

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА**

А.В. ШИЛОВ*, М.В. МНИХОВИЧ*****, В.В. ЛУЧИНИН*, И.В. ВАСИН****, С.В. СНЕГУР****,
Г.П. КАЗАНЦЕВА*****, Л.М. СОЛОМАТИНА*****

**Московская международная лаборатория патоморфологии «LABORATOIRES DE GENIE»,
2-я Хутурская ул., 38а, стр. 14, Москва, 127287, Россия*

***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»,
ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418, Россия*

****ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Россия*

*****ГБУ РО «Областная клиническая больница»,*

ул. Интернациональная, 3а, корп. 2, Рязань, 390039, Россия

******ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Россия*

Аннотация. В современной гинекологии большое количество исследований посвящено хроническому эндометриту, который занимает ведущее место в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов. При хроническом эндометрите нет четких диагностических критериев и яркой клинической картины. Диагноз является сложным и требует сотрудничества между клиницистом и патологом для обмена мнениями и рассмотрения каждого случая индивидуально, что особенно важно при наличии бесплодия. Целью исследования явилось изучить патоморфологические и иммуноморфологические признаки хронического эндометрита, выявленного на биопсийном материале. Биопсию эндометрия проводили 250 пациенткам, 103 из которых имели аномальные маточные кровотечения. Материал окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори. Иммуногистохимически выявляли эстрогеновые ER и прогестероновые PR рецепторы. С целью изучения местного иммунитета использовали антитела к CD4, CD8, CD20, CD138. Всем женщинам было проведено стандартное клиническое обследование. Нами установлено, что ведущую роль в развитии эндометриальной дисфункции играет хронический эндометрит, который диагностируется у женщин репродуктивного возраста от 12 до 68%. Необходимо проводить УЗИ органов малого таза с цветовым доплеровским картированием кровеносных сосудов и комплексное исследование биоптатов эндометрия с применением иммуногистохимического исследования с оценкой рецепции к половым гормонам (эстрогену и прогестерону).

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, патоморфологические и иммуноморфологические признаки хронического эндометрита.

**PATHOMORPHOLOGICAL AND IMMUNOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF CHRONIC ENDOMETRITIS**

A.V. SHILOV*, M.V. MNIKHOVICH*****, V.V. LUCHININ*, I.V. VASIN****, S.V. SNEGUR****,
G.P. KAZANTSEVA*****, L.M. SOLOMATINA*****

**Moscow International Laboratory of Patomorphology «LABORATOIRES DE GENIE»,
2-ya Khutorskaya Str., 38a, bild. 14, Moscow, 127287, Russia*

***Research Institute of Human Morphology, Tsyurupa Str., 3, Moscow, 117418, Russia*

****Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanov Str., 1, Moscow, 117997, Russia*

*****Regional Clinical Hospital, Internatsionalnaya Str., 3a, 2, Ryazan, 390039, Russia*

******Pavlov Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya Str., 9, Ryazan, 390026, Russia*

Abstract. In modern gynecology, a large number of studies are devoted to chronic endometritis, which occupies a leading place in the structure of inflammatory diseases of female genital organs. With chronic endometrium, there are no clear diagnostic criteria and a vivid clinical picture. The diagnosis is complex and requires cooperation between the clinician and the pathologist for the exchange of opinions and consideration of each case individually, which is especially important in the presence of infertility. The research purpose was to study pathomorphological and immunomorphological signs of chronic endometritis, revealed on a biopsy material. Endometrial biopsies were performed in 250 patients, 103 of whom had abnormal uterine bleeding. The material was stained with hematoxylin and eosin, according to Mallory. Immunohistochemically, estrogen ER and progesterone PR receptors were detected. To study local immunity, antibodies to CD4, CD8, CD20, CD138 were

used. All women underwent a standard clinical examination. We established that the leading role in the development of endometrial dysfunction is played by chronic endometritis, which is diagnosed in women of reproductive age from 12 to 68%. It is necessary to perform ultrasound of pelvic organs with color Doppler mapping of blood vessels and a complex study of endometrial biopsies using an immunohistochemical study with an evaluation of the reception for sex hormones (estrogen and progesterone).

Key words: chronic endometritis, infertility, pathomorphological and immunomorphological signs of chronic endometritis.

