



РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ

© К.Ю. Пономаренко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
кафедра акушерства и гинекологии

Для цитирования: Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 90–97. doi: 10.17816/JOWD66490-97

Поступила в редакцию: 31.05.2017

Принята к печати: 10.07.2017

■ Бесплодие и невынашивание беременности являются нерешенными проблемами акушерско-гинекологической практики. Эндометриальный фактор рассматривается как один из существенно значимых в патогенезе репродуктивных потерь. Полноценность гормонозависимой циклической трансформации эндометрия зависит от адекватности взаимодействия молекул половых гормонов со специфическими рецепторами в эндометрии. Последние также играют важную роль в осуществлении корректного «диалога» между бластоцистой и эндометрием. В обзоре представлены современные данные о роли рецепторного аппарата эндометрия в генезе репродуктивных дисфункций.

■ **Ключевые слова:** иммуногистохимическое исследование эндометрия; половые стероиды; прогестероновые и эстрогеновые рецепторы; рецепторность эндометрия.

ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN WOMEN WITH DISORDERS IN REPRODUCTIVE SYSTEM

© K.Y. Ponomarenko

Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Saint Petersburg. The department of obstetrics and gynecology

For citation: Ponomarenko K.Y. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):90-97. doi: 10.17816/JOWD66490-97

Received: 31.05.2017

Accepted: 10.07.2017

■ Infertility and miscarriage are unresolved problems of obstetric and gynecological practice. Endometrial dysfunction is considered to be one of the most important factors in pathogenesis of reproductive losses. The usefulness of hormone-dependent cyclic transformation of the endometrium depends on the adequacy of the molecular interaction of sex hormones with specific receptors in the endometrium. The last also play an important role in the implementation of the correct “dialogue” between the blastocyst and endometrium. This review presents recent data on the role of the receptor apparatus of the endometrium in the genesis of reproductive dysfunctions.

■ **Keywords:** immunohistochemical study of the endometrium; sex steroids; progesterone and estradiol receptors; endometrial receptivity.

Выявление и коррекция патологии репродуктивной функции женщин чрезвычайно актуальна: 15–17 % пар страдают бесплодием; до 20 % желанных беременностей прерывается досрочно; у 5–20 % женщин с невынаши-

ванием беременности в анамнезе отмечают-ся повторные репродуктивные потери [1, 2]. Несостоявшиеся имплантации морулы/бластоцисты при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) значительно увеличивают

число репродуктивных потерь. В генезе нарушений репродуктивной функции существенна роль эндометриального фактора.

Впервые термин «рецептивность» был предложен в 70-х гг. XX в. Рецептивность эндометрия — это комплекс его структурно-функциональных характеристик [3]. В настоящее время выделяют группы морфологических и молекулярных маркеров, характеризующих рецептивность эндометрия, а также выделяют уровни рецептивности эндометрия — генетический, протеомный и гистологический [4]. К морфологическим характеристикам относят состояние стромы и желез эндометрия, а также количество и качество эндометриальных пиноподий. К молекулярным маркерам относят молекулы клеточной адгезии, цитокины, некоторые плацентарные белки, экспрессию отдельных генов, отвечающих за рецепторность эндометрия, а также состояние рецепторов эндометрия к стероидным гормонам [5]. В историческом аспекте одним из первых, кто изучал стероидную рецепцию эндометрия в 80-е гг. XX в., был J.P. Bergovici [4]. В этот же промежуток времени другие ученые подтвердили циклический характер экспрессии рецепторов к половым гормонам.

Рецепторы половых стероидов — класс белков, которые функционируют на ядерном уровне (внутриклеточные рецепторы) и принимают участие в регуляции транскрипции специфических генов [6]. Регулирующим фактором экспрессии ядерных рецепторов в клетках-мишенях является концентрация свободных половых стероидов в крови [7, 8]. Эстрадиол повышает синтез эстрогеновых рецепторов и рецепторов к прогестерону и андрогенам. Прогестерон подавляет производство как собственных рецепторов, так и рецепторов к эстрогенам [6, 8].

Эстрогеновые рецепторы представлены α - (ЭР α) и β -типами (ЭР β) [9]. В эпителиальных клетках эндометрия обнаруживаются ЭР β в преовуляторном периоде, а также в клетках стромы и эндотелиоцитах в среднюю секреторную фазу, α -рецепторы максимально представлены в перiovуляторный период [6, 8].

