

УДК: 618.14-002.27

DOI: 10.37800/RM.3.2021.27-34

## ВОЗМОЖНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОВТОРНЫХ НЕУДАЧ ИМПЛАНТАЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКО: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, Е.С. Силантьева<sup>2</sup>, Р.Е. Орехов<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup>ГК «Мать и дитя», Москва, Российская Федерация

### Аннотация

**Актуальность:** Исследования этиологии и патогенеза неудач имплантации, как повторных, так и первичных, а также возможностей терапии на сегодняшний день несут в себе множество контраверсий. Однако многочисленные исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность различных методов физиотерапии в улучшении репродуктивных исходов, в том числе в терапии и преодолении повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Цель исследования:** определение возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы:** Для изучения возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения был проведен отбор и анализ научных источников за 1995-2020 годы, доступных в базах Scopus и Pubmed, по ключевым словам «экстракорпоральное оплодотворение», «повторные неудачи имплантации», «вспомогательные репродуктивные технологии», «физиотерапия».

**Результаты:** Электроимпульсная терапия зарекомендовала себя как наиболее изученный физический метод лечения нарушений рецептивности эндометрия с доказанной эффективностью. Физиотерапевтические методы воздействия позволяют улучшить репродуктивные исходы посредством благотворного влияния на ангиогенез и архитектуру эндометрия, улучшая его рецептивность, нормализуя физиологию. Заключение: Необходимо дальнейшее детальное исследование этиологии, патогенетических механизмов, а также эффективности преодоления повторных неудач имплантации различными методами для разработки полноценных протоколов лечения.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), повторные неудачи имплантации (ПНИ), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), физиотерапия

**Введение:** Несмотря на значительное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), по-прежнему высока распространенность неудачных попыток забеременеть. Существует огромное количество исследований и обзоров, сосредоточенных на различных причинах неудач, от анатомии матки и рецептивности эндометрия до нарушений соединительной ткани и иммунологических факторов, отрицательно или положительно влияющих на показатели успешности ЭКО. Хотя ВРТ и улучшает общие результаты для бесплодных пар, некоторые проблемы до

сих пор остаются нерешенными, как, например, повторные неудачи имплантации (ПНИ).

К ПНИ относят клинические ситуации 3-х неудачных попыток переноса «свежих» или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет и 2-х – у женщин 35 лет и старше в отсутствие каких-либо факторов, снижающих шансы наступления беременности [1]. ПНИ по-прежнему являются серьезной проблемой репродуктивной медицины. Для пар, получающих помощь с применением методов ВРТ, повторные неудачи являются тяжелым бременем, поскольку в большинстве случаев нет явных причин для пережитых сбоев, что повышает общий уровень тревоги и стресса пациенток. На сегодняшний день ПНИ является ключевой темой как клинических, так и фундаментальных исследований гинекологии, целью которых является определение этиологии, патогенетических механизмов и последующая разработка рекомендаций для лечения.

### Этиологические факторы ПНИ

Неудача имплантации эмбрионов может быть следствием женских, мужских или эмбриональных факторов или специфического типа протокола ЭКО. Каждую клиническую ситуацию следует внимательно исследовать, чтобы определить наиболее вероятную этиологию заболевания, поскольку ПНИ – сложная проблема с несколькими переменными. Существует множество факторов риска ПНИ, включающих возраст матери, курение обоих родителей, повышенный индекс массы тела и уровень стресса [2-13]. Поиск этиологических факторов повторных неудач в исследованиях последних лет нацелен на более детальное рассмотрение реализации патогенетических механизмов посредством иммунологических и инфекционных факторов, таких как уровень цитокинов, маточных НК-клеток и наличие специфических антител (антифосфолипидные антитела, антитела к пероксидазе эритроцитов), а также любых инфекционных возбудителей, приводящих к хроническому эндометриту (ХЭ) [14-18].

### Генетические факторы ПНИ

Генетические факторы как возможная причина были рассмотрены в ряде недавних исследований. Транскриптомный анализ фолликулярных клеток после неудачных циклов ЭКО показал 165 дифференциально экспрессированных генов в группе пациенток с неудачами имплантации по сравнению с группой беременных [19]. Эти гены включали в себя множество провоспалительных цитокинов и других факторов, связанных с воспалением. В другом исследовании были продемонстрированы различия в экспрессии факторов свертывания, выявив высокую встречаемость нарушений XII фактора у женщин с ПНИ [20]. Оценка микробиоценоза женщин

с повторными неудачами имплантации также выявила статистически достоверные различия в составе как влагалищной флоры, так и флоры аспирата эндометрия [21-23]. Интересные данные были получены относительно роли микроРНК в имплантации и нарушения их экспрессии при ПНИ. Тринадцать различных микроРНК идентифицированы в образцах эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации, которые предположительно регулируют экспрессию 3800 генов и которые не были обнаружены в группе здоровых женщин [24-26].

