

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.14-002-036.12-092
DOI 10.17816/pmj34692-100

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ МАТКИ: НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Е.Г. Кобаидзе

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

CHRONIC UTERINE INFLAMMATION: SOME PATHOGENETIC ASPECTS

E.G. Kobaidze

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

В настоящее время молекулярно-генетические исследования привлекают внимание многих ученых: имеются противоречивые и неоднозначные данные относительно некоторых генов и их роли при хронических воспалениях органов малого таза. В обзоре представлены некоторые иммуногенетические аспекты патогенеза хронического эндометрита, показана роль взаимного воздействия дисрегуляции генов и иммунной системы, приведены данные о возможной связи функционального состояния эндометрия и патологического полиморфизма некоторых генов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, иммуногенетические аспекты воспаления, репродуктивный возраст женщин.

Currently, molecular-genetic studies attract attention of many scientists; there are contradictory and ambiguous data on some genes and their role in chronic inflammations of pelvic organs. Some immunogenetic aspects of pathogenesis of chronic endometritis are presented in this review; the role of mutual effect of gene dysregulation and immune system is indicated, the data on possible link between functional endometrium status and pathological polymorphism of some genes are cited.

Key words. Chronic endometrium, immunological aspects of inflammation, women's reproductive age.

В настоящее время невозможно представить диагностику и терапию хронического эндометрита в отрыве от многих медицинских и социальных проблем. Изучением состояния эндометрия занимаются представители многих направлений медицины, однако

в большей степени с последствием глубоких патофизиологических и иммуногенетических расстройств в ткани слизистой оболочки матки сталкиваются акушеры-гинекологи в виде увеличения количества больных с хроническим эндометритом (ХЭ) и связанными с

© Кобаидзе Е.Г., 2017
тел. +7 912 783 70 77
e-mail: eka7i@yahoo.com

[Кобаидзе Е.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии].

ним осложнениями. Эпидемиологические показатели ХЭ фиксируются в диапазоне от 1 до 70 %, но его роль в нарушении репродукции уже не оспаривается [7, 12]. В последние десятилетия наблюдается изменение вида повреждающего агента при хроническом эндометрите: у больных с подтвержденным ХЭ до 77,5 % случаев выявляется условно-патогенная флора (*E. coli*, *Streptococcus* и т.д.), уреамикоплазмы и хламидии составляют всего лишь 12,0–13,0 %, наблюдается увеличение доли вирусов в качестве этиологического агента почти что на треть, часто выявить инфекционный агент не удается вовсе [9, 21]. Также одной из серьезных проблем в гинекологии становится диагностика и лечение асептических хронических эндометритов. Существует мнение, что ХЭ может быть аномальным иммунным ответом на эндогенные, вполне легитимные микробы, что запускает аутоиммунное (асептическое) воспаление [28]. По мнению других авторов, в такой ситуации, если данные морфологического исследования, гистероскопии, УЗИ с цветовым доплеровским сканированием подтверждают ХЭ, можно считать доказанным наличие у больной аутоиммунного характера воспаления эндометрия [8]. Хронический эндометрит становится причиной изменения рецептивности эндометрия, правильная экспрессия рецепторов в эндометрии играет важную роль в восприимчивости слизистой матки к половым гормонам и наоборот – половые стероиды участвуют в активизации последних. Воспаление – это эволюционная реакция живого организма на местное повреждение [6, 8, 20]. Биологическая роль воспаления заключается в концентрации в зоне повреждения защитных факторов организма, в уничтожении биоагрессивного материала и восстановлении морфофункционального со-

стояния ткани, но острое и хроническое воспаление эндометрия отличаются во многих медицинских аспектах. В отличие от острого эндометрита, при хроническом наблюдается патологический процесс с преобладанием роли соединительной ткани, где располагаются активные макрофаги, а поступление в эндометрий нейтрофилов и свежих макрофагов с высокой провоспалительной активностью может провоцировать очередное обострение. Учитывая последние данные в медицине, появление такого хронического очага у больной должно насторожить врача в отношении онкологии: в воспалительных клетках секрета цитокинов, факторов роста может повлиять на выживание патологических клеток, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) и т.д. могут привести к дисрегуляции антиапоптотических генов, ведущих к выживанию и распространению атипических клеток.