Рецептор прогестерона представляет две субъединицы А и В в равных соотношениях [6, 9]. Влияние прогестерона на эндометрий в секреторную фазу цикла и в ранние сроки беременности осуществляется главным образом посредством его воздействия на рецепторы подтипа А [9], расположенные в клетках стро-

мы эндометрия [8]. Установлено, что уровни прогестероновых рецепторов А- и В-изоформ (ПР-А и ПР-В) в различной степени регулируются в эндометрии в течение репродуктивного цикла [7, 8, 10]. Прогестерон значительно увеличивает концентрацию А-изоформы, преобладающей в децидуальных стромальных клетках [9]. Снижение экспрессии рецепторов прогестерона двух изоформ в эпителиальных клетках эндометрия отмечено у женщин с бесплодием [11]. Максимальное содержание рецепторов к прогестерону сохраняется до середины лютеиновой фазы [10]. Суммирующим результатом действия прогестерона в секреторную фазу цикла являются прогрессирующая дифференцировка клеток эндометрия и завершение подготовки этих клеток к имплантации бластоцисты [8]. В преимплантационный период концентрация рецепторов к эстрогенам в слизистой оболочке матки увеличивается [10]. Эстрогены в этот промежуток времени способны оказывать только модулирующее влияние на генную экспрессию, обусловленную прогестероном [7].

Важно отметить, что снижение ЭР α в эндометрии является сигналом к активизации многих генов, ответственных за обеспечение рецептивности эндометрия [8]. Гиперэкспрессия ЭР α в лютеиновую фазу цикла вызывает нарушение экспрессии биологических маркеров имплантации, в том числе интегрин $\alpha v \beta 3$. Причинами отсутствия физиологического снижения концентрации ЭР α могут являться неадекватный уровень прогестерона в крови, чрезмерная экспрессия ароматаз, наличие провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, эпидермального фактора роста), нарушение экспрессии ЭР β .

По результатам исследования Ю.С. Крыловой и соавт. (2014) установлено, что уровень экспрессии рецепторов прогестерона в строме позволяет оценить рецептивность эндометрия [12]. В настоящее время не существует единой точки зрения о ценности определения маркеров рецептивности в качестве идеального фактора, определяющего фертильность [12, 13, 14]. В результате многочисленных клинических исследований выявлено, что важным маркером рецептивности эндометрия является соотношение ПР и ЭР α в среднюю секреторную фазу менструального цикла, при этом определяющим прогностическим фактором является соотношение ПР/ЭР α в клетках стромы эндометрия. Наиболее благоприятный прогноз со-

ответствует соотношению ПР/ЭРа в интервале от 2 до 3 [4].

«Эффективность» (полноценность) рецепторного аппарата эндометрия определяется не только гормональным воздействием половых стероидов, но и рядом других факторов.

В настоящее время широко обсуждается возможное влияние патологических процессов инфекционного генеза на рецепторный аппарат эндометрия. Среди них особое внимание уделяется хроническому эндометриту, но его вклад в нарушение рецепторного аппарата эндометрия окончательно не изучен. В ряде работ обнаружено, что у пациенток с хроническим эндометритом наблюдается расстройство рецептивности эндометрия, включающее повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», гиперэкспрессию ЭРа [12, 15].

Хронический эндометрит (ХЭ) — клинико-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепторный аппарат слизистой оболочки тела матки [16, 17]. Хронический эндометрит характеризуется малосимптомностью и стертой клинической проявлений [18]. Часто единственным клиническим проявлением ХЭ является бесплодие или невынашивание беременности [19]. Хронический эндометрит встречается примерно у 30 % пациенток с повторяющимися проблемами имплантации эмбрионов после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также у 30 % пациенток с необъяснимым бесплодием и у 12 % больных с идиопатическими повторными выкидышами [20]. В 95 % случаев эндометрит является экзогенным (первичным), вызванным штаммами микроорганизмов, передающихся половым путем, а также возникающим после внутриматочных лечебных и диагностических манипуляций [16]. В условиях постоянного присутствия инфекционного агента в эндометрии не происходит завершения заключительной фазы воспаления — регенерации, нарушается тканевой гомеостаз, и формируется целый каскад вторичных повреждений [21]. Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани, активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода и перекиси водорода и запу-

скают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран [22]. Возникающая при фиброзе стромы эндометрия асинхронность рецепторного аппарата приводит к неполноценной секреторной трансформации эндометрия [20], нарушает предгравидарную перестройку слизистой оболочки тела матки и является субстратом формирования привычного невынашивания беременности и бесплодия [16].

