

# Локальное повреждение эндометрия как фактор, способствующий имплантации

М.А.Охрименко, В.Ю.Смольникова

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

## Резюме

В обзоре представлены данные литературы, показывающие взаимосвязь между исходами программы экстракорпорального оплодотворения и наличием местной воспалительной реакции в эндометрии. Отдельное внимание уделено обоснованию проведения биопсии эндометрия в качестве одного из возможных механизмов улучшения его рецепторной активности за счет повышения экспрессии ключевых молекул.

**Ключевые слова:** имплантация, воспаление, бесплодие, пайпель-биопсия, цитокины, иммунные клетки.

## Local endometrial injury as a contributing factor to implantation

MAOkhrimenko, VYu.Smolnikova

## Summary

In the review the last data showing the relationship between the outcomes of the IVF program and the presence of a local inflammatory reaction in the endometrium is presented. Special attention is given to the justification of endometrial biopsy as one of the possible mechanisms for the advancement of its receptor activity by increasing the expression of key molecules.

**Key words:** implantation, inflammation, infertility, Pipelle biopsy, cytokines, immune cells.

## Сведения об авторах

Охрименко Майя Анатольевна – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАиП им. акад. В.И.Кулакова  
Смольникова Вероника Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: mayay2012@mail.ru

Имплантация blastocysty в полость матки является ключевым моментом в наступлении беременности, и ее неудачи являются ограничивающим фактором в повышении эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий. Около 75% переносимых эмбрионов останавливаются в развитии до момента имплантации или на ранних ее этапах [28]. На сегодняшний день большинство основных направлений повышения результативности программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) базируется на улучшении ее эмбриологических аспектов, таких как подбор адекватных сред культивирования, селективный перенос эмбрионов, применение вспомогательного хэтчинга, метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в ооцит, преимплантационной генетической диагностики. Напротив, лишь немногие методы были предложены для улучшения функциональной активности эндометрия.

Известно, что успешная имплантация во многом зависит как от качества эмбриона, так и от морфофункционального состояния эндометрия [9]. Имеющиеся в настоящее время данные убеждают в том, что одним из возможных механизмов улучшения его рецепторной активности является проведение биопсии эндометрия в лютеиновой фазе спонтанного менструального цикла, предшествующего началу лечения.

Взаимосвязь между механической травмой эндометрия и успешностью имплантации впервые была продемонстрирована в исследованиях на животных. Еще в 1907 г. L.Loeb сообщил, что локальное повреждение внутренней поверхности матки в секреторной фазе у морских свинок провоцировало резкий рост децидуальных клеток [21]. Эксперименты на крысах показали, что внутрибрюшинное введение одного из медиаторов воспаления гистамин-рилизинг-фактора также способствует индукции децидуальной трансформации стромы [12]. Следует отметить и тот интересный факт, что рубец на матке после предшествовавшего кесарева сечения или других оперативных вмешательств нередко становится местом прикрепления эмбриона.

Многие исследователи полагают, что аспирационная биопсия эндометрия, осуществляемая в спонтанном цикле, предшествующем циклу ЭКО, или вначале цикла стимуля-

ции, позволяет значительно повысить частоту имплантации, клинических беременностей и родов, особенно при повторных неудачах имплантации в анамнезе [5, 11, 18, 19]. Вероятно, локальное повреждение эндометрия, провоцируя воспалительный ответ, активизирует восприимчивость эндометрия к blastocyste в период окна имплантации.

Воспаление всегда возникает при тканевых повреждениях и является неотъемлемой частью регенеративного процесса. Его биологическая особенность заключается в приспособительной функции, которая состоит не только из сосудисто-мезенхимальной реакции на повреждение, но и из местной реакции всех гуморальных и клеточных систем защиты, направленных на ликвидацию повреждающего агента и восстановление ткани [2]. Воспалительный процесс и ответная реакция на него при воздействии травмы осуществляются при участии многочисленных медиаторов воспаления, в том числе цитокиновой системы. Взаимодействие клеток воспалительного инфильтрата (макрофаг-лимфоцит) включает иммунную систему, одной из основных функций которой является обеспечение защиты от вторжения чужеродных веществ экзо- и эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза. Кроме того, она имеет решающее значение в успешной имплантации и благополучном течении беременности [17].

