

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

10.15789/1563-0625-РОС-2590

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ**

Боровиков И. О.

Кравцова Е.И.

Булгакова В.П.

Боровикова О.И.

Бирюкова М.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS**

Borovikov I. O.

Kravtsova E. I.

Bulgakova V. P.

Borovikova O. I.

Biryukova M. I.

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ**

**POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS**

**10.15789/1563-0625-POC-2590**

**Kuban State Medical University**

## **Резюме.**

**Введение.** Наиболее частой причиной повторных неудач имплантации при проведении экстракорпорального оплодотворения является хронический эндометрит с нарушением рецептивности эпителиального слоя полости матки — «тонким» эндометрием. Хроническое воспаление, сопровождающееся аутоиммунными реакциями слизистой, может приводить к извращению иммунного ответа лимфоцитарных клеток с изменением каскада цитокиновых реакций, что препятствует результативности проведения деконтаминационной терапии и, в дальнейшем, способствует невозможности реализации репродуктивной функции пациенток. В статье рассмотрен опыт комплексной предимплантационной подготовки пациенток с повторными неудачами имплантации обусловленными хроническим эндометритом на фоне внутриматочного введения кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2).

**Цель исследования:** оценка изменений локального иммунного статуса у пациенток с хроническим эндометритом и повторными неудачами имплантации при комплексной подготовке к протоколу экстракорпорального оплодотворения с применением кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2.

**Материал и методы:** проведено исследование изменений иммунного статуса полости матки пациенток с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита при комплексной подготовке к экстракорпоральному оплодотворению размороженными эмбрионами (n=82) — контрольная группа женщины с бесплодием с нормальной толщиной эндометрия (М-эхо более 7 мм), которым был исключен диагноз «Хронический эндометрит» (n=30). Проводимая комплексная терапия: деконтаминационная и контаминационная; заместительная гормональная терапия; внутриматочная ультразвуковая кавитация раствора

рекомбинантного интерлейкина-2. Проведена динамическая оценка локального иммунитета биоптата эндометрия с анализом основных фракций иммунокомпетентных лимфоидных клеток, морфологического состава, фагоцитарных реакций и цитокинового статуса.

**Результаты.** Анализ показателей статуса иммунокомпетентных клеток и цитокинового профиля эндометрия пациенток с хроническим эндометритом свидетельствует о возможной Th-2 девиации локального иммунного ответа, с изменением соотношения цитокинов, приводящих к нарушениям молекулярных, субклеточных и клеточных структур, что в совокупности с колебаниями активности других компонентов гомеостаза полости матки и определяет рецидивирующее течение заболевания с нарушением морфологии эндометрия. Предимплантационная подготовка с внутриматочным орошением кавитированным раствором рекомбинантного интерлейкина-2 у пациенток с повторными неудачами имплантации на фоне хронического эндометрита, способствует улучшению показателей локального иммунного статуса, более эффективно (в среднем в 2 раза) по сравнению с группой классической подготовки к экстракорпоральному оплодотворению размороженными эмбрионами воздействуя на пролиферативные процессы в эпителии полости матки, способствуя увеличению имплантационного потенциала эндометрия и наступлению клинической беременности.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит; повторные неудачи имплантации; локальный иммунный статус; предимплантационная подготовка; рекомбинантный интерлейкин-2; внутриматочная кавитация

### **Abstract.**

**Introduction.** The most common cause of recurrent implantation failures during in vitro fertilization is chronic endometritis with a violation of the receptivity of the epithelial layer of the uterine cavity - the "thin" endometrium. Chronic inflammation, accompanied by autoimmune reactions of the mucosa, can lead to a perversion of the immune response of lymphocytic cells with a change in the cascade of cytokine reactions, which prevents the effectiveness of decontamination therapy and, in the future, contributes to the impossibility of realizing the reproductive function of patients. The article discusses the experience of complex preimplantation preparation of patients with recurrent implantation failures caused by chronic endometritis against the background of intrauterine administration of a cavitated solution of recombinant interleukin 2 (rIL-2).

**Objective:** assessment of changes in local immune status in patients with chronic endometritis and repeated implantation failures with complex preparation for the in vitro fertilization protocol using a cavitated solution of recombinant interleukin 2.

**Subjects and methods:** a study of changes in the immune status of the uterine cavity of patients with recurrent implantation failures against the background of chronic endometritis was carried out during complex preparation for in vitro fertilization with thawed embryos (n=82) - a control group of a woman with infertility with normal endometrial thickness (M-echo more than 7 mm), who was excluded from the diagnosis of "Chronic endometritis" (n=30). Complex therapy: decontamination and contamination; hormone replacement therapy; intrauterine ultrasonic cavitation of recombinant interleukin 2 solution. A dynamic assessment of the local immunity of the endometrial biopsy was carried out with an analysis of the main fractions of immunocompetent lymphoid cells, morphological composition, phagocytic reactions and cytokine status.

