

- 623 7.
5. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: Results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2007; 177: 1419-22.
 6. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 167: 2528-9.
 7. Asimakopoulos AD, Mugnier C, Hoepffner JL, Spera E, Vespasiani G, Gaston R, et al. The surgical treatment of a large prostatic adenoma: The laparoscopic approach — A systematic review. *J Endourol* 2012; 26: 960-7.
 8. Xie JB, Tan YA, Wang FL, Xuan Q, Sun YW, Xiao J, et al. Extraperitoneal laparoscopic adenomectomy (Madigan) versus bipolar transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia greater than 80 ml: *Urology Annals* | Jul — Sep 2015 | Vol 7 | Issue 3
- Вперше надійшла до редакції 30.07.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК 618.177: 618.177-089.888.11: 612.631.1-008.64: 577.121.7
DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820905>

СТАН ВАГІНАЛЬНОЇ МІКРОБІОТИ ПАЦІЄНТОК З ІМПЛАНТАЦІЙНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Носенко О. М., Демидчик Р. Я.

*Одеський національний медичний університет, Україна
nosenko.olena@gmail.com*

STATE OF VAGINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH IMPLANTATION INSUFFICIENCY

Nosenko O. M., Demidchik R. Ya.

*Odessa National Medical University, Ukraine
nosenko.olena@gmail.com*

Summary/Резюме

The aim of the study was to evaluate the vaginal microbiota in women with recurrent implantation failure (RIF). *Material and methods.* 103 women of reproductive age with infertility and RIF, who were repeatedly treated in IVF-ET cycles, and 32 conditionally healthy fertile women of the control group were comprehensively examined. A retrospective analysis of the examination results was performed depending on the onset of pregnancy in the next ongoing cycle of IVF-ET. Accordingly, the examined women with RIF were divided into 2 groups: 35 women with onset of pregnancy in the next current cycle of IVF-ET, 68 patients with no onset of pregnancy in the current cycle of IVF-ET. When analyzing the composition of the vaginal microbiota using the quantitative polymerase chain reaction method in real time, the total bacterial mass, the number of lactobacilli, the presence, absolute and relative number, and the number in diagnostically significant concentrations of facultative and obligate anaerobes, ureaplasmas, *Candida* fungi, and mycoplasmas were determined. Assessment of the state of vaginal microbiocenosis was carried out according to gradations: normocenosis, aerobic-anaerobic imbalance, aerobic imbalance, anaerobic imbalance. *The results.* Normocenosis is observed in the vaginal microbiota in only 6.80 % of women with RIF, aerobic imbalance in 10.68 %, anaerobic imbalance in 50.49 %, aerobic-anaerobic imbalance in 32.04 %. Women who became pregnant after the current IVF-ET attempt were distinguished from women who did not become pregnant by a 4.86 times greater presence of normocenosis in the vaginal microbiota (OR 5.5000 [1.0091-29.9774], $p < 0.05$) and aerobic imbalance — 5.18 times (OR 6.4198 [1.5819-26.0531], $p < 0.01$), fewer cases of *Candida spp.* in diagnostically significant quantities by 2.98 times (OR 0.2241 [0.0775-

0.6481], $p < 0.01$), and according to the presence of anaerobic and aerobic-anaerobic imbalance, no statistically significant difference between these groups is registered — 40.00 % against 55.88 % and 22.86 % against 36.76 %. **Conclusion.** An imbalance of the vaginal microbiota is one of the important factors of RIF.

Key words: *infertility, in vitro fertilization, recurrent implantation failure, vaginal microbiota, real-time quantitative polymerase chain reaction, total bacterial mass, lactobacilli, facultative and obligate anaerobes, ureaplasmas, Candida fungi, aerobic and anaerobic imbalance.*

Метою дослідження стала оцінка вагінальної мікробіоти у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації (PHI). *Матеріал та методи.* Комплексно обстежено 103 жінки репродуктивного віку з безпліддям та PHI, які неодноразово проходили лікування у циклах IVF-ET, і 32 умовно здорові фертильні жінки контрольної групи. Виконаний ретроспективний аналіз отриманих результатів обстеження в залежності від настання вагітності у черговому поточному циклі IVF-ET. Відповідно обстежені жінки з PHI були розділені на 2 групи: 35 жінок з настанням вагітності у черговому поточному циклі IVF-ET, 68 пацієнток з відсутністю настання вагітності у поточному циклі IVF-ET. При проведенні аналізу складу вагінальної мікробіоти методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу визначали загальну бактеріальну масу, кількість лактобактерій, наявність, абсолютну та відносну кількість та чисельність у діагностично значущих концентраціях факультативних та облігатних анаеробів, уреоплазм, грибів роду *Candida*, мікоплазм. Оцінку стану вагінального мікробіоценозу проводили за градаціями: нормоценоз, аеробно-анаеробний дисбаланс, аеробний дисбаланс, анаеробний дисбаланс. *Результати.* Тільки у 6,80 % жінок з PHI у вагінальній мікробіоті спостерігається нормоценоз, у 10,68 % осіб реєструється аеробний дисбаланс, у 50,49 % — анаеробний дисбаланс, у 32,04 % — аеробно-анаеробний дисбаланс. Жінок з настанням вагітності після проведення поточної спроби IVF-ET від жінок з ненастанням вагітності відрізняє більша наявність нормоценозу у вагінальній мікробіоті у 4,86 раза (СШ 5,5000 [1,0091-29,9774], $p < 0,05$) і аеробного дисбалансу — у 5,18 раза (СШ 6,4198 [1,5819-26,0531], $p < 0,01$), менше число випадків наявності *Candida spp.* в діагностично значимих кількостях у 2,98 раза (СШ 0,2241 [0,0775-0,6481], $p < 0,01$), а за наявністю анаеробного і аеробно-анаеробного дисбалансу статистично вірогідної різниці між цими групами не реєструється — 40,00 % проти 55,88 % ($p > 0,05$) і 22,86 % проти 36,76 % ($p > 0,05$). *Висновок.* Дисбаланс вагінальної мікробіоти є одним з вагомих чинників PHI.

