

Н. В. Царева

МАТОЧНОЕ БЕСПЛОДИЕ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ. МАРКЕРЫ РЕЦЕПТИВНОСТИ И «ОКНА ИМПЛАНТАЦИИ»

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск

До 70 % всех случаев маточного бесплодия обусловлено нерцептивностью эндометрия. У 60 % женщин с повторными неэффективными имплантациями бластоцист диагностируют гипоплазию эндометрия. Универсального маркера для прогнозирования успешного наступления беременности не существует. Необходимым условием рцептивности является способность эндометрия к трансформации и продукции функционалам железистым слоем ряда веществ, обеспечивающих процессы адгезии и имплантации в эндометрий бластоцисты. Считается, что имплантация бластоцисты происходит успешно когда эндометрий является наиболее восприимчивым. Этот строго ограниченный по времени период в литературе получил название «окно имплантации». Обсуждается роль таких признаков рцептивности эндометрия, как его толщина, структура, состояние внутриматочной гемодинамики, наличие пиноподий, интегрин $\alpha\beta3$, лейкемия ингибирующий фактор, ген NOXA-10, экспрессия рецепторов к эстрагенам и прогестерону. При этом большая часть известных маркеров имплантации (лейкемия ингибирующий фактор, интегрин $\alpha\beta3$, E-катгерин, HOX гены, пиноподии) регулируются прямым или опосредованным влиянием половых гормонов через их рецепторы. Важную информацию для прогнозирования наступления беременности дает определение экспрессии генов, отвечающих за продукцию структурных белков, обеспечивающих рцептивность эндометрия.

Ключевые слова: маточное бесплодие, гипоплазия эндометрия, рцептивность эндометрия, маркеры рцептивности эндометрия.

N. V. Tsareva

UTERINE INFERTILITY IN ENDOMETRY HYPOPLASIA. MARKERS OF RECEPTIVITY AND “WINDOWS OF IMPLANTATION”

Up to 70 % of all cases of uterine infertility are due to endometrial non-receptivity. 60 % of women with repeated ineffective blastocyst implants are diagnosed with endometrial hypoplasia. A universal marker for predicting successful pregnancy does not exist. A necessary condition for receptivity is the ability of the endometrium to transform and produce a functional glandular layer of a number of substances that ensure the processes of adhesion and implantation into the endometrium of the blastocyst. It is believed that blastocyst implantation is successful when the endometrium is most susceptible. This period strictly limited in time in the literature was called the “implantation window”. The role of endometrial receptivity signs such as its thickness, structure, intrauterine hemodynamics, pinopodia, integrin $\alpha\beta3$, leukemia inhibitory factor, NOXA-10 gene, expression of estrogen and progesterone receptors is discussed. In this case, most of the known markers of implantation (leukemia inhibiting factor, integrin $\alpha\beta3$, E-catherins, HOX genes, pinopodia) are regulated by direct or indirect influence of sex hormones through their receptors. Important information for predicting the onset of pregnancy is given by determining the expression of genes responsible for the production of structural proteins providing endometrial receptivity.

Key words: uterine infertility, endometrial hypoplasia, endometrial receptivity, endometrial receptivity markers.

Несмотря на достигнутые успехи в области репродуктологии, частота бесплодного брака у супружеских пар детородного возраста в разных странах колеблется от 10 до 20 % и имеет тенденцию к росту [1]. Сложившаяся на протяжении последних десятилетий демографическая ситуация в большинстве регионов нашей страны предполагает поиск

новых подходов к решению этой проблемы. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) помогают найти выход, но на сегодняшний день их эффективность недостаточна – в среднем до 30 % программ заканчиваются неудачами [2]. По мнению многих учёных, в современной структуре непреодолимых причин бесплодия значительную долю занимает