Гистологическая оценка эндометрия была и является золотым стандартом клинической диагностики состояния эндометрия у женщин с эндометриальными расстройствами, тем не менее необходимость увеличения достоверности используемых методов исследования (морфологической оценки) появилась в основном из-за значительных внутри- и межнаблюдательных расхождений в гистологической трактовке результатов. Актуально использовать транскриптомную характеристику эндометрия как альтернативу гистологическому изучению ткани. Расширение и дальнейшее изучение роли иммунологических, генетических исследований необходимо для полноценной оценки состояния эндометрия, особенно у больных ХЭ и с репродуктивными потерями в анамнезе.

Иммунитет – это способ защиты организма от различных веществ, проявляющийся

изменением функциональной активности иммуноцитов, обладающий выраженным регуляторным влиянием и реализующий свои эффекты преимущественно в очаге воспаления [2, 10, 13]. Развивается острый или хронический эндометрит, а в его реализации в той или иной степени участвует весь организм человека, в первую очередь с вовлечением иммунной и нейроэндокринной систем. Слизистый слой матки, шейки, влагалища является частью мукозального отдела иммунной системы, эти ткани имеют целый комплекс факторов неспецифической и иммунной защиты, здесь представлены клетки, способные к презентации антигенов, что в итоге способствует формированию надежного барьера на пути проникновения патогенных агентов [33]. Кислая среда влагалища, цервикальная слизь, анатомическая целостность, менструации обеспечивают работу системы физиологической защиты мочеполовой системы; регуляция репродуктивной системы, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось находятся в реципрокном отношении с иммунной системой. Эндометрий претерпевает значительные гистологические и структурные изменения в течение менструального цикла. Функциональный слой занимает две трети толщины эндометрия. Хотя пролиферация, секреция и десквамация происходят в пролиферативном слое, регенерация осуществляется в базальном слое эндометрия. В строме эндометрия представлены кровеносные сосуды (спиральные артерии), присутствуют клетки иммунной системы, в том числе макрофаги и натуральные киллеры (NK-клетки). Презентация иммунных клеток в эндометрии – в какой-то степени гормонозависимый процесс, один из основных критериев хронического воспалительного процесса – лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки эндометрия в лютеиновую фазу

менструального цикла – носит физиологический характер, а вот в пролиферативной фазе менструального цикла похожие экспрессии уже являются патологическими [12, 33]. Половые стероиды по-разному влияют на иммунные клетки, эстрогены негативно контролируют уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), который является мощным стимулятором гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и положительно стимулирует гуморальный иммунный ответ; прогестерон обладает свойством подавлять иммунные реакции и в высоких концентрациях проявляет глюкокортикоидные эффекты в силу способности связывания с рецепторами кортизола и т.д. [12, 20, 34].

В эру больших биотехнологических возможностей диагностики заболеваний актуален поиск новых маркеров прогнозирования течения и исхода болезней. Огромный интерес врачей в вопросах профилактики осложнений и реабилитации вызывают эндогенная система защиты и поиск универсальных регуляторов физиологических функций организма. При действии патогенных факторов развивается общая схема воспалительного и иммунного ответа: начало воспаления, работа антигенпрезентирующих клеток, формирование адаптивного иммунного ответа, миграция иммунных лимфоцитов-эффекторов, увеличение концентрации антител в очаге воспаления, деструкция антигенов и тканей, поврежденных патогеном, и выведение продуктов распада системами выделения организма – печенью, почками, кишечником и т.д. [13, 14]. В связи с этим большую значимость приобретают вопросы роста хронической патологии почек, желудочно-кишечного тракта у женщин с ХЭ. Известно, что через патогенраспознающие рецепторы (патогенассоциированные молекулярные образы, PAMPs – Pathogen-Associated