Ключові слова: *безпліддя, запліднення in vitro, рецидивуюча невдача імплантації, вагінальна мікробіота, кількісна полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу, загальна бактеріальна маса, лактобактерії, факультативні та облігатні анаероби, уреоплазми, гриби роду Candida, аеробний та анаеробний дисбаланс.*

Імплантація є першим кроком у відтворенні людини [1]. Точний механізм невдалої імплантації досі недостатньо вивчений. Ймовірність невдачі імплантації при IVF-ET становить приблизно 70 %, як виведено з того факту, що частота імплантації на перенесення ембріона становить 30 % [2]. Визнаючи ці дані, незважаючи на те, що невдача імплантації може спричинити за собою патологічний

стан, у той же час вона є, з точки зору еволюції, фізіологічним «бар'єром», що веде до встановлення повноцінної вагітності. Невдача імплантації — це термін, який зазвичай використовується для опису ситуації при допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ), коли ембріон гарної якості було перенесено в порожнину матки, але не вдалося встановити вагітність, підтверджену

ультразвуковою візуалізацією внутрішньоматкового гестаційного мішка [3]. Оскільки це може статися у жінки більше одного разу, було додано слово «рецидивуюча», що призвело до появи терміну, схожого на той, який використовується для жінок, які мали пережити більше одного викидня — рецидивуюча невдача імплантації (PHI) [4]. У 2023 р. ESHRE визнала потребу в дослідженні причин PHI як однієї із 10 провідних пріоритетів досліджень у сфері ДРТ [5].

Численні дослідження виявили ряд передбачуваних функціональних змін ендометрія в морфологічно нормальній матці, які можуть перешкоджати здатності ембріонів до імплантації. За цих обставин сприйнятливість ендометрія вважається порушеною. Серед етіологічних чинників імплантаційної недостатності існують різні аспекти. Одним з таких факторів є порушення урогенітального мікробіому, хронічний ендометрит і аномальна кишкова мікробіота [6-10]. Чи є мікробний дисбактеріоз одним із визначальних факторів PHI, ще вивчається, але в клінічній практиці 47 % клініцистів вважають його важливим фактором [11].

Метою дослідження стала оцінка вагінальної мікробіоти у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації.

Матеріал та методи

Робота виконувалася на протязі 2021-2024 років на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»». Дослідження ухвалено Комісією з питань біоетики (протокол № 2/21 від 08.11.2021). Від усіх пацієнток отримана інформована згода на участь в дослідженні.

Комплексно обстежено 103 жінки репродуктивного віку з безпліддям та PHI групи I, які неодноразово проходили лікування у циклах IVF-ET, і 32 умовно

здорові фертильні жінки контрольної групи K. Був проведений черговий цикл контрольованої стимуляції яєчників за протоколом з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону. Отримані ембріони генетично тестували, вітрифікували і переносили тільки еуплоїдні вітрифіковані ембріони гарної якості після відігрівання в сегментованому циклі. Виконаний ретроспективний аналіз отриманих результатів обстеження в залежності від настання вагітності у черговому поточному циклі IVF-ET. Відповідно обстежені жінки групи I були розділені на 2 групи: група А — 35 жінок з настанням вагітності у поточному циклі IVF-ET, група Б — 68 пацієнток з відсутністю настання вагітності у поточному циклі IVF-ET.

Стан біоценозу піхви оцінювали за вмістом лактобацил (ЛБ), наявністю патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), з кількісним їх визначенням на ампліфікаторі ДТ-96 за допомогою тест-систем «Фемофлор-16». Можливість порівняння кількості ЛБ з кількістю загальної бактеріальної маси (ЗБМ) дозволила оцінити вираженість порушень рівня нормофлори у пацієнток, а також визначити етіологічне значення мікроорганізмів у розвитку дисбіозу піхви та ступеня його вираженості в кожному конкретному випадку. При проведенні аналізу визначали ЗБМ, кількість ЛБ, наявність, абсолютну, відносну кількість та чисельність у діагностично значущих концентраціях факультативних та облигатних анаеробів, уреоплазм, грибів роду *Candida*, мікоплазм. Ступінь обсіменіння вагінального секрету ЛБ і УПМ представляли в геном еквівалентах (ГЕ). Оцінку стану вагінального мікробіоценозу проводили за градаціями фірми-розробника: нормоценоз, аеробно-анаеробний дисбаланс, аеробний дисбаланс, анаеробний дисбаланс.

Обстеження на урогенітальні інфекції (хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, гонорея) проводили з

використанням методу ПЛР у режимі реального часу.

Вибіркові дані оцінювалися за кількісною, номінальною та ранжированою шкалами. Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакету програм Microsoft Excel 2019. Кількісні змінні описували за допомогою середнього значення (М), стандартної похибки середнього значення (\pm SEM). t-критерій Стьюдента застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок, χ^2 -критерій, ставлення шансів (СШ), 95 %-вий довірчий інтервал (ДІ) — для порівняння непараметричних показників. СШ і 95 % ДІ представляли у вигляді СШ [95 % ДІ]. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати та їх обговорення

Вік обстежених жінок групи I коливався від 25 до 37 років і в середньому склав: у групі I ($31,97 \pm 0,34$) років, у групі А — ($32,20 \pm 0,61$) років, у групі Б — ($31,38 \pm 0,40$) років, у групі К — ($32,38 \pm 0,59$) років ($p > 0,05$).

Індекс маси тіла дорівнював ($22,23 \pm 0,45$) кг/м² у групі I, ($22,41 \pm 0,83$) кг/м² — у групі А і ($22,28 \pm 0,53$) кг/м² — у групі Б, ($22,27 \pm 0,85$) кг/м² — у контролі ($p > 0,05$). За основними параметрами менструальної функції (за віком менархе, тривалістю менструацій і менструального циклу, кількістю менструальних циклів на рік) досліджувані групи не розрізнялися. Аналіз показників статевого

життя показав, що досліджувані групи не мали вірогідних відмінностей за початком статевого життя: у тому числі, у групі I — ($17,96 \pm 0,19$) років проти ($17,94 \pm 0,31$) років у групі К, $p > 0,05$. Тривалість безпліддя склала в середньому у групі А — ($9,26 \pm 0,53$) років, у групі Б — ($9,66 \pm 0,37$) років ($p > 0,05$).

