

УДК 614.253

В.А. Крутова

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, главный врач Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Я.А. Коваленко

аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Л.М. Чуприненко

кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, заведующий патологоанатомическим отделением Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Ордокова

аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, врач акушер-гинеколог Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

О.В. Тарабанова

кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

V.A. Krutova

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Chief Administrator of Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Ya.A. Kovalenko

Post-graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Chief of the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

L.M. Chuprinenko

Candidate of Medical Science, Associate Professor of Pathology, Chief of the Department of Pathology of the Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

A.A. Ordokova

Post-graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, gynecologist and obstetrician of the Department of Gynecology Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

O.V. Tarabanova

Candidate of Medical Science, gynecologist and obstetrician of the Department of Gynecology, Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПРЕГРАВИДАРНОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS IN EVALUATION OF PREGRAVID ENDOMETRIUM IN PATIENTS UNDERGOING IN-VITRO FERTILIZATION PROGRAM

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Коваленко Яна Александровна, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий Базовой акушерско-гинекологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 350 072, РФ, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1
Тел.: +7 (988) 283-03-03; e-mail: yanakovalenko.90@mail.ru
Статья поступила: 20.11.2017
Статья принята: 01.12.2017

CONTACT INFORMATION

Kovalenko Yana, Chief of the Department of Assisted Reproductive Technologies of the Base Clinic of Obstetrics and Gynecology at Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 4/1, Zipovscaya Str., Krasnodar, Krasnodar Region, 350 072
Tel.: +7 (988) 283-03-03; e-mail: yanakovalenko.90@mail.ru
Article received: 20.11.2017
Article approved: 01.12.2017

Аннотация

Значительную долю в причинах женского бесплодия занимает маточный фактор. Для преодоления многочисленных причин женского бесплодия разработан комплекс лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий восстановить репродуктивную функцию женщин. На роль факторов успешной имплантации плодного яйца претендуют более 100 биологически активных субстанций, и ключевым моментом, определяющим наступление и нормальное течение беременности, становятся маточно-плацентарные взаимоотношения. Цель работы — определить прогностическую ценность характера экспрессии рецепторов стероидных гормонов и белка пролиферации Ki-67 прегравидарным эндометрием у пациенток с положительным исходом ЭКО. В исследование вошли 167 пациенток, получавших лечение по программе ЭКО и ПЭ в Базовой акушерско-гинекологической клинике г. Краснодара за период с 2016 по 2017 год. Было сформировано 2 группы: 1-ю группу составили 72 пациентки, у которых после проведенной программы ВРТ наступила и прогрессировала беременность, в последующем завершилась срочными родами. Во 2-ю группу вошли 95 пациенток с отрицательным результатом программы ЭКО. Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и проходили цикл ЭКО впервые. На 8–11-й день менструального цикла проводилась биопсия эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Установлен дисбаланс экспрессии рецепторов половых гормонов клетками желез и стромы эндометрия, а также изменение пролиферативной активности этих структур у пациенток с неуспешным исходом ЭКО. Определение характера экспрессии рецепторов прогестерона и белка Ki-67 эндометрием в фолликулярную фазу цикла может быть дополнительным прогностическим критерием исхода ЭКО. Проведение иммуногистохимического метода исследования прегравидарного эндометрия способно повысить качество диагностики причин маточного фактора бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), иммуногистохимическое исследование.

Abstract

Uterine disorders can considerably contribute to infertility. In order to overcome many different causes of female infertility a complex of diagnostic and therapeutic procedures was established. More than 100 bioactive substances influence the process of nidation. Uteroplacental relations are key factor of onset and normal course of pregnancy. The aim of current research is to evaluate prognostic value of expression of steroid hormone receptors and Ki-67 protein in pregravid endometrium of patients with positive results of in-vitro fertilization program. Research included 167 patients who underwent IVF and embryo transfer program in Base Clinic of Obstetrics and Gynecology, Krasnodar, in 2016–2017 years. Two groups were formed as follows: the 1st group was made of 72 patients who had pregnancy after IVF program and had full term delivery; the 2nd group was composed of 95 women with the negative result after IVF program. All patients had been examined according to the Ministry of Healthcare Order № 107n “On applying assisted reproductive technologies, contraindications and limitations of their use” and had their first IVF program. The endometrial biopsy was performed on day 8–11 of menstrual period in order to conduct histological and immunohistochemical analyses. IHC showed irregular expression of steroid hormone receptors in endometrial glands and stroma and altered proliferative activity of those structures in women with unsuccessful IVF. Assessment of steroid hormone receptors expression and protein Ki-67 expression may be considered as additional prognostic criteria of success in IVF. Immunohistochemical analysis of pregravid endometrium can improve diagnosis of uterine causes of infertility.