**Results.** Analysis of the status of immunocompetent cells and the cytokine profile of the endometrium of patients with chronic endometritis indicates a possible Th-2 deviation of the local immune response, with a change in the ratio of cytokines leading to violations of molecular, subcellular and cellular structures, which, together with fluctuations in the activity of other components of uterine cavity homeostasis, determines the recurrent course of the disease with impaired endometrium morphology. Preimplantation preparation with intrauterine irrigation with a cavitated solution of recombinant interleukin 2 in patients with recurrent implantation failures on the background of chronic endometritis, helps to improve the indicators of local immune status, more effectively (on average 2 times) in connection with the group of classical preparation for in vitro fertilization with thawed embryos affecting the proliferative processes in the epithelium of the uterine cavity, contributing to an increase in the implantation potential of the endometrium and the onset of clinical pregnancy.

**Keywords:** chronic endometritis; repeated implantation failures; local immune status; preimplantation preparation; recombinant interleukin-2; intrauterine cavitation

## 1 **Введение**

2 Рецидивирующая имплантационная недостаточность или так называемые  
3 «повторные неудачи имплантации» (RIF) являются одним из наиболее важных  
4 факторов неудач вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и  
5 характеризуется отсутствием имплантации после переноса полноценных  
6 эмбрионов в эндометрий по меньшей мере тремя циклами экстракорпорального  
7 оплодотворения (ЭКО). После того, как большинство барьеров супружеской  
8 infertility были преодолены, именно RIF становится основным  
9 препятствием к реализации репродуктивной функции, вызывая стресс и  
10 разочарование [1]. Тем более актуальным становится поиск причин,  
11 способствующих имплантационным неудачам, среди которых наиболее важным  
12 считается воспалительный фактор, связанный с длительным персистированием  
13 микрофлоры в полости матки [1, 2].

14 Хронический эндометрит (ХЭ) характеризуется длительным  
15 инфекционным повреждением эпителия полости матки со структурными и  
16 функциональными изменениями, способствующими нарушению его  
17 циклической трансформации и рецептивности [3, 4]. Эпидемиология  
18 распространенности ХЭ в популяции до сих пор не определена, что связано с  
19 трудностями диагностики, латентным течением и скрытой клинической  
20 картиной — основным проявлением ХЭ в большинстве случаев является  
21 infertility [5]. В РФ ХЭ регистрируется также в широких пределах - от 0,2  
22 до 66,3% случаев гинекологической патологии среди женщин фертильного  
23 возраста [5, 6].

24 В последние годы значительное внимание уделяется расширению  
25 понимания роли про- и противовоспалительных факторов в процессах  
26 нарушения имплантационных свойств эндометрия [7-9]. Иммунные аномалии,

27 гиперкоагуляция и нарушения синтеза половых гормонов на фоне хронической  
28 воспалительной реакции служат потенциальными причинами имплантационных  
29 неудач [1, 10]. При этом локальные аутоиммунные девиации с изменением  
30 соотношения Th1/Th2 регуляторных лимфоцитарных клеток и, тем самым,  
31 способствуя дисбалансу естественных клеток-киллеров и макрофагов маточного  
32 эпителия, изменения в клетках оксидативных и цитобioхимических процессов,  
33 могут напрямую влиять на успешность имплантации [9-11].

34 Лечение ХЭ, как и любого инфекционно-воспалительного процесса,  
35 основывается на деконтаминационной антибактериальной терапии, которая, по  
36 появившимся в последнее время публикациям, малоэффективна при проведении  
37 предимплантационной подготовки пациенток с неудачами имплантации [2, 4,  
38 12]. Поиск новых методов патогенетического воздействия на эпителий  
39 эндометрия, таких как ХГЧ, высокие дозы эстрадиола, антиоксидантная,  
40 витаминотерапия, попытки улучшения кровоснабжения эндометрия, скрэтчинг,  
41 введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и стволовых  
42 клеток давали неоднозначный эффект [12-15]. В связи с чем, перспективным  
43 представляется исследование изменений локального иммунного статуса у  
44 пациенток с ХЭ и RIF, а также изучение фармакотерапевтического топического  
45 воздействия на него интерлейкина-2 (rIL-2).

