperglycosylated Human Chorionic Gonadotropin to Predict the Gestational Outcome in in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Pregnancies / N. Bersinger, D. Wunder, M. Nicolas [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. — 2008. — Vol. 24, № 1. — P. 74–78. — DOI: 10.1159/000132412

Список литературы на английском языке / References in English

1. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej (11-j peresmotr) [International Classification of Diseases (11th Revision)] / World Health Organization. — Geneva : WHO, 2018. [in Russian]
2. Abdiev K. Zhenshiny i muzhchiny Kazahstana: kratkij statisticheskij sbornik [Women and Men of Kazakhstan: Brief Statistical Collection] / K. Abdiev. — Almaty, 2004. — 116 p. [in Russian]
3. Mascarenhas M.N. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys / M.N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma [et al.] // *PLoS Medicine*. — 2012. — Vol. 9, № 12. — P. e1001356. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
4. Boivin J. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care / J. Boivin, L. Bunting, J.A. Collins [et al.] // *Human Reproduction*. — 2007. — Vol. 22, № 6. — P. 1506–1512. — DOI: 10.1093/humrep/dem046
5. Rutstein S.O. Infecundity infertility and childlessness in developing countries / S.O. Rutstein, I.H. Shah. — Geneva : World Health Organization, 2004.
6. Ombelet W. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries / W. Ombelet, I. Cooke, S. Dyer [et al.] // *Human Reproduction Update*. — 2008. — Vol. 14. — P. 605–621. — DOI: 10.1093/humupd/dmn042
7. Nachtigall R.D. International disparities in access to infertility services / R.D. Nachtigall // *Fertility and Sterility*. — 2006. — Vol. 85. — P. 871–875. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.066
8. Mascarenhas M.N. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys / M.N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma [et al.] // *PLoS Medicine*. — 2012. — Vol. 9. — P. e1001356. — DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
9. Deroux A. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review / A. Deroux, C. Dumestre-Perard, C. Dunand-Faure [et al.] // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. — 2017. — Vol. 53. — P. 78–86. — DOI: 10.1007/s12016-016-8586-z
10. Siristatidis C. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? / C. Siristatidis, S. Bhattacharya // *Human Reproduction*. — 2007. — Vol. 22. — P. 2084–2087. — DOI: 10.1093/humrep/dem117
11. Brazdova A. Immune aspects of female infertility / A. Brazdova, H. Senechal, G. Peltre // *International Journal of Fertility & Sterility*. — 2016. — Vol. 10. — P. 1–10. — DOI: 10.22074/ijfs.2016.4762
12. Tamrakar S.R. Determinants of Infertility in Couples / S.R. Tamrakar, R. Bastakoti // *Journal of Nepal Health Research Council*. — 2019. — Vol. 17. — P. 85–89. — DOI: 10.33314/jnhrc.1827
13. Leridon H. Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology / H. Leridon // *Comptes Rendus Biologies*. — 2007. — Vol. 330. — P. 339–346. — DOI: 10.1016/j.crvi.2007.02.013
14. Sadeghi M.R. Unexplained infertility, the controversial matter in management of infertile couples / M.R. Sadeghi // *Journal of Reproduction & Infertility*. — 2015. — Vol. 16. — P. 1–2.
15. Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 09.10.2007 № 1351 «Ob utverzhdenii Konceptii demograficheskoy politiki Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda» [Decree of the President of the Russian Federation dated 09.10.2007 No. 1351 "On approval of the Concept of demographic policy of the Russian Federation for the period up to 2025"]. — URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/26299> (accessed: 27.11.2020). [in Russian]
16. Coughlan C. Recurrent implantation failure: definition and management / C. Coughlan, W. Ledger, Q. Wang // *Reproductive BioMedicine Online*. — 2014. — Vol. 28, № 1. — P. 14–38. — DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011

17. Zeyneloglu H. Remedies for Recurrent Implantation Failure / H. Zeyneloglu, G. Onalan // Seminars in Reproductive Medicine. — 2014. — Vol. 32, № 4. — P. 297–305. — DOI: 10.1055/s-0034-1375182
18. Shapiro B. The risk of embryo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF / B. Shapiro, S. Daneshmand, J. Desai [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. — 2016. — Vol. 33, № 1. — P. 50–55. — DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.008
19. National Center for Chronic Diseases and Health Promotion. Assisted Reproductive Technology National Summary Report: 2015 (Data Book). — Atlanta : CDC, 2017.
20. Moragianni V. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles / V. Moragianni, S. Jones, D. Ryley // Fertility and Sterility. — 2012. — Vol. 98, № 1. — P. 102–108. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.004
21. Fedorcsák P. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI / P. Fedorcsák, R. Storeng, P. Dale [et al.] // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. — 2000. — Vol. 79, № 1. — P. 43–48.
22. Nakagawa K. Immunosuppression with Tacrolimus Improved Reproductive Outcome of Women with Repeated Implantation Failure and Elevated Peripheral Blood Th1/Th2 Cell Ratios / K. Nakagawa, J. Kwak-Kim, K. Ota // American Journal of Reproductive Immunology. — 2015. — Vol. 73, № 4. — P. 353–361. — DOI: 10.1111/aji.12338
23. Cicinelli E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // Human Reproduction. — 2015. — Vol. 30, № 2. — P. 323–330. — DOI: 10.1093/humrep/deu292
24. Moreno I. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F. Codoñer, F. Vilella [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2016. — Vol. 215, № 6. — P. 684–703. — DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
25. De Sutter P. Prevalence of chromosomal abnormalities and timing of karyotype analysis in patients with recurrent implantation failure (RIF) following assisted reproduction / P. De Sutter, R. Stadhouders, M. Dutré [et al.] // Facts, Views & Vision in ObGyn. — 2012. — Vol. 4, № 1. — P. 59–65.
26. Raziel A. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization / A. Raziel, S. Friedler, M. Schachter [et al.] // Fertility and Sterility. — 2002. — Vol. 78, № 3. — P. 515–519. — DOI: 10.1016/S0015-0282(02)03298-3
27. Voullaire L. High incidence of complex chromosome abnormality in cleavage embryos from patients with repeated implantation failure / L. Voullaire, V. Collins, T. Callaghan [et al.] // Fertility and Sterility. — 2007. — Vol. 87, № 5. — P. 1053–1058. — DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.043
28. Cole L. Hyperglycosylated hCG and pregnancy failures / L. Cole // Journal of Reproductive Immunology. — 2012. — Vol. 93, № 2. — P. 119–122. — DOI: 10.1016/j.jri.2012.01.001
29. Bersinger N. Serum Hyperglycosylated Human Chorionic Gonadotropin to Predict the Gestational Outcome in in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Pregnancies / N. Bersinger, D. Wunder, M. Nicolas [et al.] // Fetal Diagnosis and Therapy. — 2008. — Vol. 24, № 1. — P. 74–78. — DOI: 10.1159/000132412