Keywords: infertility, in-vitro fertilization (IVF), immunohistochemical analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Значительную долю в причинах женского бесплодия занимает маточный фактор. Комплекс патологических процессов, способных повлиять на наступление и вынашивание беременности, весьма широк. В 34–82 % случаев у пациенток диагностируется хронический эндометрит, связанный с инфекциями, передающимися половым путем, в том числе его вирус-ассоциированные и аутоиммунные варианты. Гиперпластические процессы эндометрия, отражающие нарушения гормональной регуляции и регенерации слизистой оболочки полости матки, занимают, по данным разных авторов, от 5,0 до 10 %. Доброкачественные мезенхимальные опухоли матки как одна из причин бесплодия встречаются в 3–16 % наблюдений [1, 2].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Для преодоления многочисленных причин женского бесплодия разработан комплекс лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий восстановить репродуктивную функцию женщин. Однако далеко не все пациентки после органосохраняющих вмешательств при новообразованиях половых органов, комплексной физио- или антибиотикотерапии способны к спонтанному наступлению беременности. Появление вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) дало возможность нескольким миллионам супружеских пар иметь детей [3, 4]. За десятилетия динамичного развития ВРТ достигнут существенный прогресс в репродуктологии. Однако, несмотря на все имеющиеся успехи, эффективность одного протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается на уровне 20–35 % в зависимости от возраста пациентки, количества и качества переносимых эмбрионов и, по всей видимости, структурно-функционального состояния эндометрия к моменту переноса [5]. Не представляет сомнений, что именно маточно-плацентарные взаимоотношения, начиная от момента имплантации плодного яйца и завершая срочными родами, являются ключевым моментом, определяющим течение беременности.

На роль факторов успешной имплантации плодного яйца, так называемых «маркеров» репродукции и «рецептивности» эндометрия, претендуют более 100 биологически активных субстанций. Не менее обсуждаемыми являются и факторы, способные блокировать имплантацию за счет иммунного механизма (антифосфолипидные, антиспермальные, антинуклеарные антитела, периферические натуральные Т-лимфоциты киллеры (NK-клетки CD56+), совпадение супругов по HLA-антигенам, возрастание активности В-лимфоцитов и многие другие) [6–9].

Однако особенности экспрессии стероидных гормонов прегравидарным эндометрием до наступления «окна имплантации» при невынашивании беременности в литературе освещены недостаточно или носят противоречивый характер. Так же недостаточно изучена возможность использовать морфологические критерии состояния эндометрия у пациенток в программе ЭКО.

Цель работы — определить прогностическую ценность характера экспрессии рецепторов стероидных гормонов и белка пролиферации Ki-67 прегравидарным эндометрием у пациенток с положительным исходом ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 167 пациенток, получавших лечение по программе ЭКО и ПЭ в Базовой акушерско-гинекологической клинике г. Краснодара за период с 2016 по 2017 год. Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и проходили цикл ЭКО впервые.

Критериями участия пациенток в исследовании стали: наличие маточного фактора бесплодия, регулярная половая жизнь без применения контрацепции в течение одного года и более. В исследование не были включены пациентки с другими видами бесплодия, в том числе с сочетанными формами, диагностированным распространенным эндометриозом, имеющие обострение хронической экстрагенитальной и/или соматической патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

Всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее анамнестические данные, клинико-лабораторные исследования, гормональный мониторинг на 2–3-й день менструального цикла, УЗИ органов малого таза. Состояние микробиотоза урогенитального тракта оценивалось методом ПЦР в режиме реального времени набором для исследования «Фемофлор-16», ООО «НПО ДНК-Технология». На 8–11-й день менструального цикла проводилась ЦУГ- или пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

По результатам проведенного цикла ЭКО было сформировано 2 группы: **1-ю группу** составили 72 пациентки, у которых после проведенной программы ВРТ наступила и прогрессировала беременность, в последующем завершилась срочными родами. Во **2-ю группу** вошли 95 пациенток с отрицательным результатом программы ЭКО.