46 **Цель исследования:** оценить изменения локального иммунного статуса у  
47 пациенток с хроническим эндометритом и повторными неудачами имплантации  
48 при комплексной подготовке к протоколу экстракорпорального оплодотворения  
49 с применением кавитированного раствора рекомбинантного интерлейкина-2.

## 50 **Материалы и методы**

51 *Дизайн исследования.* Проспективное рандомизированное исследование с  
52 участием пациенток с хроническим эндометритом и повторными неудачами

53 имплантации, включенными в протокол ЭКО с переносом размороженного  
54 эмбриона (РЭ) (n=82) (средний возраст — 33,2±4,9 лет; средний возраст менархе  
55 — 11,5±1,3 года, полового дебюта — 17,4±1,4 года; интервал от менархе до  
56 сексуального дебюта - 3,5±1,5 года) выполнено на клинических базах кафедры  
57 акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного  
58 медицинского университета (КубГМУ) (заведующая кафедрой — д.м.н.,  
59 профессор Куценко И.И.): (время проведения: 07.2020–08.2022 г.). Обследование  
60 пациенток проводили согласно приказу Министерства здравоохранения РФ  
61 №803н от 31.07.2020 г. Критерии включения: 1) диагностированный ХЭ с 2 и  
62 более неудачными попытками ЭКО в анамнезе; 2) толщина эндометрия <7 мм;  
63 3) возраст ≤35 лет на момент включения в исследование; 4) отсутствие  
64 противопоказаний для проведения программы ЭКО (Приказ МЗ РФ №803н); 5)  
65 согласие на проведение исследования. Критерии исключения: внутриматочные  
66 синехии, аденомиоз и туберкулез эндометрия, пороки развития матки.  
67 Контрольную группу (иммунологический контроль) составили женщины (n=30)  
68 с формами бесплодия, не связанными с маточным фактором, нормальной  
69 толщиной эндометрия (М-эхо >7 мм) и исключенным диагнозом «Хронический  
70 эндометрит». Критерии постановки диагноза «Хронический эндометрит»:  
71 анамнестические данные (бесплодие, RIF), гистероскопия (визуализация  
72 участков гипертрофированной отечной слизистой матки и воспалительных  
73 инфильтратов), морфология и иммуногистохимическое исследование —  
74 обнаружение в биоптате эндометрия плазматических клеток (CD138+ ≥3).

75 Методом слепой выборки получено две репрезентативные группы: I группа  
76 (n=42) — подготовка к ЭКО-РЭ — деконтаминационная/контаминационная  
77 терапия: перорально доксицилин (100 мг 2 раза/день 12 дней), секнидазол (200  
78 мг однократно) и миконазол (200 мг интравагинально 1 раз/день 7 дней);

79 контаминация — пробиотик, с культурой *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*  
80 (интравагинально 14 дней); II группа (n=40) — подготовка, аналогичная I группе,  
81 с внутриматочной ультразвуковым орошением полости матки кавитированным  
82 раствором рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2) — аппарат «Фотек АК101»  
83 (стабильность rIL-2 под воздействием УЗ-колебаний при кавитации определялась  
84 на базе медицинского центра «МедЛаб», СПб): 1000000 МЕ rIL-2 на 10 мл 0,9%  
85 раствора NaCl — концентрация 0,10 мг/мл (100000 МЕ/мл), затем небулайзером  
86 получали мелкодисперсную аэрозольную взвесь для орошения полости матки (3  
87 раза через день). Заместительная гормональная терапия: гестагенная поддержка  
88 — препараты микронизированного прогестерона вагинально с дня переноса  
89 эмбриона; эстрогенная поддержка — препарат 17β-эстрадиола (со 2-3-го дня  
90 менструального цикла).

91 Исследование состояния местных параметров иммунной системы  
92 эндометрия включало: цитохимические показатели клеток мононуклеарно-  
93 фагоцитарной системы — цитохимическим методом выявляли активность  
94 миелопероксидазы (МПО), кислой фосфатазы (КФ) и неспецифической эстеразы  
95 (НЭ) макрофагов (клетки по степени активности фермента делили на 4 группы с  
96 вычислением среднего цитохимического показателя (СЦП)); субпопуляционный  
97 состав лимфоидных клеток с идентификацией кластерной принадлежности  
98 (реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции с регистрацией результатов  
99 на проточном цитофлуориметре) — CD3+ - все Т-лимфоциты; CD4+ - Т-  
100 лимфоциты хелперы-индукторы, CD8+ - Т-лимфоциты цитотоксические, CD19+  
101 - все В-лимфоциты, CD16+CD56+ - естественные клетки киллеры (NK-клетки),  
102 CD25+ - лимфоциты, несущие рецепторы к IL-2; HLA-DR+ - активационный  
103 рецептор, CD20+ - В-лимфоциты, CD138+ - плазмоциты; концентрацию  
104 цитокинов IL-1β, IL-8, TNFα, IFNγ, IL-4, IL-6, IL-10, TGFβ в биоптате эндометрия

105 определяли при проведении гистероскопии (5–7-й ДМЦ) и при биопсии (после  
106 окончания терапии) твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) с  
107 использованием наборов («Caltag Laboratories», USA) и расчетом  
108 противоспалительного индекса (ПВИ) — отношение IL-6/IL-10.