Molecular Patterns) в клетку эндометрия могут поступать сигналы, которые способны активировать «гены воспаления», что обуславливает последующее развитие воспалительного процесса. На этапах течения эндометрита включаются разные рецепторы: PRR – паттернраспознающие рецепторы – для распознавания PAMP (патогенассоциированные молекулярные паттерны) – это группы молекул, характерные для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших), но отсутствующие в организме-хозяине; антигенраспознающие рецепторы представлены только на Т- и В-лимфоцитах; рецепторы, распознающие стрессорные молекулы, – на NK-клетках (натуральные киллеры) разными рецепторами (NKG2D – гомодимерный трансмембранный белок II типа, NCR – рецепторы естественной цитотоксичности – Natural Cytotoxicity Receptors и др.), способными генерировать блокирующий сигнал. Однако стрессорными молекулами могут быть эндогенные соединения, которые экспрессируются на мембране при клеточном стрессе; не будучи чужеродными факторами для человека, они способны сигнализировать об опасности повреждения эндогенного происхождения и активизировать иммунитет [2, 13, 14], в такой ситуации воспалительный процесс может не закончиться регенерацией и функциональным восстановлением ткани. Дисфункция эндотелия при ХЭ, микроциркуляторные расстройства, проявляющиеся микротромбозом, – достаточно сложный процесс. Следует отметить, что клетки эндотелия морфофункционально неодинаковые, они имеют органотканевую специфику, что важно учитывать при изучении их роли в течении хронического эндометрита. В активном состоянии эндотелиоциты способны выделять большой спектр медиаторов

воспаления – лейкотриен – С₄, простагландины – Е₂, тромбоксаны, цитокины – ФНО- α , интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, компоненты системы гемостаза, вазоконстрикторы, вазодилататоры и т.д. Эндотелиоциты могут экспрессировать некоторые паттернраспознающие рецепторы (например, для распознаваний липополисахаридов (LPS) – грамотрицательных бактерий – активизируются Toll-like Receptors – Toll-подобные рецепторы, рецептор из семейства коллектинов CL-P1 и т.д.) [5, 23, 25, 27, 35, 38]. Патологическая активация эндотелиоцитов может иметь место при разных морфологических вариантах хронического эндометрита, проявляться изменением регенерации ткани эндометрия, неадекватной пролиферативной и секреторной фазой. При хроническом эндометрите меняется активность клеточных рецепторов осуществлять «распознавание» факторов повреждения, нарушается работа паттернраспознающих рецепторов PRR и PAMP, а также DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями). DAMP – это эндогенное молекулярное соединение, включающее продукты клеточного повреждения, ядерные белки, частицы ДНК или РНК, тканевой фактор, мембранные фосфолипиды и т.д. [13, 30]. Существует точка зрения, что эволюционно все клетки макроорганизма владеют тем или иным рецептором PRR, поэтому способны реагировать на повреждающие агенты через активацию специализированных или общих рецепторов, например через Toll-подобные рецепторы [4, 15, 31]. Как уже отмечено выше, при эндометрите некоторые эндогенные агенты или микробы способны непосредственно запускать реакцию системы гемостаза и комплемента, однако тече-

ние воспалительного процесса невозможно без активации сотни в физиологических условиях «спокойных» генов. Каждая поврежденная клетка, в том числе и клетка эндометрия, может продуцировать медиаторы воспаления (цитокины, эйкозаноиды и ряд других), но при ХЭ граница между ролью «фактор повреждения» и «медиатор воспаления» является условной до определенных моментов. В настоящее время уделяется большое внимание изучению роли цитокинов в поддержании хронического воспаления в матке. Цитокины – это подобные гормонам белки, выступающие маркерами тканевого повреждения. Стоит отметить, что определенные эндокринные эффекты этих белков проявляются при вирусных инфекциях, ими обладают интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , интерферон- γ , MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов – Macrophage Migration Inhibitory Factor). С ростом роли вирусов как этиологического агента при ХЭ увеличивается научный интерес к цитокинам. Действие отдельных цитокинов может меняться вплоть до противоположного в зависимости от расположения клеток-мишеней, экспрессии генов. Кроме того, эффект влияния определенного цитокина на один и тот же тип клеток, но находящихся в разном функциональном состоянии, может быть неоднозначным. Возможность цитокинов (например, ФНО- α , интерферона- γ) усиливать адгезивную способность эндотелия венул, активизировать тромбоциты (интерлейкин-1, интерлейкин-8), запускать тканевой поствоспалительный процесс регенерации, а также антигеннезависимые этапы воспроизводства Т-клеток и В-лимфоцитов являются важным фактором в понимании хронического эндометрита [3, 11, 13, 14, 24]. При ХЭ