Групи А і Б з РНІ не відрізнялися між собою за кількістю циклів КОС та переносів ембріонів у минулому: середня кількість попередніх циклів КОС у групі А ($2,03 \pm 0,11$) і переносів ембріонів — ($5,44 \pm 0,11$), у групі Б відповідно — ($2,00 \pm 0,08$) і ($5,40 \pm 0,13$) ($p > 0,05$).

Досліджувані групи А і Б були гомогенними за віком, антропометричними даними, характером менструальної, овуляторної і репродуктивної функції, тривалістю безпліддя, кількістю КОС та переносів ембріонів, гінекологічними та соматичними захворюваннями, що дозволяло порівнювати результати

Таблиця 1
ЗБМ, кількість жінок з наявністю ЛБ, абсолютна та відносна кількість ЛБ у піхві пацієнток досліджуваних груп

Група	Lg ₁₀ ЗБМ, М \pm SEM, ГЕ	Кількість жінок з наявністю ЛБ, n (%)	Lg ₁₀ ЛБ, М \pm SEM, ГЕ	Lg ₁₀ ЗБМ-ЛБ, М \pm SEM, ГЕ
I, n = 103	6,49 \pm 0,09 ^к	94 (91,26)	4,94 \pm 0,18 ^к	1,56 \pm 0,18 ^к
А, n = 35	6,16 \pm 0,15 ^б	32 (91,43)	5,45 \pm 0,34	0,71 \pm 0,32 ^б
Б, n = 68	6,67 \pm 0,11 ^{к,а}	62 (91,18)	4,67 \pm 0,21 ^к	2,00 \pm 0,19 ^{к,а}
К, n = 32	6,09 \pm 0,13	30 (93,75)	5,82 \pm 0,31	0,27 \pm 0,33

Примітка. ^{к, а, б} — статистично значима відмінність з показниками груп К, А, Б ($p < 0,05$)

Таблиця 2
Спектр факультативних анаеробів у вагінальній мікробіоті жінок досліджуваних груп

Група	Enterobacterium spp.		Streptococcus spp.		Staphylococcus spp.	
	n (%)	Lg ₁₀ УПМ, М \pm SEM, ГЕ	n (%)	Lg ₁₀ УПМ, М \pm SEM, ГЕ	n (%)	Lg ₁₀ УПМ, М \pm SEM, ГЕ
I, n =	48 (46,60) ^к	2,17 \pm 0,26 ^к	30 (29,13) ^к	1,35 \pm 0,21 ^к	53 (51,46) ^к	2,03 \pm 0,22 ^к
А, n =	12 (34,29)	1,57 \pm 0,40 ^к	8 (22,86)	1,02 \pm 0,33 ^к	16 (45,71) ^к	1,89 \pm 0,38 ^к
Б, n =	36 (52,94) ^к	2,48 \pm 0,33 ^к	22 (32,35) ^к	1,51 \pm 0,28 ^к	37 (54,41) ^к	2,10 \pm 0,26 ^к
К, n =	6 (18,75)	0,56 \pm 0,21	2 (6,25)	0,08 \pm 0,05	4 (12,50)	0,22 \pm 0,11

Примітка. ^к — статистично значима різниця з показниками групи К ($p < 0,05$)

Відносний вміст факультативних анаеробів у вагінальній мікробіоті, Lg₁₀УПМ-Lg₁₀ЛБ, M ± SEM

Група	<i>Enterobacterium spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
I, n = 103	-2,76 ± 0,30 ^к	-3,59 ± 0,29 ^к	-2,91 ± 0,29 ^к
A, n = 35	-3,88 ± 0,45 ^к	-4,43 ± 0,50 ^к	-3,56 ± 0,50 ^к
Б, n = 68	-2,19 ± 0,38 ^к	-3,16 ± 0,34 ^к	-2,57 ± 0,36 ^к
К, n = 32	-5,26 ± 0,44	-5,74 ± 0,32	-5,60 ± 0,33

Примітка. к — статистично значима різниця з показниками групи К (p < 0,05)

Відсотковий вміст факультативних анаеробів у вагінальній мікробіоті в діагностично значущих кількостях, n (%)

Група	<i>Enterobacterium spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
I, n = 103	27 (26,21) ^к	23 (22,33) ^к	20 (19,42) ^к
A, n = 35	7 (20,00)	7 (20,00)	7 (20,00)
Б, n = 68	20 (29,41) ^к	16 (23,53) ^к	13 (19,13) ^к
К, n = 32	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Примітка. к — статистично значима різниця з показниками групи К (p < 0,05)

наступних мікробіологічних досліджень.

Аналіз стану вагінальної мікробіоти за допомогою комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу показав збільшення бактеріальної насиченості у жінок з РНІ порівняно з контролем: ЗБМ склала (6,49 ± 0,09) GE проти (6,09 ± 0,13) GE в контролі (p < 0,02) на тлі зменшення абсолютної кількості ЛБ — (4,94 ± 0,18) GE проти (5,82 ± 0,31) GE (p < 0,02) та збільшення показника Lg₁₀ЗБМ-Lg₁₀ЛБ — (1,56 ± 0,18) GE проти (0,27 ± 0,33) GE (p < 0,01) (табл. 1).

При цьому у жінок групи А Lg₁₀ЗБМ і Lg₁₀ЗБМ-Lg₁₀ЛБ порівняно з групою Б були менші — (6,16 ± 0,15) GE проти (6,67 ± 0,11) GE, p < 0,01) і (0,71 ± 0,32) GE проти (2,00 ± 0,19) GE, p < 0,01).

За кількістю жінок з наявністю ЛБ вірогідної різниці між групами не виявлено (див. табл. 1).