Хронический эндометрит, как правило, не препятствует зачатию, но в связи с неполноценной трансформацией эндометрия имплантация бластоцисты происходит в измененный эндометрий. У пациенток с привычным невынашиванием беременности выделяют структурные признаки хронического эндометрита (парие- тального и базального децидуита) [23]. Для гистологической картины парие- тального деци- дуита характерны: диффузная лимфоидная ин- фильтрация стромы эндометрия, очаговые ин- фильтраты по типу «фолликулов», повышенная концентрация Т-лимфоцитов, плазматические клетки и единичные полиморфно-ядерные лей- коциты в составе парие- тального эндометрия [20, 22]. Базальный децидуит имеет свои мор- фологические особенности, связанные с мест- ными иммунными реакциями вокруг инвази- рующегося цитотрофобласта и хориального мешка [22]. Персистирование инфекционных агентов вызывает постоянное антигенное раз- дражение, а близость антигенов условно-пато- генных микроорганизмов к тканевым антиге- нам организма матери объясняет длительное течение и бессимптомный характер патологи- ческого процесса. В случаях привычного не- вынашивания беременности инфекционного генеза в парие- тальном и децидуальном эндоме- трии наблюдаются сопутствующие изменения гормон-рецепторного аппарата, обусловленные чаще вирусным поражением, что сопровождается недостаточностью децидуализации стро- мы эндометрия [22].

Среди причин, оказывающих повреждающее воздействие на эндометрий, рассматриваются и неинфекционные факторы. Ведутся дискус- сии о воспалительном процессе в слизистой оболочке матки как проявлении аутоиммун- ной реакции эндометрия на травматическое воздействие внешних агрессивных факторов, например таких, как хирургический аборт, диагностическое выскабливание полости мат- ки. По результатам проведенного E. Cicinelli и соавт. исследования (2008), включающего

2190 женщин с различными нарушениями репродуктивной функции и менструального цикла (внематочная беременность, бесплодие, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения), в 20 % ($n = 438$) случаев был выявлен хронический эндометрит [24, 25]. При этом у одной трети женщин ($n = 140$) из эндометриальных биоптатов не были выделены этиологически значимые инфекции, что позволяет сделать вывод об асептическом характере воспаления. Проведенные исследования в период с 2004 по 2014 г., показали, что у пациенток с хроническим эндометритом примерно в 2 раза сократилась частота выявления бактериальных возбудителей (с 71 до 37 %) [25, 26]. В исследовании, проведенном В.Е. Радзинским и соавт. (2017), удельный вес аутоиммунного эндометрита составил 28,4 % ($n = 98$) от общего числа пациенток с нарушениями в репродуктивной системе ($n = 345$) [27]. При отсутствии инфекционного агента воспаления в данном случае антибактериальная терапия не будет иметь значимого эффекта.

Особое значение стоит уделять пациенткам с неудачными попытками ЭКО. Несостоявшаяся имплантация может быть показателем патологии эндометрия, а также и сама процедура ЭКО, как инвазивное вмешательство в полость матки, может являться фактором риска развития хронического эндометрита. В исследованиях Е.Б. Рудакова и соав. (2008) [16] на основании клинико-аппаратного обследования у 56 % пациенток с несостоявшейся имплантацией в циклах ЭКО был заподозрен ХЭ, который в дальнейшем морфологически верифицирован в 74 %. Хронический эндометрит является клинически значимой нозологической формой с позиций репродуктологии и требует обязательной диагностики и лечения у женщин с нарушениями в репродуктивной системе, а также при использовании программ ВРТ.

В современной научной литературе представлены данные о взаимосвязи гиперпластических процессов эндометрия и нарушений рецепторного аппарата слизистой оболочки матки. Актуальность изучения гиперплазии эндометрия определяется в первую очередь связью данной патологии эндометрия с нарушениями менструального цикла, аномальными маточными кровотечениями и нарушениями репродуктивной функции женщин. Аномальные маточные кровотечения, как наиболее частые клинические проявления гиперпластических