#### *Хронический эндометрит*

На сегодняшний день установлено, что хронический эндометрит приводит к развитию ПНИ. Хронический эндометрит (ХЭ) – клиничко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным фактором возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность эндометрия [27]. Для успешной имплантации и наступления беременности необходима соответствующая пролиферация и дифференцировка эндометрия, регулируемая половыми стероидными гормонами. При хроническом эндометрите эти процессы нарушаются. Экспрессия Ki-67 (ядерный маркер пролиферации клеток), BCL2 и BAX (регулятор апоптоза) повышается [28, 29]. Недавно группа исследователей показала, что вследствие ХЭ нарушается децидуализация посредством aberrантной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. В этом исследовании стромальные клетки эндометрия (ESC) у пациентов с хроническим эндометритом имели значительно более низкую секрецию пролактина и белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1) *in vitro* после индукции децидуализации по сравнению с ESC у пациентов без ХЭ [30]. Более того, количество стромальных клеток эндометрия после индукции децидуализации эстрадиолом и прогестероном в течение 13 дней было значительно выше у пациентов с ХЭ.

ХЭ нарушает децидуализацию *in vitro* и ослабляет действие прогестерона на стромальные клетки (индукция резистентности к прогестерону), что приводит к меньшему потенциалу к дифференцировке и большему потенциалу к пролиферации [31]. Также в патогенезе ХЭ определяющую роль играет постинфекционный аутоиммунный синдром, который проявляется увеличением инфильтрации эндометрия CD16+ и CD56+, NK-клетками, В-клетками и активированными лимфоцитами HLA-DR+, а также нарушением экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии [32]. Все эти изменения в эндометрии при ХЭ препятствуют нормальной имплантации и плацентации.

#### *«Тонкий» эндометрий*

Достижение необходимой толщины эндометрия в окне имплантации является важной задачей репродуктолога. Оптимальная толщина эндометрия для зачатия остается спорным вопросом среди исследователей. Субоптимальной для переноса эмбриона большинством авторов считается толщина менее 7 мм [33-38]. Примерно 0,6-0,8% пациентов не достигают минимальной толщины для переноса эмбрионов [39]. Согласно разным источникам, вероятные причины «тонкого» эндометрия

следующие: воспалительные причины (острый или хронический эндометрит); ятрогенные причины (повторные вхождения в полость матки, полипэктомии, гистероскопии, миомэктомии или лапароскопии) и нерациональное использование кломифена цитрата [40].

Маточный кровоток является важным фактором роста эндометрия [41, 42]. В различных исследованиях было продемонстрировано, что подобная клиническая ситуация может быть результатом высокого сопротивления кровотоку в радиальных артериях матки [43]. Miwa с соавторами выдвинули следующую гипотезу патогенеза тонкого эндометрия: высокий импеданс кровотока радиальных артерий матки, являясь триггером, замедляет рост железистого эпителия и приводит к снижению экспрессии фактора роста эндотелия (VEGF) в сосудах, который является ключевым фактором регуляции ангиогенеза в эндометрии человека [44]. Низкие уровни VEGF нарушают развитие сосудов, что, в свою очередь, снижает кровоток в эндометрии. Замкнутый круг приводит к тонкому эндометрию. Поэтому вероятно, что высокий импеданс кровотока артерий матки вовлечен в этиологию тонкого эндометрия.

У пациентов с ПНИ значительно повышена экспрессия фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), раннего провоспалительного цитокина, связанного с повреждением и восстановлением тканей [45]. ФНО- $\alpha$  способен стимулировать экспрессию и активацию индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ) [46], а уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  тесно связан с ангиогенезом, апоптозом и вазомоторными функциями. Есть данные о том, что увеличение продукции HIF в эндометрии приводит к снижению его рецептивности [47].

Таким образом, ПНИ остаются сложной и многогранной проблемой с широким спектром этиологических факторов и патофизиологических механизмов. В то время как некоторые звенья патогенеза относительно исследованы и разработаны методы воздействия на них с доказанной эффективностью, многие элементы развития ПНИ до сих пор малоизучены и зачастую остаются загадкой.

**Цель исследования:** определение возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы:** Для изучения возможностей физической терапии повторных неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения был проведен отбор и анализ научных источников за 1995-2020 годы, доступных в базах Scopus и Pubmed, по ключевым словам «экстракорпоральное оплодотворение», «повторные неудачи имплантации», «вспомогательные репродуктивные технологии», «физиотерапия».