Гистологическое исследование эндометрия выполняли по общепринятой методике: фиксация ткани 10 % раствором нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч, проводка материала в гистопроцессоре карусельного типа с использованием изопропилового спирта в течение 8 ч. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином Маейра и 1 % раствором эозина.

Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью двойных антител с предварительной депарафинизацией и демаскировкой антигенов в РТ-модуле (Thermo Scientific, UK) с универсальным продуктом Declere (Cell Marque) в течение 15 мин при 97°C. Использовали разведенные, готовые к применению моноклональные антитела к рецепторам эстрогена- α , клон SP-1, прогестерона, клон SP-2, ядерному антигену пролиферирующих клеток Ki-67, клон SP-6 (Spring BioScience, USA). Для визуализации антигена использовали мультимерную безбиотинную систему детекции REVEAL с 3,3'-диаминобензидином в качестве хромогена (Spring BioScience, USA). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 1 мин. Позитивный контроль проводили с помощью гистологических препаратов с известной положительной реакцией указанных антител, негативный контроль — путем исключения первичных антител.

Оценку результатов ИГХ-реакции выполняли полуколичественным методом по системе Histochemical Score: H-Score = 1a + 2b + 3c, где a — % слабо окрашенных ядер клеток, b — % умеренно окрашенных ядер клеток, c — % сильно окрашенных ядер клеток (McClelland R.A. et al., 1991). Степень выраженности экспрессии рецепторов гормонов расценивали: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 — слабая экспрессия, 101–200 — умеренная экспрессия, 201–300 — выраженная экспрессия. Для оценки индекса Ki-67 определяли долю окрашенных ядер в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$.

При статистической обработке данных для оценки достоверности различий между группами использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Результаты измерений представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего значения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,01$, для оценки информативности применяли непараметрический метод с помощью критерия U Манна–Уитни для малых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах наблюдения пациентки были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациенток 1-й группы составил $34,52 \pm 2,81$ года, второй группы — $33,04 \pm 1,97$ года. Длительность периода

Таблица 1

Структура маточного фактора бесплодия у пациенток в программе ЭКО

Заболевание	1-я группа (n = 72)		2-я группа (n = 95)	
	абс.	%	абс.	%
Хронический эндометрит	1	1,4 %	4	4,2 %
Синехии полости матки	1	1,4 %	1	1,05 %
Эндометриальные полипы	9	12,5 %	19	20,0 %
Миомы матки	7	9,7 %	5	6,9 %
Сочетанное течение заболеваний	54	75,0 %	66	69,5 %

бесплодия составила $4,02 \pm 1,81$ года в 1-й группе и $4,72 \pm 2,22$ года во 2-й группе. Бесплодие вторичное наблюдалось несколько чаще: 43 случая (59,7 %) в 1-й группе и 53 наблюдения (55,8 %) во 2-й группе.

Наиболее частой причиной бесплодия в группах обследованных пациенток с маточным фактором стало сочетанное течение хронического эндометрита с лейомиоматозной пролиферацией, хроническое эндометрита с полипами эндометрия (табл. 1).

Терапию пациенток с установленным маточным фактором бесплодия осуществляли проведением показанного объема малоинвазивного хирургического вмешательства при наличии синехий, миом, полипов, а также комбинацией антибактериальных препаратов, иммуномодуляторов в сочетании с физиотерапевтическими процедурами при обострении хронического эндометрита [10].