Наявність факультативних анаеробів та їх абсолютна кількість у вагінальній мікробіоті жінок з РНІ статистично значимо перевищувала таку у фертильних жінок контролю: *Enterobacterium spp.* — відповідно у 2,49 раза (48 (46,69 %) проти 6 (18,75 %), СШ 3,7818 [1,4358-9,9608],

Таблиця 3 p < 0,01) і 3,90 раза (2,17 ± 0,26) GE проти (0,56 ± 0,21) GE, p < 0,01); *Streptococcus spp.* — у 4,66 (30 (29,13 %) проти 2 (6,25 %), СШ 6,1644 [1,3849-27,4386], p < 0,01) і у 17,44 раза (1,35 ± 0,21) GE проти (0,08 ± 0,05) GE, p < 0,01); *Staphylococcus spp.* — у 4,12 раза (53 (51,46 %) проти 4 (12,50 %), СШ 7,4200 [2,4291-22,6652], p < 0,01) і у 9,14 раза (2,03 ± 0,22) GE проти (0,22 ± 0,11) GE, p < 0,01) (табл. 2).

Наявність факультативних анаеробів та їх абсолютна кількість у вагінальній мікробіоті пацієнток груп А і Б статистично вірогідно не відрізнялася (див. табл. 2).

Відносна кількість факультативних анаеробів у вагінальній мікробіоті жінок з РНІ також статистично вірогідно перевищувала таку у фертильних жінок групи К: *Enterobacterium spp.* — у 1,90 раза (-2,76 ± 0,30) GE проти (-5,26 ± 0,44) GE, p < 0,01); *Streptococcus spp.* — у 1,60 раза (-3,59 ± 0,29) GE проти (-5,74 ± 0,32) GE, p < 0,01); *Staphylococcus spp.* — у 1,92 раза (-2,91 ± 0,29) GE проти (-5,60 ± 0,33) GE, p < 0,01) (табл. 3).

Enterobacterium spp. зустрічалася у вагінальній мікробіоті жінок з РНІ у діагностично значущих кількостях у 27 (26,21 %) випадках (p < 0,01), *Streptococcus spp.* — у 23 (22,23 %) (p < 0,01), *Staphylococcus spp.* — у 20 (19,42 %) (p < 0,01) (табл. 4).

Серед облігатних анаеробів, які асоційовані з бактеріальним вагінозом, у жінок з РНІ найчастіше зустрічалися представники *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* — 52 (50,49 %), *Megasphaera spp.* / *Veillonella*

Таблиця 5

Відсотковий вміст облигатних анаеробів у вагінальній мікробіоті досліджуваних груп, n (%)

Група	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyrromonas</i> spp.	<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Atopobium vaginae</i>
I, n =	52 (50,49) к	36 (34,95) к	38 (36,89) к	43 (41,75) к	31 (30,10) к	40 (38,83) к	30 (29,13)	37 (35,92) к
A, n =	9 (25,71) б	6 (17,14) б	5 (14,29) б	7 (20,00) б	6 (17,14) б	4 (11,43) б	5 (14,29) б	7 (20,00) б
Б, n =	43 (63,24) к,а	30 (44,12) к,а	33 (48,53) к,а	36 (52,94) к,а	25 (36,76) к,а	36 (52,94) к,а	25 (36,76) к,а	30 (44,12) к,а
К, n =	3 (9,38)	4 (12,50)	3 (9,38)	4 (12,50)	1 (3,13)	3 (9,38)	5 (15,63)	1 (3,13)

Примітка. к, а, б — статистично значима різниця з показниками груп К, А, Б ($p < 0,05$).

Таблиця 6

Абсолютний вміст облигатних анаеробів у вагінальній мікробіоті досліджуваних жінок, Lg₁₀УПМ, M ± SEM

Група	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyrromonas</i> spp.	<i>Eubacterium</i> spp.	<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrichia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Atopobium vaginae</i>
I, n =	2,89 ± 0,30 ^к	1,83 ± 0,25 ^к	1,79 ± 0,26 ^к	1,94 ± 0,25 ^к	1,46 ± 0,23 ^к	1,70 ± 0,23 ^к	1,46 ± 0,24 ^к	1,54 ± 0,23 ^к
A, n =	1,52 ± 0,45 ^{к,б}	0,92 ± 0,35 ^{к,б}	0,83 ± 0,36 ^{к,б}	0,98 ± 0,35 ^{к,б}	0,81 ± 0,33 ^{к,б}	0,59 ± 0,29 ^{к,б}	0,87 ± 0,38 ^{к,б}	0,81 ± 0,32 ^{к,б}
Б, n =	3,60 ± 0,36 ^{к,а}	2,29 ± 0,32 ^{к,а}	2,28 ± 0,34 ^{к,а}	2,43 ± 0,32 ^{к,а}	1,79 ± 0,31 ^{к,а}	2,28 ± 0,29 ^{к,а}	1,76 ± 0,30 ^{к,а}	1,91 ± 0,30 ^{к,а}
К, n =	0,24 ± 0,14	0,25 ± 0,13	0,24 ± 0,13	0,26 ± 0,13	0,04 ± 0,04	0,31 ± 0,17	0,33 ± 0,14	0,14 ± 0,08

Примітка. к, а, б — статистично значима відмінність з показниками груп К, А, Б ($p < 0,05$).

spp. / *Dialister* spp. — 43 (41,75 %), *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. — 40 (38,83 %), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. — 38 (34,95 %), *Atopobium vaginae* — 37 (35,92 %), рідше реєструвалися *Eubacterium* spp. — 36 (34,95 %), *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp. — 31 (30,10 %), *Peptostreptococcus* spp. — 30 (29,13 %), що порівняно з пацієнтками групи К було частіше відповідно у 11,86 разів (СШ 9,8562 [2,8242-34,3975], $p < 0,01$), у 7,47 (СШ 3,7612 [1,2232-11,5648], $p < 0,02$), у 5,50 (СШ 5,6513 [1,6122-19,8094], $p < 0,01$), у 7,44 (СШ 5,0167 [1,6393-15,3518], $p < 0,01$), у 10,78 (СШ 13,3472 [1,7435-102,1759], $p < 0,02$), у 7,28 (СШ 6,1376 [1,7532-21,4867], $p < 0,01$), у 1,86 (СШ 2,2192 [0,7807-6,3078], $p > 0,05$), у 4,46 (СШ 17,3788 [2,2787-132,5406], $p < 0,01$) (табл. 5).

