

©О. С. Козира¹, М. В. Медведєв²

¹ТОВ «Родинне Джерело», Медичний центр «Айвімед»

²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ЯК ПРИЧИНИ БЕЗПЛІДДЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мета дослідження – науковий пошук літератури, присвяченої факторам ризику, етіології та патогенезу розвитку патології ендометрія, методам діагностики маткового фактора непліддя у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. У роботі використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Проаналізовано бази даних: наукометричну базу медичних і біологічних публікацій, створену Національним центром біотехнологічної інформації (NCBI) Національної медичної бібліотеки США (NLM) – PUBMED та Google Академію, як вільну пошукову систему повнотекстових наукових публікацій. Значна частка гінекологічних захворювань безпосередньо пов'язана з патофізіологією матки, в тому числі і рясні менструальні кровотечі, аденоміоз, поліпи, рак ендометрія, ендометрит, тазові болі, які призводять до зниження рецептивності ендометрія і, як наслідок, до невдалих спроб імплантації, втрат вагітності на ранніх термінах. На етапі зародження ЕКЗ про матковий фактор безпліддя було відомо набагато більше, ніж про ембріональний. За ці роки знання та технології самого запліднення *in vitro* значно просунулися вперед, тоді як питання патології ендометрія та всього жіночого організму, як об'єкта імплантації, все ще є недостатньо висвітлені. Багато сучасних методів визначення ендометріального фактора у субфертильних пацієнтів засновані на емпіричних підходах через наше неповне розуміння молекулярної регуляції рецептивності ендометрія. У минулі десятиріччя було опубліковано важливі дані, які ілюстрували пробіли в теоріях та постулатах, і, як наслідок, різко змінили наше розуміння складності функції матки та імплантації в тому числі.

Ключові слова: безпліддя; матковий фактор; рецептивність ендометрія; піноподії.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цель исследования – научный обзор литературы, посвященной факторам риска, этиологии и патогенезу развития патологии эндометрия, методам диагностики маточного фактора бесплодия у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В работе использованы библиосемантический и аналитический методы. Проанализированы базы данных: наукометрическая база медицинских и биологических публикаций, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) Национальной медицинской библиотеки США (NLM) – PUBMED и Google Академия, как свободная поисковая система полнотекстовых научных публикаций. Значительная часть гинекологических заболеваний напрямую связана с патофизиологией матки, в том числе обильные менструальные кровотечения, аденомиоз, полипы, рак эндометрия, эндометрит, тазовая боль, что приводит к снижению рецептивности эндометрия, и, как следствие, к неудачной имплантации, потере беременности на ранних сроках. На этапе зарождения ЭКО о маточном факторе бесплодия было известно гораздо больше, чем об эмбриональном. За эти годы знания и технологии самого оплодотворения в пробирке шагнули вперед, в то время как вопросы патологии эндометрия и всего женского организма в целом, как объекта имплантации, все еще недостаточно освещены. Многие из современных методов преодоления эндометриального фактора у субфертильных пациентов основаны на эмпирических подходах из-за нашего неполного понимания молекулярной регуляции рецептивности эндометрия. В прошлых десятилетиях были опубликованы важные данные, которые проиллюстрировали пробелы в теориях и постулатах, и, как следствие, резко изменили наше понимание о сложности функции матки и имплантации в том числе.

Ключевые слова: бесплодие; маточный фактор; рецептивность эндометрия; пиноподии.

MODERN VIEW ON THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS OF PATHOLOGY OF THE ENDOMETRIUM AS A CAUSE OF INFERTILITY (LITERATURE REVIEW)

The aim of the study – a scientific review of literature on risk factors, etiology and pathogenesis of the development of endometrial pathology, methods of diagnosis the uterine factor of infertility of reproductive age women.

Materials and Methods. The work uses bibliosemantic and analytical methods. The following databases were analyzed: a scientometric database of medical and biological publications created by the National Center for Biotechnological Information (NCBI) of the US National Library of Medicine (NLM) – PUBMED and Google Academy, as a free search engine for full-text scientific publications. A significant part of gynecological diseases are directly related to the pathophysiology of the uterus, including heavy menstrual bleeding, adenomyosis, polyps, endometrial cancer, endometritis, pelvic pain, which leads to a decrease in the receptivity of the endometrium, and, as a consequence, to unsuccessful implantation, loss of pregnancy in the early stages. At the stage of IVF inception, we knew much more about the uterine factor of infertility than about the embryonic. For all these years the knowledge and technologies about *in vitro* fertilization stepped forward while the issues of the endometrium pathology and the entire female body as a whole, as an object of implantation, are still insufficiently covered. A lot of modern methods for overcoming the endometrial factor for infertility patients were based on empirical approaches because of our incomplete understanding of the molecular regulation of endometrial receptivity. In the past ten years, important data were published, which filled gaps in theory and postulates. As a result, it dramatically changed our understanding of the complexity of the uterus functions and the implantation as well.

