

Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия

С.Ю.Калинченко¹, М.И.Жиленко², Д.А.Гусакова³, А.В.Дымова⁴
¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва;

²ООО «Клиника профессора Калинченко», Москва;

³ФГБУ НИИ урологии Минздрава России, Москва;

⁴ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
 Минздрава России

Резюме

К развитию несостоятельности эндометрия могут приводить разные патологические состояния (эндокринопатии, инфекционные факторы, предшествующие неоднократные внутриматочные манипуляции, наличие функционально неполноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам, аутосенситизация к прогестерону). Гипоплазия эндометрия может быть следствием как системных проблем (гормональная недостаточность, снижение кровотока в ветвях маточных артерий, гиперкоагуляция), так и локальных нарушений в эндометрии (рецепторные, иммунологические сдвиги с преобладанием повышенной активности натуральных киллеров, подавлением иммуносупрессивных механизмов и снижением активности макрофагов). В статье рассмотрены современные методы диагностики и основные принципы лечения гипоплазии эндометрия.

Ключевые слова: беременность, эндометрий, гипоплазия, эстрогены, лечение.

Women with hypoplastic endometrium: getting ready for pregnancy

S.Yu.Kalinchenko, M.I.Zhilenko, D.A.Gusakova, A.V.Dymova

Summary

Different pathological conditions (endocrinopathies, infectious agents prior to repeated intrauterine manipulations, the presence of functionally defective receptors endometrial tissue to the corresponding steroid hormones, progesterone autosensibilization) can lead to the further development of endometrial insolvency. Hypoplasia of the endometrium may be a consequence of both systemic problems (hormone deficiency, decreased blood flow in the branches of the uterine arteries, hypercoagulability) and local disturbances in the endometrium (the receptor, immunological changes, with a predominance of the increased activity of natural killer cells, suppression of immunosuppressive mechanisms, and decreased activity of macrophages). The article describes the methods of diagnosis and treatment of the basic principles of hypoplasia of the endometrium.

Key words: pregnancy, endometrium, hypoplasia, estrogens, treatment.

Сведения об авторах

Калинченко Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФПКМР ФГАОУ ВО РУДН

Жиленко Марина Ивановна – д-р мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ООО «Клиника профессора Калинченко»

Гусакова Дарья Александровна – науч. сотр. ФГБУ НИИ урологии

Дымова Алиса Владимировна – студентка ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Актуальность проблемы

Возможность наступления беременности в овуляторных циклах зависит от совокупности многих факторов. Одни из основных: состояние эндометрия, наличие внутриматочной патологии и возраст женщины.

Способность к циклическому обновлению всего клеточного состава является биологическим своеобразием ткани эндометрия, зрелость которого формируется во время менструального цикла (МЦ) в условиях динамических колебаний уровня стероидных гормонов яичников – эстрогенов, прогестерона, андрогенов. Адекватное развитие эндометрия в фолликулярную и лютеиновую фазы МЦ, а также правильная синхронизация между рецепторами эндометрия, бластоцистой и желтым телом – условия успешной имплантации и наступления беременности.

Успех этого взаимодействия особенно зависит от морфофункционального состояния эндометрия в окно имплантации (6–7-й день после овуляции). Контролируемый гормонами процесс трансформации эндометрия протекает на фоне увеличения продукции иммунных цитокинов и специализированных лимфоцитов (естественных киллеров) [1].

Толщина и морфологическая структура эндометрия являются основными признаками зрелости эндометрия и одновременно критериями прогноза успешного наступления беременности, на которые ориентируются в клинической практике.

Гистологическая картина гипоэстрогении характеризуется атрофическими процессами в железах и строме эндометрия и малочисленными мелкими эндометриоидными железами в плотной строме. При гиперандрогении наблюдаются гипотрофия и атрофия эндометрия с наличием малочисленных желез с узким просветом, окруженных уплощенным эпителием, среди веретенообразных клеток стромы без децидуальной реакции.

