

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С МАТОЧНОЙ ФОРМОЙ БЕСПЛОДИЯ

DOI: 10.17691/stm2017.9.1.13

УДК [618.145+618.177]–074–093–089.844

Поступила 5.06.2015 г.

© **Н.А. Арутюнян**, к.м.н., врач акушер-гинеколог<sup>1</sup>;  
**В.М. Зуев**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1<sup>2</sup>;  
**А.И. Ищенко**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1<sup>2</sup>;  
**Д.В. Брюнин**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1<sup>2</sup>;  
**И.Д. Хохлова**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1<sup>2</sup>;  
**Т.А. Джибладзе**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр восстановительной медицины, Москва, 142791, пос. Воскресенское, 39;<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8/2

**Цель исследования** — оценить эффективность иммуногистохимических методов диагностики в комплексном обследовании женщин с маточной формой бесплодия.

**Материалы и методы.** Обследовано 100 пациенток в возрасте от 27 до 42 лет, из них у 59 определялись иммуногистохимические маркеры (ER, PR, Ki-67, CD34, CD56, CD68, CD138, VEGF).

**Результаты.** У всех женщин отмечено достоверное снижение числа CD56-позитивных клеток, уменьшение или отсутствие экспрессии CD138, повышение экспрессии CD34, отклонение от нормальной экспрессии VEGF. Таким образом, иммуногистохимические маркеры могут служить дополнительным критерием для оценки рецепторной активности, полноценности пролиферативной и репаративной функций эндометрия перед планированием беременности.

**Ключевые слова:** бесплодие; имплантация; иммуногистохимическое исследование; гиперплазия эндометрия; хронический эндометрит; внутриматочные синехии.

**Как цитировать:** Arutyunyan N.A., Zuev V.M., Ischenko A.I., Bryunin D.V., Khokhlova I.D., Dzhibladze T.A. Evaluating the efficiency of immunohistochemical methods in diagnosis of endometrial status in women with uterine infertility. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 103–108, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.13>

## English

## Evaluating the Efficiency of Immunohistochemical Methods in Diagnosis of Endometrial Status in Women with Uterine Infertility

**N.A. Arutyunyan**, MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist<sup>1</sup>;  
**V.M. Zuev**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No.1<sup>2</sup>;  
**A.I. Ischenko**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No.1<sup>2</sup>;  
**D.V. Bryunin**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No.1<sup>2</sup>;  
**I.D. Khokhlova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No.1<sup>2</sup>;  
**T.A. Dzhibladze**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No.1<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Restorative Medicine Center, 39 Voskresenskoye Settlement, Moscow, 142791, Russian Federation;<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation

**The aim of the investigation** was to evaluate the efficiency of immunohistochemical methods of diagnosis in complex examination of women with uterine factor infertility.

**Для контактов:** Джибладзе Теа Амирановна, e-mail: djiba@bk.ru

**Materials and Methods.** A total of 100 patients aged 27 to 42 years were examined, in 59 of the women immunohistochemical markers (ER, PR, Ki-67, CD34, CD56, CD68, CD138, VEGF) were revealed.

**Results.** The study showed significant reduction of CD56-positive cells in all the women, decreased or absent CD138 expression, increased CD34 expression and abnormal VEGF expression. Thus, immunohistochemical markers may serve as additional criteria for evaluation of receptor activity, the adequacy of proliferative and reparative functions of the endometrium prior to pregnancy planning.

**Key words:** infertility; implantation; immunohistochemical examination; endometrial hyperplasia; chronic endometritis; intrauterine synechia.

Женское бесплодие остается одной из важнейших проблем современной медицины. Согласно данным эпидемиологических исследований, частота бесплодия в различных странах мира колеблется от 8 до 18%, а в России достигает 17,5% и не имеет тенденции к снижению [1–3]. Маточный фактор в структуре бесплодия занимает одно из ведущих мест (50%) наряду с трубно-перитонеальным фактором (70%) и эндометриозом (46,5%) [4, 5]. В основе патогенеза бесплодия при патологии матки лежит нарушение процесса имплантации эмбриона на стадии бластоцисты, происходящего в середине лютеиновой фазы (19–24-й день менструального цикла) [6, 7]. В настоящий момент для исследования структуры и функций слизистой оболочки матки используют гистологические и функциональные методы оценки [8–10], однако они не позволяют определить глубокие механизмы взаимодействия плодного яйца и матки, обеспечивающие наступление и прогрессирование беременности на всем ее протяжении. С целью повышения качества дифференциальной диагностики состояния эндометрия мы решили изучить возможности использования иммуногистохимических методов.