паракринные эффекты цитокинов в центре воспалительного очага могут запускать флоготенный эффект, а по периферии, наоборот, активизировать репаративные процессы, менять характер повреждающего агента и влияние средовых факторов; цитокины могут провоцировать (интерлейкины-4, -1, -6, -8, ФНО- α , TGF β – Transforming growth factor beta – трансформирующий ростовой фактор бета) или активизировать процессы фиброза [37, 16, 28, 29]. Умеренная концентрация цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-8 и т.д.) в среде воспаления является одним из факторов, гарантирующих физиологическую регенерацию ткани. Индивидуальные особенности организма отвечать на воспаление выздоровлением и полным восстановлением морфофункциональной способности эндометрия или, наоборот, развитием хронического эндометрита зависят от многих факторов: от характера этиологического агента, фенотипических и генотипических особенностей макроорганизма, своевременной диагностики воспалительного процесса, методов лечения и т.д. С точки зрения иммунологических и патофизиологических механизмов воспалительного процесса, клетка эндометрия, как и любая другая клетка организма, способна отвечать на повреждающий агент «клеточным стрессом», но от характера повреждающего фактора будет зависеть многое – наступит выздоровление или сформируется хроническое течение. Во время ХЭ происходит изменение молекулярных механизмов в сторону нарушения тканевого и клеточного гомеостаза, меняется экспрессия генов, контролирующихся процессы апоптоза и неоангиогенеза [36]. Механизмы ангиогенеза в патогенезе ХЭ – сложный процесс. Имеются некоторые сообщения о возможной роли генов в процессе ангиогенеза в эндометрии. Один из

генов, участвующих в ангиогенезе как при физиологических процессах в организме, так и при патологических, – ген VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – фактор роста эндотелия сосудов). Он считается доминирующим проангиогенным фактором и представляется основным медиатором гипертрофии слизистой. Изучены пять членов семьи VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PLGF. В последнее время в акушерстве и гинекологии появляется больше данных о VEGF-A, имеющих решающее значение для формирования кровеносных сосудов, иначе их называют VPF (Vascular Permeability Factor), а точнее – изоформа VEGF-A165. Несколько изоформ VEGF-A генерируются путем альтернативного сплайсинга размером 121, 165, 189, 206 аминокислотных остатков [22]. VEGF обладает способностью связываться расположенными на мембране эндотелиоцитов рецепторами VEGFR (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) [39]. Принято считать, что экспрессия VEGF-A в нормальной ткани происходит в значительно большем количестве, чем в опухолевой, также VEGF-A-транскрипция возможна в ответ на имеющуюся гипоксию. Другая изоформа – VEGF-C – стимулирует лимфоангиогенез в организме, влияет на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и, наверное, тоже оказывает влияние на течение болезни, однако роль данного гена при хронических заболеваниях органов половой системы у женщин почти не изучена. Предположительно экспрессия VEGF при хроническом эндометрите может оказаться похожей на экспрессию данного гена при гиперплазии эндометрия. Имеются сообщения зарубежных коллег о возможной роли полиморфизма этого гена в невынашивании беременности. По мнению одних авторов, сниженная экспрессия ангиогенных факторов – фактора роста эндо-

телия сосудов VEGF-A и VEGF-C – может быть причиной выкидыша, возможно, из-за дефектного фетального и плацентарного ангиогенеза [19]. В другой работе [17] тоже пишут о возможной роли полиморфизма гена VEGF у женщин с привычными выкидышами в анамнезе, однако авторы высказываются о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса. Изоформа VEGF-A имеет большое значение для развития клеток фолликула и может повлиять на уровень эстрогенов в течение менструального цикла [32], что в свою очередь проявляется изменением регенерации ткани эндометрия, возможно неадекватной пролиферативной и секреторной фазой. Возможное изменение процессов апоптоза, экспрессии VEGF с изменением выработки эстрогена, формирование недостаточного ангиогенеза в эндометрии – поддерживает патологические процессы в ткани при ХЭ. Известно, что физиологическим антагонистом VEGF может выступать оксид азота (NO). В организме человека NO является важной составляющей клеточных сигнальных молекул, он мощный вазодилататор с коротким периодом полураспада в крови. В конце XX в. была определена роль NO в регуляции многих систем организма: системе гемостаза, иммунной, нервной [10, 18, 26] и т.д., что явилось свидетельством универсального значения NO для биосистем. NO непрерывно продуцируется ферментативным путем в организме человека, участвуя в основных процессах клеточного метаболизма. Молекулы NO способны транспортироваться на большие расстояния и влиять на метаболические процессы в клетках, оказывать как аутокринное, так и паракринное действие. Продукция NO пропорционально увеличивается при поступлении в цитоплазму ионов кальция, при