Key words: infertility; uterus factor; endometrial receptivity; pinopodium.

Безпліддя – одна з найактуальніших проблем сучасної медицини і суспільства. Соціально-демографічні та економічні аспекти сприяють розвитку негативної тенденції поширення стану безпліддя серед населення репродуктивного віку. Середній вік батьків при народженні дитини в Україні є нижчим, ніж у більшості розвинених європейських країн, але темпи його зростання більші. Найбільшою дітородною активністю характеризуються люди віком 25–29 років, тоді як у більшості європейських країн найвищі показники народжуваності визначені для віку 30–34 роки [1].

Безпліддя – це стан, яким страждає пара, і визначається як відсутність зачаття після періоду в 12 місяців при регулярних статевих контактах і без використання будь-яких протизаплідних засобів. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, обстеження з приводу безпліддя слід починати при відсутності вагітності у жінок до 35 років, протягом 1 року регулярного статевого життя без застосування контрацепції та жінок, старших за 35 років, протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції. За даними міжнародних наукових досліджень, лікування безпліддя слід проводити в межах 2–3 років після встановлення діагнозу.

Європа – континент з найнижчою фертильністю [2], а безпліддя – поширена медична проблема, наявна приблизно у 10 % пар репродуктивного віку в більшості європейських країн. Вважають, що 75 мільйонів пар у всьому світі не мають дітей. Кожну секунду безплідна пара звертається за медичною допомогою [3].

Проблеми зі здоров'ям як у жінок, так і у чоловіків можуть призвести до безпліддя пари. За даними Європейської асоціації репродуктивної медицини (ESHRE), приблизно в 80 % випадків можна встановити медичну причину безпліддя, а в близько 20 % пар причина безпліддя залишається нез'ясованою [4]. Близько 70 % випадків безпліддя в парах було викликано жіночим фактором, 25 % – чоловічим, а в 5 % випадків проблеми безпліддя були в обох партнерів [4]. У структурі жіночого безпліддя основними факторами є трубний, порушення функції ендометрія і ендокринні дисфункції.

Так, за даними державної статистики, в Україні у 2017 р. було зареєстровано 38 998 випадків жіночого безпліддя (77,67 % серед усіх випадків жіночого і чоловічого безпліддя) та 11 210 випадків чоловічого безпліддя (22,32 % відповідно). З 2018 року моніторинг поширеності жіночого і чоловічого безпліддя не проводиться у зв'язку зі скасуванням звітної форми (наказ МОЗ України від 04.11.2018 № 1802) [5].

Серед усіх лікувальних процедур запліднення *in vitro* (IVF) є найширше застосовуваним методом лікування безпліддя. Впродовж 2009–2018 рр. кількість розпочатих в Україні лікувальних циклів за методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) збільшилась у 3,5 рази і становила у 2019 р. 36 984 лікувальних циклів. Частота настання клінічної вагітності від розпочатих лікувальних циклів ДРТ у 2019 р. становила 33,82 % проти 34,7 % у 2009 р [5].

На жаль, лікування методом IVF не гарантує настання вагітності, а лікування дорогівартісне і пов'язане з рядом додаткових медичних ризиків як для матері, так і для дитини. Згідно з актуальною статистикою, дві третини пар, що звернулися за медичною допомогою в профільні

установи, мають пройти програму повторно, а частина з них – три і більше разів.

Переваги IVF, як і прогрес напрямку, до цього часу було зосереджено на поліпшенні потенціалу розвитку ембріонів *in vitro*, тоді як можливості оцінки сприйнятливості ендометрія залишились відносно обмеженими, хоча результати вагітності після штучного запліднення багато в чому залежать від якості ендометрія, тобто від його сприйнятливості [6].

У структурі факторів, що призводять до повторних невдалих спроб запліднення *in vitro*, ембріональний фактор складає всього третину. Решта припадає саме на проблеми імплантації. Хоча існують добре охарактеризовані морфологічні та молекулярні маркери імплантації, повна динаміка процесу, а також важливість кожного з них, все ще нечіткі [7].

Пошуку маркера чутливості ендометрія людини до імплантації бластоцисти присвячені численні фундаментальні дослідження: неінвазивні методи (ультразвуковий моніторинг, доплерометрія, тести функціональної діагностики, визначення рівня сироваткового прогестерону (П); малоінвазивні методи (визначення концентрації біологічних речовин у змивах з порожнини матки, визначення експресії ядерних стероїдних рецепторів у біоптатах ендометрія); імуногістохімічні методи і, звичайно, патогістологічні дослідження [6]. Потенційні та найбільш діагностично значущі висвітлені в даному літературному огляді.

