

В. Е. РАДЗИНСКИЙ¹, Ю. А. ПЕТРОВ², М. Л. ПОЛИНА¹

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022

АННОТАЦИЯ

Цель. Расширить представление о патогенезе хронического эндометрита (ХЭ) на основании изучения рецепции к стероидным гормонам и маркерам клеточной пролиферации/апоптоза при разных его типах в зависимости от характера микробной колонизации слизистой матки.

Материалы и методы. Проспективно обследована группа из 345 пациенток с ранними репродуктивными потерями (наличием в анамнезе неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, искусственного аборта, неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) сроком до 6 месяцев после внутриматочного вмешательства), у которых гистологически выявлен хронический эндометрит. Выполнены исследования: микробиологическое (ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, слизистой матки); инструментальные (гистероскопия). Пайпель-биопсия эндометрия выполнена на 7-9 день менструального цикла (м.ц.), в ходе гистероскопии и на 22-24 день м.ц. с целью уточнения состояния слизистой, с патоморфологическим исследованием. Верификацию ХЭ осуществляли с выделением макротипов (гистероскопическая оценка толщины слизистой в динамике цикла, окраски – наличие гиперемии или бледность, фокальная или диффузная гиперемия, микрополипы, сосудистые реакции): гипер-, гипопластический и смешанный.

Проводилось иммуногистохимическое исследование эндометрия: оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону («Дако», Дания), маркера пролиферации слизистой (Ki-67) и апоптоза (CPP32).

Результаты. Ремоделирование воспаленной слизистой матки реализуется в характерных для каждого макротипа особенностях патоморфоза и гомеокинеза, обусловленных вариативностью баланса процессов клеточной пролиферации и апоптоза. Морфологической основой гипопластического макротипа выступают дистрофически-атрофические изменения эндометрия, смешанного – чередование участков дистрофии и фиброза, гиперпластического – индукция микрополиповидных разрастаний на фоне единой для всех лимфоцитарной инфильтрации слизистой. Темпы клеточного обновления слизистой матки при ХЭ детектированы активностью персистирующих в эндометрии инфектов: при эндометриальной дистрофии – диагностически значимых титров условно-патогенных штаммов (кишечной палочки, энтерококка, анаэробов, бактероидов), при «мозаицизме» слизистой – микоплазм, их ассоциации с ВПГ2 и условно-патогенных штаммов, гиперпластическом макротипе – хламидиями, ВПГ2 и их сочетанием.

Заключение. Изучение маркеров сигнальных цепочек управления пролиферативными каскадами на эндометриальном уровне в сопоставлении с ответом на внедрение патогенного инфекта и морфологическими преобразованиями способствует расширению представлений о патогенетических вариантах ХЭ, соответственно, выбору дифференцированной терапии с целью восстановлению фертильного потенциала после репродуктивных потерь.

Ключевые слова: макротип ХЭ, патоморфологические особенности макротипов ХЭ, экспрессия рецепторов к эстрогенам, прогестерону, Ki-67, CPP-32

Для цитирования: Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 69-74. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-69-74

For citation: Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: current aspects. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 69-74. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-69-74

V. E. RADZINSKY¹, YU. A. PETROV², M. L. POLINA¹

CHRONIC ENDOMETRITIS: CURRENT ASPECTS

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Russian University of Friendship of Peoples" Miklukho-Maklaya str. 8, Moscow, Russia, 117198

ABSTRACT

Aim. To broaden the understanding of chronic endometritis (CE) pathogenesis on the basis of the reception study of steroid hormones and markers of cell proliferation/apoptosis in its different types depending on the nature of microbial colonization of the uterine mucosa.

