

Казачкова Э.А., Хелашивили И.Г., Казачков Е.Л., Воронаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е.

Хронический эндометрит: клинко-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия

Кафедра акушерства и гинекологии, кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Kazachkova E.A., Khelashvili I.G., Kazachkov E.L., Voronayeva E.E., Miroshnichenko L.E.

Chronic endometritis: clinicopathologic characteristics and features of endometrial receptivity

Резюме

Цель – изучение клинко-морфологических особенностей и рецептивности эндо-метрия у пациенток с хроническим эндометритом и различной эндокринной функцией яичников. Обследована 161 пациентка. Первую группу составили 43 пациентки с хроническим эндометритом и нормальным овуляторным менструальным циклом, II группу – 80 женщин с хроническим эндометритом, у которых была выявлена недостаточность лютеи-новой фазы, III группу – 38 пациенток с хроническим эндометритом и ановуляторной дисфункцией яичников. Группа контроля – 20 гинекологически здоровых женщин. Установлено, что у пациенток с хроническим эндометритом наблюдаются выраженные структурные изменения и расстройство рецептивности эндометрия в виде повреждения поверхностного эпителия, нарушения созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», гиперэкспрессии ER, снижения уровня PR в строме и экспрессии LIF. Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников, и могут лежать в основе расстройства репродуктивной функции у больных с хроническим эндометритом.

Ключевые слова: хронический эндометрит, клиника, морфология, рецептивность эндометрия

Summary

The purpose - to study clinical and morphological features and receptivity completely endometri-um in patients with chronic endometritis and various endocrine function of the ovaries. 161 patients was examined. The first group comprised 43 patients with chronic endometritis and normal ovulatory menstrual cycle, II group - 80 women with chronic endometritis, which was found insufficient luteal phase, III group - 38 patients with chronic endometritis and anovulatory ovarian dysfunction. Control group - 20 gynecological healthy women. Found that patients with chronic endometritis there are marked structural changes and endometrial receptivity disorder as damage the surface epithelium, maturation pinopody violations at the time of the "window of implantation", overexpression of ER, PR reduction in the stroma and the expression of LIF. These changes are expressed in the larger, the more disturbed secretory transformation of the endometrium and ovarian endocrine function, and may underlie the impaired reproductive function in patients with chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, clinic, morphology, endometrial receptivity

Введение

Тенденция роста частоты нарушений репродуктивного здоровья женщин, негативные демографические процессы диктуют актуальность всестороннего изучения патологических процессов и разработки новых схем диагностики и лечения заболеваний, ведущих к нарушению функций репродуктивной системы [1,2]. Среди патологических процессов эндометрия, снижающих его репродуктивный потенциал, значительную долю занимает хронический эндометрит (ХЭ) – клинко-морфологический синдром, при котором длительность, глубина и степень поврежде-

ния слизистой оболочки матки определяют клиническую симптоматику болезни, основанную на нарушении циклической биотрансформации и рецептивности эндометрия [3,4]. Структурные изменения слизистой оболочки матки, возникающие при ХЭ, приводят к стойкому расстройству генеративной функции, обусловленному срывом процессов имплантации плодного яйца в условиях патологически измененного эндометрия. Все это проявляется в бесплодии, невынашивании беременности (НБ), неудачах использования вспомогательных репродуктивных технологий и ведет к неуклонному снижению рождаемости [5-8].

Цель исследования – изучение клинико-морфологических особенностей и рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и различной эндокринной функцией яичников.

Материалы и методы

Исследование носило характер клинического аналитического проспективного анализа и базировалось на позициях диалектического материализма и интегральном подходе, опирающемся на медико-социологический анализ [9].

Объект исследования – 161 пациентка с этиологически и гистологически верифицированным активным ХЭ и 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности (группа контроля).

Все пациентки, страдающие ХЭ, были разделены на три группы в зависимости от характера эндокринной функции яичников. Первую группу составили 43 пациентки с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом; II группу – 80 женщин с ХЭ, у которых была выявлена недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), III группу – 38 пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. Для решения поставленных задач использовали следующие методы: изучение паспортных данных, жалоб, анамнеза жизни и заболевания, общее клиническое и гинекологическое исследования, комплекс методов диагностики генитальной инфекции, ультразвуковое исследование органов малого таза, методы оценки функции яичников, патоморфологические (гистологические, морфометрические, иммуногистохимические), статистические методы.