**Цель исследования** — изучение эффективности определения иммуногистохимических параметров при оценке состояния эндометрия у женщин с маточной формой бесплодия, обусловленной внутриматочной патологией.

**Материалы и методы.** В клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова за период с 2012 по 2014 г. было проведено комплексное обследование 100 женщин с нарушением репродуктивной функции в возрасте от 27 до 42 лет. У 46 из них отмечалась гиперплазия эндометрия, у 35 женщин — внутриматочные синехии, у 19 — хронический эндометрит.

Критерием отбора больных для исследования являлось отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 1 года и более на фоне подтвержденной внутриматочной патологии.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Общеклинические методы исследования включали: клиническое и биохимическое исследование крови, гемостазиограмму, общий анализ мочи, микроскопическое и бактериологическое исследование флоры из цервикального канала и влагалища.

Инструментальные методы включали кольпоскопию, гистеросальпингографию, трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию, биопсию эндометрия с последующими морфологическим и иммуногистохимическим исследованием соскобов.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование осуществляли на ультразвуковом аппарате Toshiba SSH-140A (Toshiba, Япония) с трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 6,5 МГц. Оценивали размеры матки, структуру эндо- и миометрия, толщину эндометрия, размеры и экоструктуру яичников, наличие или отсутствие функциональных образований яичников. Оценивали также размеры, количество, локализацию и экоструктуру патологических образований.

Всем пациенткам для окончательного подтверждения наличия внутриматочной патологии производили офисную гистероскопию на 5–9-й день менструального цикла. Использовали офисные гистероскопы со световолоконной оптикой (Karl Storz и Rudolf, Германия) диаметром 2,7 мм без применения пулевых щипцов и расширения цервикального канала. Оценивали форму цервикального канала и полости матки, состояние слизистой оболочки цервикального канала, эндометрия, устьев маточных труб.

Гистеросальпингографию проводили с целью уточнения состояния маточных труб.

Морфологическое исследование биоптатов выполняли в Межклинической лаборатории молекулярных методов диагностики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Биоптаты и соскобы эндометрия и ткани фиксировали в 10% забуференном (фосфатном) нейтральном формалине и заливали в парафин. Суммарное время фиксации и заливки материала не превышало 24 ч. Затем из каждого блока делали не менее 10 ступенчатых срезов толщиной 4 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином. В окрашенных препаратах оценивали состояние желез эндометрия и стромы, наличие фиброза, воспалительной инфильтрации, количество и калибр спиральных артерий, толщину их стенок.

Для иммуногистохимического исследования приме-

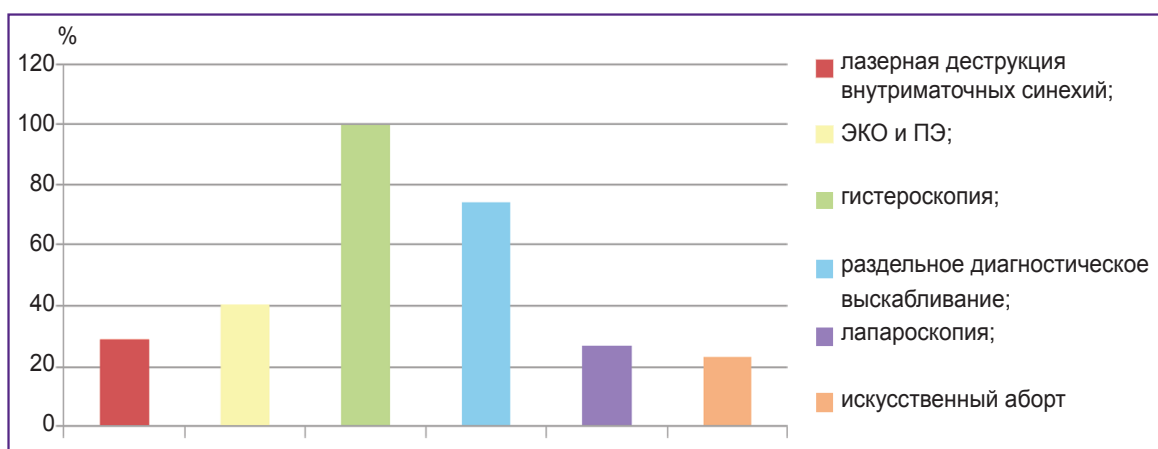


Рис. 1. Частота гинекологических оперативных вмешательств у женщин с первичным и вторичным бесплодием