Materials and methods. A group of 345 patients with early reproductive losses (non-developing pregnancy, spontaneous abortion, artificial abortion, in vitro fertilization (IVF) failure for up to 6 months after intrauterine intervention) who had histologically revealed chronic endometritis was prospectively examined. The following studies were performed: microbiological (PCR diagnostics, bacteriological examination of the cervical canal, mucous uterus); instrumental (hysteroscopy). Vacuum suction biopsy of the endometrium was performed on the 7th-9th days of the menstrual cycle (m.c.) during hysteroscopy and on the 22nd-24th days of the m.c. with the purpose of clarifying the condition of the mucosa, including pathomorphological examination. CE verification was carried out with macrotypes identification (hysteroscopic evaluation of mucosal thickness, in the dynamics of the cycle, and its color – the presence of hyperemia or pallor, focal or diffuse hyperemia, micropolyps, vascular responses): hyper-, hypoplastic and mixed.

Immunohistochemical study of the endometrium included evaluation of the expression of estrogens and progesterone receptors (Dako, Denmark), marker of mucosal proliferation (Ki-67) and apoptosis (CPP32).

Results. Inflamed mucous uterus remodelling is realized in pathomorphosis and homoeokinesis characteristics of each macro-type caused by the variability of the balance of the processes of cell proliferation and apoptosis. The morphological basis of the hyperplastic macrotype is dystrophic-atrophic changes of the endometrium, mixed type reveals alternation of sites of dystrophy and fibrosis, hyperplastic – induction of micro-polypoid growths on the background of a lymphocytic infiltration of the mucosa. The rate of uterine mucosa cellular renewal in CE cases is detected by the activity of persistent infections in the endometrium: with endometrial dystrophy – the diagnostic titers of opportunistic strains (*Escherichia coli*, enterococcus, anaerobes, bacteroides), with mucosal mosaicism – mycoplasmas and their associations with HSV2 and opportunistic strains, with hyperplastic macrotypes – chlamydia, HSV2 and their combinations.

Conclusion. The study of signalling chain markers of control over proliferative cascades at the endometrial level in comparison with the response to the introduction of a pathogenic infection and morphological transformations promotes the expansion of the concept of pathogenetic CE variants, and therefore, the choice of differentiated therapy for the purpose of restoring the fertile potential after reproductive losses.

Keywords: CE macrotype, pathomorphological features of CE macrotypes, expression of estrogens and progesterone receptors, Ki-67, CPP-32

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) – воспалительный процесс с нарушением структуры и функции эндометрия, варибельность частоты которого объясняется трудностями диагностики. Латентное течение и стертая клиническая симптоматика, неоднозначная интерпретация результатов различных методов верификации определили дискуссионность представлений о причастности заболевания к репродуктивным потерям (РП) [1, 2]. Полагают, что ХЭ выступает причиной бесплодия (12-46%), необъяснимого генеза – в 28%, рецидивирующего невынашивания (12%), повторных неудач ЭКО (30%) и низкой частоты имплантации (11,5%) [3, 4, 5]. Категория женщин с «абортным» менталитетом [6, 7], 40% из которых прерывают первую беременность, в отсутствие реабилитационного курса представляют группу риска РП: патоморфологическое подтверждение ХЭ имеется в 25% образцов слизистой матки.

Очевидные современные предикторы ХЭ: травма эндометрия при абортах и прочих внутриматочных манипуляциях в условиях превалирования в вагинальном биотопе вагинозассоциированных инфектов, персистенция которых обусловлена ростом соматической и гинекологической заболева-

емости женщин репродуктивного возраста, инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ), практикой необоснованной санации влагалища вместо восстановления нормобиоценоза [8].

Возможность распознавания ХЭ на современном этапе исключительно по клиническим проявлениям представляется сомнительной: при восходящем пути инфицирования привычным острым и хроническому течению заболевания стали противопоставлять его стертые формы с первично хроническим процессом. Предпосылки: отсутствие фундаментальных представлений о генезе заболевания, дифференциальной диагностики с рядом заболеваний и доказательной лечебной базе с необоснованным назначением антибиотиков в 75%, ориентиром лишь на тазовую боль при многократно низкой фактической потребности в эрадикационной терапии. Целесообразность ее в отдельных случаях не отрицается: сопоставимую частоту между показателями гестационных осложнений, преждевременных родов и наступлением беременности при рецидивирующих неудачах в циклах экстракорпорального оплодотворения – переноса эмбриона (ЭКО – ПЭ) у женщин с ХЭ связывали с эффективным антибактериальным лечением [9].