У пациенток основных групп пайпель-биопсию эндометрия выполняли на 20-22-й день менструального цикла. Эндометрий подвергали комплексному морфологическому исследованию. Интерпретацию структурной перестройки эндометрия и оценку степени её соответствия стадиям и фазам менструального цикла осуществляли по общепринятым критериям [10-12].

Эндометрий подвергали комплексному морфологическому и морфометрическому исследованию. Гистологическое изучение парафиновых срезов эндометрия проводили при окраске материала гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону и метиловым зеленым-пиронином по Браше. При этом обращали внимание на степень активности ХЭ [7,13].

В биоптатах эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении светового микроскопа х600 подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии в 10 полях зрения. При этом мы, как и Е.А. Коган с соавт. [14], различали среди пиноподий созревающие, зрелые и увядающие их варианты. В зависимости от площади, занимающей эпителиальный покров, пиноподии характеризовались как избыточные (более 50%), умеренные (от 20 до 50%) и не выраженные (менее 20%) [15].

Тканевые образцы для иммуногистохимического исследования готовили по общепринятой методике. Ис-

пользуемые моноклональные антитела были предназначены для работы с парафиновыми срезами по общепринятым протоколам (Novocastra protocols). Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему «Novostain Uni-versal Detection Kit» («Novocastra», UK). Использование каждого вида антител сопровождалось постановкой реакций положительного контроля на тех же самых срезах согласно оригинальным инструкциям по их использованию.

Для суждения о состоянии стероидной рецепции эндометрия определяли процент клеток поверхностного эпителия, желёз и стромы, экспрессирующих ER и PR (ER – clone 6F11, r.t.u.; PR – clone 1A6, r.t.u.; «Novocastra», UK) с помощью метода гистологического счёта HISTO Score с вычислением прогестерон-эстрогенового индекса (PR/ER). Для этого использовали формулу: $HS=1a+2b+3c$, где a – % слабо окрашенных клеток, b – % умеренно окрашенных клеток, c – % выражено окрашенных клеток. 1, 2, 3 – степень выраженности экспрессии, выраженная в баллах. Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в баллах следующим образом: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 – слабая экспрессия, 101-200 – умеренная экспрессия, 201-300 – выраженная экспрессия [14]. Кроме того, с учетом неравномерного распределения PR между клетками стромы и glandulocytic желез при ХЭ [16] вычисляли эпителиально-стромальный прогестероновый коэффициент (ЭСПК), равный отношению числа ядер клеток желез к числу ядер стромальных клеток, экспрессирующих PR.

Исследование уровня экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) как маркера рецептивности эндометрия [17-19] проводили, используя поликлональные кроличьи антитела системы «Eritomics Inc.» (USA). Результаты иммуногистохимических реакций для LIF анализировали с помощью полуквантитативного метода, подсчитывая баллы по следующей методике: отсутствие иммуноокрашенных клеток (-) – 0 баллов, менее 5% иммуноокрашенных клеток (\pm) – 0,5 балла, менее 20% иммуноокрашенных клеток (+) – 2 балла, от 20 до 40% иммуноокрашенных клеток (++) – 4 балла, более 40% иммуноокрашенных клеток (+++) – 6 баллов [20].

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе Axioplan 2 («Carl Zeiss Jena», Germany) с использованием цифровой фотокамеры («Carl Zeiss Jena», Germany).

Всю статистическую обработку результатов исследований выполняли исключительно с использованием лицензионных версий статистических пакетов SPSS 17.0 и отечественного пакета STADIA. Описательную статистику использовали для анализа количественных данных. Рассчитывали средние значения и ошибки среднего ($M \pm m$), дисперсию D , С.К.О. (среднее квадратическое отклонение), доверительные интервалы при уровне доверительной вероятности 0,95, моду, медиану, коэффициенты асимметрии и эксцесса, межквартильный размах, максимальное и минимальное значение. Для дискретных данных рассчитывали так называемые частотные табли-

цы, в которых указывали количество параметров того или иного значения дискретной случайной величины. Для большей наглядности практически в каждом случае строили гистограммы.