#### **Результаты:**

##### *Физические методы преодоления ПНИ*

Физиотерапия (ФТ) — область клинической медицины, изучающая действие на организм физических факторов. Физиотерапия обладает огромным, но до сих пор малоизученным потенциалом в лечении бесплодия. Многочисленные исследования последних лет продемонстри-

ровали эффективность различных методов физиотерапии в улучшении репродуктивных исходов. Крупномасштабное десятилетнее ретроспективное исследование эффективности физиотерапии в преодолении бесплодия с участием 1392 пациенток продемонстрировало значительное, статистически значимое улучшение репродуктивного здоровья женщин в результате применения методов физического воздействия [48]. Лечебные физические факторы делятся на естественные (природные) (климат, минеральные воды, пелоиды) и искусственные (преформированные, или полученные путем преобразования одних форм энергии в другие с помощью специальных аппаратов): электромагнитолечение, термотерапия, УЗ-терапия, светолечение [49]. В отечественной и зарубежной литературе доступны многочисленные работы, посвященные эффективности ФТ хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и нарушений репродуктивных функций: это применение ультразвука, импульсных токов низкой частоты (диадинамических, синусоидально модулированных, интерференционных, флюктуирующих), токов надтональной частоты, импульсного электростатического поля низкой частоты [50-59]. Одним из новых физиотерапевтических методов воздействия в репродуктологии является ультразвуковая кавитация полости матки с использованием низкочастотного ультразвука. По различным данным, кавитирование ультразвуком полости матки обладает бактерицидным, противовоспалительным, анальгезирующим, гипосенсибилизирующим и иммуномодулирующим действием, однако данная процедура является инвазивной и повышает количество вхождений в полость матки [60, 61]. Другим новым направлением ФТ в гинекологии является внутриматочное применение инфракрасного спектра лазера. По данным различных авторов, лазер способен улучшать трофику тканей в очаге воспаления, повышать скорость кровотока, улучшать обменные процессы и регенерацию тканей, стимулируя процессы пролиферации эндометрия, способствуя улучшению имплантации [62]. Интересным и контрверсионным направлением исследований последних лет среди физических методов терапии в репродуктологии является внутриматочная фотодинамическая терапия, которая согласно данным Серебряниковой приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей бактериальные и опухолевые клетки, а также может оказывать противовирусный эффект, улучшая показатели имплантации и частоты наступления беременности при ХЭ [63].

Хотя данные относительно эффективности физиотерапии в программах ЭКО немногочисленны, импульсная электротерапия зарекомендовала себя как наиболее изученный метод улучшения рецептивности эндометрия с доказанной эффективностью [64, 65]. Описанные методические варианты – электроимпульсная и интерференционная терапия – являются видами воздействий низко- и среднечастотного диапазона, позволяют доставить энергию непосредственно к патологическому очагу пациентки, в результате чего происходят изменения в биоэлектрических потенциалах мышечной и нервной тканей внутренних органов. При интерференц-терапии применяется абдоминально-сакральное, при электроимпульсной – абдоминально-вагинальное расположение электродов. Вследствие подобных воздействий происходит активация метаболизма и регенеративных процессов в периферических нервных тканях, восстановление их проводимости и возбудимости. В частности, электриче-

ские импульсы вызывают последовательное сокращение и расслабление мышечных волокон, что приводит к повышению потребности в питании ткани, а следовательно, и усилению кровотока посредством ответного расширения периферических сосудов, нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов роста [66, 67]. В работах Шишкановой О. Л. у пациенток со сниженным репродуктивным потенциалом в результате воздействия электроимпульсной терапией было продемонстрировано улучшение репродуктивных исходов на 83% по сравнению с группой контроля [66]. В исследованиях были показаны эхографические изменения, свидетельствующие об улучшении периферического кровотока, снижение концентрации фактора роста эндотелия сосудов и восстановление репродуктивной функции [66, 68].

По данным других авторов, применение низкочастотной магнитотерапии у женщин в программах ВРТ приводит к улучшению репродуктивных исходов до 37,5% [69]. Подобные результаты объясняются эхографически подтвержденным улучшением кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях. Интересные данные относительно применения электро-импульсного воздействия в протоколах ЭКО были продемонстрированы в исследованиях Силантьевой Е. С. Было показано, что в результате физиотерапии происходит активация капиллярного кровотока, снижение периферического сопротивления сосудов, увеличение числа функционирующих артериальных сосудов субэндометриальной зоны, повышение конечной диастолической скорости в маточных артериях, что приводит к восстановлению симметричной перфузии. Иммуногистохимическая оценка результатов лечения показала, что в эндометрии снижается количество макрофагов, уровень коллагенов III и IV типов, эпидермального и трансформирующего факторов роста, а также происходит нормализация соотношения рецепторов эстрогена и прогестерона. Отдельно было отмечено, что в результате применения электроимпульсной терапии при исходном истончении эндометрия менее 8 мм, происходит его значимое увеличение, без активации процессов пролиферации, фиброобразования или подавления процессов апоптоза в эндометрии на стадии пролиферации [68].