В современной гинекологии большое количество исследований посвящено *хроническому эндометриту* (ХЭ), который занимает ведущее место в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов. Морфофункциональные изменения эндометрия при ХЭ являются причиной *нарушения менструального цикла* (НМЦ), половой функции, бесплодия, неудачных попыток *экстракорпорального оплодотворения* (ЭКО), привычного невынашивания, осложненного течения беременности, родов и послеродового периода, патологии развития плода и новорожденного, способствуют развитию гиперпластических и неопластических процессов [2, 3, 5, 7, 8].

При ХЭ нет четких диагностических критериев и яркой клинической картины. Диагноз является сложным и требует сотрудничества между клиницистом и патологом для обмена мнениями и рассмотрения каждого случая индивидуально, что особенно важно при наличии бесплодия [9]. Выявление очаговой лимфо-лейкоцитарной инфильтрации, эозинофилов, очагового фиброза стромы, склеротических изменений стенок спиральных артерий являются лишь косвенными признаками хронического эндометрита. Гистологической верификацией диагноза является наличие плазматических клеток в биоптатах эндометрия в первую фазу менструального цикла [13, 14].

Большинство морфологов для постановки диагноза «хронический эндометрит» подчеркивают обязательное выявление в строме эндометрия даже единичных плазматических клеток, которые, по их мнению, в здоровой ткани эндометрия не содержатся. Однако, выявление только одного или двух вышеописанных критериев воспаления обычно вызывает у специалистов сомнение в постановке диагноза [1, 10, 13].

В последние года в России используется термин «неполная морфологическая картина хронического эндометрита» при котором выявляется наличие очаговой и/или рассеянной лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы эндометрия, но без плазматических клеток. Однако, важно помнить о том, что при исследовании материала, полученного в среднесекреторную фазу менструального цикла (ЛГ+7) для оценки рецептивности эндометрия наличие лимфоидной инфильтрации стромы, отека стромы могут быть ошибочно расценены как признаки эндометрита. Следовательно, очень важно соблюдать временные промежутки взятия соскобов и биоптатов эндометрия [1, 2].

Adegboyega P.A. и соавт. установили, что присутствие в биоптатах эндометрия эозинофилов может свидетельствовать о наличии хронического эндометрита [5].

Михнина Е.А. разработала критерии диагностики хронического эндометрита, определения характера воспалительных изменений в эндометрии и установления вовлечения иммунной системы в воспалительный процесс на основании определения количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток *CD56+*, *CD16+* и маркеры активации *HLA-DR(II)+* и уточнения характера воспалительного процесса при сопоставлении показателей местного и системного иммунитета [4, 6].

Бурменская О.В. выделила наиболее важные молекулярно-генетические маркеры воспалительного процесса при хроническом эндометрите. Было установлено, что экспрессия генов иммунного ответа в эндометрии зависит от фазы менструального цикла и наличия воспаления [1]. При полном симптомокомплексе хронического эндометрита и лимфоидной инфильтрации стромы эндометрия повышена экспрессия мРНК генов *IL1 β* , *IL6*, *IL8*, *IL10*, *IL12A*, *TNF*, *TGFB1*, *Foxp3*, *IL2Ra*, *LIF*, *TLR9*, *VEGFA*, *TLR2*. Склерозирование сосудов и фиброз стромы эндометрия сопровождаются более выраженным изменением цитокинового каскада: повышается экспрессия мРНК генов: *IL1 β* , *IL6*, *IL8*, *IL12A*, *TGFB1*, *Foxp3*, *IL2Ra*, *LIF*, *TLR9*, *VEGFA*, *TLR2*, *IL18*, *IFNG* и *TLR4* [10-12].

Tortorella C. и соавт. в 2014 году выявили молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с хроническим эндометритом: *IL-6*, *IL1 β* и *TNFa*. Выраженный процесс фиброза стромы эндометрия предложено оценивать по уровню экспрессии мРНК 6 генов: интерлейкинов *IL1 β* , *IL2*, *IL10*, *Foxp3*, *TLR9* и *IL2R*. Несмотря на то, что на сегодняшний день существуют иммуногистохимические маркеры, которые могли бы упростить диагностику хронического эндометрита, они пока не нашли применения в ежедневной практике ввиду необходимости дополнительного окрашивания и увеличения экономических затрат.