Недиагностированные и неучтенные случаи заболевания в отсутствие фундаментального обследования и реабилитационного курса женщин с РП создают прецедент порочного круга невынашивания.

«Слабым звеном» в детекции ХЭ призна на микробиологическая диагностика: редкость выявления инфекта в образцах слизистой матки не исключает его триггерной роли с последующей элиминацией. Отсутствие микробной контаминации эндометрия может быть связано с трудностями идентификации микробной культуры, особенно – анаэробов. Констатация распространенности негонококковых и хламидийных эндометритов подтверждается фактами лейкоцитарной инфильтрации слизистой в присутствии наличия в цервикальном канале микоплазмы гениталиум, вирусов и трихомонады, как и «супербактерий» (кишечной палочки, энтерококка, стафилококка). Оспариваемую ранее роль условно-патогенной флоры в генезе ХЭ подтверждают факты контаминации анаэробными кокками и вагинозассоциированными инфектами с развитием воспалительного процесса в слизистой матки. Однако следует исключить возможность контаминации образцов эндометрия цервикальной и вагинальной флорой в процессе исследования.

Заключение сессии FIGO (2012) о возможности утверждения аутоиммунного генеза ХЭ в отсутствие инфекционного фактора позволяет утверждать наличие патогенетически различных вариантов заболевания.

Влияние бессимптомной персистенции микроорганизма при верификации хронического воспалительного процесса в слизистой поднимает вопрос анализа изменения динамического равновесия системы «микроб-макроорганизм» в ракурсе патоморфологических стигм заболевания. Вопросы патогенетических подходов при терапии ХЭ неотделимы от изучения механизмов контроля эндометриального роста, дефектного при хроническом воспалении. Малоизучено влияние инфектов как триггеров избыточной пролиферации слизистой или проапоптической направленности процессов, особенно – во взаимосвязи с изменениями микроархитектоники и рецепторной активности [10].

Контроль инфектом численности клеточных популяций эндометрия определяет баланс про- и антиапоптотических факторов. Управление пролиферативными каскадами в эндометрии оценивают по экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, маркера пролиферации Ki-67, эффекторных каспаз апоптоза. Триггерная роль блокаторов апоптоза доказана для гонококка, микоплазмы хоминис, но детально – для хламидий за счет деградации проапоптотических белков семейства BH3 и стимуляции экспрессии антиапоптотических белков Bcl и IAP [11]. Обсуждение роли инфекта как триггера клеточной пролифе-

рации будет способствовать пониманию тонких механизмов эндометриального повреждения, индукция которых предопределяет каскад воспалительных событий и гиперпластической реакции эндометрия.

Возвращаясь от микрополомок на макроуровень, отметим доказанный факт различных морфологических феноменов при ХЭ, однако неоднозначными остаются вопросы: что же такое атрофия – заключительная фаза хронического воспаления или следствие впервые возникшей и прогрессирующей дистрофии? Гиперпластическая реакция слизистой матки при ХЭ выступает опровержением изолированной роли прогестерондефицитных состояний в генезе невынашивания и доказывает, что необоснованное назначение антибиотиков активирует аутоиммунные процессы. Представляется значимым обсуждение концепции микробной индукции дисбаланса процессов апоптоза и пролиферации эндометрия.

Цель исследования: расширить знания о патогенезе хронического воспаления слизистой оболочки матки в результате исследования рецепции к маркерам клеточной пролиферации/апоптоза и стероидным гормонам при разных его типах в зависимости от характера микробной колонизации слизистой матки.