маточный фактор [3, 4]. По расчетам специалистов на отсутствие имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества приходится 70 % причин неудач в программах ЭКО [5, 6]. При этом у 60 % женщин с повторными неэффективными имплантациями диагностируют гипоплазию эндометрия (ГпЭ), а стандартная терапия по протоколу маточного бесплодия (МБ) безрезультатна для каждой третьей такой пациентки. До 70 % всех случаев МБ связано с нерцептивностью эндометрия, обусловленного различными структурно-функциональными нарушениями во внутренней оболочке матки, препятствующими наступлению беременности [7]. Считается, что имплантация бластоцисты происходит успешно, когда эндометрий является наиболее восприимчивым. Этот строго ограниченный по времени период в литературе получил название «окно имплантации» [8]. Под восприимчивостью или рцептивностью эндометрия в настоящее время понимают сложный взаимосвязанный процесс обмена информацией между эндометрием и бластоцистой с целью обеспечения всех необходимых этапов имплантации (ориентации в полости матки, адгезии на поверхности и инвазии в эндометрий) [9, 10]. При этом эмбрион до двух суток может находиться в полости матки, ожидая сигнал в виде увеличения продукции факторов, обеспечивающих адгезию бластоцисты к поверхности эндометрия [11]. Именно этот период и является истинным «окном имплантации». В любые другие дни эндометрий находится в нерцептивном состоянии и, таким образом, не обеспечивает успешную имплантацию [12].

Известно, что необходимым условием формирования рцептивности является способность внутренней оболочки матки к трансформации и продукции функциональным железистым слоем ряда веществ, обеспечивающих процессы адгезии и вторжения в эндометрий бластоцисты. При условии хорошего качества эмбрионов проблема недостаточной рцептивности эндометрия становится одной из ключевых для диагностики и лечения МБ. В диагностике эндометриального фактора бесплодия важное значение имеет изучение маркеров «окна имплантации». Считается, что опреде-

ление таких критериев позволит прогнозировать возможность наступления беременности и, таким образом, осуществлять отбор пациентов для лечения бесплодия [13]. На сегодняшний день поиск маркеров рцептивности определяет как актуальность исследований в области МБ, так и направление поиска возможных подходов к его лечению [14]. Пожелание, высказанное R. G. Edwards в 2006 году: «Изучение имплантации человеческого эмбриона является важнейшей задачей современной медицины, и проблема повышения вероятности имплантации является последним непреодоленным барьером на пути развития вспомогательных репродуктивных технологий» [6], остается актуальным и в настоящее время.

Не смотря на большое количество выполненных исследований, универсальный маркер для прогнозирования успешного наступления беременности не установлен и, очевидно, не существует. Сложный и многоэтапный процесс зачатия обеспечивается многочисленными биологически активными молекулярными продуктами, действие которых реализуется в эндометрии и опосредует его рцептивность. В последние годы широко проводятся комплексные морфологические и иммуногистохимические исследования эндометрия при МБ (особенно на 20–22 день менструального цикла, когда обычно происходит имплантация эмбриона) [15]. В настоящее время основными признаками рцептивного эндометрия и, соответственно, «окна имплантации» считаются: оптимальная толщина внутреннего слоя матки, наличие на его поверхности необходимого количества пиноподий, уровень экспрессии и соотношение рцепторов к эстрогенам и прогестерону, а также – достаточная продукция интегрина $\alpha\beta 3$, лейкоингибирующего фактора (LIF) и уровень экспрессии гена HOXA-10 в эндометрии [6, 16, 17]. Если такие критерии оценки рцептивности эндометрия, как его структура, толщина и особенности кровоснабжения, достаточно просто определяются при стандартном УЗИ исследовании, то не менее значимый комплекс молекулярно-генетических параметров исследован недостаточно и часто недоступен для практической