При гистологическом исследовании биопсии слизистой оболочки матки в 1-й группе обследованных с положительным исходом ЭКО установлено, что в 63,9 % случаев имелась слабая очаговая или диффузная инфильтрация стромы эндометрия лимфоцитами и макрофагами, со слабыми явлениями эмperiоплеза и интраэпителиальной инфильтрации. У сопоставимого количества пациенток (57,9 %) во 2-й группе также отмечена лимфомакрофагальная инфильтрация стромы эндометрия. Однако у этих пациенток наблюдалась более выраженная интраэпителиальная инфильтрация желез эндометрия лимфоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, фиброз стромы и склероз стенок сосудов встречался в 2,7 раза чаще, чем в 1-й группе ($p < 0,01$). Таким образом, наличие морфологических признаков хронического эндометрита еще раз указывает на его немаловажную роль в патогенезе маточного фактора бесплодия, что согласуется с мнением значительного количества исследователей [11, 12]. Следует отметить, что обнаруженное нами преобладание фиброзных изменений в строме прегравидарного эндометрия у пациенток с неудавшейся попыткой ЭКО может служить неблагоприятным

Таблица 2

Иммуногистохимический профиль прегравидарного эндометрия у пациенток в программе ЭКО (M ± m)

Показатель	Локализация экспрессии в эндометрии	1-я группа (n = 72)	2-я группа (n = 95)	Степень различия, p
Экспрессия рецепторов эстрогена, баллы	эпителий желез	228,9 ± 11,9	197,4 ± 21,7	0,04
	стромы	264,5 ± 18,2	167,2 ± 17,1	0,0009*
Экспрессия рецепторов прогестерона, баллы	эпителий желез	226,4 ± 22,5	168,7 ± 15,8	0,0012
	стромы	121,4 ± 20,1	162,3 ± 19,6	0,0008*
Экспрессия Ki-67, %	эпителий желез	36,3 ± 7,2	91,2 ± 10,8	0,0003*
	стромы	65,1 ± 8,1	22,9 ± 6,3	0,0007*

* — степень различия $p < 0,01$.

ятым прогностическим фактором в предстоящем цикле ЭКО и требует расширения объема физиотерапевтического лечения на этапе подготовки к ПЭ.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия выявило неравномерную экспрессию рецепторов половых гормонов и маркера пролиферации — белка Ki-67 эпителием эндометриальных желез и клетками стромы (табл. 2).

В 1-й группе пациенток наблюдался сопоставимый высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена эпителием желез и клетками стромы в фолликулярную фазу цикла. Уровень экспрессии рецепторов прогестерона клетками стромы был при этом в 1,7 раза ниже, чем в эпителии эндометриальных желез, что указывает на сохранение баланса в характере экспрессии рецепторов различными структурами эндометрия и, по-видимому, обуславливает механизм адекватного ответа на последующую прогестероновую поддержку у пациенток в цикле ЭКО.

Во 2-й группе женщин, у которых не наблюдалось наступления беременности после ПЭ, характер экспрессии рецепторов половых гормонов был существенно нарушен. В данной группе на фоне сопоставимой с 1-й группой экспрессии рецепторов эстрогена эпителием желез установлено снижение содержания рецепторов данного гормона в 1,6 раза в клетках стромы ($p < 0,01$).

При неблагоприятном исходе ЭКО экспрессия рецепторов прогестерона в эпителии эндометриальных желез незначительно снижена, однако в ядрах клеток стромы отмечалось увеличение их экспрессии в 1,3 раза по сравнению с 1-й группой, что указывает на нарушение механизмов коэкспрессии рецепторов половых гормонов перед предстоящим окном имплантации в секреторную фазу цикла.

По-видимому, нарушение экспрессии половых гормонов, установленное нами в пролиферативном эндометрии, может сохраняться и в секреторную фазу цикла, определяя неуспешный исход программы ЭКО. Ряд других исследований, посвященных изучению состояния рецепторного статуса эндо-

метрия в окно имплантации, убедительно доказал изменение характера экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона при хроническом эндометрите [13, 14].

При изучении фактора пролиферации белка Ki-67 у пациенток 1-й группы отмечено незначительное преобладание уровня его экспрессии в клетках стромы эндометрия по сравнению с эпителием желез. При неуспешном исходе ЭКО установлено возрастание экспрессии белка Ki-67 в эпителии эндометриальных желез в 2,5 раза по сравнению с 1-й группой ($p < 0,01$). Экспрессия данного маркера клетками стромы была существенно ниже (в 2,8 раза), чем в группе с положительным результатом ЭКО. Полученные данные указывают на нарушение механизмов регенерации и пролиферации стромального компонента эндометрия (рис 1 а, б).