Отдельным перспективным направлением физического воздействия является внутриматочная физиотерапия, при абдоминально-вагинальном расположении электродов. Внутриматочная физиотерапия выполняется вне менструации с использованием многофункционального терапевтического инструмента с вагинальным одиночным электродом и двойными брюшными электродами. Процесс не травматичен, прост и безопасен. С помощью термотерапии и импульсной электростимуляции внутриматочная физиотерапия может стимулировать кровообращение в полости малого таза, улучшить состояние питания в местных тканях, повысить метаболизм и активировать иммунную функцию [70-74]. Сообщалось, что внутриматочная физиотерапия полезна для пациентов с воспалительными заболеваниями органов малого таза [70-73, 75]. Предполагается, что внутриматочная физиотерапия может оказывать благотворное влияние на имплантацию. Но лишь в нескольких исследованиях сообщалось, полезна ли внутриматочная физиотерапия для повышения восприимчивости эндометрия у пациентов с ПНИ [76].

**Заключение:** Повторные неудачи имплантации остаются сложной и многогранной проблемой с широким спектром этиологических факторов и патофизиологических механизмов. В то время как некоторые звенья патогенеза относительно исследованы и есть методы воздействия на них с доказанной эффективностью, многие элементы развития ПНИ до сих пор малоизучены и зачастую остаются загадкой. Основной причиной возникновения неудач имплантации является нарушение рецептивности эндометрия, в основе патогенеза которого у каждой отдельной пациентки лежат разные этиологические факторы и механизмы, включающие в себя хронический эндометрит, изменения архитектоники эндометрия и иммунного статуса, нарушения ангиогенеза, вазоконстрикцию, дефекты факторов свертывания, генетические факторы и даже нарушения биоценоза. Физиотерапия является перспективным направлением в терапии повторных неудач имплантации. Механизм действия физических энергий на эндометрий остается малоизученным,

однако существует гипотезы по их патогенетическому влиянию. Выявлено и доказано, что в результате электро-терапии происходит улучшение периферического кровотока посредством ответного расширения сосудов, нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов роста и восстановление репродуктивной функции. Хотя данные относительно эффективности физиотерапии в программах ЭКО немногочисленны, электроимпульсная терапия зарекомендовала себя как наиболее изученный метод в лечении «тонкого» эндометрия с доказанной эффективностью. Физические методы воздействия позволяют улучшить репродуктивные исходы посредством благотворного влияния на архитектуру эндометрия, улучшая его рецептивность, нормализуя гемодинамику и физиологию. Необходимо дальнейшее детальное исследование этиологии, патогенетических механизмов, факторов риска, а также эффективности различных методов преодоления повторных неудач имплантации для разработки полноценных протоколов лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Камиллова Д.П., Силантьева Е.С., Михалёва Л.М., Мелехина И.Д. Трудный пациент, 2020; 4(18): 43-48 [Orazov M.R., Orekhov R.E., Kamillova D.P., Silant'eva E.S., Mixalyova L.M., Melexina I.D. Trudnyj pacient, 2020; 4(18): 43-48]. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10030>;
2. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2018; 16: 121. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>;
3. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Desai J., Garner F.C., Aguirre M., Hudson C. *Reprod. BioMed. Online.*, 2016; 33(1): 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.04.008>;
4. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2015 Assisted Reproductive Technology. National Summary Report. – Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services, 2018. <https://www.cdc.gov/art/pdf/2015-report/art-2015-national-summary-report.pdf>;