У жінок групи А, які завагітніли після поточної спроби IVF-ET, порівняно з пацієнтками групи Б, які не завагітніли *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyrromonas* spp. виявлялася рідше у 2,46 разів (СШ 0,2013 [0,0815-0,4971], $p < 0,01$), *Eubacterium* spp. — у 2,57 (СШ 0,2621 [0,0963-0,7130], $p < 0,01$), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. — у 3,40 (СШ 0,1768 [0,0613-0,5100], $p < 0,01$), *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. — у 2,65 (СШ 0,2222

[0,0855-0,5777], $p < 0,01$), *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp. — у 2,14 (СШ 0,3559 [0,1299-0,9749], $p < 0,05$), *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. — у 4,63 (СШ 0,1147 [0,0365-0,3604], $p < 0,01$), *Peptostreptococcus* spp. — у 2,57 (СШ 0,2867 [0,0986-0,8336], $p < 0,02$), *Atopobium vaginae* — у 2,21 (СШ 0,3167 [0,1217-0,8423], $p < 0,02$) (див. табл. 5).

За абсолютним вмістом серед облигатних анаеробів, які асоційовані з бактеріальним вагінозом, у вагінальній мікробіоті жінок групи І переважали *Gard-*

nerella vaginalis / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* — (2,89 ± 0,30) GE (p < 0,01), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* — (1,94 ± 0,25) GE (p < 0,01), *Eubacterium spp.* — (1,83 ± 0,25) GE (p < 0,01), *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* — (1,79 ± 0,26) GE (p < 0,04), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* — (1,70 ± 0,23) GE (p < 0,01), менші концентрації мали *Atopobium vaginae* — (1,54 ± 0,23) GE (p < 0,01), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* — (1,46 ± 0,23) GE (p < 0,01) і *Peptostreptococcus spp.* — (1,46 ± 0,24) GE (p < 0,01) (табл. 6).

У жінок групи А, які завагітніли після поточної спроби IVF-ET, порівняно з пацієнтками групи Б, які не завагітніли, абсолютна концентрація *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* була менше у 2,37 раза (p < 0,01), *Eubacterium spp.* — у 2,50 (p < 0,01), *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* — у 2,76 (p < 0,01), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* — у 2,48 (p < 0,01), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* — у 2,23 (p < 0,01), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* — у 3,87 (p < 0,01), *Peptostreptococcus spp.* — у 2,01 (p < 0,01), *Atopobium vaginae* — у 2,37 (p < 0,01) (див. табл. 6).

Таблиця 7

Відносний вміст облигатних анаеробів у вагінальній мікробіоті досліджуваних жінок, Lg₁₀УПМ, M ± SEM

Група	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister</i>	<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Atopobium vaginae</i>
I, n =	-2,04 ± 0,35 ^к	-2,39 ± 0,33 ^к	-2,97 ± 0,34 ^к	-2,34 ± 0,32 ^к	-2,41 ± 0,31 ^к	-2,60 ± 0,30 ^к	-1,95 ± 0,32 ^к	-2,82 ± 0,32 ^к
A, n =	-3,93 ± 0,56 ^{к,б}	-4,02 ± 0,49 ^{к,б}	-4,11 ± 0,49 ^{к,б}	-4,08 ± 0,42 ^{к,б}	-3,91 ± 0,52 ^{к,б}	-4,10 ± 0,46 ^{к,б}	-3,40 ± 0,52 ^{к,б}	-4,01 ± 0,47 ^{к,б}
Б, n =	-1,07 ± 0,41 ^{к,а}	-1,55 ± 0,39 ^{к,а}	-2,39 ± 0,43 ^{к,а}	-1,45 ± 0,39 ^{к,а}	-1,64 ± 0,36 ^{к,а}	-1,83 ± 0,35 ^{к,а}	-1,21 ± 0,37 ^{к,а}	-2,21 ± 0,40 ^{к,а}
К, n =	-5,58 ± 0,33	-5,57 ± 0,31	-5,46 ± 0,35	-5,37 ± 0,33	-5,78 ± 0,31	-5,51 ± 0,33	-5,41 ± 0,35	-5,38 ± 0,33

Примітка. ^{к, а, б} — статистично значима відмінність з показниками груп К, А, Б (p < 0,05).

Таблиця 8

Вміст облигатних анаеробів у вагінальній мікробіоті в діагностично значущих кількостях, n (%)

Група	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Eubacterium spp.</i>	<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister</i>	<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Atopobium vaginae</i>
I, n =	47 (45,63) ^к	31 (30,10) ^к	24 (23,30) ^к	26 (25,24) ^к	24 (23,30) ^к	25 (24,27) ^к	25 (24,27) ^к
A, n =	9 (25,71) ^б	6 (17,14) ^б	4 (11,43) ^б	5 (14,29)	5 (14,29)	3 (8,57) ^б	3 (8,57) ^б
Б, n =	38 (55,88) ^{к,а}	25 (36,76) ^{к,а}	20 (29,41) ^{к,а}	21 (30,88) ^к	19 (27,94) ^к	22 (32,35) ^{к,а}	20 (29,41) ^к
К, n =	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Примітка. ^{к, а, б} — статистично значима відмінність з показниками груп К, А, Б (p < 0,05)

За відносним вмістом серед облигатних анаеробів, які асоційовані з бактеріальним вагінозом, у вагінальній мікробіоті жінок групи І переважали *Peptostreptococcus spp.* — (-1,95 ± 0,32) GE (p < 0,01), *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* — (-2,04 ± 0,35) GE (p < 0,01), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* — (-2,34 ± 0,32) GE (p < 0,01), *Eubacterium spp.* — (-2,39 ± 0,33) GE (p < 0,01), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* — (-2,41 ± 0,31) GE (p < 0,01), менші концентрації мали

Sneathia spp. / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* — (-2,97 ± 0,34) GE (p < 0,04), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* — (-2,60 ± 0,30) GE (p < 0,01), *Atopobium vaginae* — (-2,82 ± 0,32) GE (p < 0,01) (табл. 7).