Розвиток слизової матки – це складний фізіологічний процес, що включає перебудову властивості тканини з метою зробити її сприйнятною до імплантації ембріонів. Традиційні техніки для вивчення якості ендометрія включають ультрасонографію та патогістологічне дослідження. УЗД ендометрія є неінвазивним методом, безпечним для використання під час процедури екстракорпального запліднення (ЕКЗ). Біопсія ендометрія – інвазивна процедура, яку можна проводити протягом менструального циклу [7] перед циклом ЕКЗ.

Гістологічна оцінка ендометрія бере свій початок від новаторського дослідження Noyes R. W. та співавт. [8] та використовується і на сьогодні для визначення стадії епітеліального та стромального розвитку. Найпоширеніша патологія ендометрія при гістологічному аналізі біоптованого матеріалу, що призводить до дефекту імплантації, це затримка фази секреції. Коли дозрівання ендометрія відстає принаймні на два дні від яєчникового циклу. Ця позафазова гістопатологія ендометрія спричинена, як правило, порушенням секреції та/або функції прогестерону в секреторній фазі.

Відомо, що ріст строми ендометрія відбувається протягом циклу, а ближче до кінця циклу відбувається зміна співвідношення «залоза–строма» на користь першого. Другою характеристикою зрілості ендометрія є наявність спіральних артерій у функціональному шарі. Спіральні артерії розвиваються разом з ендометрієм і є характерною структурою функціонального шару. Порушення співвідношення залоз до стромального компоненту та відсутність або дефект розвитку спіральних артерій належать до несприятливих факторів імплантації, хоча й не виключають можливості імплантації ембріона ендометрієм [9].

Для доповнення гістологічних досліджень значна увага в останні десятиліття приділялась передбачуваним маркерам сприйнятливості ендометрія до імплантації,

таким як інтегрини та муцини. Вони являють собою трансмембранні гетеродимерні клітинні рецептори, які взаємодіють з позаклітинним матриксом і передають різні міжклітинні сигнали. Від них залежать форма клітини, її рухливість, вони беруть участь у регулюванні клітинного циклу. В імуногістохімічних дослідженнях щодо інтегрину 3 та муцину 1 (MUC1) в ендометрії безплідних жінок не було виявлено значущих відмінностей від таких у групі жінок із задовільною репродуктивною функцією [9].

Період, коли ендометрій залишається рецептивним для нідації бластоцисти, отримав назву «вікна імплантації» [10]. Їх активація характеризується значними ультраструктурними змінами ендометріальних епітеліальних клітин. У цей період плазмові мембрани епітелію ендометрія втрачають мікроворсинки й апікальні поверхні клітин формують куполоподібні випинання – піноподії [11–13]. Однією з передумов успішної імплантації ембріона є наявність піноподій на рецептивному ендометрії [11, 14].

Ідентифікація піноподій ендометрія стала можливою завдяки методиці електронної скануючої мікроскопії (СЕМ). Цей метод, винайдений у 1950-х роках, дозволяє отримувати зображення поверхні зразка з роздільною здатністю до кількох нанометрів. Зображення, які отримують в скануючому електронному мікроскопі, виглядають тривимірними і зручними для вивчення структури поверхні. Додаткові методи дозволяють отримувати інформацію про елементний склад поверхні.

Гістологічне та СЕМ дослідження [11, 12, 14, 15] показали наявність піноподій на апікальній плазматичній мембрані секреторних клітин, що з'являються між 20-м і 22-м днем менструального циклу і здатні існувати протягом двох днів [16]. Втім, значення піноподій у імплантації ставиться під сумнів, оскільки наявність піноподій спостерігалася протягом усієї фази секреції менструального циклу і навіть після періоду імплантації до 11-го тижня вагітності [17].

Розвиток піноподій відбувається прогестеронзалежно [18]. Хоч наявність піноподій розглядається як очевидний прояв рецептивності ендометрія, безпосередню участь піноподій у взаємодії ембріон–ендометрій ще не доведено. Тим не менше, асоціація між щільністю піноподій на апікальних мембранах клітин просвітлого епітелію та ефективністю IVF показала позитивну залежність IVF до перенесених ембріонів у порожнину матки (IVF-ET) [16]. Тобто, окрім якісної характеристики піноподій кількісна так само відіграє важливу роль. Якщо піноподії займають більше 50 % поверхні ендометрія, їх оцінюють як виражені у великій кількості, якщо 20–50 % – відносять до помірно виражених, менше 20 % – вважають нечисленними. Кількість зрілих піноподій є предиктивним фактором імплантації [19, 20].

В останні роки було опубліковано кілька досліджень, в яких підтверджена надійність піноподій як маркера рецептивності ендометрія [15, 21].

Саме тут варто зазначити, що вираженість інтегрину 3 та муцину 1 (MUC1) не є синхронною з утворенням піноподій [22].