действии ацетилхолина, брадикинина и других агентов. Эндогенный NO в настоящее время рассматривается как эндогенный вазодилатор, который оказывает расслабляющее действие на мышечный слой сосудистой стенки. Уровень продукции NO зависит от скорости кровотока и тонуса сосудов. Во время острого воспаления в кровеносной системе увеличение продукции кислорода фагоцитирующими или эндотелиальными клетками провоцирует спазм сосудов, однако механизм инактивации оксида азота регулируется способностью супероксиддисмутазы улучшать микроциркуляцию и нормализовать кровоток после тромбозов, вазоспазма и других нарушений кровообращения. Возможно, данный механизм претерпевает изменения при хроническом воспалительном процессе в эндометрии. Существует точка зрения, согласно которой соединения, генерирующие оксид азота или ферменты, участвующие в его синтезе (NO-синтазы), способны ингибировать пролиферацию клеток и индуцировать апоптоз, однако антипролиферативное действие оксида азота – недостаточно изученный процесс [1, 40]. Роль оксида азота в фиброзировании ткани у больных ХЭ изучена мало, предположительно оксид азота может усиливать пролиферацию как нормальных, так и стареющих человеческих фибробластов и поддерживать фиброз при нарушении кровообращения и тромбозе (схожие процессы имеют место в ткани при ХЭ). Исследовательские работы в области генетики, иммунологии показали способность NO индуцировать ряд важнейших белков и ферментов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции, например, белков антиоксидантной защиты, белка P53, ответственного за блокирование атипии, и

т.д. [26, 40]. В работах Hibbs et al. [18] показана возможность генерации NO активированными макрофагами, получены данные о том, что цитостатический и цитотоксический эффекты макрофагов невозможны без участия NO. Оксид азота может ингибировать агрегацию тромбоцитов. Бактериальные эндотоксины или Т-лимфоциты макрофагов активируют образование NOS, которое превращает аргинин в оксид азота. Последний выделяется из макрофагов, проникает в бактерии или клетки, ингибирует важные для существования клетки группы ферментов (цикл Кребса, синтез ДНК и т.д.). В созданных условиях деление клеток становится невозможным, и они погибают (наступает апоптоз). Впервые вызванный NO апоптоз был продемонстрирован в 1998 г. Б. Брюне [1]. Полученные данные подтверждают, что активация сигнальных путей апоптоза оксидом азота делает его способным убивать клетки, но не все клетки после активации NOS вступают на путь апоптоза – гибель клетки может быть предотвращена суперэкспрессией bcl-2, индукцией гемоксигеназы и т.д. Взаимодействие многих факторов представляет собой важное звено в поддержании структурно-функционального постоянства тканей.

Наука много лет изучает морфологическую метаморфозу эндометрия, первые данные об изменении слизистой оболочки матки были описаны Hitschmann et al. в 1908 г., в дальнейшем исследования выявили коррелирующую связь изменения эндометрия с циркулирующими половыми стероидами – гормонами эстрогена и прогестерона; однако взаимосвязь экспрессии целого ряда генов, роль иммунной, нейроэндокринной систем в обеспечении циклических процессов в матке изучены мало.