5. Goldman R.H., Farland L.V., Thomas A.M., Zera C.A., Ginsburg E.S. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2019; 221(6): 617.e1-617.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.043>;
6. Sermondade N., Huberlant S., Bourhis-Lefebvre V., Arbo E., Gallot V., Colombani M., Freour T. *Hum Reprod. Update*, 2019; 25(4): 439-451. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>;
7. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. *BMC Med.* 2013; 11: 154. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>;
8. Heger A., Sator M., Walch K., Pietrowski D. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018; 78(1): 78-82. <https://doi.org/10.1055/s-0043-123762>;
9. Fuentes A., Munoz A., Barnhart K., Arguello B., Diaz M., Pommer R. *Fertil. Steril.* 2010; 93(1): 89-95. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)04102-2/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)04102-2/pdf);
10. Nepomnaschy P.A., Welch K.B., McConnell D.S., Low B.S., Strassmann B.I., England B.G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103(10): 3938-3942. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511183103>;
11. Pasch L.A., Gregorich S.E., Katz P.K., Millstein S.G., Nachtigall R.D., Bleil M.E., Adler N.E. *Fertil. Steril.* 2012; 98(2): 459-464. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.fertnstert.2012.05.023>;
12. Goldman R.H., Farland L.V., Thomas A.M., Zera C.A., Ginsburg E.S. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):617.e1-617.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.043>;
13. Cnattingius S. *Nicotine Tob. Res.*, 2004; 6(Suppl 2): S125-S140.
14. Gong X., Chen Z., Liu Y., Lu Q., Jin Z. *Int. J. Endocrinol.*, 2014; 6: 393707. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/393707>;
15. Santillán I., Lozano I., Illán J., Verdú V., Coca S., Bajo-Arenas J.M., Martínez F. *J Reprod. Immunol.* 2015; 108: 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.12.009>;
16. Seshadri S., Sunkara S.K. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(3): 429-438. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>;
17. Marice N.G., Tuckerman E., Laird S., Li T.C. *J. Reprod. Immunol.* 2012; 95(1-2): 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.04.003>;
18. Kolanska K., Suner L., Cohen J., Ben Kraiem Y., Placais L., Fain O., Bornes M., Salleret L., Delhommeau F., Feger F., Mathieu d'Argent E., Darai E., Chabbert-Buffet N., Antoine J.M., Kayem .G, Mekinian A. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2019; 67(4): 225-236. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00546-5>;
19. Fortin C.S., Leader A., Mahutte N., Hamilton S., Léveillé M.C., Villeneuve M., Sirard M.A. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2019; 36(6): 1195-1210. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01447-4>;
20. Diaz-Nuñez M., Rabanal A., Expósito A., Ferrando M., Quintana F., Soria J.M., Matorras R. *J. Reprod. Infertil.*, 2019; 20(2): 76-82. [https://www.researchgate.net/publication/332728072\\_Recurrent\\_Miscarriage\\_and\\_Implantation\\_Failure\\_of\\_Unknown\\_Cause\\_Studied\\_by\\_a\\_Panel\\_of\\_Thrombophilia\\_Conditions\\_Increased\\_Frequency\\_of\\_FXIII\\_Val34Leu\\_Polymorphism](https://www.researchgate.net/publication/332728072_Recurrent_Miscarriage_and_Implantation_Failure_of_Unknown_Cause_Studied_by_a_Panel_of_Thrombophilia_Conditions_Increased_Frequency_of_FXIII_Val34Leu_Polymorphism);
21. Kitaya K., Nagai Y., Arai W., Sakuraba Y., Ishikawa T. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4893437. <https://doi.org/10.1155/2019/4893437>;