У жінок групи А, які завагітніли після поточної спроби IVF-ET, порівняно з пацієнтками групи Б, які не завагітніли, відносний вміст *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* був менший у 3,67 раза (p < 0,01), *Eubacterium spp.* — у 1,91 (p < 0,01), *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* — у 1,94 (p < 0,02), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* — у 1,99 (p < 0,01), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* — у 1,61 (p < 0,03), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* — у 2,03 (p < 0,01), *Peptostreptococcus spp.* — у 1,36 (p > 0,05), *Atopobium vaginae* — у 1,68 (p < 0,01). Відносні концентрації облигатних анаеробів у групах БО і БП статистично вірогідно не відрізнялися (див. табл. 7).

У вагінальній мікробіоті пацієнток групи І *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* зустрічалися в діагностично значущих кількостях у 47 (45,63 %) випадків (p < 0,01), *Eubacterium spp.* — у 31 (30,10 %) (p < 0,01), *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* — у 24 (23,30 %) (p < 0,01), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* — у 26 (25,24 %) (p < 0,01), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* — у 24 (23,30 %) (p < 0,01), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* — у 25 (24,27 %) (p < 0,01), *Peptostreptococcus spp.* — у 25 (24,27 %), *Atopobium vaginae* — у 25 (24,27 %) (p < 0,01) (табл. 8).

У жінок групи А, які завагітніли після поточної спроби IVF-ET, порівняно з пацієнтками групи Б, які не завагітніли, у діагностично значущих концентраціях

Таблиця 9

Наявність мікоплазм, уреаплазм та грибів *Candida spp.* у вагінальній мікробіоті досліджуваних груп

Група	<i>Mycoplasma hominis</i>		<i>Ureaplasma spp.</i>		<i>Candida spp.</i>	
	n (%)	Lg ₁₀ УПМ, М ± SEM	n (%)	Lg ₁₀ УПМ, М ± SEM	n (%)	Lg ₁₀ УПМ, М ± SEM
I, n =	12 (11,65)	0,32 ± 0,09	35 (33,98) ^к	1,79 ± 0,25 ^к	42 (40,78) ^к	1,97 ± 0,23 ^к
A, n = 35	4 (11,43)	0,38 ± 0,20	8 (22,86)	1,23 ± 0,40 ^к	8 (22,86)	1,44 ± 0,37 ^{к,б}
Б, n = 68	8 (11,76)	0,29 ± 0,10	27 (39,71) ^к	2,09 ± 0,32 ^к	34 (50,00) ^к	2,25 ± 0,30 ^{к,а}
К, n = 32	2 (6,25)	0,14 ± 0,10	3 (9,38)	0,15 ± 0,10	3 (9,38)	0,15 ± 0,09

Примітка. ^к – статистично значима відмінність з показниками груп К (p < 0,05)

Gardnerella vaginalis / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* зустрічалися рідше у 2,17 раза (СШ 0,2733 [0,1115-0,6698], p < 0,01), *Eubacterium spp.* — у 2,14 (СШ 0,3559 [0,1299-0,9749], p < 0,05), *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* — у 2,57 (СШ 0,3097 [0,0966-0,9925], p < 0,05), *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* — у 2,16 (СШ 0,3730 [0,1270-1,0957], p > 0,05), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* — у 1,96 (СШ 0,4298 [0,1453-1,2719], p > 0,05), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* — у 3,77 (СШ 0,1960 [0,0541-0,7106], p < 0,02), *Peptostreptococcus spp.* — у 2,06 (СШ 0,4000 [0,1357-1,1790], p > 0,05), *Atopobium vaginae* — у 3,77 (СШ 0,1960 [0,0541-0,7106], p < 0,02) (див. табл. 8).

Mycoplasma hominis виявлялася у 12 (11,65 %) жінок з РНІ проти 2 (6,25 %) у контролі (p > 0,05), її концентрація склала відповідно (0,32 ± 0,09) GE проти (0,14 ± 0,10) GE (p > 0,05). Статистично значущої різниці між питомою вагою осіб з наявністю *Mycoplasma hominis* та їх концентрацією у вагінальній мікробіоті у групах А і Б не виявлено (табл. 9).

Характерною рисою вагінальної мікробіоти осіб групи І була наявність *Candida spp.* у 42 (40,78 %) осіб (p < 0,01), *Ureaplasma spp.* — у 35 (33,98 %) пацієнток (p < 0,01) (див. табл. 8). При цьому *Candida spp.* була у діагностично значимих концентраціях зареєстрована у 34 (33,01 %) жінок (p < 0,01), *Ureaplasma spp.* — у 35 (33,98 %) (p < 0,01) (табл.

Таблиця 10 нормоценозу у вагінальній мікробіоті

Наявність мікоплазм, уреоплазм та грибів *Candida spp.* у вагінальній мікробіоті досліджуваних груп в діагностично значимих кількостях, *n* (%)

Група	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>Candida spp.</i>
I, <i>n</i> = 103	1 (0,97)	35 (33,98) ^к	34 (33,01) ^к
A, <i>n</i> = 35	1 (2,86)	8 (22,86)	5 (14,29) ^б
Б, <i>n</i> = 68	0 (0,00)	27 (39,71) ^к	29 (42,65) ^{к,а}
К, <i>n</i> = 32	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Примітка. ^{к, а, б} — статистично значима відмінність з показниками груп К, А, Б ($p < 0,05$)

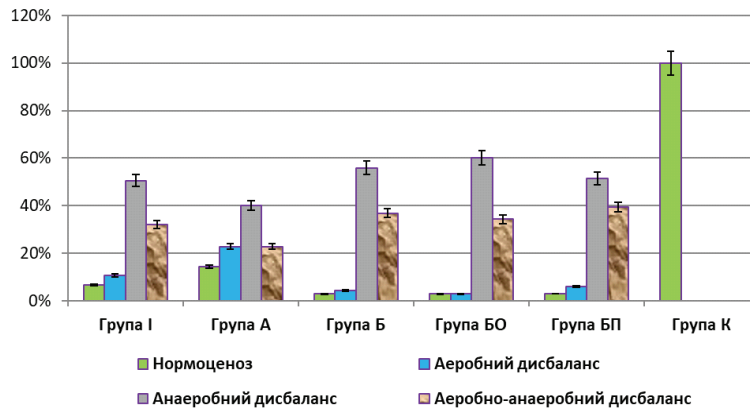


Рис. 1. Стан вагінальної мікробіоти у жінок з РНІ

10).