Незважаючи на великі дослідження, клітинна функція піноподій у людини досі невідома, і науковці досі не мають єдиної думки про їх функцію, хоча вважається, що піноподії беруть участь у імплантації [12, 14, 21]. Водночас існують протилежні погляди, згідно з якими

роль піноподій у імплантації не особливо важлива. Тривалість наявності піноподій в ендометрії різних видів ссавців коливається від годин до тижнів [17, 23]; зокрема, тривалість таких для людини надзвичайно мінлива. Деякі дослідники показали, що піноподії зберігаються менше 48 годин [12, 24] протягом середньо-лютеїнової фази; інші продемонстрували, що піноподії присутні незабаром після овуляції та зберігаються до кінця лютеїнової фази [17]. Загальноприйнятим є твердження, що морфогенез піноподій, найвірогідніше, відбувається від дня LH + 6 до дня LH + 10 (95 CI) та існують вони п'ять днів [9].

Патологічні стани ендометрія (хронічний ендометрит, гіпер- та гіпопроліферативні процеси ендометрія) негативно впливають на структури ендометрія у фазу середньої проліферації менструального циклу, на формування ендометріальних піноподій в секреторну фазу та частоту імплантації. Морфологічна та імуногістохімічна оцінка стану ендометрія проліферативної фази з подальшою корекцією перед проведенням СЕМ дозволяє отримати ендометрій з більш однорідними та рясними піноподіальними структурами, що підвищує сприйнятливості ендометрія [25, 26].

При екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ) у стимульованих циклах зростає кількість фолікулів, тому концентрація естрадіолу значно вища, порівняно з прогестероном, що призводить до зниження секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [27]. При цьому страждає ЛФ, підтримку якої необхідно забезпечувати препаратами прогестерону. Препарати, представлені на ринку, відрізняються діючою речовиною, дозуванням, способом застосування та тривалістю дії, що, в свою чергу, має безпосередній вплив на кількісні показники морфогенезу піноподій [31].

Не можна нехтувати значенням рівня прогестерону як ізолюваного предиктора успіху імплантації, що повернув свою популярність в останні роки. Залежно від типу підготовки ендометрія до ембріотрансферу було проведено різні дослідження і доказовим шляхом визначено прогностично сприятливий рівень прогестерону на день переносу ембріона в порожнину матки. Цей рівень склав 10 нг/мл і більше в натуральному циклі [32], від 20,6 нг/мл для артифіційного циклу з переносом замороженого ембріона [33] та 79 нг/мл для програми IVF з трансфером свіжого ембріона [34].

Ультразвукова діагностика в репродуктивній практиці є рутинним методом обстеження, на відміну від інвазивних методів. Ця методика використовується для виключення органічної патології та динамічного спостереження за функціональним станом внутрішніх статевих органів. Одним з таких є тонкий ендометрій, що зустрічається нерідко (12,4 %) у циклах допоміжних репродуктивних технологій. Цей стан викликає занепокоєння, оскільки пов'язаний з меншим рівнем імплантації та частотою вагітності. Незважаючи на те, що були зареєстровані вагітності в 4 і 5 мм, очевидно, що товщина ендометрія <6 мм пов'язана з тенденцією до зниження ймовірності вагітності [36].

Окремо потрібно зупинитися на такому методі обстеження, як тривимірна (3D) ультразвукова діагностика. Преімплантаційне УЗД стосується цілеспрямованої візуалізації матки та придатків перед допоміжними репродуктивними технологіями для оптимізації результатів

лікування безпліддя. Після ретельного огляду літератури на основі фактичних даних було запропоновано використовувати трансвагінальне тривимірне (3D) УЗД під час ранньої фолікулярної фази. Систематичний підхід до обстеження за допомогою УЗД 3D складається з детального обстеження форми, розміру та контуру матки, оцінки товщини, обсягу, малюнка та кровопостачання ендометрія та оцінки регулярності, ехогенності та товщини зони переходу ендометрія в міометрій. Анатомія матки досліджується в вінцевій площині шляхом одночасної візуалізації порожнини матки, зовнішньої поверхні дна та шийки матки. Сонограма для сольової інфузії (SIS) рекомендується пацієнтам із збільшеним об'ємом ендометрія, аномальним малюнком ендометрія та неправильною формою порожнини матки, що свідчить про аномалії мюллерової протоки або набуті внутрішньопорожнинні аномалії. Слід визначати ураження міометрія, в тому числі ніші після кесаревого розтину [35], та встановлювати правильні розміри та розташування. Вимірювання розмірів та об'єму яєчників і реєстрація кількості антральних фолікулів є невід'ємною частиною протоколу опису дослідження. Аднекси ретельно оцінюються на предмет маси, ендометріозу та розширених труб. Для оцінки прохідності маткових труб слід оптимально використовувати гістросальпінгоконтрастну сонографію (Hy-Co-Sy). Доступність та рухливість яєчників слід перевіряти в режимі реального часу для кращого планування пошуку ооцитів під контролем ультразвуку. Позадуматковий простір оцінюють на наявність вільної рідини або маси. Використання цього виду обстеження значимо підвищує виявлення органічної патології, уроджених вад розвитку та покращує деталізацію опису органів і тканин малого таза [37, 38].