Известно, что периферические Т-лимфоциты после контакта с антигеном образуют субпопуляции: Т-хелперы 1 (Th1) и 2-го типа (Th2). Разделение Т-хелперных лимфоцитов на Th1 и Th2 во многом обусловлено продукцией цитокинов. Так, Th1 стимулирует клеточное звено иммунитета и характеризуется экспрессией провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Th2 обеспечивает гуморальный иммунный ответ и продукцию регуляторных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-10 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [16].

Течение физиологической беременности ассоциировано со сдвигом цитокинового профиля в сторону преобладания продукции Th2-противовоспалительных цитокинов при одновременном угнетении синтеза цитокинов

Th1. Однако, согласно исследованиям последних лет, процесс имплантации бластоцисты сопровождается разными морфологическими, клеточными и молекулярными изменениями в эндометрии, подобными воспалительной реакции, в ходе которой преобладает экспрессия провоспалительных цитокинов (Th1), таких как ИЛ-6, лейкоингибирующий фактор (ЛИФ), ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  [23]. При отсутствии беременности Th1-клетки способствуют апоптозу и отторжению эндометрия. Очевидно, рецептивность эндометрия тесно связана с воспалительным ответом и повышением продукции провоспалительных цитокинов и клеток иммунной системы. Предполагается, что успешная имплантация является вторичной по отношению к развитию воспалительной реакции, связанной с травмой.

В соответствии с этим провоспалительные цитокины способны индуцировать апоптоз и повреждать клетки трофобласта прямо или опосредованно через активацию макрофагов и могут являться причиной прерывания беременности в I триместре. Кроме того, избыточная продукция провоспалительных цитокинов ограничивает инвазию трофобласта, задерживает нормальное развитие плаценты, усиливает протромбиназную активность, активизирует механизмы коагуляции, тем самым вызывая тромбозы и отслойку трофобласта [4].

Интересен и тот факт, что под влиянием цитокинов Th1 повышается Th2-цитокиновая продукция [31]. Таким образом, нормальное соотношение баланса лимфоцитов Th1/Th2 в строме эндометрия способствует успешной инвазии трофобласта и обуславливает возможность развития неосложненной беременности.

### Клетки иммунной системы

Высокий уровень провоспалительных Th1-цитокинов и ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  характерен для ранней имплантации. Эти молекулы могут секретироваться эндометриальными клетками, а также клетками иммунной системы, рекрутированными к месту имплантации. В период окна имплантации в эндометрии содержится большое количество иммунокомпетентных клеток, которые являются одними из важнейших во взаимодействии эмбриона с эндометрием. Естественные киллерные клетки (NK-клетки) представляют самую большую популяцию лимфоцитов (65–70%), на долю же антигенпрезентирующих клеток, таких как макрофаги, приходится около 10–20%, дендритные клетки (ДК) составляют 2–4% [15].

NK-клетки играют важную роль в регуляции материнского иммунного ответа на инвазию трофобласта, ремоделирование спиральных артерий, регуляцию дифференцировки клеток стромы и являются источником разных цитокинов и факторов роста, таких как ФНО, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1 $\beta$ , трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), КСФ-1, ЛИФ и ИФН- $\gamma$  [13]. Типичными маркерами NK-клеток являются молекулы адгезии CD56 и рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулина CD16 [3]. Количество NK-клеток значительно возрастает в строме эндометрия в секреторную фазу менструального цикла, а также в I триместре беременности. Повышение числа эндометриальных NK-клеток приводит к бесплодию, повторным неудачам имплантации, привычному невынашиванию беременности [30].