Материалы и методы

Проспективно обследована группа из 345 женщин с ранними репродуктивными потерями (наличием в анамнезе неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, искусственного аборта, неудач ЭКО сроком до 6 месяцев после внутриматочного вмешательства), у которых гистологически верифицирован ХЭ.

Методы исследования: микробиологическое (ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, слизистой матки); инструментальные (гистероскопия). Пайпель-биопсия эндометрия выполнена на 7-9 день м.ц., в ходе гистероскопии и на 22-24 день м.ц. с целью уточнения состояния слизистой, с патоморфологическим исследованием.

Верификацию ХЭ осуществляли с выделением макротипов (гистероскопическая оценка толщины слизистой, в динамике цикла, окраски – наличие гиперемии или бледность, фокальная или диффузная гиперемия, микрополипы, сосудистые реакции): гипер-, гипопластический и смешанный.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия: оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону («Dako», Дания), маркера пролиферации слизистой (Ki-67) и апоптоза (CPP32).

Для статистической обработки результатов исследования в качестве основного программного обеспечения использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows, Release 9.0 ком-

пании StatSoft Inc., США (2010). Достоверность различий оценивали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и χ^2 . Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

Результаты и обсуждение

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия показало его вариабельность при различных макротипах ХЭ.

Выраженную воспалительную инфильтрацию стромы лимфоцитами – очаговую (преимущественно, при гипопластическом макротипе – 69,2%, $p < 0,05$) и диффузную (при остальных – гиперпластическом (80,7%, $p < 0,05$) и смешанном (68,5%, $p < 0,05$)) расценивали как один из основных признаков ХЭ, дополняемый другими стигмами. Плазматические клетки выявляли только в 75,2% при смешанном и гиперпластическом макротипах и 53,3% – гипопластическом ($p < 0,05$), вопреки представлениям о константной их инфильтрации воспаленной слизистой.

Дистрофические процессы эндометрия, фибротическая перестройка стромы и стенок спиральных сосудов в исходе проапоптотической активности при срыве равновесия «пролиферация-программированная гибель клеток» преобладали при гипопластическом макротипе ХЭ (85%) и встречались у 37,8% женщин со смешанным ($p < 0,05$). С позиции современных представлений, атрофию эндометрия следует рассматривать не только как вариант воспаления, но и как самостоятельный, впервые возникший процесс, связанный с нарушением регенераторно-пластического потенциала слизистой матки.

Фиброз стромы, очаговый – преимущественно периваскулярный, диффузный – с вовлечением больших участков слизистой (гистероскопически в небольшом проценте выявляли внутриматочные синехии). Гиперплазия слизистой на фоне сосудистой реактивности, с констатацией кровоизлияний в строму (40,6%) – очаговая или диффузная встречалась у 79,8% женщин с одноименным гиперпластическим макротипом ХЭ. Представительниц со смешанным макротипом отличала гистологическая неоднородность эндометрия – за счет чередования зон фиброза и атрофии при сниженной активности компенсаторно-восстановительных реакций клеточного обновления.

Превалирование очаговой гиперплазии слизистой матки при смешанном макротипе ХЭ (62,1%) выявляли вкпе с признаками продуктивных васкулитов (31,5%). Дисхроноз эндометрия, отсутствие децидуоподобного метаморфоза и неадекватность ангиогенеза при наличии прочих маркеров ХЭ возможно интерпретировать как предикцию морфологической несостоятельности лютеиновой фазы цикла, коррекция которой исключительно прогестеронотерапией сопряжена с риском по-

вторного невынашивания [1]. Вероятно, в основе реакции эндометрия на повреждение лежит различная фенотипическая экспрессия эпителиоцитов, причем атрофия может служить примером адаптивной реакции клетки [11].