процессов эндометрия, являются одной из ведущих причин госпитализации в гинекологический стационар (от 10 до 18 %) [30]. При этом основным методом лечения проявлений данной патологии является выскабливание полости матки. Агрессивное механическое воздействие, в том числе и на базальный слой эндометрия, при внутриматочном инструментальном вмешательстве является фактором возможного развития хронического эндометрита. В исследованиях С.В. Еркеновой и соав. (2015) [30] отмечено снижение рецепторности эндометрия при сочетании гиперпластических процессов эндометрия и хронического эндометрита, проявляющееся в достоверно более низкой экспрессии ЭР- α и ПР в стромальных клетках и сниженной их экспрессии в эпителии желез. Эндометриальная рецепторность у пациенток с сочетанием гиперпластических процессов эндометрия и хронического эндометрита снижена даже при нормальных уровнях половых стероидов в крови, результатом чего является неадекватная фазовая трансформация эндометрия.

Возможности оценки состояния эндометрия, в том числе его рецепторного аппарата, различны. В настоящее время доступным методом исследования является биопсия эндометрия, наиболее безопасным методом пайпель-аспирационная биопсия. Для диагностики нарушений трансформации эндометрия достоверным методом является морфологическая оценка, включающая в себя гистологический и иммуногистохимический методы исследования [30]. С помощью гистологического исследования эндометрия возможно обнаружение отека и инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами стромы эндометрия, нарушенного созревания желез, склероза спиральных артерий [20], могут быть диагностированы гиперпластические процессы эндометрия.

Существуют современные иммуногистохимические методики для оценки рецепторного статуса эндометрия и определения маркеров хронического воспаления эндометрия. Биоптаты эндометрия фиксируют формалином, помещают в парафин и обрабатывают моноклональными мечеными антителами по специальным методикам. Анализ результатов проводят по методу гистологического счета H-score, который учитывает степень окрашенности клеток, что коррелирует с концентрацией искомого вещества или рецептора.

При помощи иммуногистохимического исследования появилась возможность отслеживать локализации наибольшей и наименьшей концентрации искомых маркеров, что критически важно для определения прогноза успешной имплантации. Так, например, рецепторы к прогестерону и эстрогену экспрессируются как в клетках стромы, так и в железистых клетках эндометрия, однако их количественная экспрессия для прогноза имплантации важна именно в стромальных клетках. Иммуногистохимический метод дает возможность оценить концентрацию рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в разных слоях эндометрия, а также оценить их соотношение. Например, в исследовании S. Petousis и соавт. (2016) [12] была проведена иммуногистохимическая оценка экспрессии рецепторов прогестерона в железах и в строме у женщин с бесплодием ($n = 30$) по сравнению с группой контроля (фертильные женщины, $n = 15$). Выводы данного исследования говорят о значительном снижении количества прогестероновых рецепторов у женщин с бесплодием относительно группы контроля. По данным исследования С.С. Аганезова и соавт. (2016) [31], в группе женщин 18–40 лет ($n = 44$) с нарушениями репродуктивной функции и/или менструального цикла у 25 % ($n = 11$) пациенток отмечено несоответствие высокой функциональной активности желтого тела и гистологической картины и иммуногистохимических характеристик эндометрия. В подгруппе женщин с полноценным двухфазным яичниковым циклом у каждой второй женщины ($n = 11$ из 20 пациенток группы) имело место проявление недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) в виде неполноценной фазовой трансформации эндометрия по данным гистологического и иммуногистохимического анализов при относительно высоком уровне прогестерона в периферической крови [31].

Существует широкий спектр антител, при помощи которых можно исследовать биоптаты эндометрия. Моноклональные антитела разработаны практически ко всем маркерам рецептивности эндометрия. Также иммуногистохимическое исследование эндометрия является наиболее точным методом определения плазматических клеток, которые являются важным диагностическим критерием хронического эндометрита, так как они, в отличие от лимфоцитов, в полноценном эндометрии не встречаются [8, 19]. Это особенно актуаль-

но в случаях, когда у женщин с бесплодием анамнестически подозревают хронический эндометрит. С помощью специальных моноклональных меченных антител определяют CD56+ (натуральные киллеры, большие гранулярные лимфоциты), CD16+, CD20+ лимфоциты [8]. Самой большой популяцией лимфоцитов, представленных в эндометрии, являются большие гранулярные лимфоциты. Увеличение числа клеток натуральных киллеров (CD56+, CD16+) и В-лимфоцитов (CD20+) в эндометрии женщин с патологией репродуктивной функции характеризует интенсивность воспалительного процесса в ткани и является неблагоприятным фактором, препятствующим нормальной адгезии и имплантации бластоцисты, а также дальнейшему развитию трофобласта [8, 21, 32, 33].