ДК являются гетерогенной клеточной популяцией, которая активирует и регулирует адаптивный иммунитет. ДК матки необходимы для активации T-клеточного ответа, опосредующего иммунную толерантность матери к полуаллогенному плоду, несущему набор антигенов матери и отца. Макрофаги и ДК накапливаются в большом количестве в месте имплантации и присутствуют в децидуальной оболочке в течение всей беременности, продуцируя факторы роста, хемокины и цитокины, регулирующие имплантацию бластоцисты, ангиогенез и в последующем, при прогрессировании беременности – развитие плаценты [27]. В доношенном сроке беременности ДК активируют иммунную систему в направлении синтеза противовоспалительных цитокинов Th2-типа на фоне снижения провоспалительных цитокинов Th1, которые оказывают влияние на процессы созревания шейки матки и подготовки к родам [24].

Макрофаги являются высокодифференцированными представителями системы мононуклеарных фагоцитов и играют центральную роль в инициации и развитии иммунных процессов. Они способствуют регуляции баланса системы про- и противовоспалительных цитокинов, необходимых для успешной имплантации, защиты эмбриона от микробной инфекции, а также являются продуцентами прогестерона и широкого спектра биологически активных молекул [29].

Таким образом, иммунокомпетентные клетки способствуют созданию в эндометрии локальной иммуносупрессии, являющейся необходимым условием для нормальной нишации и имплантации, полноценного развития эмбриона. Кроме того, они выступают в качестве одних из основных факторов формирования в эндометрии благоприятного микроокружения для трофобласта за счет продукции цитокинов и экспрессии молекул адгезии.

В ряде недавних исследований было показано, что повышение уровня клеток иммунной системы в эндометрии в результате проведения пайпель-биопсии положительно коррелирует с успехом наступления беременности. В частности, S.Narvekar и соавт. исследовали влияние биопсии эндометрия на исходы ЭКО у 99 пациенток в возрасте до 37 лет с предыдущими неудачными попытками при переносе эмбрионов исключительно хорошего качества. В группе сравнения (n=49) пайпель-биопсия была проведена в цикле, предшествующем переносу эмбрионов, 2 раза: в день гистероскопии, на 7–10-й день менструального цикла (ДМЦ) и повторно – на 24–25-й ДМЦ. Частота имплантации (13,07 и 7,1% соответственно;  $p=0,04$ ), клинических беременностей (32,7% против 13,7%;  $p=0,01$ ) и рождаемости (22,4% против 9,8%;  $p=0,04$ ) в группе вмешательства была выше, чем у пациенток контрольной группы [5].

Важно отметить, что проведение биопсии оказывает положительный эффект на восприимчивость эндометрия в последующем цикле. Результаты, свидетельствующие об этом, продемонстрированы A.Barash и соавт. Они показали, что биопсия эндометрия на 8, 12, 21, 26-й день в спонтанном цикле, предшествующем циклу ЭКО, более чем в 2 раза увеличивает частоту имплантации (22,7% против 14,2%), клинических беременностей (66,7% против 30,3%) и рождения живого ребенка (48,9% против 22,5%) [19].

По всей видимости, клетки иммунной системы в месте повреждения могут формировать «память ткани», обеспечивая успех имплантации в последующем цикле лечения. Действительно, моноциты – клетки-предшественники макрофагов и ДК, рекрутированные в поврежденную зону, принимают активное участие в процессах репарации и последующем заживлении ткани. Очевидно, они могут сохранять свою активность в тканях на протяжении нескольких месяцев и в ответ на повышение синтеза цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ , дифференцируются в резидентные макрофаги или ДК [22]. Таким образом, иммунокомпетентные клетки, играющие важную роль в процессе клеточного обновления и дифференцировки тканей, обеспечивают оптимальную восприимчивость эндометрия к нишации эмбриона у женщин после проведения пайпель-биопсии.