- org/10.1155/2019/4893437;
22. Jacobson J.C., Turok D.K., Dermish A.I., Nygaard I.E., Settles M.L. *Contraception*, 2014; 90(2): 130-135. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ajog.2018.02.017>;
  23. Nernsai P., Sophonsritsuk A., Lertvikool S., Jinawath A., Chitasombat M.N. *BMC Infect Dis.*, 2018; 18(1): 73 <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2986-z>;
  24. Revel A., Achache H., Stevens J., Smith Y., Reich R. *Hum. Reprod.*, 2011; 26(10): 2830–2840. <https://doi.org/10.1093/humrep/der255>;
  25. Sørensen A.E., Wissing M.L., Salö S., Englund A.L.M., Dalgaard L.T. *Genes (Basel)*, 2014a; 5(3): 684-708. <https://doi.org/10.3390/genes5030684>;
  26. Kamalidehghan B., Habibi M., Afjeh S.S., Shoai M., Alidoost S., Almasi Ghale R., Eshghifar N., Pouresmaeili F. *Appl. Clin. Genet.*, 2020; 13: 1-11. <https://doi.org/10.2147/TACG.S207491>;
  27. Шуршалина А.В. *Consilium Medicum (женское здоровье)*. 2011; 13(6): 36-39 [Shurshalina A.V. *Consilium Medicum (zhenskoe zdorov'e)*. 2011; 13(6): 36-39].
  28. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69: 509–517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>;
  29. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2008; 34: 371-378. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00700.x>;
  30. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A, Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2017; 15: 16. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12958-017-0233-x>;
  31. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J, Morimune A., Hirata K., Takahashi A., Tsuji S., Takashima A., Amano T., Tsuji S., Ono T., Kaku S., Kasahara K., Moritani S., Kushima R., Murakami T. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2019; 45(5): 951–960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>;
  32. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. *Fertil Steril.* 2010; 93(2): 437-441. <https://doi.org/10.1177%2F1933719113508817>;
  33. El-Toukhy T., Coomarasamy A., Khairy M., Sunkara K., Seed P., Khalaf Y., Braude P. *Fertil. Steril.*, 2008; 89: 832-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.031>;
  34. Kumbak B., Erden H.F., Tosun S., Akbas H., Ulug U., Bahçeci M. *Reprod. BioMed. Online*, 2009; 18: 79–84. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60428-2](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60428-2);
  35. Bozdogan G., Esinler I., Yarali H. *J. Reprod. Med.*, 2009; 54: 303–311.
  36. Okohue J.E., Onuh S.O., Ebeigbe P., Shaibu I., Wada I., Ikimalo J.I., et al. *Afr. J. Reprod. Health*, 2009; 13:113–121. <http://www.bioline.org.br/request?rh09010>;
  37. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L., Eijkemans M.J.C., Mol B.W., Opmeer B.C., et al. *Hum. Reprod. Update*, 2014; 20: 530-541;
  38. Eftekhar M., Tabibnejad N., Tabatabaie A.A. *Middle East Fertil. Soc. J.*, 2018; 23: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.12.006>;
  39. Al-Ghamdi A., Coskun S., Al-Hassan S., Al-Rejjal R., Awartani K. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2008; 6: 37–37. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-37>;
  40. Mahajan N, Sharma S. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 2016; 9: 3-8. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.178632>;
  41. Rogers P.A., Lederman F., Taylor N. *Hum. Reprod. Update*, 1998; 4: 503-538;
  42. Ng E.H., Chan C.C., Tang O.S., Yeung W.S., Ho P.C. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2007; 135: 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.076>;
  43. Sugino N., Kashida S., Takiguchi S., Karube A., Kato H. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 3919-3924;
  44. Miwa I., Tamura H., Takasaki A., Yamagata Y., Shimamura K., Sugino N. *Fertil. Steril.*, 2009; 91(4): 998-1004. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.029>;
  45. Gnainsky Y., Granot I., Aldo P.B., Barash A., Or Y., Schechtman E., Mor G., Dekel N. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 2030–2036. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.fertnstert.2010.02.022>;
  46. Zhou J., Brüne B. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2006; 4: 189–197;
  47. Xu B., Sun X., Genf Y., Zhnag A.-J., Cheng L. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2011; 46(5): 355-359. [https://www.researchgate.net/publication/51471347\\_Mechanism\\_of\\_hypoxia\\_inducing\\_factor-1a\\_in\\_low\\_endometrial\\_receptivity](https://www.researchgate.net/publication/51471347_Mechanism_of_hypoxia_inducing_factor-1a_in_low_endometrial_receptivity);
  48. Rice A.D., Patterson K., Wakefield L.B., Reed E.D., Breder K.P., Wurn B.F., King Iii R., Wurn L.J. *Altern. Ther. Health Med.* 2015; 21(3): 36-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026143/>;
  49. Оразов М.Р., Локшин В.Н., Радзинский В.Е. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. – ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 404 с. [Orazov M.R., Lokshin V.N., Radzinskij V.E. *Besplodnyj brak. Versii i kontraversii*. – GE'OTAR-Media, 2019. – 404 s.];
  50. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С., Пономаренко Г.Н. *Физиотерапевт*, 2012; 2: 14-19 [Volkova E.Yu., Korneeva I.E., Silant'eva E.S., Ponomarenko G.N. *Fizioterapevt*, 2012; 2: 14-19].
  51. Гайворонская О.С. Применение сочетанной низкоинтенсивной лазеротерапии в рамках немедикаментозной подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с. [Gajvoronskaya O.S. *Primenenie sochetannoj nizkointensivnoj lazeroterapii v ramkax nemedikamentoznoj podgotovki e'ndometriya v programмах vspomogatel'nykh reproduktivnykh tehnologij: avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* – М., 2007. – 25 s];
  52. Евсеева М.М., Дзеранова Л.К., Цветаева О.В. *Материалы 8-го Всероссийского форума «Мать и дитя»*. – М., 2006.