Изучение морфологических и молекулярных свойств эндометрия является важным звеном в диагностике нарушений репродуктивной функции, а также необходимым этапом для подготовки женщины к беременности в естественном цикле и к процедуре экстракорпорального оплодотворения [8, 34]. Выявленные маркеры рецептивности эндометрия играют огромную роль в процессе имплантации. В единичных работах предприняты попытки изучения связи полиморфизма генов, микроРНК и рецепторов эндометрия [35].

В настоящий момент не существует окончательного мнения о соотношениях концентрации половых гормонов в крови, гистологической и иммуногистохимической характеристик эндометрия, в специальной литературе не описаны критерии счета рецепторов эстрогенов и прогестерона как маркеров рецептивности эндометрия. Перспективным является научный поиск в изучении соотношения стероидогенеза в яичниках и морфологических характеристик эндометрия у женщин с репродуктивными потерями.

Литература

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. – М.: МИА, 2010. [Sidel'nikova VM, Suhikh GT. Nevynashivanie beremennosti. Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. Moscow: MIA; 2010. (In Russ.)]
2. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med.* 2013;26(11):154. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.

3. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., и др. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 25 (168). – С. 127–130. [Kazachkov EL, Kazachkova EA, Voropaeva EE, et al. Morphofunctional characteristic receptivity uterine mucosa in chronic endometritis. Scientific statements Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2013;25(168):127-30. (In Russ.)]
4. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–2. – С. 9–13. [Shurshalina AV, Demura TA. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;(7-2):9-13. (In Russ.)]
5. Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil. Steril.* 2011;96(3):519-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096.
6. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod. Biomed.* Online. 2013;27:497-505. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010.
7. Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol.* 2013;97(1):43-50. doi: 10.1016/j.jri.2012.10.011
8. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 2. – С. 63–74. [Krylova YuS, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Receptivity of the endometrium: molecular mechanisms of regulation of implantation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;(2):63-74. (In Russ.)]
9. Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, et al. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants. *Reprod Sci.* 2015;(9):1153-61. doi: 10.1177/1933719115585145.
10. Thouas GA, Dominguez F, Green MP, et al. Soluble ligands and their receptors in human embryo development and implantation. *Endocr Rev.* 2015;36:92-130. doi: 10.1210/er.2014-1046.
11. Petousis S, Prapas Y, Margioulas-Siarkou C, et al. Expression of progesterone receptors is significantly impaired in the endometrium of infertile women during the implantation window: a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3912-9. doi: 10.3109/14767058.2016.1152244.
12. Крылова Ю.С., Шарфи Ю.Н., и др. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия // Молекулярная медицина. – 2014. – № 5. – С. 24–28. [Krylova YuS, Sharfi YuN, et al. Immunohistochemical criteria of endometrial implantation susceptibility. *Molecular Medicine*. 2014;(5):24-8. (In Russ.)]
13. Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., и др. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 44–50. [Niauri DA, Gzgzyan AM, et al. Immunohistochemical characteristics of endometrial receptivity in IVF cycles. *Obstetrics and gynecology*. 2014;(9):44-50. (In Russ.)]
14. Пальцев М.А., Айламазян Э.К., и др. Маркеры имплантационной восприимчивости эндометрия: роль и значение в циклах экстракорпорального оплодотворения // Молекулярная медицина. – 2014. – № 3. – С. 3–8. [Pal'tsev MA, Aylamazyan EK, et al. Markers of endometrial implantation susceptibility: role and significance in extracorporeal fertilization cycles. *Molecular Medicine*. 2014;(3):3-8. (In Russ.)]
15. Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–2. – С. 39–45. [Dyuzheva EV, Kogan EA, Kalinina EA, Kuz'michev LN. The principles of individual hormonal preparation of the endometrium in patients with ineffective attempts at IVF. *Obstetrics and gynecology*. 2011;(7-2):39-45. (In Russ.)]
16. Рудакова Е.Б., Лузин А.А., Богданова О.Н. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 10–15. [Rudakova EB, Luzin AA, Bogdanova ON. Hronicheskij jendometrit: ot sovershenstvovaniya diagnosticheskogo podhoda k optimizacii lechenija. *Lechashhij vrach*. 2008;(10):10-5. (In Russ.)]
17. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Sukhikh GT, Shurshalina AV. Chronic endometritis: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]
18. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.