медицины. При этом большая часть известных маркеров имплантации (LIF, интегрин $\alpha\beta 3$, E-катгерины, HOX гены, пиноподии) регулируются прямым или опосредованным влиянием половых гормонов через их рецепторы. Очевидно поэтому в большинстве уже опубликованных работ для определения «окна имплантации» и прогнозирования наступления беременности применялось иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии [18, 19]. Эстрогены способствуют пролиферативным процессам и созреванию эндометрия, стимулируют секрецию и продукцию клетками эпителия гормональных рецепторов. Экспрессия эстрогеновых рецепторов опосредует влияние эстрогенов на пролиферацию клеток матки и их дифференцировку в период имплантации. Так эстрадиол, связываясь с ядерным рецептором α , активирует экспрессию эндометриальных генов, управляющих основными процессами имплантации [20, 21]. Под влиянием прогестерона после овуляции эндометрий трансформируется в специализированную секреторную структуру. Эффекты прогестерона на клеточном уровне опосредуются внутриклеточными прогестероновыми рецепторами, которые представляют собой достаточно изученные регуляторы функций генов. Показано, что прогестерон, связываясь с рецепторами, стимулирует через экспрессию генов продукцию различных медиаторов, способствующих беременности [9, 21]. К 20–22 дню менструального цикла у фертильных женщин рецепторы к половым гормонам в эпителиальных клетках стромы эндометрия исчезают, но одновременно повышается содержание прогестерона и эстрадиола в крови [22]. Однако, важное значение имеет не только количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону, но и их функциональная полноценность и соотношение [17, 21]. В секреторной фазе экспрессия эстрогеновых рецепторов α снижается, а эстрогеновых рецепторов β – повышается. Соотношение рецепторов к прогестерону и эстрогенам α в пределах от 2 до 3 является оптимальным и характерно для максимальной вероятности наступления беременности [18].

При ГпЭ железистый слой эндометрия не может полноценно сформироваться, если содержит мало рецепторов, восприимчивых к половым гормонам [23].

Важным маркером рецептивности считается наличие на поверхности слизистой оболочки матки протеинов клеточной адгезии и в частности интегринов, способствующих прикреплению эмбриона к эндометрию [24]. Содержание интегрин $\alpha\beta 3$ в эндометрии начинает повышаться с седьмого дня менструального цикла после пика секреции лютеинового гормона. Однако, основной причиной значительного увеличения количества интегринов на поверхности эпителиальных клеток в период «окна имплантации» является именно описанное выше резкое снижение количества эндометриальных рецепторов к половым гормонам [16].

У фертильных женщин к моменту овуляции толщина эндометрия обычно составляет от 8 до 12 мм. Большинство акушеров-гинекологов считают эти значения нормой, а эндометрий толщиной 7 мм и менее – гипопластическим [26]. ГпЭ вследствие неполноценной секреторной трансформации эндометрия часто сопровождается МБ и ранней потерей беременности. «Тонкий эндометрий» является важной характеристикой его нерцептивности, что дает минимальные шансы на продуктивное зачатие [26, 27]. Причины МБ при ГпЭ окончательно не определены до настоящего времени. Накопленный фактический материал подтверждает основное значение нарушений гормональной регуляции фазовых процессов, протекающих в эндометрии в патогенезе ГпЭ, а терапия женскими половыми гормонами по-прежнему остается основным методом лечения в таких случаях. С другой стороны, по выражению В. Е. Радзинского «Крупных мировых исследований, систематических обзоров и мета-анализов, доказывающих увеличение частоты имплантации под действием подобной терапии при тонком эндометрии, пока не опубликовано» [28]. При ГпЭ выживаемость бластоцист может снижаться за счет нахождения в среде с повышенным содержанием кислорода, обусловленным близким расположением спиральных артерий. Однако, суще-

ствуется и альтернативная точка зрения об отсутствии взаимосвязи между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в циклах ЭКО [29]. УЗИ определение толщины эндометрия может иметь субъективный характер и не отражать его истинный объем в полости матки. Считается, что использование методики 3D УЗИ позволяет более точно измерить объем эндометрия во взаимосвязи с объемом миометрия и оценить вероятность наступления беременности [30].