няли двухэтапный с демаскировкой антигена стрептавидин-биотин-пероксидазный метод, использовали стандартные наборы моноклональных антител (DAKO, США). Определяли следующие иммуногистохимические маркеры: рецепторы ER и PR, Ki-67, CD34, CD56, CD68, CD138, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Проявление реакции осуществляли с помощью системы визуализации Dako Cytomation (США). Для визуализации первичных антител использовали безбиотиновую систему детекции Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (Biogenex, США).

Результаты реакции рецепторов к эстрогенам и прогестерону идентифицировали по ядерному или мембранному окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой числа окрашенных клеток и интенсивности окраски клеток. Экспрессию рецепторов к эстрогенам и прогестерону оценивали по трехбалльной шкале (слабая, средняя и выраженная).

Для определения уровня экспрессии антигена Ki-67 в железах подсчитывали индекс пролиферации — отношение количества окрашенных ядер клеток к общему числу ядер (в процентах) в не менее чем 300 ядрах. Экспрессию Ki-67 в строме оценивали путем подсчета количества окрашенных ядер в поле зрения при 400-кратном увеличении, изучая не менее 10 полей зрения.

Активность экспрессии CD34 и VEGF в эпителии, строме эндометрия и в эндотелии сосудов проявлялась в виде окрашивания мембраны и цитоплазмы эпителиальных и эндотелиальных клеток. Результаты оценивали полуколичественно, по общепринятой методике: (+) — до 20% положительных клеток — 2 балла; (++) — 20–40% положительных клеток — 4 балла; (+++) — более 40% положительных клеток — 6 баллов.

Экспрессию CD56, CD68, CD138 оценивали путем подсчета позитивных клеток при 400-кратном увеличении в 10 полях зрения и более.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартной программы Microsoft

Excel 2010. В данном исследовании применяли метод подсчета с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

**Результаты и обсуждение.** Из 100 обследованных женщин с нарушением репродуктивной функции у 62 отмечено первичное бесплодие, а у 38 — вторичное. Длительность бесплодия составила  $5,5 \pm 0,5$  и  $3,2 \pm 0,7$  года соответственно.

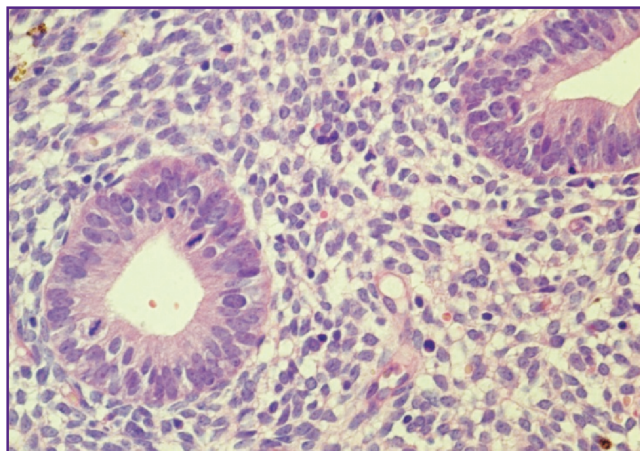
При изучении акушерско-гинекологического анамнеза у женщин со вторичным бесплодием установлено, что только у 19 из 38 пациенток (50%) в анамнезе были роды, при этом одни роды в анамнезе были у 17 женщин (44,7%), двое родов — у 9 (23,6%). Искусственное прерывание беременности имело место в прошлом у 23 из 38 женщин (60,5%), а у 15 из них (39,4%) — более двух раз. Самопроизвольные выкидыши в анамнезе отмечались у 11 женщин (28,9%), из них у 6 (15,7%) — более трех раз. У всех пациенток с первичным и вторичным бесплодием в анамнезе имелись гинекологические оперативные вмешательства (рис. 1).