- С. 381-382 [Evseeva M.M., Dzeranova L.K., Cvetaeva O.V. Materialy 8-go Vserossijskogo foruma «Mat' i ditya». – М., 2006. – С. 381-382];
53. Ипагова М.В., Стругацкий В.М. *Вопр. курортол.*, 2000; 6: 32-33 [Ipatova M.V., Strugackij V.M. *Vopr. kurortol.*, 2000; 6: 32-33];
54. Shuai Z., Li X., Tang X., Lian F., Sun Z. *Acupunct Med.* 2019; 37(1): 33-39. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2017-011483>;
55. Sun B., Liu Z. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(38): e17160. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017160>;
56. Okhowat J., Murtinger M., Schuff M., et al. *Altern. Ther. Health Med.*, 2015; 21(2): 16-22;
57. Wurn B.F., Wurn L.J., King C.R., et al. *Med. Gen. Med.*, 2004; 6(2): 51;
58. Петров Ю.А. *Фундаментальные исследования*, 2011; 11(3): 563-565 [Petrov Yu.A. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011; 11(3): 563-565];
59. Волкова Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Дис. ... к. м. н. – М., 2014. – С. 145 [Volkova E. Yu. *Pregravidarnaya podgotovka zhenshhin s narusheniem reproduktivnoj funkcii i «tonkim» e'ndometriem*. Dis. ... k. m. n. – М., 2014. – С. 145];
60. Гайдарова А.Х., Самарина Е.А., Кульчицкая Д.Б., Ктенко Н.В., Тарасова Т.Ю., Сычева А.Ю. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2015; 2: 80-83 [Gaidarova A.X., Samarina E.A., Kul'chickaya D.B., Ktenko N.V., Tarasova T.Yu., Sycheva A.Yu. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, 2015; 2: 80-83]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515280-84>;
61. Калинина Н.М. *Consilium Medicum*, 2015; 17(6): 77-80 [Kalinina N.M. *Consilium Medicum*, 2015; 17(6): 77-80];
62. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Кузнецова И.А., Фомина Е.А., Чикалова К.И., Гагаева Ю.А. *Медицинский Альманах*, 2018; 6(57): 04-97 [Zinov'eva O.S., Motovilova T.M., Kachalina T.S., Kuznecova I.A., Fomina E.A., Chikalova K.I., Gagaeva Yu.A. *Medicinskij Al'manah*, 2018; 6(57): 04-97];
63. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. *Gynecology*, 2018; 20 (6): 53-59 [Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alexin A.I. *Gynecology*, 2018; 20 (6): 53-59];
64. Мартынов С.А. Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам ВРТ: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2005. – 24 с. [Martynov S.A. *Vozmozhnosti e'lektroterapii v podgotovke pacientok s khronicheskim e'ndometritom k programmam VRT*: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.01. – М., 2005. – 24 s.];
65. Пономаренко Г.Н., Силантьева Е.С., Кондрина Е.Ф. *Физиотерапия в репродуктивной гинекологии*. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 118 с. [Ponomarenko G.N., Silant'eva E.S., Kondrina E.F. *Fizioterapiya v reproduktivnoj ginekologii*. – SPb.: IIC VMA, 2008. – 118 s.];
66. Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2008. – 25 с. [Shishkanova O.L. *Optimizaciya taktiki lecheniya khronicheskogo e'ndometrita u pacientok s narusheniem reproduktivnoj funkcii s ispol'zovaniem impul'snoj e'lektroterapii*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.01. – М., 2008. – 25 s.];
67. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. *Общая физиотерапия*. – 3-е изд., пер. и доп. – М.: Медицина, 1999. – 432 с. [Bogolyubov V.M., Ponomarenko G.N. *Obshhaya fizioterapiya*. – 3-e izd., per. i dop. – М.: Medicina, 1999. – 432 s.];
68. Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01. – М., 2008. – 261 с. [Silant'eva E.S. *Fizicheskie metody strukturno-funkcional'nogo remodelirovaniya e'ndometriya u zhenshhin s narusheniem reproduktivnoj funkcii*: dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.01. – М., 2008. – 261 s.];
69. Алиева К.У. Оптимизация подготовки эндометрия в программе ЭКО и ПЭ у пациенток с нарушениями маточной гемодинамики: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2007. – 26 с. [Alieva K.U. *Optimizaciya podgotovki e'ndometriya v programme E'KO i PE' u pacientok s narusheniyami matochnoj gemodinamiki*: avtoref. ... dis. kand. med. nauk: 14.00.01. – М., 2007. – 26 s.];
70. Hong X. *Mod. J. Integr. Tradit. Chin. West Med.*, 2006; 15: 1158;
71. Liping X. *J. Minim. Invasive Med.*, 2013; 8: 119-121;
72. Xuehua H. *J. Shandong Univ. Tradit. Chin. Med.*, 2007; 31: 479-480;
73. Yuling Z., Fengyan X., Suxin H., Suping X. *J. N. China Coal. Med. Coll.*, 2003: 204;
74. Zhengao S., Fang L., Jianwei Z., Haicui W., Zhuju Z., Ying G., Mingyue X., Ning Z., Qian M., Shuai Z. *J. Reprod. Med.*, 2012; 21: 447-450;
75. Hong C., Furong Z. *Chin. J. Dermatovener.*, 2002; 16: 252-253;
76. Zhang Q., Zhang B., Yan J., Zhang C., Tang R., Sheng Y., Wang N., Chen Z.-J. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014; 291(1): 173-177. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3382-6>.