109 Исследования проводились в соответствии с принципами предъявляемыми  
110 Хельсинкской декларацией ВМА (Fortaleza, Brazil, 2013), законом «Об  
111 обращении лекарственных средств» (№61, 2010) и принципами «Надлежащей  
112 клинической практики» (Good Clinical Practice (GCP), Astana, 2016) и правилами  
113 клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ №200н, 2016).  
114 Участники исследования были ознакомлены с целями, дизайном и основными  
115 положениями исследования и подписали письменно оформленное  
116 информированное согласие на участие, публикацию его результатов в открытой  
117 печати. План исследования был одобрен этическим комитетом КубГМУ  
118 (выписка из протокола локального этического комитета №18 от 12.09.2020г.).

119 Статистический анализ данных проводился с помощью программного  
120 обеспечения SPSS 24.0 (IBM Corp., USA). Непрерывные переменные были  
121 представлены как SD — среднее квадратичное отклонение: качественные в виде  
122 абсолютных (n) и относительных (%) величин. Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) для  
123 сопоставления нескольких эмпирических распределений одного и того же  
124 признака использовался для сравнения категориальных данных; переменные, не  
125 соответствующие критериям Пирсона, сравнивались критериями Фишера (F)  
126 ( $p < 0,05$  был признан статистически значимым).

## 127 **Результаты исследования**

128 Базовые характеристики пациенток были сходными в группах (табл. 1).  
129 Длительность бесплодия в основной группе в среднем составила  $5,0 \pm 1,75$  года  
130 (95% ДИ 2,0; 9,0), в контрольной —  $4,6 \pm 1,6$  года (95% ДИ 2,0; 7,0), первичное

131 бесплодие было у 35,4% (29/82) пациенток основной и 35,0% (11/30) контрольной  
132 группы.

133 Морфология биоптатов эндометрия, полученных в «окно имплантации»  
134 естественного цикла, зарегистрировало преобладание поздней стадии фазы  
135 секреторной трансформации в основной группе с количеством зрелых пиноподий  
136 в поверхностном эпителии менее 20% у 75,9±2,1% пациенток (в группе контроля  
137 большинство женщин (86,7%) имели более 40% зрелых пиноподий) ( $\chi^2=139,607$ ;  
138  $p<0,01$ ) (рис. 1. Биоптаты со зрелыми пиноподиями).

139 Сравнительная оценка клеточного состава аспирата эндометрия пациенток  
140 с ХЭ и RIF выявила значимые отличия: у пациенток основной группы  
141 зарегистрировано снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+) за счет  
142 относительной и, в особенности, абсолютной концентрации Т-хелперов (CD4+)  
143 при 3–4-кратном повышении цитотоксических Т- (CD8+) и В-лимфоцитов  
144 (CD19+), и, соответственно, соотношения CD4+/CD8+, которое у пациенток с ХЭ  
145 было достоверно (в 4 раза —  $p<0,01$ ) более низким по сравнению с контрольной  
146 группой (табл. 2).

147 Кроме этого в основной группе отмечено снижение доли субпопуляции Т-  
148 regs (регуляторных лимфоцитов, несущих одновременно поверхностные  
149 антигены CD4+, CD25+ и FoxP3 контролирующей иммунный ответ с  
150 торможением активации цитокинов и медиаторов воспаления, поддерживающей  
151 толерантность к имплантирующейся бластоцисте) в общей популяции CD4+, и  
152 лимфоцитов, несущих мембранный рецептор к IL-2 (CD25+) — в 3 раза, на фоне  
153 повышения (в 2,0 раза) количества HLA-DR-положительных лимфоцитов,  
154 которые отражают активационные потенциалы соответствующих лимфоцитарных  
155 пулов — снижения с преимущественной Th1 потенцией и активацией Th2-  
156 поляризованных лимфоцитов. Данные изменения состава лимфоидных клеток

157 потенциально могут провоцировать аутоиммунные реакции препятствующие  
158 успешной имплантации. Также в основной группе отмечено снижение  
159 (недостоверное —  $p > 0,05$ ) концентрации НК-клеток (CD16+ CD56+) и  
160 нейтрофильных лейкоцитов (CD68+) (достоверно -  $p < 0,05$ ), что говорит о низкой  
161 цитотоксической активности эпителия полости матки, хотя считается, что для  
162 обеспечения нормального процесса имплантации количество этих клеток в  
163 первую фазу менструального цикла должно повышаться.