Выделение различных гистероскопических макротипов ХЭ с характерной для каждого варианта морфологической картиной и микробных представителей объясняет интерес к изучению сбалансированности процессов апоптоза и пролиферации. Предопределенность фертильной «состоятельности» слизистой – способности к имплантации и пролонгированию беременности [12], сохранностью рецепторного аппарата обосновывает интерес к изучению экспрессии рецепторов стероидных гормонов и клеточного роста при ХЭ.

Анализ вариабельности эндометриальной рецептивности с позиций индукции изменений слизистой инфектами позволит приблизиться к пониманию сути гистопатических особенностей, присутствующих каждому из макротипов.

Персистенция в слизистой матки энтерококков, кишечной палочки и анаэробов при гипопластическом макротипе ХЭ реализовалась в снижение экспрессии стероидных рецепторов в железах и строме ($p < 0,05$). Преобладание процессов запрограммированной клеточной гибели подтверждалось значительной экспрессией белка CPP-32 эпителием желез и стромы, тогда как уровень маркера пролиферации Ki-67 оказался резко снижен. Очевидна корреляция подобных деструктивных процессов с персистенцией в эндометрии низкоиммуногенных условно-патогенных микроорганизмов. Подобная ситуация может выступать следствием значительного нарушения эпителиально-стромальных взаимоотношений либо гибели самих клеток, либо утраты ими рецепторов, учитывая деструктивные последствия избыточной продукции проапоптотических белков. Логичность наших выводов подтверждают заключения других авторов [13] о дискринимизме в эндометрии при неадекватной рецепторной активности и выраженной десквамации glanduloцитов маточных желез, предрасполагающих к репродуктивным потерям. Очевидно, что бактериальная мимикрия вкпе с антигенным дрейфом и способностью инфектов управлять апоптотической гибелью клеток организма-хозяина определяет контроль инфектом численности клеточных популяций эндометрия.

Комбинация условно-патогенных штаммов, анаэробов с микоплазмами и вирусом простого герпеса (ВПГ2) определяла избыточную экспрессию рецепторов к эстрогенам в железах ($p < 0,05$) и низкую – в строме ($p < 0,05$), соответствующую показателям здоровых женщин (с неизменной слизистой) – к прогестерону. Реактивный характер воспалительных изменений при смешанном макротипе ХЭ коррелировал с некоторой несба-

лансированностью процессов пролиферации и апоптоза, причем темпы активации процессов клеточного обновления доминировали. Очевидно, что лимфоцитарная воспалительная инфильтрация вкупе с картиной морфологического «мозаицизма» – зон атрофии с очаговой гиперплазией обеспечивалась за счет избыточной экспрессии эффекторной каспазы апоптоза – каспазы-3 наряду с повышенным содержанием Ki-67 в эпителии желез и строме.

Инфицирование эндометрия хламидиями, ВПГ2, их сочетанием при гиперпластическом макротипе соответствовало гиперэкспрессии рецепторов к эстрогенам в железах при значительном снижении в строме ($p < 0,05$). Уровень прогестероновой рецепции оказался разнонаправленным: снижен в железах ($p < 0,05$) и нормальный в строме. Подобный рецепторный дисбаланс соответствовал гиперпластической направленности пула эндометриальных клеток. Модификация молекул управления пролиферативными каскадами оказалась избыточной за счет маркера Ki-67 в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия, значения каспазы-3 оказались сниженными.

Заключение

Следовательно, ремоделирование воспаленной слизистой матки реализуется в характерных для каждого макротипа особенностях патоморфоза и гомеокинеза, обусловленных вариабельностью баланса процессов клеточной пролиферации и апоптоза.

Морфологической основой гипопластического макротипа выступают дистрофически-атрофические изменения эндометрия, смешанного – чередование участков дистрофии и фиброза, гиперпластического – индукция микрополиповидных разрастаний на фоне единой для всех лимфоцитарной инфильтрации слизистой. Темпы клеточного обновления слизистой матки при ХЭ детектированы активностью персистирующих в эндометрии инфектов: при эндометриальной дистрофии – диагностически значимых титров условно-патогенных штаммов (кишечной палочки, энтерококка, анаэробов, бактериоидов), при «мозаицизме» слизистой – микоплазм, их ассоциаций с ВПГ2 и условно-патогенных штаммов, гиперпластическом макротипе – хламидиями, ВПГ2 и их сочетанием.