Изучение влияния разных факторов иммунной системы, генетических особенностей, микробиологических характеристик у больных ХЭ представляется интересным не только для выявления патогенетических особенностей развития заболевания, но и для определения новых направлений в прогнозировании и терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути. Биохимия 1998; 63(7): 966–975.
2. Горбунова В.Н. Генетика человека с основами медицинской генетики: учеб. для студ. учреждений сред.-проф. учеб. заведений. М.: Академия 2012; 240.
3. Кетлинский С.А., Симбирицев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант 2008; 552.
4. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и патологии. ЖМЭИ 2005; 4: 96–104.
5. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука 2006; 261.
6. Кондриков Н. И. Патология матки. М.: Практическая медицина 2008; 344.
7. Радзинский В.Е. Репродуктивная инфектология XXI века. Status Praesens 2013; 16 (5): 33–36.
8. Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2017; 27.
9. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016; 1136.
10. Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж. Патопатология воспалительного процесса. Иркутск: ИГМУ 2014; 82.
11. Симбирицев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; Т. 3 (2): 16–23.
12. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010; 64.
13. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патопатология. М.: ВЕЧЕ 2001; 702.
14. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. Медицинская иммунология. 2001; Т. 3(3): 361–368.
15. Abrabams V.M., Bole-Aldo P., Kim Y.M. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by Toll-like receptors. J Immunol 2004; 173: 4286–4296.
16. Akbar A.N., Vukmanovic-Stejic M., Tamas LS., Macallan D.C. The dynamic co-evolution of memory and regulatory CD4+ T cells in the periphery. Nat Rev Immunol 2007; 7: 231–237.
17. Alnawi W.Y., Saldanha F.L., Mahmood N.A., Al-Zaman I., Sater M.S., Mustafa F.E. Relationship between VEGFA polymorphisms and serum VEGF protein levels and recurrent spontaneous miscarriage. Hum Reprod 2013; 28(10): 2628–2635.
18. Aruoma O.I. Free radicals and antioxidant strategies in sports. J of Nutritional Biochem 1994; (5)8: 370–381.
19. Bagheri A., Kumar P., Kamath A., Rao P. Association of angiogenic cytokines (VEGF-A and VEGF-C) and clinical characteristic in women with unexplained recurrent miscarriage. Bratisl Lek Listy 2017; 118(5): 258–264.
20. Cicinelli E., DeZiegler, D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Fertil Steril 2008; 89 (3): 677–684.

21. *Dongyou Liu. Ed. By.* Molecular detection of human bacterial pathogens. Taylor & Francis Group. Boca Raton London New York CRC Press 2011; 1278.
22. *Folkman J.* Angiogenesis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 1–18.
23. *Garrido-Gómez T., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Diaz-Gimeno P., Vilella F., Simón C.* Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil Steril* 2013; 99: 1078–1085.
24. *Gargano J.W., Holzman C., Senagore P., Thorsen P., Skogstrand K., Hougaard D.M., Rabbar M.H., Chung H.* Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2008; 79: 100–110.
25. *Herbst-Kralovetz M.M., Quayle A.J., Ficarra M.* Quantification and comparison of Toll-like receptor expression and responsiveness in primary and immortalized human female lower genital tract epithelia. *Am J Reprod Immun* 2008; 59(3): 212–224.
26. *Ignarro L.J.* Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 1–7.
27. *Kirschning C.J., Schumann R.R.* TLR2: cellular sensor for microbial and endogenous molecular patterns. *Cur. Topics in Microbiol & Immunol* 2002; 270: 121–144.
28. *Kushnir V. A.* Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75 (6): 672–677.
29. *Lee S.K., Kim J.Y., Hur S.E., Kim C.J., Na B.J., Lee M., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J.* An imbalance in interleukin-17-producing T and regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2011; 26(11): 2964–2971.
30. *Mantovani A., Bussolino F., Intora M.* Cytokine regulation endothelial cell function: from molecular level to bedside. *Immunology Today* 1997; 18(5): 231–239.
31. *Matsumoto M., Kikkawa S., Kobase M., Miyake K., Seya T.* Establishment of a monoclonal antibody against human Toll-like receptor 3 that blocks double-stranded RNA-mediated signaling. *BBRC* 2002; 293(5): 1364–1369.
32. *McFee R.M., Rozell T.G., Cupp A.S.* The balance of proangiogenic and antiangiogenic VEGFA isoforms regulate follicle development. *Cell Tissue Res* 2012; 349 (3): 635–647.
33. *Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Kopp E.* MyD88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways. *Mol Cell* 1998; 2(2): 253–258.
34. *Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P.* The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human diseases. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128 (2): 127–137.
35. *Pioli P.A., Amiel E., Schaefer T.M., Connolly J.E., Wira C.R., Guyre P.M.* Differential expression of Toll-like receptors 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract. *Infect & Immun* 2004; 72 (10): 5799–5806.
36. *Ruiz-Alonso M., Blesa D., Simón C.* The genomics of the human endometrium. *Biochim. Biophys Acta* 2012; 1822: 1931–1942.
37. *Sakaguchi S.* Naturally arising Foxp3-expressing CD25 + CD4 + regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6: 345–352.
38. *Sen G.C., Sarkar S.N.* Transcriptional signaling by doublestranded RNA: role of TLR3. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2005; 16(1): 1–14.
39. *Shibuya M.* Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem* 2013; 153(1): 13–19
40. *Thompson C.B.* Apoptosis in the pathogenesis of disease. *Sci* 1995; 267: 1456–1462.