Осмотр шейки матки в зеркалах и расширенная кольпоскопия в 8 наблюдениях позволили выявить рубцовую деформацию шейки матки, у 10 пациенток — эктопию шейки матки.

Гистеросальпингографию выполнили 60 женщинам из 100 (60%), 40 пациенткам ее проводили ранее в отделениях вспомогательных репродуктивных технологий перед ЭКО и ПЭ. У 21 из 60 женщин (35%) гистеросальпингография выявила дефект наполнения полости матки — от частичной до полной облитерации, что позволило диагностировать наличие внутриматочных синехий.

При трансвагинальном УЗИ, которое проводили в первую фазу менструального цикла, у большинства пациенток отмечалась повышенная эхогенность, неоднородность структуры эндометрия с множественными мелкими анэхогенными включениями.

При офисной гистероскопии у 46 женщин определяли неравномерно утолщенную слизистую оболочку



**Рис. 2.** Гиперплазия эндометрия; в эпителиальных клетках видны митозы; окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$

с выраженным сосудистым рисунком, устья маточных труб визуализировали. У 7 пациенток полость матки была облитерирована полностью, внутриматочные синехии, деформирующие 2/3 полости, были обнаружены у 4 женщин, у 5 обследуемых внутриматочные синехии визуализировали в области трубных углов, у 19 — в виде единичных тяжей. У 19 отмечали гиперемию, легкую ранимость стенок, которые кровоточили при прикосновении, визуализировали островки белесоватого или желтоватого цвета и гипертрофированную, отечную слизистую оболочку матки.

В процессе гистероскопии всем пациенткам проводили биопсию эндометрия с последующим гистологическим исследованием, а в 59 случаях выполняли иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки полости матки.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия из 59 пациенток были сформированы четыре группы: 1-я группа ( $n=25$ ) — с гиперплазией эндометрия; 2-я группа ( $n=17$ ) — с внутриматочными синехиями; 3-я группа ( $n=10$ ) — с хроническим эндометритом; 4-я группа ( $n=7$ ) — с эндометрием в фазе пролиферации (морфологически не измененный эндометрий).

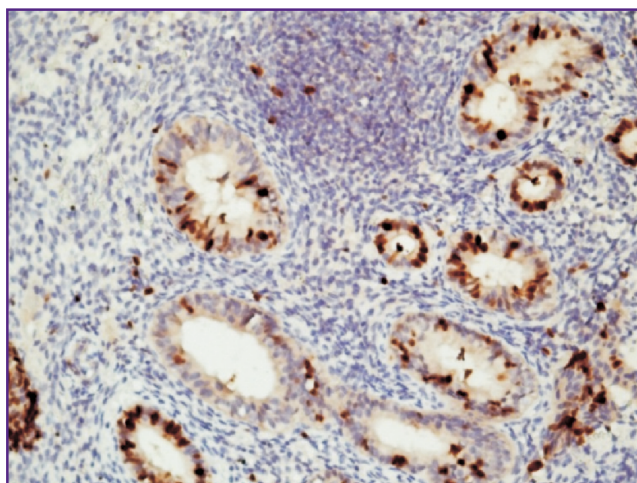
Морфологическая картина в 1-й группе соответствовала простой гиперплазии эндометрия без атипии. Отмечалось повышение количества как железистых, так и стромальных элементов, однако отсутствовало тесное расположение желез, которые имели округлые очертания и были разнообразны по величине (рис. 2).

Морфологическая картина во 2-й группе соответствовала диагнозу «внутриматочные синехии», эндометрий соответствовал фазе пролиферации, при которой строма в значительной степени заменена фиброзной тканью, железы представлены неактивным призматическим эпителием эндометриального типа, определялись аваскулярные ткани, кальцификация стромы и желез.