Известно, что ген Ki-67, кодирующий ядерный белок, участвует в митотическом делении клеток и активизирует их пролиферативную активность. Содержание белка Ki-67 в неизменном эндометрии коррелирует с фазами менструального цикла. Оно увеличивается в стадию пролиферации, достигает максимума в конце фолликулярной фазы и снижается в стадию секреции. Взаимосвязь экспрессии маркера с рецепторами эстрогена и прогестерона в эндометрии отмечена рядом авторов. *Нарушение механизмов пролиферации эндометрия может стать основной проблемы так называемого «тонкого» эндометрия и повторных неудач при проведении ВРТ* [13, 14].

Таким образом, при проведении иммуногистохимического исследования был выявлен дисбаланс экспрессии половых гормонов клетками желез и стромы эндометрия, а также изменение пролиферативной активности этих структур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наступление беременности и рождение здорового ребенка после проведения ВРТ является

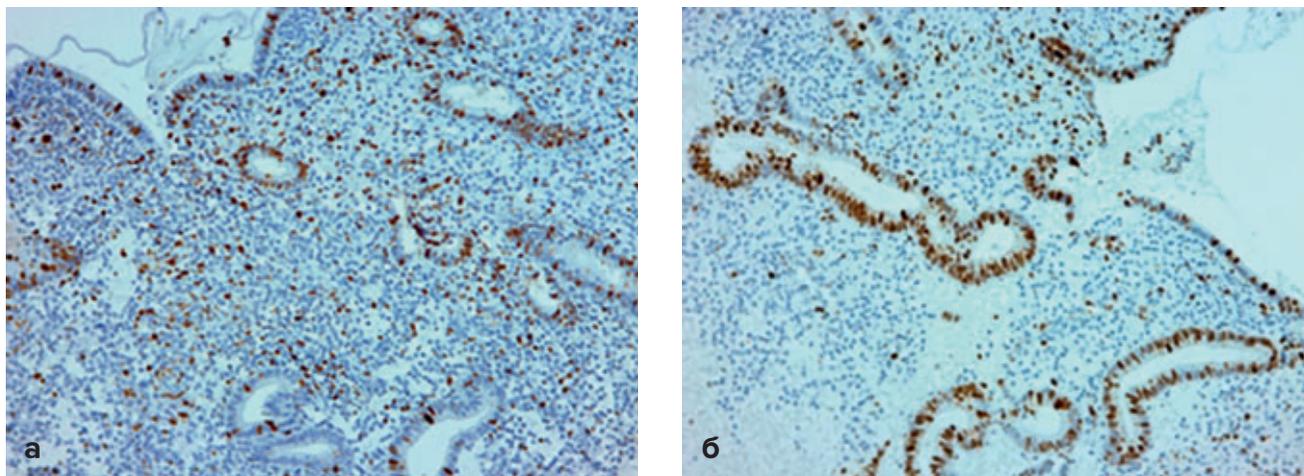


РИС. 1. Слабая экспрессия белка Ki-67 эпителием желез эндометрия при успешном исходе ЭКО (а); интенсивная экспрессия белка Ki-67 эпителием желез эндометрия при неуспешном исходе ЭКО (б). Безбиотиновый метод детекции, докраска ядер гематоксилином ($\times 400$)

основной задачей программы ЭКО. Однако на сегодняшний день продолжает сохраняться высокий процент неудач ЭКО, что определяет существенные экономические затраты проводимых зачастую многократно процедур. Следует отметить, что с каждой последующей процедурой ЭКО процент наступления беременности в цикле не увеличивается, а, как правило, уменьшается [1].