Цель исследования – изучить патоморфологические и иммуноморфологические признаки хронического эндометрита, выявленного на биопсийном материале.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 250 пациенток репродуктивного возраста, из них 103 поступили на обследование по поводу аномальных маточных кровотечений в ЛПУ г. Москвы. В анамнезе имело место невынашивание беременности и бесплодие. Биопсия эндометрия проводилась дважды: на 7–10-й день цикла и 18–24-й день цикла. Группой сравнения послужили

147 пациенток с нормальным менструальным циклом и репродуктивной функцией, которые перенесли раздельное диагностическое выскабливание перед предстоящей операцией по поводу миомы матки. Всем женщинам было проведено стандартное клинико-морфологическое обследование, включая сбор жалоб, анамнеза, проведение лабораторных методов как общих, так и специальных (оценка инфекционного статуса женщин путем проведения бактериоскопического и бактериологического исследования материала из влагалища, цервикального канала, а также ПЦР возбудителей ИППП в отделяемом канала шейки матки и эндометрия), патогистологическое исследование материала, полученного при гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием, аспирационная биопсия эндометрия в исследуемые фазы менструального цикла с окраской срезов толщиной 4–5 микрон гематоксилином и эозином, по Маллори; трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием сосудов матки;

Проведение иммуногистохимической диагностики с оценкой рецептивности эндометрия использовали антитела к эстрогеновым *ER* и прогестероновым *PR* рецепторам (клоны 1D5 и 636 фирмы *DAKO*, Дания). Для иммуноокрашивания использовали систему визуализации (*Ultra Vision TL-015-HD Lab Vision*).

С целью изучения местного иммунитета использовали антитела к *CD 4* (*T*-лимфоциты – хелперы) – клон *SP35*, *CD8* (*T*-лимфоциты – супрессоры) – клон *SP57*, *CD20* (зрелые *B*-лимфоциты) – клон *L26* фирмы *DAKO*, Дания, *CD 138* – на плазмциты клон *MI15*, *DAKO*. Для иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли. Оценка результатов иммуногистохимических реакций проводилась полуколичественным и количественными методами. Оценка экспрессии *ER*, *PR* проводилась методом гистологического счета *HISTO SCORE* с учетом количества и интенсивности окрашенных клеток эпителия желез и стромы эндометрия и вычислялась по формуле: $HS=1a+2b+3c$, где *a*, *b*, *c* (%) слабо, умеренно и сильно окрашенных клеток, соответственно 1, 2, 3 – степени экспрессии, выраженные в баллах. При этом: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 – слабая экспрессия, 101-200 – умеренная экспрессия, 201-300 – выраженная экспрессия *ER*, *PR*.

Результаты и их обсуждение. Из 103 пациенток, поступивших в больницу с аномальным маточным кровотечением, у 52 (55,9%) – был выявлен ХЭ на основании патоморфологического исследования материала после проведенного раздельного диагностического исследования. Среди репродуктивно значимых инфекций в анамнезе у пациенток с ХЭ имели место: хламидиоз, трихомониаз, уреаплазмоз, микоплазмоз, генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, папилломовирусная инфекция, генитальный кандидоз, бактериальный вагиноз.

В результате проведенного морфологического исследования у всех пациенток, которым был установлен ХЭ, в средней стадии фазы пролиферации (7-10 день цикла) – были выявлены лимфо-плазмоцитарные инфильтраты преимущественно вокруг маточных желез и кровеносных сосудов. В просвете отдельных желез были обнаружены скопление лимфоцитов, слущенный эпителий. Обращает на себя внимание строма эндометрия, которая почти у всех пациенток становилась плотной, с наличием фибробластоподобных клеток, формирующих некие «завихрения» вокруг эндометриальных желез (рис. 1 а, б). В отдельных участках стромы отмечено разрастание соединительной ткани, которая особенно четко выявлялась при окраске по Маллори (рис. 1 в, г).

Морфологические изменения выявлены и со стороны кровеносных сосудов в виде склеротических изменений их стенок. Отмечены нарушения функционального состояния железистого и поверхностного эпителия. Эпителий желез не всегда соответствовал фазе менструального цикла, нередко выявлялись железы с индифферентным эпителием, отдельные железы соответствовали ранней стадии фазы пролиферации или с признаками железистой гиперплазии.