164 Фагоцитарные реакции в эндометрии пациенток с ХЭ характеризуются  
165 статистически значимым увеличением доли макрофагов (в абсолютном  
166 количестве среднее увеличение составило 5,9 раза) ( $\chi^2=5150,916$ ;  $p < 0,01$ ) с  
167 нарушением их поглотительной способности, что характерно для изменений,  
168 связанных с воздействием эндотоксинов (антифагоцитарных факторов)  
169 анаэробной микрофлоры и образованием хронических форм (табл. 3).

170 По количеству пероксидазоположительных макрофагов можно  
171 опосредовано судить о защитной активности эндометрия — активность  
172 миелопероксидазы (МПО) у пациенток основной группы была в 3,5 раза ниже  
173 группы контроля ( $\chi^2=60,278$ ;  $p < 0,01$ ). Активность кислой фосфатазы (КФ), также  
174 отвечающей за бактерицидный ответ макрофагов, в основной группе достоверно  
175 не отличалась от контроля ( $\chi^2=2,81$ ;  $p > 0,05$ ), а неспецифическая эстераза (НЭ),  
176 обладающая субактивационными свойствами для макрофагов, в основной группе  
177 находилась на достоверно более низком уровне (уменьшение в 3,1 раза)  
178 ( $\chi^2=32,826$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 4).

179 Анализ локального цитокинового статуса эндометрия у пациенток с ХЭ  
180 показал, что концентрация основного макрофагального цитокина (IL-1 $\beta$ ) была  
181 почти в 3 раза ниже, чем в группе контроля (разница между группами  
182 статистически значимая —  $\chi^2=12,054$ ;  $p < 0,01$ ). Регуляторный

183 полифункциональный цитокин IL-6, оказывающий, в определенных условиях,  
184 блокирующее действие на синтез IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , был значимо выше группы  
185 контроля ( $\chi^2=6,638$ ;  $p<0,01$ ). Концентрация TNF $\alpha$  в основной группе имела  
186 тенденцию к повышению ( $\chi^2=19,134$ ;  $p<0,01$ ), а IFN $\gamma$  — в 2 раза ниже ( $\chi^2=21,93$ ;  
187  $p<0,01$ ), как и IL-4, одного из основных противовоспалительных цитокинов,  
188 влияющего на активацию В-лимфоцитов и блокирующего синтез  
189 провоспалительных цитокинов — в 1,5 раза ниже — недостоверно ( $\chi^2=1,55$ ;  
190  $p>0,05$ ). Несмотря на то, что концентрация IL-10 в аспирате эндометрия  
191 пациенток с ХЭ характеризовалась высокой вариабельностью значений  
192 (коэффициенты вариации достигали 25%), она была значимо ( $\chi^2=27,296$ ;  $p<0,01$ )  
193 ниже, чем в группе контроля, что отразилось на противовоспалительном индексе  
194 (ПВИ — соотношение IL6/IL10), который составил 3,4 в основной против 0,9 в  
195 группе контроля ( $p<0,05$ ). IL-2, продуцируемый активированными Т-клетками, у  
196 пациенток с ХЭ хоть и был выше, чем в группе контроля, но эта разница не была  
197 статистически значимой ( $\chi^2=0,322$ ;  $p>0,05$ ). При этом стимулирующий  
198 преимущественно гуморальное звено TGF $\beta$  у пациенток с ХЭ более чем в два  
199 раза снижен по сравнению с контролем ( $\chi^2=30,808$ ;  $p<0,01$ ) (табл. 5).

200 Анализ иммунологических показателей эндометрия при RIF и ХЭ  
201 свидетельствует о возможной Th-2 девиации локального иммунного ответа, с  
202 изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов,  
203 приводящих к нарушениям молекулярных, субклеточных и клеточных структур,  
204 что в совокупности с колебаниями активности других компонентов гомеостаза  
205 полости матки и определяет, с одной стороны, рецидивирующее течение  
206 заболевания, а с другой, нарушение морфологии эндометрия с последующей  
207 инфертильностью и имплантационной недостаточностью.