Структурные особенности эндометрия во многом определяют фертильность женщины. Отмечено более редкое наступление беременности у пациенток с «гиперэхогенным» (солидным) эндометрием. Одной из причин МБ при ГпЭ может быть и нарушение характерного трехслойного паттерна строения эндометрия. Слоистость появляется в период «окна имплантации» под влиянием прогестерона и считается одним из важнейших маркеров рецептивности [29, 30]. При этом подавляется пролиферация и происходит секреторная трансформация, обеспечивающая имплантацию эмбриона. У женщин с трехслойным эндометрием в позднюю лютеиновую фазу количество пиноподий на его поверхности значительно больше, чем при отсутствии слоистости [31]. Пиноподии – определяемые при электронной микроскопии выросты на поверхности эндометрия способствующие прикреплению эмбриональной бластоцисты. Количество пиноподий на поверхности эндометрия в период «окна имплантации» всегда максимально. Снижение их количества отмечается при хроническом эндометрите, который нередко приводит к ГпЭ [32]. Образование и исчезновение пиноподий взаимосвязано с изменением содержания прогестерона в крови. Экспериментально установлено, что пиноподии необходимы для начала прикрепления бластоцисты к эндометрию [33]. Для успешной адгезии бластоцисты требуется, чтобы пиноподиями покрывали не менее 50 % поверхности эндометрия. В другом же исследовании было показано, что 2 из 10 эмбрионов прикрепились в местах без пиноподий, а 7 из 10 – в участках эндотелия, покрытых пиноподиями на 25 % и менее [34]. Клинические исследования

вклада пиноподий в рецептивность эндометрия ограничены относительной дороговизной и сложностью их определения. К тому же пиноподии могут появляться позже или раньше предполагаемого «окна имплантации». Подобный дисхроноз также может обуславливать репродуктивные неудачи [8].

Другой важной для рецептивности функцией пиноподий является секреция LIF. LIF относится к суперсемейству провоспалительных цитокинов IL-6 и характеризуется плеiotропным действием. Он регулирует взаимодействия децидуальной оболочки и трофобласта, активно участвует в процессах имплантации бластоцисты и иммунной толерантности между матерью и яйцеклеткой [35]. Нарушение образования или механизмов действия LIF приводит к частичному или полному нарушению процессов имплантации и плацентации [23]. Экспрессия LIF максимальна в период имплантационного окна. Клетки трофобласта также способны вырабатывать LIF, на его продукцию основное влияние оказывает уровень женских половых гормонов [35, 36]. Передача сигналов LIF осуществляется через высокоспецифичный рецепторный комплекс. Связывание LIF с рецептором на поверхности клеток приводит к активации MAP киназного и PI3-киназного пути, JAK/Stat, транскрипции STAT-1, STAT-3 и STAT-5b [35, 36]. После внедрения эмбриона в эндометрий он за счет своих цитокинов увеличивает продукцию LIF клетками стромы. Отмечено снижение экспрессии LIF в эндометрии при МБ [35].

Состояние внутриматочной гемодинамики при ГпЭ также может быть причиной эндометриальной нерепцептивности [37]. Специальное УЗИ-исследование с доплерометрией позволяет оценить уровень внутриматочного кровотока и кровоснабжения ткани эндометрия. Показана взаимосвязь между степенью нарушений маточной гемодинамики и толщиной эндометрия [37, 38]. Известно, что оптимальное кровоснабжение является необходимым условием нормального функционирования эндометрия [37]. При ГпЭ отмечается значимое уменьшение визуализации базальных и спиральных артерий, а также повышение резистентности и снижение кровотока в сосудах матки [38].