При морфологическом исследовании эндометрия в 18-24 день цикла в большинстве биоптатов эндометрия маточные железы соответствовали ранней или средней стадии фазы пролиферации, иногда – поздней стадии фазы пролиферации. В группе сравнения маточные железы соответствовали средней стадии фазы секреции. Обращает на себя внимание достоверное различие в отставании развития клеток

Следующим этапом явилось изучение рецептивности эндометрия с использованием антител к эстрогену и прогестерону (рис. 2 а, б). В ранней стадии фазы секреции отмечено незначительное снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам. Экспрессия рецепторов в эпителиоцитах желез и элементов стромы эндометрия была существенно снижена как в средней стадии фазы пролиферации, так и ранней стадии фазы секреции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее выраженные отличия от нормальных показателей имели место со стороны рецепторов к прогестерону в ранних стадиях фазы пролиферации и секреции. Данное обстоятельство объясняет низкую восприимчивость эндометрия к прогестерону, что приводит к неподготовленности слизистой матки к имплантации бластоцисты и для ее взаимодействия с эндометрием. Низкая восприимчивость эндометрия половых гормонов обусловлена фиброзными изменениями его стромы, что наглядно демонстрируется сниженной рецептивной чувствительности к эстрогену и прогестерону.

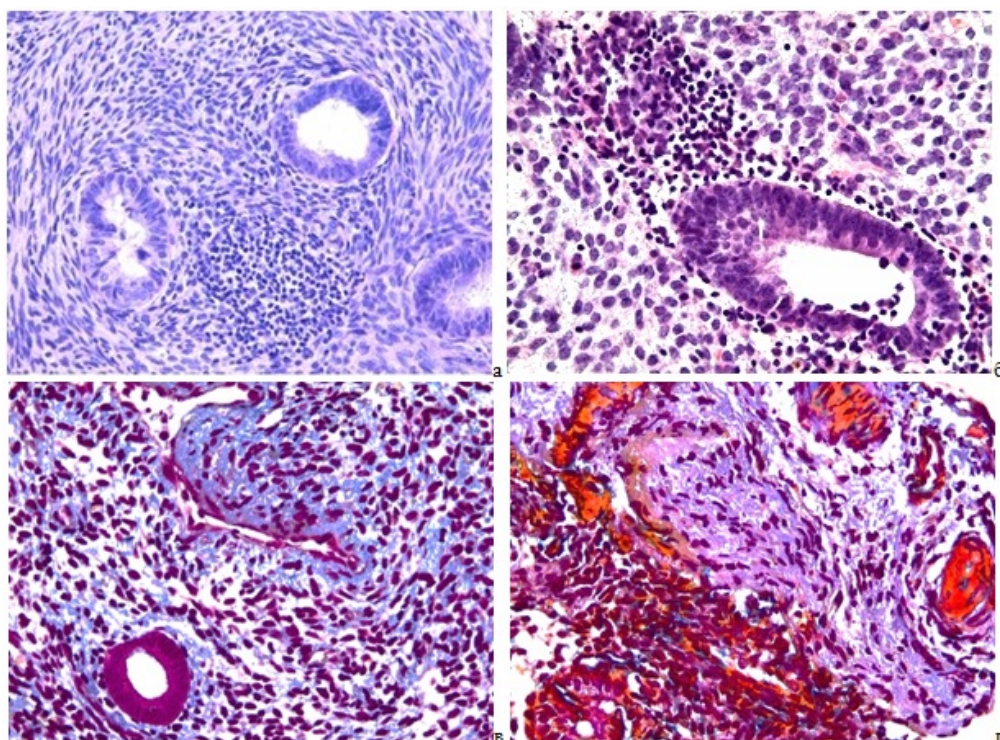


Рис. 1. Морфологическая характеристика ХЭ: лимфо-плазмочитарные инфильтрации и очаговый склероз стромы вокруг маточных желез; окр. гематоксилином и эозином (а, б); окрашивание коллагеновых волокон в синий цвет (в, г), а эластических волокон в красный цвет (г) стромы эндометрия; окраска по Маллори (в, г). Ув. 400 (а-в)