Повышению эффективности процедур ЭКО и ПЭ может способствовать персонализированный подход к каждой пациентке с расширением диагностических возможностей патоморфологии и углубленного изучения маркеров имплантации в прегравидарном эндометрии. При невозможности коррекции причин маточного фактора бесплодия, ассоциированного с непреодолимыми механизмами нарушения рецепторного статуса эндометрия, следует направлять врача на поиск других методов ВРТ, способных преодолеть нарушения репродуктивной функции женщины.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 4: 40–44. [Vartanyan E.V., Martyshkina E.Yu., Tsaturova K.A. Role of combined pathology in unsuccessful IVF cycles. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2011; 4: 40–44 (In Russian).]
2. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции: обзор литературы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 1. [Ovcharuk E.A. Chronic autoimmune endometritis as one of the main reasons for abnormal reproductive functions: literature review. *Journal of new medical technologies*. 2013; 1 (In Russian).]
3. Крутова В.А., Ермошенко Б.Г. Причины женского бесплодия: обзор литературы. *Успехи современного естествознания*. 2005; 11: 16–19. [Krutova V.A., Yermoshenko B.G. The Reasons of Female Strility: Review of Literature. *Successes of Modern Natural Sciences*. 2005; 11: 16–19 (In Russian).]
4. Крутова В.А. Социально-психологические и медицинские аспекты лечения женского бесплодия: дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2006. [Krutova V.A. Social, Psychological and Medical Aspects of Treating Female Infertility. *Dissertation ... Candidate of Medical Sciences*. Arkhangelsk, 2006 (In Russian).]
5. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А., Калинина Е.А., Абубакиров А.Н. и др. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 75–78. [Shneyderman M.G., Apolikhina I.A., Kalinina E.A., Abubakirov A.N. et al. The new in embryo implantation into endometrium. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 11: 75–78 (In Russian).]
6. Edgell T.A., Rombauts L.J., Salamonsen L.A. Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 27(5): 486–496.
7. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod. Biomed. Online*. 2013; 27(5): 530–538.
8. Кравчук Я.Н., Калугина А.С. Оценка рецептивности эндометрия с помощью биомаркеров: обзор. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 6: 61–67. [Kravchuk Ja.N., Kalugina A.S. Assessing receptivity in the endometrium with the help of biomarkers: review. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012; 6: 61–67 (In Russian).]
9. Amyan T.S., Perminova S.G., Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Mityrina E.V. Repeated implantation failures in an IVF program: immunological aspects. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 1: 5–12.

10. Крутова А.В., Асланян И.Э., Чулкова А.М., Авагимова О.В. и соавт. Немедикаментозная коррекция гормонального фона и психовегетативного статуса у женщин с патологией репродуктивной системы в здравницах Краснодарского края. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011; 6: 28–33.
[Krutova V.A., Aslanyan I.E., Chulkova A.M., Avagimova O.V. et al. The non-pharmacological correction of the hormonal status and the psychovegetative condition in the women presenting with pathology of the reproductive system based at the health resorts of the Krasnodar region. *Issues of Spa Medicine, Physiotherapy and Physical*. 2011; 6: 28–33 (In Russian).]
11. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф. Клинико-иммуногистохимические аспекты восстановления репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 4: 34–38.
[Kolmyk V.A., Nasyrov R.A., Kutusheva G.F. Clinical and immunohistochemical aspects of restoring the reproductive function in women with chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Female Disorders*. 2014; 4: 34–38 (In Russian).]
12. Коган Е.А., Демур Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Архив патологии. 2012; 3: 15–17.
[Kogan E.A., Demura T.A., Vodianoï V.Ia., Shurshalina A.V. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders with chronic endometritis. *Archive of Pathology*. 2012; 3: 15–17 (In Russian).]
13. Бессмертная В.С., Самойлов М.В. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии. Вестник РУДН. 2007; 2: 48–51.
[Bessmertnaya V.S., Samoylov M.V. Estrogens and progesterone receptors in the endometrium of women with infertility. *Journal of RUDN*. 2007; 2: 48–51 (In Russian).]
14. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е. и соавт. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия. Уральский медицинский журнал. 2014; 4: 47–52.
[Kazachkova E.A., Khelashvili I.G., Kazachkov E.L., Voropayeva E.E. et al. Chronic endometritis: clinicopathologic characteristics and features of endometrial receptivity. *Ural medical journal*. 2014; 4: 47–52 (In Russian).]
15. Rai P. et al. Proteome of human endometrium: identification of differentially expressed proteins in proliferative and secretory phase endometrium. *Proteomics Clin. Appl.* 2010; 4(1): 48–59.