Новообразование сосудов обеспечивает процесс роста эндометрия и его готовность к имплантации. При ГпЭ на фоне недостаточного ангиогенеза и повышения сопротивления маточному кровотоку выявлено уменьшение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в эндометрии. Считается, что высокое сопротивление кровотока в радиальных артериях является триггером, отрицательно влияющим на рост железистого эпителия и, как следствие, на продукцию VEGF в эндометрии [39]. Уменьшение экспрессии VEGF приводит к недостаточному ангиогенезу, что еще больше нарушает рост эпителиальных клеток и продукцию VEGF. Формируется порочный круг, который приводит к ГпЭ, снижению рецептивности эндометрия и МБ [2].

Важную информацию дает определение экспрессии генов, отвечающих за продукцию структурных белков обеспечивающих рецептивность эндометрия. Так, уменьшение количества пиноподий, образования инсулиноподобного фактора роста-1 и интегрин $\alpha\beta 3$ отмечается при нарушении экспрессии гена HOXA-10 в эндометрии. Сравнительное исследование рецептивного и нерецептивного эндометрия показало, что в период имплантационного окна регистрируется увеличение экспрессии многих генов, влияющих на метаболизм клеток, их дифференцировку, межклеточные взаимодействия, секрецию эндометриальных желез, иммунный ответ, механизмы адгезии, репарации и протеолиза. На основании полученных данных был предложен высоко специфичный и чувствительный метод генетического микрочипа ERA (Endometrial Receptivity Array), включающий определение величины экспрессии до 238 генов. Однако, вследствие дороговизны и сложности ERA редко используется даже для научных исследований. Как более удобный для клинической практики вариант объективной генетической идентификации рецептивности можно использовать исследование эндометриальной экспрессии 25 генов [40].

Литература

1. Ермоленко, К. С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции у женщин позднего репродуктивного возраста / К. С. Ермолен-

ко, В. Е. Радзинский, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2016. – № 1. – С. 10–15.

2. Казачков, Е. Л. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь? / Е. Л. Казачков, И. Г. Хелашвили, Э. А. Казачкова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 5. – С. 20–23.

3. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1024 с.

4. *The European health report 2015. Targets and beyond – reaching new frontiers in evidence.* – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2015. – 234 p.

5. Митюрин, Е. В. Морфофункциональное состояние эндометрия в стимулированных циклах программы экстракорпорального оплодотворения / Е. В. Митюрин, С. Г. Перминова, Т. А. Демур, Е. М. Галлямова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 80–87.

6. Edwards, R. G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? / R. G. Edwards // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – Vol. 13. – P. 887–904.

7. Кобаидзе, Е. Г. Нарушение функции эндометрия при хронических воспалениях матки / Е. Г. Кобаидзе, М. М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 33, № 5. – С. 92–101.

8. Бурменская, О. В. Поиск маркеров персонального «окна имплантации» у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения с помощью определения транскрипционного профиля генов / О. В. Бурменская, В. К. Боженко, В. Ю. Смольникова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 72–80.

9. Радзинский, В. Е. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец, О. С. Побединская // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3. – С. 126–136.

10. Teissier, D. R. Uterine spiral arteries in pathogenesis of natural killer cells and extra villous trophoblasts in normal and high-risk pregnancies / D. R. Teissier, J. Yockell-Lellievre, A. Gruslin // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 74, № 1. – P. 177–191.

11. Binder, N. K. Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice / N. K. Binder, J. Evans, D. K. Gardner // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2278–2286.

12. Карева, Е. Н. Эстрогены и головной мозг / Е. Н. Карева, О. М. Олейникова, В. О. Панов // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 48–59.

13. Краснополяская, В. К. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / В. К. Краснополяская, Т. А. Назаренко, И. Ю. Ершова // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 61–69.

14. *Прегавидарная подготовка: клинический протокол* / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Status Praesens, 2016. – 80 с.