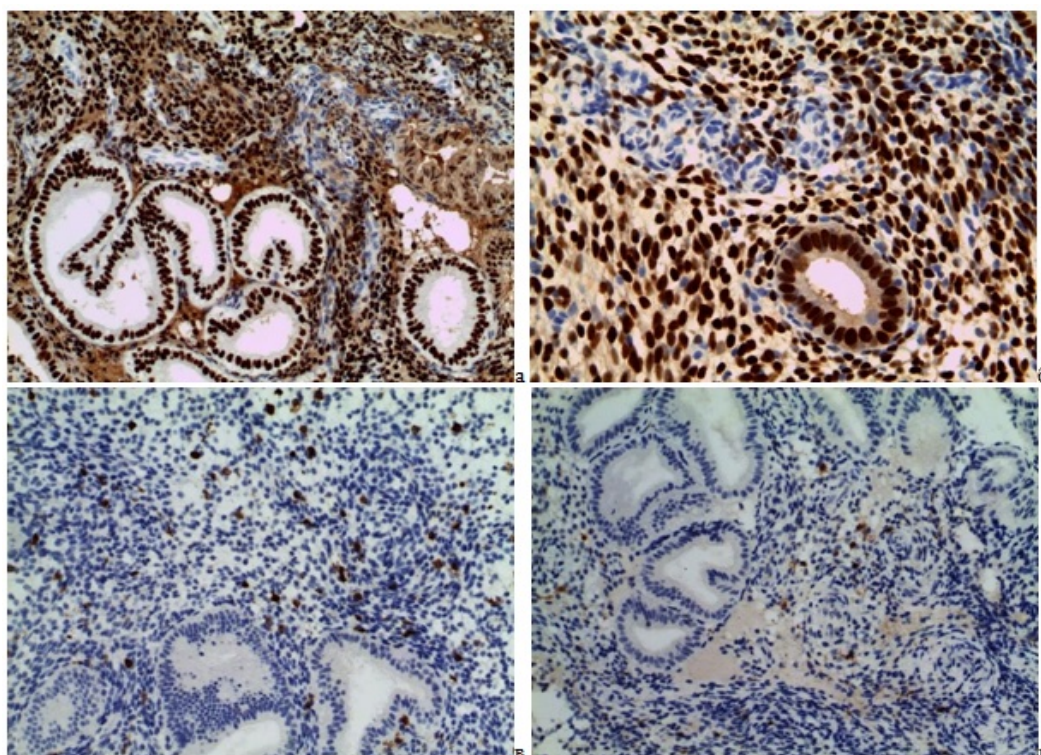


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование к эстрогену – а и прогестерону – б – отсутствие экспрессии в зоне фиброза стромы эндометрия; к CD 4 – в и к CD 8 – г. Ув. 400 а-г.

Так же был изучен также местный иммунитет слизистой оболочки матки при хроническом воспалении с помощью иммуногистохимической реакции с антителами к *CD4*, *CD8*, *CD20*, *CD138* (рис. 2. в, г). Интересной находкой оказался тот факт, что у пациенток с непродолжительным анамнезом ХЭ иммуногистохимически экспрессировались антитела к *CD138*, в то время как, у женщин с длительно существующим ХЭ, с наличием выраженного фиброза стромы эндометрия, чаще в сочетании с бесплодием, данный маркер, который еще в недавнее время являлся «золотым стандартом» для выявления ХЭ, экспрессировался лишь в отдельных плазматических клетках или практически не выявлялся. Чрезвычайно важно, что длительно существующий и, как правило, не верифицированный или диагностированный только на позднем этапе течения ХЭ, оказывает существенное воздействие на местный иммунитет.

Заключение. Ведущую роль в развитии эндометриальной дисфункции играет хронический эндометрит, который диагностируется у женщин репродуктивного возраста от 12 до 68%. В связи с этим у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции и, особенно с наличием бесплодия необходимо активно выявлять ХЭ. С этой целью наряду с клинико-лабораторными методами диагностики, включая выявление специфических и неспецифических возбудителей в уро-генитальном тракте, важно проводить УЗИ органов малого таза с цветовым доплеровским картированием кровеносных сосудов и комплексное исследование биоптатов эндометрия с применением иммуногистохимического исследования с оценкой рецепции к половым гормонам (эстрогену и прогестерону). Кроме того, важно проводить изучение местного иммунного статуса.

Полученные данные должны лечь в основу преграavidарной подготовки пациенток с ХЭ, главные направления которой включают ликвидацию урогенитальной инфекции, восстановление толщины эндометрия и местного иммунитета.