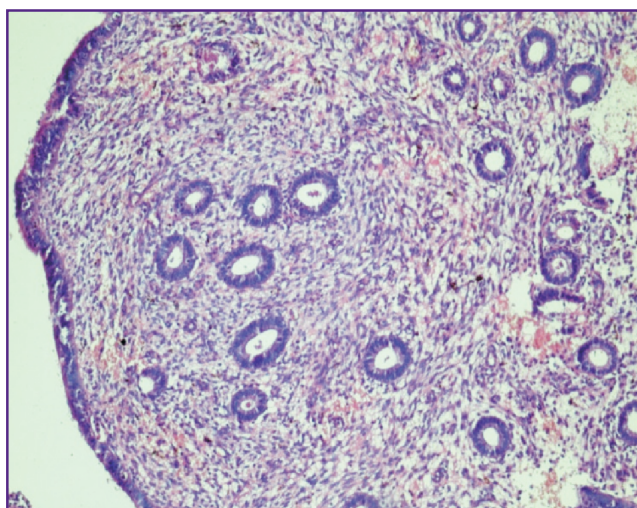
Морфологическая картина в 3-й группе соответ-

ствовала хроническому эндометриту. Отмечалось наличие множественных воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из плазматических клеток и лимфоидных элементов. Очаговые инфильтраты имели вид лимфоидных фолликулов и располагались не только в базальном, но и во всех других отделах функционального слоя эндометрия, в состав их входили лейкоциты и гистиоциты (рис. 3). Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия и очаговый фиброз стромы свидетельствовали о длительном хроническом воспалении.

Морфологическая картина в 4-й группе показывает, что эндометрий соответствует фазе пролиферации, железы — мелкие, расположены равномерно, строма — рыхлая, сосуды — многочисленные с тонкими стенками (рис. 4), это свидетельствует о морфологически не измененном эндометрии и по-



**Рис. 3.** В верхней части препарата — лимфоидный фолликул с единичными делящимися клетками; иммуногистохимическая реакция;  $\times 200$



**Рис. 4.** Эндометрий ранней стадии фазы пролиферации; окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

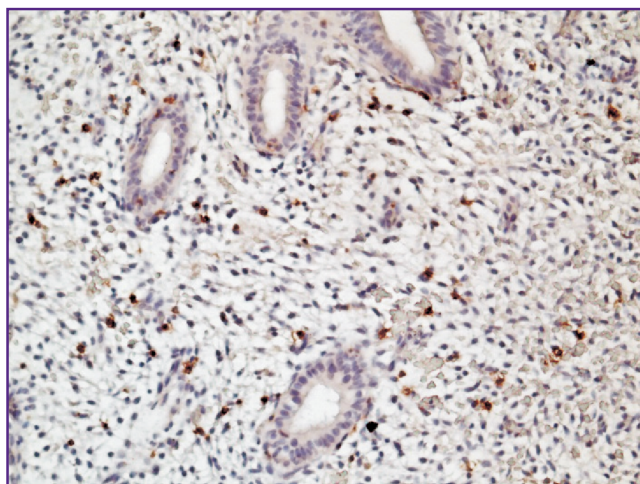
звояет считать в дальнейшем эту группу контрольной.

Результаты иммуногистохимических исследований, проведенных в последующем, подтвердили их полную корреляцию с морфологическими данными.

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток всех групп представлены в таблице.

При сравнении экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов ER и PR статистически значимых различий в 1, 2 и 4-й группах не выявлено. В ходе исследования обнаружено, что показатели ER:PR в стадии пролиферации были практически равны 1 ( $p < 0,05$ ). Отмечалась неравномерная экспрессия ER- и PR-рецепторов в строме и железах с преобладанием в железах. Экспрессия в группе с хроническим эндометритом (3-я группа) была понижена и составила 77,8 и 74,2% соответственно ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении синтеза эстрогеновых и прогестероновых рецепторов железистых и стромальных клеток. Таким образом, у пациенток этой группы эндометрий становится слабо восприимчивым к эстрадиолу и прогестерону.

У пациенток всех групп выявлена неравномерная, низкая пролиферативная активность. Отмечено снижение уровня экспрессии Ki-67 как в эпителии желез, так и в клетках стромы ( $p < 0,05$ ). Полученные данные не коррелируют с экспрессией рецепторов к эстрадиолу и прогестерону, что может свидетельствовать о наличии неполноценного «окна имплантации».