15. *Гинекология: национальное руководство* / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, И. Б. Манухина, В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
16. *Ниаури, Д. А.* Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. М. Кветной, И. Ю. Коган // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 9. – С. 44–50.
17. *Connelly, O. M.* Reproductive functions of progesterone receptors Recent / O. M. Connelly // *Prog. Horm. Res.* – 2012. – Vol. 57. – P. 339–355.
18. *Garrido-Gómez, T.* Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results / T. Garrido-Gómez, M. Ruiz-Alonso, D. Blesa // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1078–1085.
19. *Левиашвили, М. М.* Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М. М. Левиашвили, Т. А. Демура, Н. Г. Мишиева, Н. М. Фазуллина // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4-1. – С. 65–69.
20. *Saito, K.* Degradation of estrogen receptor α in activated blastocysts is associated with implantation in the delayed implantation mouse model / K. Saito, E. Furukawa, M. Kobayashi // *Mol. Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 384–391.
21. *Громова, О. А.* Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина / О. А. Громова, О. А. Лиманова, И. Ю. Торшин // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – № 3. – С. 35–50.
22. *Кузнецова, И. В.* Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И. В. Кузнецова, Н. С. Землина, Т. Н. Рашидов, М. А. Коваленко // *Эффективная фармакотерапия*. – 2015. – № 1. – С. 15–25.
23. *Shao, R.* The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis / R. Shao, S. Cao, X. Wang // *American Journal of Translational Research*. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 104–113.
24. *Дикке, Г. Б.* Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин. Возможности повышения эффективности лечения / Г. Б. Дикке, Г. И. Василенко // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 9. – С. 119–125.
25. *Kasius, A.* Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis / A. Kasius, J. G. Smit, H. L. Torrance [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2014. – Vol. 20, №4. – P. 530–541.
26. *Шнейдерман, М. Г.* Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения / М. Г. Шнейдерман, Е. А. Калинина, В. Ю. Смольникова и соавт. // *Гинекология*. – 2014. – № 3. – С. 67–71.
27. *Радзинский, В. Е.* Неразвивающаяся беременность: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.
28. *Гайдуков, С. Н.* Современный взгляд на проблеме рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы) / С. Н. Гайдуков, Ю. К. Боярский, Н. А. Пальченко // *Проблемы репродукции*. – 2013. – № 4. – С. 51–60.
29. *Basir, G. S.* Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction / G. S. Basir, W. S. O, W. W. So // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 484–489.
30. *Зароченцева, Н. В.* Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова, Ю. П. Титченко // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – № 5. – С. 21–27.
31. *Kasius, J. C.* The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1451–1456.
32. *Quinn, C.* The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window / C. Quinn, E. Ryan, E. A. Claessens // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 87. – P. 1015–1021.
33. *Stavreus-Evers, A.* Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors text / A. Stavreus-Evers // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 76, № 4. – P. 782–791.
34. *Moberg, C.* Endometrial expression of LIF and its receptor and peritoneal fluid levels of IL-1 α and IL-6 in women with endometriosis are associated with the probability of pregnancy / C. Moberg, V. Bourlev, N. Ilyasova // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 292, № 2. – P. 429–437.
35. *Margioulas-Siarkou, C.* LIF and LIF-R expression in the endometrium of fertile and infertile women: A prospective observational case-control study / C. Margioulas-Siarkou, Y. Prapas, S. Petousis // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 4721–4728.
36. *Gleicher, N.* Successful treatment of a thin endometrium, do not respond to conventional therapy / N. Gleicher // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95. – P. 93–92.
37. *Титченко, Ю. П.* Роль ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности / Ю. П. Титченко, Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 1. – С. 55–58.
38. *Chen, X.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) regulation by hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF1A) starts and peaks during endometrial breakdown, not repair, in a mouse menstrual-like model / X. Chen, X. Jin // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 2160–2170.
39. *Beaman, K. D.* Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / K. D. Beaman, E. Ntrivalas, T. M. Mallers // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 319–325.

Поступила 8.04.2020 г.