208           *Оценка эффективности терапии.* Для улучшения рецептивности  
209 эндометрия у женщин RIF и ХЭ, наряду с  
210 деконтаминационной/контаминационной терапией, нами предложено  
211 внутриматочное введение кавитированного раствора рекомбинантного  
212 интерлейкина-2 (II группа) - в следующий менструальный цикл (МЦ) после  
213 терапии у пациенток этой группы зафиксировано повышение концентрация IL-  
214 1 $\beta$  — 141,5 $\pm$ 9,9 пкг/мл соответственно ( $p<0,01$ ), превысив значения контроля  
215 более чем в 3 раза ( $p<0,05$ ). Это можно объяснить способностью IL-2  
216 воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных  
217 клеток, прежде всего, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, а также  
218 стимуляцией синтеза эндогенных интерферона- $\alpha$  и - $\gamma$ , способствующей  
219 ускоренному созреванию антигенспецифических лимфоцитов с активацией  
220 макрофагов и повышением синтеза IL-1 $\beta$ . Концентрация TNF $\alpha$  в эндометрии,  
221 которая до лечения была достоверно выше, чем в группе контроля после лечения  
222 снизилась в обеих группах практически достигая значений контроля (в среднем  
223 26,8 $\pm$ 5,2 пг/мл) ( $p<0,05$ ). IL-6 значимо увеличенный у пациенток с ХЭ, после  
224 окончания лечения снизился практически до контрольных значений в обеих  
225 группах, при этом во II группе его концентрация достоверно ( $p<0,01$ ) снизилась  
226 как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению со значениями  
227 контроля, что, скорее всего, объясняется активацией макрофагальных иммунных  
228 реакций и сменой направленности воздействий этого регуляторного цитокина  
229 (табл. 6).

230           После лечения концентрация IL-10 (регуляторного цитокина,  
231 участвующего в регенерации эпителиальных тканей) в группах в среднем  
232 составила 161,4 $\pm$ 6,8 пкг/мл (с наибольшим повышением во II группе — 199,2 $\pm$ 6,5  
233 пг/мл), и ПВИ, соответственно, снизился (при этом если во II группе он был 0,2

234 ( $p < 0,01$ ), то в I — 0,7). Возможно это объясняется, в том числе, и способностью  
235 тромбоцитов активировать моноклеарные клетки (РВМС), с высвобождением  
236 IL-10.

237 TGF- $\beta$  является одним из наиболее важных факторов роста, выделяемым  
238 тромбоцитами во время заживления, и способствует пролиферации  
239 фибробластов и стволовых клеток. Локальная цитокиноterapia rIL-2, возможно,  
240 способствует стимулированию и регенерации эндометрия, с уменьшением доли  
241 фиброза в нем. В нашем исследовании после лечения наблюдалось значительное  
242 (в 9 раз) повышение TGF- $\beta$  во II группе, что на фоне высоких концентраций  
243 других факторов роста и цитокинов способствует стимуляции митогенеза и  
244 пролиферации стволовых клеток эндометрия с улучшением его рецептивности.

245 Таким образом, локальное применение кавитированного раствора  
246 рекомбинантного интерлейкина-2 на фоне комплексной деконтаминационной и  
247 контаминационной терапии у пациенток с повторными неудачами имплантации  
248 и хроническим эндометритом, способствует улучшению показателей локального  
249 иммунного статуса, воздействуя на пролиферативные процессы в эпителии  
250 полости матки, что увеличивает шансы на успех в программах  
251 экстракорпорального оплодотворения.

252 Ультразвуковое исследование состояния эндометрия, проведенное через  
253 один МЦ показало достижение М-эхо  $\geq 7$  мм (возможность провести  
254 имплантацию эмбрионов) у пациенток I группы в 42,8% (18/42), во II — 82,5%  
255 (33/40) — почти в 2 раза выше. Таким образом для ЭКО были подготовлена 51  
256 пациентка. Последующие беременности зарегистрированы у 38,9% (7/18)  
257 женщин I (биохимическая — 22,2% (4/18), клиническая — 77,8% (14/18)) и 45,4%  
258 (15/33) II группы (биохимическая — 18,1% (7/33), клиническая — 78,8% (26/33))  
259 (рис. 2. Эффективность предимплантационной подготовки).

260 Самопроизвольный выкидыш случился у 16,7% (3/18) пациенток I и 15,1%  
261 (5/33) - II группы; родоразрешены в сроке гестации 22–36 недель 11,1% (2/18)  
262 беременных I и 12,1% (4/33) II группы. Показатель живорождения (процент от  
263 всех наступивших беременностей) в I группе составил 55,5% (10/18), во II —  
264 60,6% (20/33).