Несоответствие толщины эндометрия фазам МЦ (менее 6 мм в I фазу и менее 8 мм – во II) расценивается как гипоплазия эндометрия. Толщина эндометрия 7 мм и менее, согласно многочисленным исследованиям зарубежных и отечественных авторов, статистически достоверно ассоциирована с уменьшенной частотой возникновения беременности по сравнению с пациентками, имеющими толщину эндометрия 8 мм и более [2, 3]. Одной из причин неблагоприятного процесса имплантации является предположение, что при толщине эндометрия менее 7 мм истончается функциональный слой, и бластоциста в процессе имплантации, близко соприкасаясь со спиральными артериями функционального слоя, находится в области высокой концентрации кислорода. В настоящее время доказано, что культивирование эмбрионов происходит более успешно при пониженных концентрациях кислорода, что сопровождается большей выживаемостью бластоцист.

Причины гипоплазии эндометрия

К развитию неполноценности эндометрия могут приводить самые разные патологические состояния, включая эндокринопатии, инфекционные факторы, предшествующие неоднократные внутриматочные манипуляции, наличие функционально неполноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам, аутосенситизация к прогестерону [4]. Таким образом, можно выделить две основные причины формирования тонкого эндометрия: одна – следствие патологических изменений самого эндометрия, другая – результат гормонального дисбаланса.

Основные эндокринопатии, сопровождающиеся гипоплазией эндометрия: гипофункция яичников, ожирение, гипотиреоз, гиперпролактинемический гипогонадизм, синдром поликистозных яичников, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников.

Рис. 1. Патологические изменения при хронических воспалительных процессах в эндометрии.



Одно из лидирующих мест в структуре внутриматочной патологии, проявляющейся гипоплазией эндометрия, занимает хронический эндометрит, который преобладает у женщин с вторичным бесплодием. Персистенция микроорганизмов в эндометрии при хроническом эндометрите выявляется у 40% пациенток. Беременности у пациенток без персистенции микроорганизмов в эндометрии наступает почти в 2 раза чаще [5, 6].

Женщины с хроническим воспалительным процессом имеют высокий уровень соматической заболеваемости (болезни желудочно-кишечного тракта, инфекции мочевых путей), высокую частоту воспалительных заболеваний половых органов (шейки матки, придатков, матки), репродуктивных и гормональных нарушений (невываживание и недонашивание беременности, менструальные дисфункции).

Хронический эндометрит с гипоплазией эндометрия диагностируется у 24% женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом [7]. В эндометрии высеиваются специфические возбудители: микоплазмы, вирус простого герпеса, хламидии, грибы рода *Candida*. Степень воспалительной реакции эндометрия зависит от массивности инфекции и наличия ассоциации с вирусной инфекцией (рис. 1).

При длительной бессимптомной персистенции вирусов происходит активация на локальном уровне системы гемостаза и иммунитета, непосредственно нарушающих функциональное состояние эндометрия и процессы имплантации [8]. Следствием воздействия инфекционного фактора при хроническом воспалительном процессе является снижение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов [9].

Исследования последних лет показали, что именно рецепторы стероидных гормонов, а не определенный уровень половых стероидных гормонов определяют чувствительность эндометрия к гормональной терапии [10]. Установлены взаимосвязи между стадиями МЦ и экспрессией рецепторов к эстрогенам и прогестерону в ядрах эпителия желез эндометрия. Максимальная экспрессия рецепторов к эстрогенам в железистых клетках эндометрия отмечена в среднюю и позднюю стадии пролиферации, к прогестерону – в позднюю пролиферацию и раннюю секрецию [11].