Литература

1. Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ... д-ра. биол. наук. М., 2014. 249 с.
2. Кондриков Н.И. Патология матки. Иллюстрированное руководство. М.: Практическая медицина, 2008. 334 с.
3. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов // Практическая гинекология. 1999. № 1. С. 20–25.
4. Михнина Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 40 с.
5. Хадарцева К.А., Овчарук Э.А. Оценка секреторной функции эндометрия при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №1. С. 75–76.
6. Хадарцева К.А., Овчарук Э.А., Овчарук В.Л. Хронические аутоиммунные эндометриты диагностика и лечение (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №1. Публикация 2-198. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4589.pdf> (дата обращения 02.12.2013).
7. Хадарцева К.А., Овчарук Э.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 20, №1. С. 181–182.
8. Хадарцева К.А., Служкина Т.В., Чернуха Г.Е. Системные эффекты гормонального воздействия на процессы пролиферации и апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 2. С. 222–223.
9. Adegboyega P.A., Pei Y., McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis // Human pathology. 2010. Vol. 41, № 1. P. 33–37.
10. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // American journal of reproductive immunology. 2013. Vol. 69, № 5. P. 509–517.
11. Boudjenah R., Molina-Gomes D., Torre A., Boitrelle F., Taieb S., Dos Santos E., Wainer R., Mazancourt P., Selva J., Vialard F. Associations between Individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs // PloS one. 2014. Vol. 9, № 9. P. e108287.
12. Bourdieu A., Akoum A. Embryo implantation: role of interleukin 1 family members // Medecine sciences. 2014. Vol. 30, № 6–7. P. 644–650.
13. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertility and sterility. 2010. Vol. 93, № 2. P. 437–441.
14. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // Fertility and sterility. 2008. Vol. 89, № 3. P. 677–684.

15. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabba C., Fanelli M., Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis // *Fertility and sterility*. 2014. Vol. 101, №1. P. 242–247.

References

1. Burmenskaya OV. Molekulyarno-geneticheskie markery immunnogo otveta pri vospalitel'nyh zabolevaniyah organov zhenskoj reproduktivnoj sistemy [Molecular genetic markers of immune response in inflammatory diseases of the female reproductive system][dissertation]. Moscow (Moscow region); 2014. Russian.
2. Kondrikov NI. Patologiya matki. Illyustrirovannoe rukovodstvo [Pathology of the uterus. Illustrated guide]. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2008. Russian.
3. Kondrikov NI. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya ehndometriya pod vozdejstviem steroidnyh gormonov [Structural and functional changes in the endometrium under the influence of steroid hormones]. *Prakticheskaya ginekologiya*. 1999;1:20-5. Russian.
4. Mihina EA. Morfofunkcional'noe sostoyanie ehndometriya u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti [morpho-functional state of the endometrium in women with infertility and miscarriage][dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2009. Russian.
5. Hadarceva KA, Ovcharuk EHA. Ocenka sekretornoj funkcii ehndometriya pri besplodii [Evaluation of the secretory function of the endometrium in infertility]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2011;1:75-6. Russian.
6. Hadarceva KA, Ovcharuk EHA, Ovcharuk VL. Hronicheskie autoimmunnye ehndometrity diagnostika i lechenie (kratkoe soobshchenie) [Chronic autoimmune endometritis diagnosis and treatment (short report)]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. EHlektronnoe izdanie. 2013 [cited 2013 Dec 02];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4589.pdf>.
7. Hadarceva KA, Ovcharuk EHA. Bakteriologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika hronicheskogo ehndometrita pri besplodii [Bacteriological and histological diagnosis of chronic endometritis in infertility]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2010;20(1):181-2. Russian.
8. Hadarceva KA, Slukina TV, CHernuha GE. Sistemnye ehffekty gormonal'nogo vozdejstviya na processy proliferacii i apoptoza pri giperplasticheskikh processah ehndometriya [Systemic effects of hormonal influence on the processes of proliferation and apoptosis in endometrial hyperplastic processes]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2008;15(2):222-3. Russian.
9. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Human pathology*. 2010;41(1):33-7.
10. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology*. 2013;69(5):509-17.
11. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Boitrelle F, Taieb S, Dos Santos E, Wainer R, Mazancourt P, Selva J, Vialard F. Associations between individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs. *PLoS one*. 2014;9(9):e108287.
12. Bourdic A, Akoum A. Embryo implantation: role of interleukin 1 family members. *Medicine sciences*. 2014;30(6–7):644-50.
13. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;93(2):437-41.
14. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, Rizzi D, De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):677-84.
15. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabba C, Fanelli M, Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2014;101(1):242-7.

Библиографическая ссылка:

Шилов А.В., Мнихович М.В., Лучинин В.В., Васин И.В., Снегур С.В., Казанцева Г.П., Соломатина Л.М. Патоморфологическая и иммуноморфологическая характеристика хронического эндометрита // *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-10.pdf> (дата обращения: 17.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16138.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/e2018-4.pdf>