### 265 **Обсуждение**

266 Неудовлетворительная результативность лечения ХЭ, ведущая к неудачам  
267 протоколов ЭКО, однозначно указывает на то, что нынешним вариантам терапии  
268 не хватает желаемой эффективности. Поиск оптимальной терапии ХЭ  
269 продолжается на различных уровнях: от способа введения, компонентов и дозы  
270 антибактериальных препаратов, до продолжительности лечения и метода оценки  
271 эффективности. А добавление бесплодия и неудач ЭКО в это и так достаточно  
272 сложное уравнение добавляет еще один уровень и еще более подчеркивает  
273 необходимость достижения оптимальных результатов, так как в этом случае еще  
274 и существуют темпоральные рамки, в которые необходимо решить проблему  
275 семейной инфертильности [4-8, 16]. Девиации в лимфоцитарных субпопуляциях  
276 и аномальная микробиота полости матки приводят к аутоиммунным механизмам  
277 воспалительных реакций, что во многом и определяет нарушение рецептивности  
278 эндометрия [17]. Точный механизм иммунных реакций, возникающий в  
279 эндометрии, подверженном длительной персистенции условно-патогенной  
280 микрофлоры до сих пор полностью расшифрован, однако уже известно, что  
281 изменения микробиоценоза полости матки может являться пусковым  
282 механизмом запуска каскада иммунных реакций, приводящих к  
283 аутоиммунизации, постоянной циркуляции В-клеток, нейтрофилов, Th-2-  
284 девиации иммунного ответа, ведущей к гиперсекреции хемокинов и цитокинов,

285 стойкой воспалительной реакции с последующим нарушением морфологии  
286 эпителиальных клеток [15-17].

287       Одной из проблем терапии женщин с ХЭ является отсутствие точки  
288 приложения воздействия лекарственных средств [5, 17]. Иммуномодуляторы,  
289 широко применяющиеся в терапии ХЭ, часто бывают малоэффективными -  
290 отсутствует топическое воздействие на маточный эпителий, что стимулирует  
291 поиск путей доставки препаратов непосредственно в зону воспаления. С этой  
292 точки зрения, наиболее интересным, с нашей точки зрения, можно считать  
293 применение ультразвуковой кавитации [16]. Терапия рекомбинантной формой  
294 интерлейкина-2, достаточно новый и еще малоизученный метод лечения ХЭ,  
295 обладающий плейотропной иммуномодулирующей активностью,  
296 способствующей восстановлению субпопуляций Т-хелперов, активацией НК-  
297 клеток и CD25-лимфоцитов, а УЗ-кавитация его раствора решает одну из  
298 основных проблем - homing-эффект данного препарата с быстрой его  
299 инактивацией в кровяном русле [17, 18]. Все вышеперечисленное, а также  
300 выявленные изменения локального иммунного статуса при ХЭ, и послужили  
301 патогенетическим обоснованием для применения кавитированным раствором  
302 rIL-2 на фоне деконтаминационной/контаминационной и заместительной  
303 гормональной терапии у пациенток с повторными неудачами имплантации на  
304 фоне хронического эндометрита.

### 305 **Заключение**

306       Оценка активности иммунокомпетентных клеток и цитокинового профиля  
307 эпителия полости матки у пациенток с повторными неудачами имплантации,  
308 обусловленными хроническим эндометритом, показала изменения, характерные  
309 для Th-2 девиации локального иммунного ответа, с изменением соотношения  
310 про- и противовоспалительных цитокинов. Предимплантационная подготовка с

311 использованием топической внутриматочной цитокинотерапии кавитированным  
312 раствором rIL-2 на фоне деконтаминационной/контаминационной и  
313 заместительной эстроген/гестагенной терапии показала более эффективное, по  
314 сравнению с группой классической подготовки к оплодотворению  
315 размороженными эмбрионами, с увеличением имплантационного потенциала  
316 эндометрия с наступлением клинической беременности и живорождением – в  
317 среднем в 2 раза. По-видимому, высокая эффективность предлагаемой терапии  
318 обусловлена комплексным воздействием на очаг хронического аутоиммунного  
319 воспаления эндометрия с нормализацией его трофики, устранением Th-2  
320 девиации локального иммунного ответа и синергизмом с антибактериальной  
321 терапией.