Прогностичними для оцінки сприйнятливості матки є не тільки метричні, а і доплерометричні показники. Судинна система ендометрія важлива для ранньої його реакції на імплантацію бластоцисти, а судинні зміни можуть вплинути на сприйнятливості матки. Судинні параметри, виміряні за допомогою тривимірного силового доплерівського ультразвуку (3D PD-US), можуть передбачити вагітність після IVF (ET) [39].

Виявлено зв'язок між клінічною вагітністю та іншими маркерами сприйнятливості ендометрія (індекси Доплера, хвилеподібна активність ендометрія); однак їх слабка здатність прогнозувати клінічну вагітність заважає використовувати їх у клінічній практиці [40].

Роль доплерометрії в предикції сприйнятливості ендометрія пов'язана з опосередкованим оцінюванням вазоактивних цитокінів, які беруть участь у розвитку спіральних артерій, та шляхом оцінки артеріального кровотоку ендометрія та матки. Проте безпосереднє визначення біологічно активних речовин може бути корисним для забезпечення більшої точності сприйнятливості матки, ніж ультразвукові індикатори, хоча виключають можливість використання безпосередньо в циклі запліднення [41].

ВИСНОВКИ. 1. Матковий фактор безпліддя має питому вагу в структурі невдалих спроб імплантації та безпліддя в цілому. Проте використання допоміжних репродуктивних технологій незначно впливає на подолання цієї проблеми. А діагностика швидше стає результатом стратегії виключення, аніж першопричинного пошуку. На першому місці серед причин є органічна патологія внутрішніх статевих органів, що здебільшого може бути діагностовано за допомогою УЗД, рідше МРТ/КТ, гістеро-, лапароскопічно. Вилікування її приводять до значного підвищення результативності програм IVF. Друге місце займає зміщене «вікно імплантації».

2. Виходячи з думки, що піноподії надзвичайно важливі для імплантації ембріонів, можна зробити висновки щодо того, чому багато процедур ЗІВ не дають позитивних результатів. Розвиток ендометрія у частини безплідних хворих відбувається повільніше, і часто виникає фазове відставання, яке не відображає фактичну ситуацію в ендометрії. Враховуючи цю фазу відставання, можливо, вдасться отримати кращий результат, якщо перенесення ембріонів відтермінувати на один або кілька днів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження дозволять підвищити рівень виявлення та подолання маткового фактора непліддя та підвищити результативність лікування, в тому числі і циклів ЕКЗ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксьонова С. Ю. Вік батька при народженні дитини / С. Ю. Аксьонова // Демографія та соціальна економіка. – 2018. – № 3 (28). – С. 23–33.
2. The ESHRE Capri Workshop Group. Europe the continent with the lowest fertility // Hum. Reprod. Update. – 2010. – Vol. 16 (6). – P. 590–602.
3. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care / J. Boivin, L. Bunting, J. A. Collins, K. G. Nygren // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22 (6). – P. 1506–1512.
4. Spira A. Epidemiology of human reproduction / A. Spira // Hum. Reprod. – 1986. – Vol. 1 (2). – P. 111–115.
5. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні [Електронний ресурс]. – 2021. – Режим доступу: https://www.uarm.org.ua/index.php?option=com_attachments&task=download&id=472.
6. Bourgain C. The endometrium in stimulated cycles for IVF / C. Bourgain, P. Devroey // Hum. Reprod. Update. – 2003. – Vol. 9 (6). – P. 515–522.
7. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status / C. Coutifaris, E. R. Myers, D. S. Guzick [et al.] // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 82 (5). – P. 1264–1272.
8. Noyes R. W. Dating the endometrial biopsy / R. W. Noyes, A. T. Hertig, J. Rock // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112 (4 Suppl. 1). – e93–e115.
9. Changes in morphology and presence of pinopodes in endometrial cells during the luteal phase in women with infertility problems / M. Aunapuu, P. Kibur, T. Järveots, A. Arend // Medicina (Kaunas). – 2018. – Vol. 54 (5). – P. 69.
10. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early