Рецептивность эндометрия

Количество функционально полноценных рецепторов в ткани эндометрия, реагирующих на соответствующие стероидные гормоны (рецептивность эндометрия), играет решающую роль в процессе имплантации blastocysts [12, 13]. При этом стероиды регулируют не только концентрацию своих собственных рецепторов, но и модулируют также концентрацию рецепторов других стероидов. Так, эстрогены стимулируют рецепторы для прогестерона, в то время как прогестерон, как правило, понижает концентрацию рецепторов эстрогенов в эндометрии [14].

Нарушения рецептивности эндометрия приводят к нарушению имплантации у 60% женщин, из которых в 25% – первично, 36% – вторично [15]. Недостаточный рост эндометрия соответственно фазам цикла происходит у 1/2 женщин с выявленной сенсбилизацией к прогестерону [16].

Сенсбилизация к прогестерону часто наблюдается у пациенток с аутоиммунными заболеваниями. Лабораторными методами в крови у них выявляются разные аутоантитела (к хорионическому гонадотропину человека – ХГЧ, тиреоглобулину, фосфолипидам). Регистрируются системная аутоиммунная активность в виде аутосенсбилизации к ХГЧ и появление антифосфолипидных антител в 53,8–55,8%; антитела к аннексину и β_2 -гликопротеину I обнаруживаются у 9,5–15,4% женщин. Отягощенный аллергологический анамнез, самопроизвольные и искусственные прерывания беременности, искусственное прерывание первой беременности, прием препаратов прогестеронового ряда при предыдущих беременностях регистрируются в анамнезе в 25–76,9% у женщин с аутосенсбилизацией к прогестерону [17].

Выявляется высокая частота антифосфолипидных антител: к кардиолипину обнаруживаются у 77,8%, фосфатидилсерину – 61,2%, фосфатидилэтаноламину – 72,2%, фосфатидилхолину – 55,6% женщин [4].

Маркеры

За последние годы был разработан ряд новых маркеров диагностики состояния эндометрия. Современными маркерами, которые в перспективе должны определить рецептивность эндометрия, являются исследование секрета эндометрия (секретомика), появление на эндометрии в середине лютеиновой фазы пиноподий, возникновение на нем белков клеточной адгезии, в частности интегринов [18, 19]. Разносторонность маркерных критериев говорит о том, что не существует общепринятого метода определения рецептивности эндометрия, и врачам в клинической практике приходится пользоваться простыми методами, такими как определение толщины эндометрия.

Основным исследованием, позволяющим определить функциональное состояние эндометрия, в настоящее время является ультразвуковой мониторинг. У женщин с гипоплазией эндометрия определяются два типа ультразвуковых изменений:

- 1-й тип – выраженное снижение толщины эндометрия менее 5–6 мм и нормальные показатели маточной гемодинамики (данный тип ультразвуковой картины визуализируется у 1/3 пациенток с гормонально обусловленной гипоплазией эндометрия);
- 2-й тип – сочетание гипоплазии эндометрия со сниженными показателями кровотока в базальных и спиральных артериях матки (данный тип ультразвуковой картины чаще регистрируется у пациенток, имеющих иммунные нарушения в ткани эндометрия).

Многие исследователи подчеркивают важность наличия многослойного (трехслойного) эндометрия как прогностического маркера успеха в наступлении беременности [20, 21]. Доказано, что даже в случае толщины эндометрия менее 7 мм и наличия трехслойной структуры отмечалась частота наступления беременности 24,4%, тогда как в случае отсутствия трехслойности беременностей не наблюдалось [22].

Таким образом, гипоплазия или «незрелость» эндометрия могут быть следствием, с одной стороны, системных нарушений: гормональная недостаточность, снижение кровотока в ветвях маточных артерий, гиперкоагуляция, а с другой – локальными нарушениями в эндометрии: рецепторные, иммунологические сдвиги с преобладанием повышенной активности натуральных киллеров, снижением супрессорных свойств и ослаблением макрофагальной реакции на локальном уровне.

Обследование

Учитывая разные патоморфологические изменения, приводящие к гипоплазии эндометрия, для диагностики и четкого понимания направлений тактики лечения необходимо проведение определенного объема клинико-лабораторных исследований.