**Рис. 5.** Немногочисленные CD56-позитивные лимфоциты в строме эндометрия; иммуногистохимическая реакция;  $\times 200$

**Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток всех групп**

| Показатели       | 1-я группа (n=25) | 2-я группа (n=17) | 3-я группа (n=10) | 4-я группа (n=7) |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| CD34*            | 2,1 $\pm$ 0,5     | 2 $\pm$ 0         | 2 $\pm$ 0         | 2,5 $\pm$ 0,8    |
| CD56*            | 45,2 $\pm$ 2,1    | 37,8 $\pm$ 2,1    | 43,2 $\pm$ 3,8    | 77,3 $\pm$ 2,1   |
| CD68*            | 59,5 $\pm$ 1,4    | 35,3 $\pm$ 1,6    | 40,4 $\pm$ 1,5    | 41,8 $\pm$ 1,1   |
| CD138^           | 6,8 $\pm$ 2,1     | —                 | 9,7 $\pm$ 3,9     | —                |
| Ki-67 (железы)^# | 39,3 $\pm$ 1,2    | 39,8 $\pm$ 2,5    | 25,8 $\pm$ 2,5    | 26,1 $\pm$ 0,4   |
| Ki-67 (строма)^  | 23,3 $\pm$ 2,7    | 16,3 $\pm$ 2,3    | 22,6 $\pm$ 0,7    | 13,3 $\pm$ 1,1   |
| ER <sup>°</sup>  | 96,0 $\pm$ 2,0    | 92,9 $\pm$ 3,2    | 77,8 $\pm$ 2,4    | 93,5 $\pm$ 2,1   |
| PR <sup>°</sup>  | 90,0 $\pm$ 3,5    | 87,4 $\pm$ 3,0    | 74,2 $\pm$ 1,3    | 95,6 $\pm$ 1,4   |
| VEGF*            | 2,0 $\pm$ 0       | —                 | 2,0 $\pm$ 0       | 2,2 $\pm$ 0,7    |

**П р и м е ч а н и е.** \* — количество позитивных клеток; ° — количество позитивных клеток в поле зрения при  $\times 400$ ; ^ — количество окрашенных ядер стромальных клеток в поле зрения при  $\times 400$ ; # — индекс пролиферации (отношение количества окрашенных ядер к общему количеству ядер, %); ° — количество окрашенных ядер в поле зрения при  $\times 400$ .

Выявлено снижение числа основных иммунокомпетентных клеток эндометрия (CD56-позитивных клеток) во всех группах ( $p < 0,05$ ), что проявлялось низкой цитотоксической активностью (рис. 5) и уменьшением макрофагов CD68 в эндометрии ( $p < 0,05$ ), тогда как считается [5, 8], что для обеспечения нормального процесса имплантации количество этих клеток в первую фазу менструального цикла должно повышаться.

Уровень экспрессии маркера плазматических клеток CD138 в эндометрии у пациенток 1-й группы невысокий, а у пациенток 2-й и 4-й групп экспрессия CD138 отсутствует ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о незначительных воспалительных изменениях в эндометрии у пациенток 1-й группы и отсутствии воспалительных процессов у пациенток 2-й и 4-й групп. Полученные данные свидетельствуют о незначительной роли воспалительных изменений эндометрия в нарушении имплантации у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и внутриматочными синехиями, тогда как у пациенток с хроническим эндометритом повышенная экспрессия CD138 является фактором, препятствующим имплантации, и говорит о наличии воспалительных изменений эндометрия.

Экспрессия CD34 (маркера, отвечающего за ранние этапы кроветворения) во всех группах проявлялась позитивной интенсивной реакцией в эндотелии спиральных артерий, в многочисленных капиллярах и клетках стромы, что свидетельствует о нормальных процессах закладки сосудов и адекватной пролиферации эндотелиоцитов ( $p < 0,05$ ). Однако в 4-й группе отмечены повышенные показатели для данной фазы менструального цикла (пролиферации), что может свидетельствовать об интенсификации процессов пролиферации эндотелиоцитов в базальном слое и

строме эндометрия. В норме нарастание экспрессии CD34 в базальном слое и строме эндометрия отмечается во второй фазе цикла. Таким образом, у пациенток 4-й группы можно предположить низкую вероятность фиброза эндотелиоцитов, что не исключает наличия его у пациенток 1, 2 и 3-й групп.