Загальна наявність у 12 (11,65 %) осіб *Mycoplasma hominis* і наявність її в діагностично значимих кількостях у 1 (0,97 %) жінки з РНІ статистично вірогідно не відрізнялася від таких у жінок групи К (2 (6,25 %) і 0 (0,00 %)). Групи А і Б не мали вірогідних відмінностей за концентрацією *Ureaplasma spp.* в діагностично значущих концентраціях. Жінок групи А від пацієнток групи Б відрізняла менше число випадків наявності *Candida spp.* в діагностично значимих кількостях у 2,98 раза (СШ 0,2241 [0,0775-0,6481], $p < 0,01$).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у вагінальній мікробіоті жінок з РНІ тільки у 7 (6,80 %) випадків спостерігався нормоценоз, у 11 (10,68 %) осіб реєструвався аеробний дисбаланс, у 52 (50,49 %) жінок — анаеробний дисбаланс, у 33 (32,04 %) пацієнток — аеробно-анаеробний дисбаланс (рис. 1).

Жінок групи А від жінок групи Б відрізняла більша у 4,86 раза наявність

у вагінальній мікробіоті — 5 (14,29 %) проти 2 (2,94 %) (СШ 5,5000 [1,0091-29,9774], $p < 0,05$) і більша у 5,18 раза наявність аеробного дисбалансу — 8 (22,86 %) проти 3 (4,41 %) (СШ 6,4198 [1,5819-26,0531], $p < 0,01$). За наявністю анаеробного дисбалансу і аеробно-анаеробного дисбалансу групи А, Б не мали вірогідних відмінностей: відповідно у групі А — 14 (40,00 %) і 8 (22,86 %) випадків, у групі Б — 38 (55,88 %) і 25 (36,76 %).

Враховуючи, що рівень гормонів, менструальний цикл, причина безпліддя та стан вагітності були тісно пов'язані з жіночою вагінальною мікробіотою та метаболітами, усі ці фактори були гомогенізовані в цьому дослідженні шляхом послідовного відбору проб у той самий день перенесення ембріонів у циклі вітріфікованих / відігрітих ембріонів, і лише пацієнтки з нез'ясовними РНІ без будь-яких інших захворювань, які підтвердили, що вони не були вагітними в цьому циклі, були набрані. Вихідні параметри (вік, індекс маси тіла, антимюллерів гормон, тривалість безпліддя та товщина ендометрія) та кількість ембріонів, що переносяться, не показали істотних відмінностей у двох порівнюваних групах.

Спільнота мікробів у нижніх статевих шляхах жінки відіграє фундаментальну роль у сприянні гомеостазу та запобіганні колонізації патогенними мікроорганізмами. Порівняно з іншими місцями, у піхві, здається, містяться особливо прості мікробні спільноти з низьким розмаїттям [12]. На сьогодні мало досліджень вагі-

нальної мікробіоти досліджували пацієнтів з РНІ, але є дослідження асоціації аномальної вагінальної мікробіоти з IVF. Огляд прийшов до висновку, що культуральні дослідження показали, що аномальна мікробіота піхви не була пов'язана з результатом IVF. Однак цей висновок був скасований результатами високопродуктивного секвенування, які показали, що порушення мікробіоти негативно вплинули на результат IVF [13]. Інший огляд продемонстрував, що захворюваність на бактеріальний вагіноз була пов'язана з раннім перериванням вагітності після IVF і безпліддям через трубні фактори, і що це не було пов'язано з частотою вагітності та живонароджуваністю [14].

Отримані нами дані за високу різноманітність мікробної популяції піхви у жінок з РНІ порівняно з жінками контрольної групи співпадають з результатами дослідження M. Fu et al. (2020) [15]. Кілька незалежних досліджень повідомляли про велику кількість родів і видів, пов'язаних з бактеріальним вагінозом, таких як *Gardnrella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Burkholderia*, *Sneathia*, а також про зменшення кількості ЛБ [16] у жінок з РНІ на відміну від контрольної групи [16-23]. Що стосується видів *Lactobacillus*, то було показано відносне переважання *Lactobacillus helveticus*, а не *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensii* і *L. gasseri* у жінок з РНІ [18].

Хоча попередні дослідження продемонстрували, що ендометріальна мікробіота пов'язана з безпліддям і IVF-ET [24-26], вагінальні, а не ендометріальні зразки є більш доцільними для клінічного застосування через менший ризик забруднення та неінвазивний процес зразків. По-перше, на відміну від вагінальних зразків, зразки ендометрія легко заражаються цервіковагінальним мікробіомом через трансвагінальний збір і реєструється у 4 рази менше бактерій, що мешкають в ендометрії, ніж у піхві [27]. По-друге, зразки біопсії ендометрія зазвичай не беруть під час вікна

імплантації того самого циклу через пошкодження ендометрія, спричинене інвазивною процедурою; отже, результат біопсії ендометрія не може показати стан пацієнтки під час перенесення ембріона. Крім того, окрім зразків біопсії ендометрія, ендометріальна рідина та рідина для промивання матки є іншими зразками ендометрія, які зазвичай використовуються в клініці. Оскільки мікроекологія демонструє суперечливі характеристики в цих трьох середовищах, важко відрізнити, яка є більш переконливою [28].