Обследование женщин с гипоплазией эндометрия		
Система обследования	Материал	Показатели
Гормональный профиль	Кровь	ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, тестостерон общий и свободный, 17-ОН, ДЭА, андростендион, мультистероидный профиль
	Моча	Кортизол, стероидный профиль
Система гемостаза	Кровь	Концентрация фибриногена, активированного времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбиновый индекс, хронометрические и структурные показатели тромбозластограммы, параметры спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, растворимые комплексы мономеров фибрина, D-димер, продукты деградации фибрина и фибриногена, плазменный уровень фактора Виллебранда
Антитела к вирусам		Герпес, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, аденовирус, энтеровирусы
Аутоантитела		К ХГЧ, тиреоглобулину, прогестерону
Антифосфолипидные антитела		К кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, аннексину, β_2 -гликопротеину, протромбину
Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, ДЭА – дигидроэпиандростерон.		



Обследование пациенток должно включать ультразвуковую диагностику, определение гормонального фона, оценку параметров системы гемостаза, спектра антифосфолипидных антител, антител к ХГЧ (см. таблицу).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки проводится в динамике на 7–8, 10-й день цикла для оценки скорости роста пролиферирующего эндометрия. Повторяют осмотр в окно имплантации (6–7-й день от овуляции); рис. 2. Эндометрий более 8 мм во II фазу цикла расценивается как соответствующий фазе цикла [23].

Методы лечения гипоплазии эндометрия

Целью терапии при гипоплазии эндометрия является не только стремление во что бы то ни стало добиться увеличения его толщины, но и вызвать морфофункциональные преобразования с достаточным рецепторным и имплантационным потенциалом. Для этого необходимо стремиться к нормализации состояния рецепторов эндометрия, синхронизации его фазовых изменений, восстановлению местного иммунитета и нормального кровоснабжения матки и эндометрия.

Комплекс проводимых реабилитационных мероприятий должен включать коррекцию гормональных нарушений, антиагрегантную, иммуномодулирующую терапию.

Основой подготовки эндометрия к имплантации является гормональная стимуляция. Адекватность полученного ответа на гормональный сигнал зависит от представленности рецепторов прогестерона и рецепторов эстрадиола в клетках-мишенях.

При клинических признаках гипоэстрогении в настоящее время наиболее перспективным является применение трансдермальных эстрогенов. Гели для трансдермального применения биоидентичны эндогенному человеческому эстрадиолу. Их применение позволяет снизить риск развития тромботических осложнений. Трансдермальное нанесение эстрогена исключает первую стадию печеночного метаболизма, благодаря чему уровень эстрадиола в крови не подвергается значительным колебаниям.

При трансдермальном применении 1,0 мг эстрадиола (1,0 г препарата Дивигель) средняя концентрация в плазме за дозирующий интервал составляет 112 пмоль/л. Обычная лечебная стартовая доза – 1,0 мг/сут эстрадиола с 5-го дня цикла и до наступления менструации. Если менструация не пришла в ожидаемые сроки, то следует продолжить нанесение на кожу препарата Дивигель в той же дозе до констатации наступления беременности при ультразвуковом сканировании. В зависимости от реакции эндометрия на проводимую терапию после 1–2 МЦ доза эстрогенов может быть изменена индивидуально для каждой пациентки: от 0,5 мг до 1,5–2,0 мг/сут. При сравнении натуральных циклов с зачатием и без него отмечаются значительно более высокие уровни эстрадиола в середине фолликулярной фазы для циклов, когда наступает беременность, при этом различий в уровне прогестерона не выявляется [24, 25]. Поэтому при планировании беременности в цикле более высокие дозы эстрогенов желательно назначать лишь в конце фолликулярной фазы, не раньше периода, когда фолликулы достигают размера 14–15 мм, что соответствует приблизительно 9-му дню цикла [26].