## ЭЖҰ БАҒДАРЛАМАЛАРЫНДАҒЫ ИМПЛАНТАЦИЯНЫҢ ҚАЙТАЛАНҒАН СӘТСІЗДІКТЕРІНІҢ ФИЗИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Оразов М.Р.<sup>1</sup>, Силантьева Е.С.<sup>2</sup>, Орехов Р.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Ресей халықтар достығы университеті» ФМАЖ ББМ, Мәскеу, Ресей Федерациясы;

<sup>2</sup> «Ана мен бала» КТ, Мәскеу, Ресей Федерациясы

### Аңдатпа

**Өзектілігі:** Имплантацияның қайталанған және бастапқы сәтсіздіктерінің этиологиясы мен патогенезін, сондай-ақ терапия мүмкіндіктерін зерттеу бүгінгі күні көптеген қарама-қайшылықтарға ие. Алайда, соңғы жылдардағы көптеген зерттеулер физиотерапияның репродуктивті нәтижелерді жақсартудағы әртүрлі әдістерінің жоғары тиімділігін көрсетті, оның ішінде экстракорпоральді ұрықтандыру бағдарламаларында имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерін емдеу және жеңу.

**Зерттеу мақсаты:** ЭЖҰ бағдарламаларындағы имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерінің физикалық терапиясының мүмкіндіктерін анықтау.

**Материалдар мен әдістер:** Scopus және Pubmed-тің қол жетімді базаларында «экстракорпоральді ұрықтандыру», «имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері», «көмекші репродуктивті технологиялар», «физиотерапия» сияқты негізгі сөздер бойынша экстракорпоральді ұрықтандыру бағдарламаларында имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерінің физикалық терапиясының мүмкіндіктерін зерттеу үшін 1995-2020 жылдарға таңдау және талдау жүргізілді.

**Нәтижелері:** Электроимпульсті терапия өзін тиімділігі дәлелденген эндометрияның рецептивті бұзылыстарын емдеудің ең зерттелген физикалық әдісі ретінде көрсетті. Физиотерапиялық әсер ету әдістері эндометрияның ангиогенезі мен архитектурасына пайдалы әсер ету арқылы репродуктивті нәтижелерді жақсартуға, физиологияны қалыпқа келтіруге мүмкіндік береді.

**Қорытынды:** Этиологияны, патогенетикалық механизмдерді, сондай-ақ емдеудің толыққанды хаттамаларын жасау үшін әртүрлі әдістермен имплантацияның қайталанған сәтсіздіктерін жеңудің тиімділігін одан әрі егжей-тегжейлі зерттеу қажет.

**Түйінді сөздер:** экстракорпоральдік ұрықтандыру (ЭЖҰ), имплантацияның қайталанған сәтсіздіктері (ИҚС), қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ), физиотерапия

## THE CAPACITY OF PHYSICAL THERAPY FOR REPEATED IMPLANTATION FAILURES IN IVF PROGRAMS: A LITERATURE REVIEW

M.R. Orazov<sup>1</sup>, E.S. Silantieva<sup>2</sup>, R.E. Orekhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>MD Medical Group, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Relevance:** Studies of the etiology and pathogenesis of implantation failures, both repeated and primary, as well as the possibilities of therapy today carry many contraversions. However, in recent years, numerous studies have demonstrated the high effectiveness of various physiotherapy methods in improving reproductive outcomes, including therapy and overcoming repeated implantation failures in in-vitro fertilization programs.

**The purpose of the study** was to study the capacity of physical therapy for repeated implantation failures in in-vitro fertilization programs.

**Materials and Methods:** The capacity of physical therapy for repeated implantation failures in in-vitro fertilization programs were studied through the search and analysis of the scientific sources for 1995-2021, available in the Scopus and Pubmed databases, using the keywords “in-vitro fertilization,” “repeated implantation failure,” “assisted reproductive technology,” and «physiotherapy.»

**Results:** Electrical impulse therapy has established itself as the most studied method in the treatment of disorders of endometrial receptivity with proven efficacy. Physical methods of exposure can improve reproductive outcomes through a beneficial effect on the angiogenesis and architectonics of the endometrium, improving its receptivity, and normalizing physiology. Further detailed study of the etiology, pathogenetic mechanisms, as well as the effectiveness of overcoming repeated implantation failures by various methods is needed to develop treatment protocols.

**Keywords:** *in-vitro fertilization (IVF), repeated implantation failure (RIF), assisted reproductive technology (ART), physiotherapy.*

#### Автор для корреспонденции:

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

+7-915-237-52-92

E-mail: omekan@mail.ru

**Силантьева Елена Сергеевна** - доктор медицинских наук по специальностям акушерство и гинекология, восстановительная медицина, физиотерапия, курортология и спортивная медицина, заместитель главного врача по реабилитации Клинического Госпиталия «Лапино»

Адрес: 143081, Московская обл., Лапино, 1-е Успенское ш., д. 111

E-mail: essdoktor@yandex.ru

**Орехов Роман Евгеньевич** - ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: +7-905-719-58-63

E-mail: romanorekhovv@yandex.ru