Висновок

Дисбаланс вагінальної мікробіоти є одним з вагомих чинників РНІ. У жінок з РНІ порівняно з контролем спостерігається збільшення загальної бактеріальної маси на тлі зменшення абсолютної кількості лактобактерій. Тільки у 6,80 % жінок з РНІ у вагінальній мікробіоті спостерігається нормоценоз, у 10,68 % осіб реєструється аеробний дисбаланс, у 50,49 % — анаеробний дисбаланс, у 32,04 % — аеробно-анаеробний дисбаланс. Жінок з настанням вагітності після проведення чергової поточної спроби IVF-ET від жінок з ненастанням вагітності відрізняє більша наявність нормоценозу у вагінальній мікробіоті у 4,86 рази (СШ 5,5000 [1,0091-29,9774], $p < 0,05$) і аеробного дисбалансу — у 5,18 рази (СШ 6,4198 [1,5819-26,0531], $p < 0,01$), менше число випадків наявності *Candida spp.* в діагностично значимих кількостях у 2,98 рази (СШ 0,2241 [0,0775-0,6481], $p < 0,01$), а за наявністю анаеробного і аеробно-анаеробного дисбалансу статистично вірогідної різниці між цими групами не реєструється — 40,00 % проти 55,88 % ($p > 0,05$) і 22,86 % проти 36,76 % ($p > 0,05$).

Перспективи подальших досліджень: Важливими перспективними дослідженнями є визначення ролі ендометріальної мікробіоти у розвитку РНІ.

Фінансування: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані щодо конкретного пацієнта можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

References

1. Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 5; 13: 1061766. doi: 10.3389/fendo.2022.1061766.
2. Sun Y, Zhang Y, Ma X, Jia W, Su Y. Determining Diagnostic Criteria of Unexplained Recurrent Implantation Failure: A Retrospective Study of Two vs Three or More Implantation Failure. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 22; 12: 619437. doi: 10.3389/fendo.2021.619437.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*. 2017 Sep 1; 32 (9): 1786-1801. doi: 10.1093/humrep/dex234.
4. Pirtea P, De Ziegler D, Tao X, Sun L, Zhan Y, Ayoubi JM, et al. Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers. *Fertil Steril*. 2021 Jan; 115 (1): 45-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.002.
5. Paffoni A, Somigliana E, Sarais V, Ferrari S, Reschini M, Makieva S, et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome" (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Nov 1; 19 (1): 395. doi: 10.1186/s12884-019-2538-6.
6. Fu M, Zhang X, Liang Y, Lin S, Qian W, Fan S. Alterations in Vaginal Microbiota and Associated Metabolome in Women with Recurrent Implantation Failure. *mBio*. 2020 Jun 2; 11 (3): e03242-19. doi: 10.1128/mBio.03242-19.
7. Gao X, Louwers YV, Laven JSE, Schoenmakers S. Clinical Relevance of Vaginal and Endometrial Microbiome Investigation in Women with Repeated Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 3; 25 (1): 622. doi: 10.3390/ijms25010622.
8. Kitaya K, Nagai Y, Arai W, Sakuraba Y, Ishikawa T. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure. *Mediators Inflamm*. 2019 May 21; 2019: 4893437. doi: 10.1155/2019/4893437.
9. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020 Jan; 113 (1): 187-196.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001.
10. Patel N, Patel N, Pal S, Nathani N, Pandit R, Patel M, et al. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. *BMC Womens Health*. 2022 Apr 12; 22 (1): 113. doi: 10.1186/s12905-022-01681-6.
11. Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, Vomstein K, Toth B. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists. *Hum Reprod*. 2021 Jan 25; 36 (2): 305-317. doi: 10.1093/humrep/deaa317.
12. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13; 486 (7402): 207-14. doi: 10.1038/nature11234.
13. Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman-Taylor J, Johnson M, Thum MY. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Nov; 80 (5): e13037. doi: 10.1111/aji.13037.
14. Haahr T, Zacho J, Brduner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan; 126 (2): 200-207. doi: 10.1111/1471-0528.15178.
15. Fu M, Zhang X, Liang Y, Lin S, Qian W, Fan S. Alterations in Vaginal Microbiota and Associated Metabolome in Women with Recurrent Implantation Failure. *mBio*. 2020 Jun 2; 11 (3): e03242-19. doi: 10.1128/mBio.03242-19.
16. Miyagi M, Mekar K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, et al. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted reproductive technology outcomes. *JBRA Assist Reprod*. 2023 Jun 22; 27 (2): 267-281. doi: 10.5935/1518-0557.20220040.
17. Ichiyama T, Kuroda K, Nagai Y, Urushiyama D, Ohno M, Yamaguchi T, et al. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated

- implantation failure. *Reprod Med Biol.* 2021 May 31; 20 (3): 334-344. doi: 10.1002/rmb2.12389.
18. Diaz-Martinez MDC, Bernabeu A, Lledy B, Carratalá-Munuera C, Quesada JA, Lozano FM, et al. Impact of the Vaginal and Endometrial Microbiome Pattern on Assisted Reproduction Outcomes. *J Clin Med.* 2021 Sep 8; 10 (18): 4063. doi: 10.3390/jcm10184063.
19. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod.* 2016 Apr; 31 (4): 795-803. doi: 10.1093/humrep/dew026.
20. Kong Y, Liu Z, Shang Q, Gao Y, Li X, Zheng C, et al. The Disordered Vaginal Microbiota Is a Potential Indicator for a Higher Failure of *in vitro* Fertilization. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jun 24; 7: 217. doi: 10.3389/fmed.2020.00217.
21. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2018 Aug; 110 (3): 327-336. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
22. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahzeci M, Barrionuevo MJ, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome.* 2022 Jan 4; 10 (1): 1. doi: 10.1186/s40168-021-01184-w.
23. Patel N, Patel N, Pal S, Nathani N, Pandit R, Patel M, et al. Distinct gut and vaginal microbiota profile in women with recurrent implantation failure and unexplained infertility. *BMC Womens Health.* 2022 Apr 12; 22 (1): 113. doi: 10.1186/s12905-022-01681-6.
24. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Jan; 33 (1): 129-36. doi: 10.1007/s10815-015-0614-z.
25. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016 Jan 19; 4: e1602. doi: 10.7717/peerj.1602.
26. Moreno I, Codocér FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazón J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec; 215 (6): 684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
27. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril.* 2018 Aug; 110 (3): 337-343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041.
28. Liu Y, Wong KK, Ko EY, Chen X, Huang J, Tsui SK, et al. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies. *Clin Chem.* 2018 Dec; 64 (12): 1743-1752. doi: 10.1373/clinchem.2018.289306.

*Вперше надійшла до редакції 11.04.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*