В случае отсутствия, несмотря на проводимую терапию эстрогенами, на протяжении 3–4 МЦ адекватного прироста толщины эндометрия (в соответствии с фазами цикла) следует провести дополнительные исследования и консультации с целью выяснения причины недостаточной ответной реакции эндометрия на стимуляцию эстрогенами.

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что одним из возможных механизмов улучшения его рецепторной активности и оптимизации условий имплантации эмбрионов является проведение биопсии путем выскабливания эндометрия под гистероскопическим контролем в лютеиновой фазе спонтанного МЦ, предшествующего началу следующего этапа лечения [27].

Продолжительность терапии эстрогенами зависит от отсутствия или наличия у женщины признаков дефицита эстрогенов. В последнем случае терапию эстрогенами продолжают до получения положительных результатов и в дальнейшем оставляют поддерживающие дозы препарата Дивигель.

Для коррекции недостаточности лютеиновой фазы, сниженного содержания уровня прогестерона в крови на протяжении 2–4 МЦ используется натуральный микронизированный прогестерон (внутрь или вагинально, 200–400 мг) или дидрогестерон (внутрь, 10–20 мг/сут). Прием препаратов начинают с 12–14-го дня цикла (если при УЗИ лоцируется доминантный фолликул, то гестаген назначается после разрыва доминантного фолликула) до срока ожидаемой менструации, но не менее 14 дней. При отрицательном тесте на беременность прогестероновый препарат отменяется.

При выявлении антифосфолипидного синдрома, аутосенсбилизации к ХГЧ применяются глюкокортикоиды (Метипред, преднизолон) во II фазу предполагаемого фертильного цикла (после овуляции доминантного фолликула).

В случае выявления нарушений кровотока в системе маточных сосудов проводится длительная подготовка эндометрия к беременности: восстанавливается кровоток, кор-

Дивигель

Оригинальный точно дозированный
17β-эстрадиол в виде геля

Время новых возможностей



У женщин репродуктивного возраста*

- ✓ Эффективен при гипоплазии эндометрия, которая вызвана дефицитом эстрогенов¹
- ✓ Обладает высокой биодоступностью: 82%²
- ✓ Обеспечивает высокую концентрацию эстрадиола в крови (коэффициент эстрадиол/эстрон 0,4)²
- ✓ Поддерживает равномерный уровень эстрадиола в крови в течение суток²
- ✓ Имеет лучший профиль безопасности по сравнению с пероральным эстрогеном³

* Дивигель включен в клинические рекомендации «Акушерство и гинекология» под редакцией В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, 2014 г., Глава «ЖФСКОФ БФСШЮДИФ», с. 818–840

1. Анпина М. В., Проблемы репродукции, 5-2008, с. 48–51
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дивигель
3. Громова О. А., Проблемы репродукции, 6/2013, с. 86–96

ригируются иммунные нарушения. Женщинам этой группы показана терапия как гормональными, так и вазоактивными средствами. Независимо от состояния эндометрия на протяжении 2–4 циклов применяется дипиридамола (25 мг 3 раза в день за 1 ч до еды с 5–7-го по 26–28-й день цикла). При наличии относительных противопоказаний к использованию дипиридамола (артериальная гипотония, тахикардия) применяется аспирин в прерывистом режиме по 1/2–1 таблетке (250–500 мг) через 48 ч независимо от дня МЦ.

Препараты на основе высокоочищенных стандартизированных форм омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) представляют собой один из наиболее перспективных, но малоиспользуемых резервов для профилактики патологий эндометрия. Эффекты стандартизированных омега-3-ПНЖК связаны с их активным влиянием на многие процессы жизнеобеспечения. Регуляция воспалительных реакций, функции эндотелия, процессов коагуляции крови, агрегации тромбоцитов, снижения вазоспазма (в том числе спиральных артерий) [28]. Омега-3-ПНЖК оказывают влияние и на плазменное звено гемостаза (активируют процессы фибринолиза, снижают уровень фибриногена), обладают иммуномодулирующим действием [29, 30]. Омега-3-ПНЖК накапливаются в фосфолипидной оболочке клеточных мембран. Антиагрегантное действие сохраняется на протяжении нескольких недель после окончания курса лечения.