В 2012 г. T.El-Toukhy и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ исследований о влиянии местной травмы эндометрия на исходы последующего цикла ЭКО. Анализ проводился по результатам двух рандомизированных (n=193) и шести нерандомизированных контролируемых исследований (n=708). В обзор были включены 8 исследований, сравнивающих результаты эффективности ЭКО у пациенток, которым проводилась пайпель-биопсия эндометрия в цикле, предшествующем стимуляции, и у женщин, которым данное вмешательство не выполнялось. Основным критерием оценки была частота клинической беременности и родов. Частота проведения аспирационной биопсии варьировала от 1 до 4 раз (в пяти исследованиях – 1, в двух исследованиях – 2; в одном – 4 раза). Профилактическое применение антибиотиков в течение 3–7 дней после процедуры было назначено в 3 из 7 исследований. Метаанализ показал, что частота клинической беременности была значимо выше

у пациенток, которым проводилась биопсия эндометрия по сравнению с женщинами, которым данное вмешательство не проводилось как в рандомизированных (относительный риск – ОР 2,63, 95% доверительный интервал – ДИ 1,39–4,96;  $p=0,003$ ), так и в нерандомизированных исследованиях (ОР 1,95, 95% ДИ 1,61–2,35;  $p<0,00001$ ). В одном исследовании текущий коэффициент рождаемости не достиг значимого повышения (ОР 2,29, 95% ДИ 0,86–6,11) [7].

В свою очередь, M.Karimzadeh и соавт. выявили достоверное повышение в группе сравнения частоты имплантации (10,9% против 3,38% в группе контроля) и наступления беременности (27,1% против 8,9% в группе контроля) при проведении аспирационной биопсии эндометрия на 21–26-й ДМЦ [18]. A.Raziel и соавт. выполнили исследование «случай–контроль» по изучению эффективности пайпель-биопсии эндометрия у 60 пациенток с высоким показателем неудач имплантации в нативных циклах ЭКО/ИКСИ (при переносе более 4 эмбрионов в анамнезе). Было отмечено значимое повышение частоты имплантации (11% против 4%;  $p=0,02$ ), клинической (30% против 12%;  $p=0,02$ ) и прогрессирующей беременности (22% против 8%;  $p=0,07$ ) в группе пациенток, которым была проведена пайпель-биопсия на 21 и 26-й ДМЦ по сравнению с группой, в которой вмешательство не проводилось [11].

В то же время другие авторы приводят диаметрально противоположные данные. Так, M.Vaun и соавт. включили в исследование 36 пациенток от 18 до 41 года с тремя и более повторными неудачами имплантации. В исследуемой группе ( $n=18$ ) биопсия эндометрия производилась 2 раза, на 9–12 и 21–24-й ДМЦ, предшествующего лечению методом ЭКО. В группе контроля ( $n=18$ ) катетер Pipelle de Cornier был введен только в канал шейки матки (плацебо). Частота имплантаций (2,08% против 11,11%;  $p=0,1$ ), клинических беременностей (0% против 31,25%;  $p<0,05$ ) и живорождения (0% против 25%;  $p=0,1$ ) была ниже в группе исследования по сравнению с контрольной. Авторы предполагают, что данный вид вмешательства может способствовать формированию плацебо-эффекта и положительной установки на успешность результатов лечения, а также высвобождению локальных факторов в шейке матки. Однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения [6].

## Цитокины

В окне имплантации клетки трофобласта обмениваются сигналами с клетками эндометрия и лимфоидными клетками. Медиаторами этих сигналов являются цитокины и белки поверхности клеток. Цитокины представляют собой группу белково-пептидных факторов межклеточного и межсистемного взаимодействия, чье биологическое действие опосредовано с помощью специфических рецепторов и связано с большинством процессов в организме, в том числе с имплантацией и иммунным ответом. В 1979 г. для их обозначения и систематизации был предложен термин ИЛ, т.е. медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами, однако биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал ранее предложенный термин «цитокины», сохранившийся до сих пор [1].

Переход невосприимчивого эндометрия в рецептивный включает в себя функциональные изменения в нем, во многом определяемые стимуляцией разных цитокинов, факторов роста, транскрипции и простагландинов [10]. Количественный и качественный состав цитокинового профиля влияет на успех имплантации и развитие беременности. Проведение аспирационной биопсии эндометрия модулирует повышение экспрессии провоспалительных цитокинов в эндометрии, обеспечивая его рецептивность в отношении бластоцисты. Полагают, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  способствуют стимуляции ангиогенеза и продукции ЛИФ.