- pregnancy supplement / J. Smitz, P. Devroey, Faguer [et al.] // Hum. Reprod. – 1992. – Vol. 7 (2). – P. 168–175.
11. Johannisson E. Scanning electron microscopic study of the human endometrium / E. Johannisson, L. Nilsson // Fertil. Steril. – 1972. – Vol. 23 (9). – P. 613–625.
12. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice / G. Nikas // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14 (Suppl. 2). – P. 99–106.
13. Fatemi H. M. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? / H. M. Fatemi // Reprod. Biomed. Online. – 2009. – Vol. 19 (Suppl. 4). – P. 4331.
14. Lopata A. Pinopodes and implantation / A. Lopata, U. Bentin-Ley, A. Enders // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 77–86.
15. Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles / X. Y. Jin, L. J. Zhao, D. H. Luo [et al.] // Hum. Reprod. – 2017. – Vol. 32 (12). – P. 2394–2403.
16. Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone / G. Nikas, P. Drakakis, D. Loutradis [et al.] // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10 (5). – P. 1208–1213.
17. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window / C. E. Quinn, E. Ryan, E. A. Claessens [et al.] // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87 (5). – P. 1015–1021.
18. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors / A. Stavreus-Evers, G. Nikas, L. Sahlin [et al.] // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76 (4). – P. 782–791.
19. Ludwig M. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF / M. Ludwig, K. Diedrich // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – Vol. 80 (5). – P. 452–466.
20. Changes in the development of uterine pinopodes in steroid hormone supplemented cycles / I. Oborná, R. Novotný, J. Brezinová [et al.] // Physiol. Res. – 2004. – Vol. 53 (4). – P. 423–429.
21. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: A randomized controlled trial / Z. Qiong, H. Jie, W. Yonggang [et al.] // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 108 (3). – P. 513–517.
22. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A. A. Acosta, L. Elberger, M. Borghi [et al.] // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 73 (4). 788–798.
23. Quinn C. E. Pinopodes: A questionable role in endometrial receptivity / C. E. Quinn, R. F. Casper // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 229–236.
24. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors / O. H. Develioglu, J. G. Hsiu, G. Nikas [et al.] // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 71 (6). – P. 1040–1047.
25. Predictive value of endometrial receptivity and pregnancy outcome by hysteroscopy examination at the phase of implantation window in unexplained infertile women / S. C. Li, M. Feng, Q. Y. Nie [et al.] // Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi. – 2010. – Vol. 45 (3). – P. 184–190.
26. Гюльмамедова І. Д. Результати практичного застосування лікувально-діагностичного комплексу для оптимізації рецептивності ендометрія до імплантації ембріона / І. Д. Гюльмамедова // Медико-соціальні проблеми родини. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 17–20.
27. Crinon 8 % vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer / M. A. Damaro, V. T. Goudas, D. R. Session [et al.] // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 72 (5). – P. 830–836.
28. Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth-factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation / A. Stavreus-Evers, J. Aghajanova, H. Brismar [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8 (8). – P. 765–769.
29. Scanning electron microscopy of the human endometrial surface epithelium / A. Ferenczy, R. M. Richard, F. J. Agate [et al.] // Fertil. Steril. – 1972. – Vol. 23 (8). – P. 515–521.
30. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss / B. Xu, X. Sun, L. Li [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98 (2). – P. 389–395.
31. Луцький А. С. Особливості формування піноподій в ендометрії залежно від підтримки лютеїнової фази циклу у програмах екстракорпорального запліднення / А. С. Луцький // Міжнародний медичний журнал. – 2019. – Т. 25, № 3 (99). – С. 38–43.
32. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates / S. Gaggiotti-Marre, M. Álvarez, I. González-Foruria [et al.] // Hum. Reprod. – 2020. – Vol. 35 (7). – P. 1623–1629.
33. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers / F. K. Boynukalin, M. Gultomruk, E. Turgut [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2019. – Vol. 17 (1). – Article number: 102.
34. Do early luteal serum progesterone levels predict the reproductive outcomes in IVF with oral dydrogesterone for luteal phase support? / A. Netter, J. Mancini, C. Buffat [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (7). – e0220450.
35. Mahajan N. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? / N. Mahajan, S. Sharma // J. Hum. Reprod. Sci. – 2016. – Vol. 9 (1). – P. 3–8.
36. Evaluation of the cesarean scar niche in women with secondary infertility undergoing ICSI using 2D sonohysterography versus 3D sonohysterography and setting a standard criteria; Alalfy simple rules for scar assessment by ultrasound to prevent health problems for women / M. Alalfy, O. M. Osman, S. Salama [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2020. – Vol. 12. – P. 965–974.
37. Arya S. Preimplantation 3D ultrasound: current uses and challenges / S. Arya, S. Kupescic Plavsic // J. Perinat. Med. – 2017. – Vol. 45 (6). – P. 745–758.
38. Levailant J.-M. A novel concept for female infertility exploration: the Fertiliscan®, a dedicated all-in-one 3D ultrasound exploration / J. M. Levailant, M. Pasquier, N. Massin // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2019. – Vol. 48 (5). – P. 363–367.
39. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles / A. Kim, H. Jung, W. J. Choi [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 53 (3). – P. 360–365.
40. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / L. Craciunas, I. Gallos, J. Chu [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 202–223.
41. Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity / N. Lédée, G. Chaouat, V. Serazin [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 77 (1). – P. 57–62.