Эффективное лечебное воздействие омега-3-ПНЖК может быть осуществлено только при условии поступления в организм достаточных их количеств (минимум 900–1200 мг/сут) в таких формах, как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислота, и не менее 3 мес.

В настоящее время появилось достаточно много исследований, свидетельствующих о влиянии витамина D на регуляцию репродуктивного процесса человека. Показана важная роль витамина D в развитии и созревании фолликулов у женщин [31].

Представлены доказательства, что снижение репродуктивной функции женщин связано с дефицитом витамина D в организме. Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов. Однако он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, поскольку оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, именно поэтому он и получил второе название «D-гормон».

Витамин D естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания. В организме человека он вырабатывается только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые лучи солнечного света попадают на кожу.

Сывороточная концентрация 25(OH)D является лучшим показателем статуса витамина D, поскольку отражает его суммарное количество, которое производится в коже и получается из пищевых продуктов и пищевых добавок. У женщин с достаточными уровнями витамина D (30 нг/мл и более), как показали последние наблюдения, оплодотворение яйцеклеток происходит чаще. Этот эффект, по мнению ученых, связан с положительным влиянием витамина D на эндометрий. Экспериментальные модели позволили выяснить, что на протяжении всего МЦ витамин D активизирует ответные реакции рецепторов эндометрия на стимуляцию стероидными гормонами [32].

Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования показали, что назначение витамина D позволяет повысить толщину эндометрия у женщин с синдромом поликистозных яичников [33].

При подтвержденном дефиците витамина D следует провести быструю коррекцию уровней витамина D крови до целевых значений (более 30 нг/мл) и затем оставить поддерживающую терапию. Назначается колекальциферол в дозе 50 000 МЕ/нед – на 8 нед, что эквивалентно 6000 МЕ/сут, с дальнейшим приемом 2000 МЕ/сут колекальциферола (препараты Вигантол, АкваДетрим) для поддержания достигнутой концентрации витамина D в крови. Контроль уровня 25(OH)D крови после приема высоких доз колекальциферола рекомендуется проводить через неделю от последнего приема высоких доз препарата, когда установится равновесная концентрация в крови.

Заключение

Арсенал средств, избирательно направленных на восстановление функций эндометрия, недостаточно велик и требует дальнейшего поиска.

В соответствии с описанными изменениями в организме женщины с гипоплазией эндометрия рациональной представляется тактика качественной предгестационной подготовки. Комплексная терапия гипоплазии эндометрия базируется прежде всего на использовании индивидуально подобранных доз эстрогенных гормональных препаратов на протяжении 2–4 и более МЦ. Дополнительно применяются вазоактивные препараты и, в соответствии с выявленными изменениями, иммуномодулирующая терапия. При наличии гиперандрогении и аутоиммунных состояний используется глюкокортикоидная терапия. Достижение удовлетворительных клинико-лабораторных показателей позволит с большей долей вероятности ожидать наступления беременности.

Литература

1. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С.С.Клиена, Р.Б.Джаффе. М.: Медицина, 1998; 261–92.
2. De Geyter C, Schmitter M, de Geyter M et al. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 106–13.