В контролируемом клиническом исследовании Y.Gnain-sky и соавт. у пациенток с ранее неэффективными попытками ЭКО было выявлено повышение уровня экспрессии цитокинов как в группе женщин ( $n=42$ ), которым в спонтанном менструальном цикле проводилась биопсия эндо-

метрия 2 раза (на 8–13 и 20–23-й день), так и в группе женщин ( $n=22$ ), которым проводилась пайпель-биопсия 1 раз, в окне имплантации. Кроме того, в биоптатах эндометрия, взятых в «окне имплантации», отмечено повышение концентраций белка ростового регуляторного онкогена- $\alpha$  (GRO- $\alpha$ ), ИЛ-15 и макрофагального воспалительного белка 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ;  $p=0,02$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,031$  соответственно). Авторы показали, что продукция ФНО- $\alpha$  положительно коррелирует с уровнями экспрессии MIP-1 $\beta$  ( $r=0,67$ ;  $p<0,0001$ ). Была также обнаружена положительная корреляция между уровнями макрофагов/ДК, экспрессией MIP-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и наступлением беременности [20].

Полагают, что MIP-1 $\beta$  способствует дополнительному привлечению макрофагов/децидуальных клеток в эндометрии. Таким образом формируется положительная обратная связь, что приводит к активации рецептивности эндометрия у пайпель-леченных пациенток, модулированной иммунными клетками, завербованными MIP-1 $\beta$ . По-видимому, биопсия, взятая в окне имплантации, за счет индукции экспрессии ФНО- $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ , способствует переходу нерепреципитивного эндометрия в восприимчивый и, как следствие, положительно коррелирует с наступлением беременности.

Как известно, ФНО- $\alpha$  – провоспалительный Th-1-цитокин, играет важную роль в физиологии и патологии эндометрия на ранних этапах имплантации, регуляции ангиогенеза, апоптоза, пролиферации, дифференциации и миграции лейкоцитов в эндометрии. В 1985 г. его идентифицировал Lloyd Old. Цитокин продуцировался в ответ на активацию иммунной системы и был способен проявлять цитотоксичность, блокируя рост опухолевых клеток и вызывая некроз определенных опухолей у мышей [1]. ФНО- $\alpha$  имеет важное значение в активации воспалительного ответа, индуцированного травмой, что усиливает экспрессию других цитокинов и хемокинов, которые, в свою очередь, рекрутируют макрофаги и ДК в месте повреждения [14]. Таким образом, ФНО является необходимым звеном в индукции адаптивного иммунитета.

Так, Y.Kalma и соавт. исследовали методом обратной транскрипции–полимеразной цепной реакции в режиме реального времени образцы эндометрия, взятые после проведения пайпель-биопсии на 11–13 и 21–24-й ДМЦ. В результате было выявлено увеличение экспрессии 183 генов и снижение синтеза 39 генов. Следует отметить, что наибольший уровень экспрессии впервые в эндометрии продемонстрировал трансмембранный белок уроплакин, специфичный для эпителия мочевого пузыря (bladder-transmembranal uroplakin Ib). Наряду с указанным ранее геном было выявлено повышение экспрессии мРНК генов муцина 1 (MUC-1), кристаллина альфа-В (crystallin alpha-B), ламинина- $\alpha$ -4 (laminin- $\alpha$ -4), матриксной металлопротеиназы 1 (ММП-1), аполипопротеина D (apo-D). Авторы предположили, что механическая травма эндометрия увеличивает секрецию молекул, подготавливающих эндометрий к имплантации путем регулирования клеточной пролиферации, дифференцировки и адгезии [8].

Установлено, что у пайпель-леченных пациенток также возрастает продукция остеоопонтина (ОП) в эндометрии. ОП обладает свойствами про- и противовоспалительного цитокина, а также, являясь лигандом интегринов, выступает в качестве молекулы адгезии в процессе имплантации трофобласта [25]. Синтез данного фактора стимулируется ИЛ-1, ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , эстрогеном и прогестероном. ОП способствует дополнительному привлечению и активации макрофагов, лимфоцитов и ингибирует продукцию вазодилатора – оксида азота и ММП-2. Обнаружена положительная корреляция между уровнем ОП в эндометрии и исходами беременности.