REFERENCES

- Aksyonova, S.Y. (2018). Vik batka pry narodzhenni dytyny [Father's age at births]. *Demohrafiia ta sotsialna ekonomika – Demography and Social Economy*, 3 (28), 23-33. DOI: 10.15407/dse2016.03.023.
- The ESHRE Capri Workshop Group. (2010). Europe the continent with the lowest fertility. *Hum. Reprod. Update*, 16 (6), 590-602. DOI: 10.1093/humupd/dmq023.
- Boivin, J., Bunting, L., Collins, J.A., & Nygren, K.G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.*, 22 (6), 1506-1512. DOI: 10.1093/humrep/dem046.
- Spira, A. (1986). Epidemiology of human reproduction. *Hum. Reprod.*, 1 (2), 111-115. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136353.
- (2021). Informatsiino-statystychnyi dovidnyk pro dopomizhni reproduktyvni tekhnolohii v Ukraini [Information and statistical guide on assisted reproductive technologies in Ukraine]. Retrieved from: https://www.uarm.org.ua/index.php?option=com_attachments&task=download&id=472 [in Ukrainian].
- Bourgain, C., & Devroey, P. (2003). The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum. Reprod. Update.*, 9 (6), 515-522. DOI: 10.1093/humupd/dmg045.
- Coutifaris, C., Myers, E.R., Guzick, D.S., Diamond, M.P., Carson, S.A., Legro, R.S., ..., & Leppert, P.C. (2004). Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil. Steril.*, 82 (5), 1264-1272. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069.
- Noyes, R.W., Hertig, A.T., & Rock, J. (2019). Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 112 (4 Suppl. 1), e93-e115. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)33500-1.
- Aunapuu, M., Kibur, P., Järveots, T., & Arend, A. (2018). Changes in morphology and presence of pinopodes in endometrial cells during the luteal phase in women with infertility problems. *Medicina (Kaunas)*, 54 (5), 69. DOI: 10.3390/medicina54050069.
- Smitz, J., Devroey, P., Faguer, B., Bourgain, C., Camus, M., & Van Steirteghem, A.C. (1992). A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum. Reprod.*, 7 (2), 168-175. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137611.
- Johannisson, E., & Nilsson, L. (1972). Scanning electron microscopic study of the human endometrium. *Fertil. Steril.*, 23 (9), 613-625.
- Nikas, G. (1999). Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum. Reprod.*, 14 (Suppl. 2), 99-106. DOI: 10.1093/humrep/14.suppl_2.99.
- Fatemi, H.M. (2009). The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod. Biomed. Online*, 19 (Suppl. 4), 4331.
- Lopata, A., Bentin-Ley, U., & Enders, A. (2002). Pinopodes and implantation. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 3 (2), 77-86. DOI: 10.1023/a:1015455709833.
- Jin, X.Y., Zhao, L.J., Luo, D.H., Liu, L., Dai, Y.D., Hu, X.X., ..., & Zhang, S.Y. (2017). Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles. *Hum. Reprod.*, 32 (12), 2394-2403. DOI: 10.1093/humrep/dex312.
- Nikas, G., Drakakis, P., Loutradis, D., Mara-Skoufari, C., Koumantakis, E., Michalas, S., & Psychoyos, A. (1995). Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. *Hum. Reprod.*, 10 (5), 1208-1213. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136120.
- Quinn, C., Ryan, E., Claessens, E.A., Greenblatt, E., Hawrylyshyn, P., Cruickshank, B., ..., & Casper, R.F. (2007). The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil. Steril.*, 87 (5), 1015-1021. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.101.
- Stavreus-Evers, A., Nikas, G., Sahlin, L., Eriksson, H., & Landgren, B.M. (2001). Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil. Steril.*, 76 (4), 782-791. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01993-8.
- Ludwig, M., & Diedrich, K. (2001). Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 80 (5), 452-466. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2001.080005452.x.
- Oborná, I., Novotný, R., Brezinová, J., Petrová, P., Lichnovský, V., & Fingerová, H. (2004). Changes in the development of uterine pinopodes in steroid hormone supplemented cycles. *Physiol. Res.*, 53 (4), 423-429.
- Qiong, Z., Jie, H., Yonggang, W., Bin, X., Jing, Z., & Yanping, L. (2017). Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: A randomized controlled trial. *Fertil. Steril.*, 108 (3), 513-517. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.006.
- Acosta, A.A., Elberger, L., Borghi, M., Calamera, J.C., Chemes, H., Doncel, G.F., ..., & Papier, S. (2000). Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil. Steril.*, 73 (4), 788-798. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00605-6.
- Quinn, C.E., & Casper, R.F. (2009). Pinopodes: A questionable role in endometrial receptivity. *Hum. Reprod. Update*, 15 (2), 229-236. DOI: 10.1093/humupd/dmn052.
- Develioglu, O.H., Hsiu, J.G., Nikas, G., Toner, J.P., Oehninger, S., & Jones, H.W. Jr. (1999). Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. *Fertil. Steril.*, 71 (6), 1040-1047. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00137-5.
- Li, S.C., Feng, M., Nie, Q.Y., Nie, Q.Y., Pan, P., Wu, S.M., ..., & Guo, Z.W. (2010). Predictive value of endometrial receptivity and pregnancy outcome by hysteroscopy examination at the phase of implantation window in unexplained infertile women. *Zhonghua Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.*, 45 (3), 184-190.
- Gyulmamedova, I.D. (2012). Rezultaty praktychnoho zastosuvannya likuvalno-diahnostychnoho kompleksu dlia optymizatsii retseptyvnosti endometrii do implantatsii embriona [Results of practical application of medical-diagnostic complex for optimization of endometrial receptivity to embryo implantation]. *Medyko-sotsialni problemy rodyny – Medical and Social Problems of Family*, 2, 17, 17-20 [in Ukrainian].
- Damario, M.A., Goudas, V.T., Session, D.R., Hammitt, D.G., & Dumesic, D.A. (1999). Crinon 8 % vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.*, 72 (5), 830-836. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00364-7.
- Stavreus-Evers, A., Aghajanova, L., Brismar, H., Eriksson, H., Landgren, B.M., & Hovatta, O. (2002). Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth-factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Hum. Reprod.*, 8 (8), 765-769. DOI: 10.1093/molehr/8.8.765.
- Ferenczy, A., Richart, R.M., Agate, F.J. Jr, Purkerson, M.L., & Dempsey, E.W. (1972). Scanning electron microscopy of the human endometrial surface epithelium. *Fertil. Steril.*, 23 (8), 515-521.