19. Плужникова Т.А., Комаров Е.К. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 2. – С. 52–56. [Pluzhnikova TA, Komarov EK. Diagnosis and treatment of chronic endometritis in women with a history of miscarriage. *Journal of Obstetrics and gynecological diseases*. 2012;(2):52-56. (In Russ.)]
20. Lax SF. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie*. 2016;(6):521-5. doi: 10.1007/s00292-016-0237-x
21. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2009;61(5):322-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x.
22. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., и др. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. – СПб., 2014. [Krasnopol'skiy VI, Logutova LS, Zarochentseva NV, et al. Preparing for pregnancy of women with miscarriage and chronic endometritis. Saint-Petersburg; 2014. (In Russ.)]
23. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Белоусова Т.Н. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 80–82. [Serova OF, Zarochentseva NV, Belousova TN. Lechenie pacientok s hronicheskim jendometritom pered provedeniem jekstrakorporal'nogo oplodotvorenija. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2008;(5):80-2. (In Russ.)]
24. Cicinelli E, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil. Steril*. 2008;3: 677-84.
25. Liu D. Molecular detection of human bacterial pathogens. Boca Raton: Taylor & Francis/CRC Press; 2011.
26. Радзинский В.Е., Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л., и др. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. [Radzinskij VE, Kisel'ov VI, Mujzhnek EL, et al. Hronicheskiy jendometrit i fertil'nost': novye otvety. Terapevticheskie vozmozhnosti preodolenija hronicheskogo vospaleniya v jendometrii i uluchsheniya fertil'nosti. Moscow: Redakcija zhurnala StatusPraesens; 2016. (In Russ.)]
27. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А., и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (98). – С. 27–34. [Radzinskij VE, Petrov JuA, Kalinina EA, et al. Patogeneticheskie osobennosti makrotipov hronicheskogo jendometrita. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;1(98):27-34. (In Russ.)]
28. Benyuk VA, Kurochka VV, Vynyarskiy YM, Goncharenko VM. Diagnostic algorithm endometrial pathology using hysteroscopy in reproductive age women. *Women Health*. 2009;6(42):54-6.
29. Еркенова С.В., Дамулина Д.И., Бектемирова Д.Р., и др. Гиперпластические процессы эндометрия и оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 261–263. [Erkenova SV, Damulina DI, Bektemirova DR, et al. Endometrial hyperplastic processes and evaluation of functional uterine body shell status. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2015;(1):261-3. (In Russ.)]
30. Тетрашвили Н.К., Агаджанова А.А. Гормональные причины привычного выкидыша, методы коррекции // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 47–49. [Tetrushvili NK, Agadzhanova AA. Gormonal'nye prichiny privychnogo vykidyscha, metody korrekcii. *Ginekologija*. 2012;(3):47-9. (In Russ.)]
31. Аганезов С.С., Пономаренко К.Ю., Морозкая А.В., Аганезова Н.В. Экспрессия стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // Восточноевропейские Czasopismo Naukowe. – 2016. – № 12. – С. 90–93. [Aganezov SS, Ponomarenko KYu, Morotskaya AV, Aganezova NV. Expression of steroid receptors in the endometrium of women with disorders of the reproductive system. *East European Scientific Journal*. 2016;(12):90-3. (In Russ.)]
32. Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A., et al. What a difference two days make: “personalized” embryo transfer (pET) paradigm: a case report and pilot study. *Hum Reprod*. 2014;29:1244-1247. doi: 10.1093/humrep/deu070. doi: 10.1093/humrep/deu070.
33. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 4 (36). – С. 124–136. [Kozyreva EV, Davidjan LJ. Immunogistohimicheskie osobennosti hronicheskogo jendometrita pri besplodii i nevynashivanii beremennosti. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2015;(36):124-36. (In Russ.)]

34. Edgell TA, Rombauts LJ, Salamonsen LA. Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(5):486-96. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.05.014.
35. Altmae S, Martinez-Conejero JA, Esteban FJ., et al. MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reprod Sci*. 2013;20:308-17. doi: 10.1177/1933719112453507.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Кристина Юрьевна Пономаренко — аспирант кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России»), Санкт-Петербург.
E-mail: dr.k.ponomarenko@gmail.com

Kristina Yu. Ponomarenko — PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: dr.k.ponomarenko@gmail.com