Так как групп было более чем две, то их сравнение проводили в два этапа. При этом использовали непараметрические критерии, так как закон распределения был явно не нормальный и равенство дисперсий не соблюдалось. На первом этапе выполняли тест сравнения нескольких групп по критерию Краскел-Уоллеса. На втором этапе для тех переменных и групп, для которых тест Краскел-Уоллеса показывал наличие различий, проводили тест парных сравнений по критерию Манна-Уитни. Окончательное решение о наличии или отсутствии различий принимали для тех переменных и групп, для которых оба теста показывали наличие различий. Все результаты по сравнению приведены в соответствующих таблицах. Различия считали существенными, если уровень значимости критерия (вероятность ошибки первого рода) был менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Проведенным исследованием установлено, что основными проявлениями ХЭ являются нарушения репродуктивной функции: НБ (68,3%), бесплодие (11,2%); нарушения менструальной функции: нерегулярный менструальный цикл (24,8%), аномальные маточные кровотечения (19,3%); болевой синдром: дисменорея (25,5%), хроническая тазовая боль (21,7%), диспареуния (21,7%). При ХЭ и нормальной функции яичников болевой синдром и нарушения менструальной функции встречаются достоверно реже, а НБ – достоверно чаще, чем у женщин с ХЭ и нарушенной функцией яичников. Полагаем, что большую частоту ранних репродуктивных потерь у пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников можно объяснить следующим. С одной стороны, у них отсутствуют нарушения процессов фолликулогенеза и овуляции, что способствует более частому спонтанному наступлению беременности в отличие от женщин с НЛФ и ановуляцией. С другой стороны, пациентки данной группы чаще используют с целью контрацепции внутриматочные спирали, чаще прибегают к искусственным абортам, что у 41,9% приводит к воспалительным заболеваниям матки и придатков.

При ХЭ и нарушенной функции яичников (НЛФ, ановуляция) достоверно реже, чем у женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников, встречается нормальный биоценоз влагалища, а кандидозный вагинит – достоверно чаще. Неспецифический вагинит и бактериальный вагиноз у пациенток с ХЭ и нарушенной функцией яичников регистрируются чаще. Спектр микроорганизмов, выделенных из цервикального канала и полости матки, сходный и не имеет существенных различий у женщин с ХЭ и различной функцией яичников. У пациенток с ХЭ и ановуляцией только некоторые виды грамположительной микрофлоры и *Gardnerella vaginalis* встречаются достоверно чаще. В биоптатах эндометрия возбудители репродуктивно-значимых инфекций обна-

руживаются чаще, чем в цервикальном канале, особенно это касается хламидий и ВПГ.

В целом, ХЭ вызывается как моноинфекцией (48,6%), так и ассоциациями возбудителей (51,4%), среди которых преобладают бактериально-микоплазменные и микоплазменно-вирусные без достоверных различий в группах с различной эндокринной функцией яичников. Инфицирование эндометрия чаще происходит на фоне вагинальных инфекций, что не исключает возможность восходящего инфицирования и подчеркивает возможность выявления нарушений биоценоза влагалища как предвестников развития ХЭ.

При морфологическом исследовании эндометрия у пациенток с ХЭ выявляются значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез (гландулоцитов), различно выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация, а также фибробластическая перестройка стромы и сосудов, имеющие структурные особенности в зависимости от этиологического фактора ХЭ. При вирусном, бактериальном и хламидийном генезе заболевания дистрофические расстройства как покровных эпителиоцитов и клеток желез, так и клеток стромы наблюдаются значительно чаще и наиболее выражены в виде кариопикноза и кариорексиса, плазмолитиса вплоть до мелких очагов некроза эпителиоцитов. В биоптатах эндометрия пациенток с ХЭ микоплазменного и смешанного инфекционного происхождения альтеративные изменения отдельных групп покровных клеток и эпителиоцитов желез выражены слабо или умеренно в виде пикноза ядер и зозильной зернистости цитоплазмы. При бактериальном генезе заболевания отмечается выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация стромы эндометрия со значительным количеством диффузно-рассеянных лимфоцитов, местами формирующих лимфоцитарные фолликулы, диффузными скоплениями плазмочитов по 6-8 клеток в поле зрения, умеренно представленными диффузно расположенными нейтрофильными гранулоцитами. Наименьшее представительство нейтрофильных гранулоцитов наблюдается при микоплазменном, вирусном и хламидийном происхождении ХЭ. При поражении эндометрия хламидиями в его интерстиции выявляется выраженный и распространенный фиброз стромы с крупными полями из фибробластов среди обширных разрастаний коллагеновых волокон. При вирусном и бактериальном генезе заболевания крупные поля из фибробластов располагаются среди мультифуксных разрастаний фуксинофильных волокон.

Какие-либо структурные особенности ХЭ в зависимости от состояния эндокринной функции яичников не регистрируются.