Изучение маркеров сигнальных цепочек управления пролиферативными каскадами на эндометриальном уровне в сопоставлении с ответом на внедрение патогенного инфекта и морфологическими преобразованиями способствует расширению представлений о патогенетических вариантах ХЭ, соответственно, выбору дифференцированной терапии с целью восстановлению фертильного потенциала после репродуктивных потерь.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П., Феоктистов А.А. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология*. 2009; 3: 31-34. [Ovsyannikova T.V., Kamilov D.P., Feoktistov A.A. Estimation of frequency, morphological, and microbiological structure of chronic endometritis in patients with tubal-peritoneal form of infertility and unsuccessful attempts of in vitro fertilization. *Gynecology*. 2009; 3: 31-34. (In Russ., English abstract)].
2. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93(2): 437-441.
3. Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А., Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа. *Медицинский вестник Юга России*. 2015; 4: 71-75. [Petrov Y.A., Radzinsky V.E., Kalinina E.A., Shirokova D.V., Polina M.L. The possibility of targeted therapy of chronic endometritis based on patomorfologia. *Medical journal of Southern Russia*. 2015; 4: 71-75. (In Russ., English abstract)].
4. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(1): 27-34. [Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Kalinina E.A., Shirokova D.V., Polina M.L. Pathogenic characteristics of selected types of chronic endometritis. *Kazan medical journal*. 2017; 98(1): 27-34. (In Russ., English abstract). DOI:10.17750/KMJ2017-27].
5. Широкова Д.В., Калинина Е.А., Полина М.Л., Петров Ю.А. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6-0: 270. [Shirokova D.V., Kalinina E.A., Polina M.L., Petrov Yu.A. Morphofunctional variability of the endometrium as a basis for differentiated treatment of infertility. *Modern problems of science and education*. 2015; 6-0: 270. (In Russ., English abstract)].
6. Петров Ю.А. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 5-5: 751-753. [Petrov Yu.A. Awareness of medical students in matters of contraception. *International journal of applied and fundamental research*. 2016; 5-5: 751-753. (In Russ., English abstract)].
7. Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 8-5: 727-731. [Petrov Yu.A., Baikulova T.Y. Modern views on the problem of artificial interruption of pregnancy (literature review). *International journal of applied and fundamental research*. 2016; 8-5: 727-731. (In Russ., English abstract)].
8. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 3: 113-118. [Petrov Yu. A. Role of microbial factor in the Genesis of chronic endometritis. *Kuban nauchnyj medical vestnik*. 2016; 3: 113-118. (In Russ., English abstract). DOI:10.25207/1608-6228-2016-3-113-118].
9. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2011; 96(6): 1451-1456.

10. Maybin J.A., Critchley H.O., Jabbour H.N. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 15(335): 42-51.

11. Böhme L., M. Albrecht M., Riede O. Chlamydia trachomatis-infected host cells resist dsRNA-induced apoptosis. *Cell Microbiol.* 2010; 12(9): 1340-1351.

12. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34(3): 371-378.

13. Коваленко В.Л., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом. *Архив патологии.* 2008; 2: 6-8. [Kovalenko V.L., Voropayeva E.E., Kazachkov E.L. Endometrial pathomorphology in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis. *Archives of pathology.* 2008; 2: 6-8. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 26.01.2017

Принята в печать / Accepted 02.08.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Петров Юрий Алексеевич; тел.: тел.: (863) 279-75-75, +7(928) 279-75-75; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Научная, 4.

Corresponding author: Yuri A. Petrov; tel.: тел.: (863) 279-75-75, +7(928) 279-75-75; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; 4 Nauchnaya str., Rostov-on-don, Russia, 344090.