ORION
PHARMA

ООО «Орион Фарма»
119034, Москва, Сеченовский переулок, д. 6, стр. 3
Тел. 17 (495) 3(3 50 71), факс 17 (495) 3(3 50 71)
www.orionpharma.ru

3. Shufaro Y, Simon A, Laufer N, Fatum M. Thin unresponsive endometrium – a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 421–5.
4. Кирюценок ПА, Белоусов ДМ, Алексеева МС. Принципы подготовки к беременности женщины с синдромом привычной потери беременности в I триместре. *Cons. Med.* 2005; 7 (7): 566569.
5. Рудакова ЕБ, Бесман ИВ. Вспомогательные репродуктивные технологии. *Проблемы беременности. Лечащий врач.* 2010; 3: 46–9.
6. Рудакова ЕБ, Лузин АА, Богданова ОН. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения. *Лечащий врач.* 2008; 10: 6–10.
7. Миннуллина ФФ. Состояние эндометрия у женщин репродуктивного возраста при рецидивирующем бактериальном вагинозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2004.
8. Тирская Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики, профилактики. Дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2008.
9. Кострова ЕВ. Рецепторный статус эндометрия у женщин с различными формами бесплодия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007.
10. Самойлова АВ. Особенности рецепторного статуса эндометрия при хроническом эндометрите у женщин с бесплодием. *Материалы первого международного конгресса по репродуктивной медицине.* М., 2006; с. 113.
11. Ковязин ВА. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии женщины. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
12. Побединский МН, Балтуцкая ОИ, Омеляненко АИ. Стероидные рецепторы нормального эндометрия. *Акуш. и гинекол.* 2000; 3: 5–8.
13. Савельева ГМ, Карева ЕН, Клименко (Крамаренко) МП. и др. Состояние рецепции женских половых гормонов и эффективность экстракорпорального оплодотворения. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* 2011; 10 (1): 24–8.
14. Рора ЛС. Прогестеронзависимые молекулярно-биологические эффекты у пациенток с осложненным течением первого триместра гестации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.
15. Кулаков ЛН. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. Под ред. В.И.Кулакова, Б.В.Леонова, Л.Н.Кузмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005.
16. Гладкова КА. Роль сенсбилизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
17. Менжинская ИВ, Гладкова КА, Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Антитела к прогестерону у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Аллергология и иммунология.* 2008; 9 (1): 89.
18. Nikas G. Cell-surface morphological events relevant to human implantation. *Hum Reprod* 1999; 14 (Прил. 2): 7–44.
19. Lessey B, Ilesanmi A, Sun J et al. Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 195–204.
20. Каменецкий БА. Применение ультразвукового сканирования эндометрия в программах вспомогательной репродукции. *Проблемы репродукции.* 2001; 2.
21. Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril* 2011; 96: 519–21.
22. Chen SL, Wu FR, Luo C et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 24: 30.
23. Федорова ЕВ, Литман АД. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии. М.: Видар, 2003; с. 22–8, 60–70.
24. Baird DD, Weinberg CR, Shou H et al. Preimplantation urinary hormone profiles and the probability of conception in healthy women. *Fertil Steril* 1999; 71: 40–9.
25. Lipson SF, Ellison PT. Comparison of salivary steroid profiles in naturally occurring conception and non-conception cycles. *Hum Reprod* 1996; 11: 2090–6.
26. Назаренко ТА. Стимуляция функции яичников. М., 2011.
27. Охрименко МА, Смольникова ВЮ. Локальное повреждение эндометрия как фактор, способствующий имплантации. *Гинекология.* 2014; 1: 54–7.
28. Громова ОА, Торшин ИЮ, Сонина НП, Керимжолова НВ. Сколько нужно назначать омега-3 ПНЖК беременной? О профилактической, лечебной и избыточной дозе. О дозировании омега-3 ПНЖК при соматической и акушерской патологии. *Вопросы эффективности и безопасности. Земский врач.* 2013; 3 (20): 39–47.
29. Heemskerk JW, Vossen RC, van Dam-Mieras MC. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 24–9.
30. Kremer JM. Effects of modulation of inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids. *Lipids* 1996; 31 (Suppl): S243–247.
31. Merbi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6): E1137–45.
32. Zelenko Z, Agbajanova L, Irwin JC, Giudice LC. Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reprod Sci* 2012; 19 (2): 152–62.
33. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26 (3): 145–50.

*