Для анализа состояния рецептивности эндометрия – комплекса структурно-функциональных характеристик слизистой оболочки матки с четкими хронологическими и пространственными константами, определяющего способность эндометрия к имплантации [21], на материале образцов эндометрия пациенток всех анализируемых групп нами изучен характер секреторных преобразований, количества пиноподий различной степени зрелости

в поверхностном эпителии, уровень экспрессии рецепторов к стероидному гормону и LIF.

У гинекологически здоровых женщин в биоптатах эндометрия, взятых на 20-22 день менструального цикла, картина строения слизистой оболочки матки соответствует средней стадии фазы секреции. Число поверхностных эпителиоцитов, содержащих пино-подии, колеблется от 65 до 80%, пиноподии изобилующие. При этом до 70% апикальных выростов цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов имеют характеристики зрелых, 19,9% - созревающих и лишь 10,1% - увядающих пиноподий. Уровень экспрессии ER умеренный, PR – выраженный. Соотношение PR/ER больше двух: для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез – 2,1. Показатель ЭСПК соответствует норме и составляет 1,4. Маркер рецептивности слизистой оболочки матки LIF регистрируется в цитоплазме покровных эпителиоцитов и glandулоцитов маточных желез, причем наибольшая его экспрессия наблюдается в апикальных зонах эпителиальных клеток в проекции пиноподий. Средний показатель экспрессии LIF составляет 4,01 балла.

В группе пациенток с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом лишь у 18,6% пациенток структурно-функциональные изменения слизистой оболочки матки характеризуются как эндометрий средней стадии фазы секреции, в 81,4% случаев эндометрий соответствует ранней стадии фазы секреции менструального цикла. Эпителиальных клеток с пиноподиями регистрируется достоверно меньше, чем у гинекологически здоровых женщин, в среднем 48,7%. Причем основная доля приходится на созревающие пиноподии (78,7%), уровень зрелых – значительно меньше, изредка встречаются увядающие формы (4,7%). В биоптатах эндометрия пациенток этой группы наблюдается достоверное увеличение уровня экспрессии ER в поверхностном эпителии и эпителиоцитах желез, тенденция к увеличению уровня экспрессии ER в строме и достоверное снижение интенсивности экспрессии PR как в покровном и железистом эпителии, так и в клетках стромы. Соотношение PR/ER для поверхностных эпителиоцитов и glandулоцитов желез 1,1. Показатель ЭСПК для пациенток с ХЭ и ненарушенной функцией яичников выше в 1,2 раза, а уровень экспрессии LIF – в 2,5 раза ниже, чем у гинекологически здоровых женщин, и составляет 1,6.

У 97,5% больных с ХЭ и НЛФ картина строения слизистой оболочки матки соответствует ранней стадии фазы секреции менструального цикла. Общее количество эпителиоцитов, содержащих пиноподии, выражено менее, чем у пациенток с ХЭ и ненарушенной функцией яичников, и составляет в среднем 30,5. Из них 84,8% соответствуют созревающим пиноподиям, остальные выглядят зрелыми, увядающие формы отсутствуют. Показатели экспрессии ER в поверхностном эпителии и glandулоцитах желез практически не отличаются от нормальных, но достоверно ниже аналогичных значений пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников. Интенсивность же экспрессии PR также достоверно ниже экспрессии PR как у гинекологически здоровых, так и у больных с ХЭ и нормальным овуляторным менструаль-

ным циклом. Соотношение PR/ER для покровных эпителиоцитов и клеток желез составляет 1,2. Показатель ЭСПК в 1,6 раз выше, а средний уровень экспрессии LIF – в 3,7 раз ниже, чем у гинекологически здоровых женщин.

При исследовании биоптатов эндометрия пациенток с ХЭ и ановуляторной дис-функцией яичников у 36,8% женщин выявляются изменения, характерные для средней стадии, а у 63,5% – для поздней стадии фазы пролиферации менструального цикла. Общее количество пиноподии-содержащих клеток покровного эпителия регистрируется в диапа-зоне от 10 до 25%, уровень клеток с созревающими пиноподиями составляет 94,5%, зрелых – 5,3%. Уровень экспрессии ER значительно выше, чем у гинекологически здоровых и женщин с ХЭ и НЛФ, но не достигает значений этого показателя в клетках поверхностного эпителия эндометрия пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников. Степень выраженности экспрессии PR достоверно ниже аналогичных параметров у здоровых женщин в клетках желез и особенно в клетках стромы, хотя и превышает одноименные показатели пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников, а также с НЛФ. PR/ER-индекс составляет 1,5 0,06 в клетках стромы. Уровень ЭСПК возрастает в 2,1 раза по сравнению с нормой. Показатель экспрессии LIF регистрируется ниже контрольного параметра в 4,2 раза, а в некоторых наблюдениях вообще не определяется.