В литературе также имеются данные о благоприятном влиянии на исходы беременности у пациенток ЭКО других форм инструментальных вмешательств, таких как диагностическая гистероскопия и раздельное выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки. Систематический обзор и метаанализ TEL-Toukhu и соавт., объединивший результаты пяти исследований ( $n=1691$ ), пока-



зал, что у женщин, которым была проведена офисная гистероскопия в цикле, предшествующем ЭКО, повышалась частота наступления клинической беременности в последующем цикле (обобщенный ОР 1,75, 95% ДИ 1,51–2,03) [26].

Предположительно аспирационная биопсия эндометрия моделирует и активирует накопление клеток иммунной системы в месте травмы, что, в свою очередь, стимулирует продукцию ключевых молекул, облегчающих взаимодействие между эмбрионом и эпителием матки. Тем не менее тактика подготовки пациенток к программе ЭКО с помощью этой минимально инвазивной процедуры требует дальнейшего изучения. В доказательной медицине нет единого мнения относительно необходимости, оптимального времени, частоты и техники проведения пайпель-биопсии женщинам с повторными неудачами имплантации. Для широкого применения этого метода в клинической практике в качестве подготовки пациенток к программе ЭКО необходимы разработка единого подхода к лечению и контроль его эффективности, что требует дальнейшего проведения крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований.

#### Литература

1. Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
2. Серов ВВ, Пауков ВС. Воспаление: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995.
3. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
4. Сидельникова ВМ. Эндокринология беременности в норме и при патологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
5. Narvekar SA et al. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci* 2010; 3 (1): 15–9.
6. Baum M et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (12): 933–6.
7. El-Toukhy T, Sunkara S, Kbalaf Y. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 25 (4): 345–54.
8. Kalma Y et al. Endometrial biopsy-induced gene modulation: first evidence for the expression of bladder-transmembranal uroplakin Ib in human endometrium. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 1042–9.
9. Altink S et al. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Mol Hum Reprod* 2010; 16 (3): 178–87.
10. Boomsma CM et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF. *Hum Reprod* 2009; 24 (6): 1427–35.
11. Razieli A et al. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 198–201.

12. Finn CA, Martin L. Endocrine control of the timing of endometrial sensitivity to a decidual stimulus. *Biol Reprod* 1972; 7 (1): 82–6.
13. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction* 2012; 144 (6): 661–8.
14. Haider S, Knofler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* 2009; 30 (2): 111–23.
15. Dekel N et al. Inflammation and Implantation. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (1): 17–21.
16. Challis JR et al. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 16: 206–15.
17. Mor G et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1221: 80–7.
18. Karimzadeh MA, Ayazi Rozbabani M, Tabibnejad N. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49 (6): 677–80.
19. Barash A et al. Local injury of the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79 (6): 1317–22.
20. Gnainsky Y et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril* 2010; 94 (6): 2030–6.
21. Loeb L. The experimental proof changes in the uterine decidua of guinea pig after mating. *Zentralbl Allg Patbol* 1907; 18: 563–5.
22. McIntire RH, Ganacias KG, Hunt JS. Programming of human monocytes by the uteroplacental environment. *Reprod Sci* 2008; 15 (5): 437–47.
23. Van Mourik MS, Heijnen CJ, Macklon NS. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J Leukoc Biol* 2009; 85 (1): 4–19.
24. Nagamatsu T, Schust DJ. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (6): 460–71.
25. Johnson GA et al. Osteopontin: roles in implantation and placentation. *Biol Reprod* 2003; 69 (5): 1458–71.
26. El-Toukhy T et al. Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2008; 16 (5): 712–9.
27. Renaud SJ, Grabam CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunol Invest* 2008; 37 (5): 535–64.
28. Rumack C. *Diagnostic Ultrasound St Louis: Mosby*, 2004.
29. Fest S et al. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57 (1): 55–66.
30. Tuckerman E et al. Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. *J Reprod Immunol* 2010; 87: 60–6.
31. Wilczynski JR. Th1/Th2 cytokines balance – yin and yang of reproductive immunology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122 (2): 136–43.

— \* —