Экспрессия VEGF в 1-й и 3-й группах ( $p < 0,05$ ) проявлялась позитивной реакцией в отдельных клетках стромы и в эндотелии сосудов, что свидетельствует о снижении процессов неоангиогенеза, обуславливающим недостаточное кровоснабжение и гипоксию тканей вследствие уменьшения диффузии кислорода. Низкий уровень VEGF приводит к бедному сосудобразованию, которое в дальнейшем еще более уменьшает сосудистый кровоток в эндометрии. Экспрессия VEGF в 4-й группе проявлялась позитивной реакцией во всех клетках стромы и в эндотелии сосудов, однако во 2-й группе она отсутствовала, что свидетельствует о нарушениях процессов неоангиогенеза у пациенток с внутриматочными синехиями.

Таким образом, включение в комплексное обследование женщин с внутриматочной патологией и бесплодием иммуногистохимических методов исследования позволяет провести более полную оценку состояния эндометрия и верифицировать его морфофункциональные отклонения. Изменение экспрессии рецепторов ER и PR, уменьшение содержания иммунокомпетентных клеток CD56 и макрофагов CD68, а также ослабление процессов неоангиогенеза и последующая гипоксия тканей наглядно иллюстрируют картину нарушения процессов имплантации, помогают оценить возможность ее наступления. Низкий уровень экспрессии Ki-67 указывает на недостаточную пролиферативную активность эндометрия, что также является препятствием для имплантации.

**Заключение.** Иммуногистохимические маркеры могут служить дополнительным критерием для оценки рецепторной активности, полноценности пролиферативной и репаративной функций эндометрия перед планированием беременности.

Внедрение в клиническую практику иммуногистохимических методов исследования позволяет существенно повысить качество диагностики нарушений состояния эндометрия у женщин с маточной формой бесплодия и выбрать адекватные лечебные мероприятия.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

#### Литература/References

1. Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными по-

пытками ЭКО. *Акушерство и гинекология* 2011; 7–2: 39–45. Dyuzheva E.V., Kogan E.A., Kalinina E.A., Kuzmichev L.N. The principles of individual hormone preparation of the endometrium in patients with in vitro fertilization failures. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 7–2: 39–45.

2. Овсянникова Т.В., Макаров О.И., Камилова Д.П. Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология* 2012; 1: 7–9. Ovsyannikova T.V., Makarov O.I., Kamilova D.P. Infertile marriage: the principles of diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 1: 7–9.

3. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М: Медпресс-информ; 2014; 216 с. Nazarenko T.A., Mishieva N.G. *Besplodie i vozrast: puti resheniya problem* [Infertility and age: the ways to solve the problem]. Moscow: Medpress-inform; 2014; 216 p.

4. Malhotra N., Bahadur A., Kalaivani M., Mittal S. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(2): 525–530, <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2336-0>.

5. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D., Falagario T., Rosenberg P., Castellana L., Specchia G., Liso A. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61(5): 322–329, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x>.

6. Феоктистов А.А., Овсянникова Т.В., Камилова Д.П. Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология* 2012; 1: 10–13. Feoktistov A.A., Ovsyannikova T.V., Kamilova D.P. The role of chronic endometritis in clinical picture of infertility. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 1: 10–13.

7. Gurda G.T., Baras A.S., Kurman R.J. Ki-67 Index as an ancillary tool in the differential diagnosis of proliferative endometrial lesions with secretory change. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33(2): 114–119, <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000092>.

8. Порубова Я.П., Перстрикова Т.Ю. Иммуногистохимическое исследование эндометрия как метод мониторинга в программах подготовки эндометрия у женщин с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе. *Молодой ученый* 2014; 6(65): 322–327. Porubova Ya.P., Perstrikova T.Yu. Immunohistochemical examination of the endometrium as a monitoring method in programs of endometrial preparation in women with a history of assisted reproductive technology failures. *Moloday uchenyy* 2014; 6(65): 322–327.

9. Grimbizis G.F., Tsolakidis D., Mikos T., Anagnostou E., Asimakopoulos E., Stamatopoulos P., Tarlatzis B.C. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2720–2725, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.047>.

10. Deans R., Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17(5): 555–569, <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.04.016>.