Обсуждение. Таким образом, на количество и степень зрелости пиноподий в пери-од «окна имплантации» существенно влияют наличие ХЭ и функциональное состояние яичников. Чем значительнее выражена дисфункция последних, тем меньше представительство пиноподий вообще и их зрелых форм в частности. Полагаем, что дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и glandулоцитов желез различной степени выраженности, обусловленные ХЭ, также способствуют значительному уменьшению уровня пиноподий и их зрелых форм. Наши данные согласуются с результатами исследования Е.А. Коган с соавт. [14], которые зарегистрировали при ХЭ менее 20% зрелых пиноподий при контрольном показателе более 50%. Вместе с тем, G. Nikas, L. Aghalanova [22], M.B. Самойлов с соавт. [23] при дефектах лютеиновой фазы менструального цикла у женщин с бесплодием обнаружили в эндометрии лишь единичные пиноподии на начальных стадиях развития, а при ХЭ вообще не выявили пиноподий.

Нами зарегистрировано апикальное иммуногистохимическое окрашивание цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов и glandулоцитов желез на ER, которое локализовалось почти исключительно в проекции зарегистрированных пиноподий. На этот феномен обращали внимание и другие авторы [24,25]. Структурные особенности и механизм реагирования мембранных ER сегодня четко не определены. Полагают [26], что мембранные ER способствуют быстрой передаче эстроген-индуцированных импульсов в клетке с мембраны через цитоплазму на ядро.

Известно [24,27], что уменьшение интенсивности экспрессии ER освобождает от подавления определённые

гены, запускающие внутриматочную рецептивность. Напротив, гиперэкспрессия ER и снижение представительства PR, обнаруженное нами и другими авторами [28], трактуется как нарушение экспрессии биологических маркеров имплантации. При этом отсутствие физиологического снижения ER в средне-секреторную фазу менструального цикла может быть связано с неадекватным уровнем прогестерона в сыворотке крови, чрезмерной экспрессией коактиваторов стероидных рецепторов и некоторых провоспалительных цитокинов, что зачастую наблюдается при ХЭ.

Следует отметить, что от степени нарушения секреторных преобразований эндометрия зависит и показатель ЭСПК, который составил в норме 1,4. Уровень ЭСПК повышался по мере усугубления эндокринных дисфункций в слизистой оболочке матки, всё более превышая контрольный параметр. Такая динамика этого показателя была связана, главным образом, с уменьшением представительства стромальных клеток, экспрессирующих PR, что представляется нам существенным фактом, поскольку, по предположениям ряда исследователей [29-31], строма эндометрия играет решающую роль в успешной имплантации эмбриона. Так, по данным В.С. Бесмерной [32], экспрессия PR при бесплодии существенно снижена в строме, тогда как в железах она мало отличается от нормы. Полагая, что снижение уровня PR в строме эндометрия при ХЭ, может отражать одно из звеньев патогенеза бесплодия и НБ.

У женщин с ХЭ интенсивность экспрессии маркера рецептивности эндометрия LIF в эпителиальных структурах резко снижена, а иногда практически отсутствует. При этом экспрессия LIF в стромальном компартменте не меняется. Полагаем, что подобная ситуация может быть связана с перераспределением LIF в структурах эндометрия при ХЭ из эпителиального компартмента в клетки стромы и особенно воспалительного инфильтрата, прежде всего, в макрофаги и гистиоциты. В современной литературе [33,34] имеются указания на возможность перераспределения LIF при хроническом воспалении путём связывания этого цитокина из семейства интерлейкина-6 с рецепторами LIF-R на мембранах клеток-эффекторов

воспалительного ответа с последующей активацией различных сигнальных путей.

Выявленные закономерности распределения LIF находят подтверждение в других исследованиях [14] и свидетельствуют о том, что ХЭ сопровождается достоверным снижением уровня экспрессии данного маркера рецептивности в эпителии эндометрия. Нами установлено, что при ХЭ эти изменения возникают даже при нормальном менструальном цикле и выражены тем больше, чем значительнее расстройство секреторных преобразований слизистой оболочки матки, что указывает на угнетение рецептивности эндометрия и может рассматриваться как прогностический маркер неудачной имплантации.