30. Xu, B., Sun, X., Li, L., Wu, L., Zhang, A., & Feng, Y. (2012). Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 98 (2), 389-395. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.032.
31. Lutskyi, A.S. (2019). Osoblyvosti formuvannia pinopodiy v endometrii zalezno vid pidtrymky liuteinovoї fazy tsykladu u prohramakh ekstrakorporalnoho zaplydnennia [Peculiarities of pinopods formation in endometrium depending on luteal phase support in cycles of in vitro fertilization]. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal – Int. Med. J.*, 25, 3 (99), 38-43 [in Ukrainian].
32. Gaggiotti-Marre, S., Álvarez, M., González-Foruria, I., Parriego, M., Garcia, S., Martínez, F., ..., & Coroleu, B. (2020). Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum. Reprod.*, 35 (7), 1623-1629. DOI: 10.1093/humrep/deaa092.
33. Boynukalin, F.K., Gultomruk, M., Turgut, E., Demir, B., Findikli, N., Serdarogullari, M., ..., & Bahceci, M. (2019). Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 17 (1), 102. DOI: 10.1186/s12958-019-0549-9.
34. Netter, A., Mancini, J., Buffat, C., Agostini, A., Perrin, J., & Courbiere, B. (2019). Do early luteal serum progesterone levels predict the reproductive outcomes in IVF with oral dydrogesterone for luteal phase support? *PLoS One*, 14 (7), e0220450. DOI: 10.1371/journal.pone.0220450.
35. Mahajan, N., & Sharma, S. (2016). The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J. Hum. Reprod. Sci.*, 9 (1), 3-8. DOI: 10.4103/0974-1208.178632.
36. Alalfy, M., Osman, O.M., Salama, S., Lasheen, Y., Soliman, M., Fikry, M., ..., & Abdella, R. (2020). Evaluation of the cesarean scar niche in women with secondary infertility undergoing ICSI using 2D sonohysterography versus 3D sonohysterography and setting a standard criteria; Alalfy simple rules for scar assessment by ultrasound to prevent health problems for women. *Int. J. Womens Health*, 12, 965-974. DOI: 10.2147/IJWH.S267691.
37. Arya, S., & Kupescic Plavsic, S. (2017). Preimplantation 3D ultrasound: current uses and challenges. *J. Perinat. Med.*, 45 (6), 745-758. DOI: 10.1515/jpm-2016-0361.
38. Levaillant, J.-M., Pasquier, M., & Massin, N. (2019). A novel concept for female infertility exploration: the Fertiliscan®, a dedicated all-in-one 3D ultrasound exploration. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, 48 (5), 363-367. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.01.008.
39. Kim, A., Jung, H., Choi, W.J., Hong, S.N., & Kim, H.Y. (2014). Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 53 (3), 360-365. DOI: 10.1016/j.tjog.2013.05.007.
40. Craciunas, L., Gallos, I., Chu, J., Bourne, T., Quenby, S., Brosens, J.J., & Coomarasamy, A. (2019). Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 25 (2), 202-223. DOI: 10.1093/humupd/dmy044.
41. Lédée, N., Chaouat, G., Serazin, V., Lombroso, R., Dubanchet, S., Oger, P., ..., & Ville, Y. (2008). Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity. *J. Reprod. Immunol.*, 77 (1), 57-62. DOI: 10.1016/j.jri.2007.07.006.

Отримано 26.03.21

Прийнято до друку 28.04.21

Електронна адреса для листування: kozyrochka27@gmail.com