Заключение

У пациентки с ХЭ наблюдаются выраженные структурные изменения и расстройство рецептивности эндометрия, включающие повреждение поверхностного эпителия, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», гиперэкспрессию ER, снижение уровня PR в строме и экспрессии LIF. Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников, и могут лежать в основе расстройства репродуктивной функции у больных с ХЭ. ■

Казачкова Э.А., д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Хелашивили И.Г., заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Казачков Е.Л., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Воропаева Е.Е., д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Мирошниченко Л.Е., заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Е.Л. Казачков, 454052, г. Челябинск, а/я 6123. тел. 8(351)2320145; моб. +79123233974; e-mail: doctorkel@narod.ru

Литература:

1. Рудакова Е.Б. Факторы риска неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении. Сибирский мед. журн. 2008; 23(4): 14-17.
2. Дюжева Е.В., Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н., Коган Е.А. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ. Вестник РУДН. 2009; 6: 98-104.
3. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В., Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: эффективность комплексной терапии: Избранные лекции: Под ред. В. Н. Прилепской. М.: 2007: 58-65.
4. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза. Архив патологии. 2010; 72(1): 23-6.
5. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности [автореф. дис.]. Санкт-Петербург: 2009; 1-40.
6. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. (ред.) Ранние сроки беременности. М.: 2009.
7. Воропаева Е.Е. Самопроизвольный аборт: патоморфоз, этиология, патогенез, клин-морфологическая характеристика, реабилитация [диссертация]. Челябинск: 2011; 1-449.
8. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика [автореф. дис.]. М.: 2012; 1-47.
9. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: 1969.

10. Топчиева О.И., Прянишников В.А., Жемкова З.П. Биопсия эндометрия. М.; 1978.
11. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.; 2000.
12. Кондриков Н.И. Патология матки. М.; 2008.
13. Алимova О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии [диссертация]. Челябинск: 2011; 1-145.
14. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфо-логические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Архив патологии 2012; 74 (3): 15-27.
15. Asache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum. Reprod. Update 2006; 12: 731-46.
16. Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита [диссертация]. Челябинск: 2007; 1-192.
17. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». Акуш. и гинекол. 2011; 7-2: 9-13.
18. Steck T., Giess R. Leukemia inhibitor factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 112: 69-73.
19. Ingman W., Jones R. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproduction biology. Hum. Reprod. Update 2008; 14(2): 179-92.
20. Левиашвили М.М., Демура Т.А., Мишьева Н.Г., Файзуллина Н.М., Назаренко Т.А., Коган Е.А. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Акуш. и гинекол. 2012; 4-1: 65-9.
21. Коган Е.А., Аскольская С.И., Бурыкина П.Н., Файзуллина Н.М. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки. Акуш. и гинекол. 2012; 8/2: 42-8.
22. Nikas G., Aghalanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation. Reprod. Biomed. Online. 2002; 4(3): 18-23.
23. Самойлов М.В., Бессмертная В.С., Серебренникова К.Г., Мишищев О.Д. Эндометри-альное «окно имплантации» при бесплодии. Архив патологии 2011; 73(3): 13-8.
24. Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинин Е.А., Кузьмичев А.Н. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО. Акуш. и гинекол. 2011; 7-2: 39-45.
25. Levin E.R. Membrane ER α signaling to cell functions. J. Physiol. 2009; el-lis.levin@med.va.gov.
26. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.S. (ed). Robbins Basic Pathology: 9th ed. Philadelphia: 2013.
27. Talbi S., Hamilton A.E., Vo K.C. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normoovulatory women. Endocrinology 2006; 147: 1097-121.
28. Donaghy M., Lessey B.A. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. Semin. Reprod. Med. 2007; 25: 461-75.
29. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. Архив патологии 2008; 70(4): 31-4.
30. Mazur M.T., Kurman R.J. (ed.). Diagnostic of endometrial biopsies and curretting: A clinical approach: 2nd ed. Springer: 2005.
31. Knuppel G., Kreipe H.N., Remmele W. Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2013.
32. Бессмертная В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии [автореф. дис.]. Москва: 2009; 1-28.
33. Garrido-Gomez Y., Dominquez F., Simon C. Proteomics of embryonic implantation. Handb. Exp. Pharmacol. 2010; 198: 67-78.
34. Tang A.W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. Hum. Reprod. 2011; 26(8): 1971-80.