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Биоптаты со зрелыми пиноподиями /  
**Fig. 1.** Biopsy specimens with mature pinopodies

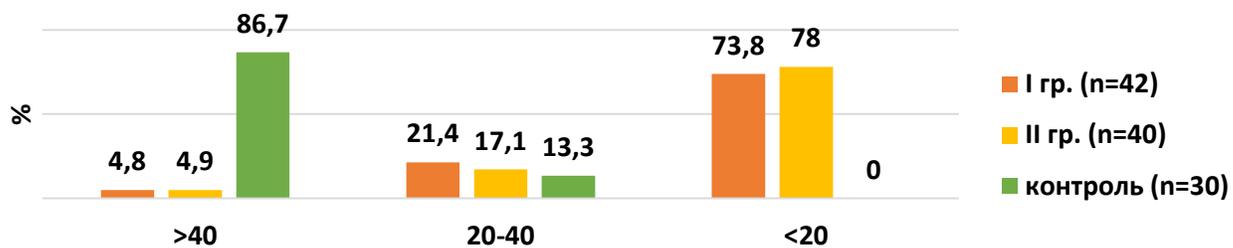
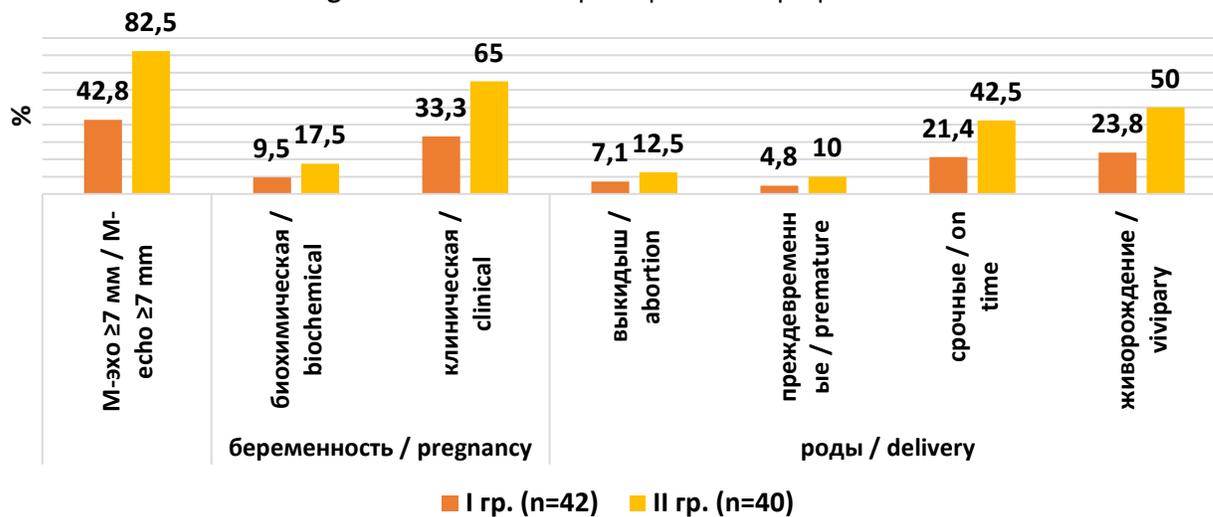


Рис. 2. Эффективность предимплантационной подготовки /  
 Fig. 2. Effectiveness of preimplantation preparation



**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1. Анамнестические данные пациенток**

**Table 1. Anamnestic data of patients**

характеристики / characteristics	I группа / group (n=42)		II группа / group (n=40)		контроль / control (n=30)		$\chi^2$
	М	± SD	М	± SD	М	± SD	
возраст (лет) / age (years)	34,2	5,8	32,9	5,6	33,4	4,2	0,026
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> ) / BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	26,3	3,9	25,9	2,6	26,1	2,4	0,004
<b>репродуктивный анамнез / reproductive history</b>							
средний возраст менархе / average age of menarche	11,9	1,3	11,8	1,2	11,8	1,2	0,000
возраст полового дебюта / age of sexual debut	17,2	1,7	16,9	1,4	17,4	1,6	0,249
длительность бесплодия (лет) / duration of infertility (years)	5,1	1,7	4,9	1,8	4,6	1,6	0,081
количество неудачных ВРТ / number of unsuccessful ART	3,4	1,1	3,5	1,1	1,2	0,2	12,518**
толщина эндометрия (мм) / endometrial thickness (mm)	6,7	0,4	6,7	0,4	8,1	1,0	1,142
<b>бесплодие / infertility</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
первичное / primary	15	35,7	14	35,0	11	36,7	0, 064
вторичное / secondary	27	64,3	26	65,0	19	63,3	

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С  
ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ  
POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC  
ENDOMETRITIS  
10.15789/1563-0625-POC-2590

**Примечание** \* - статистическая значимость различий показателя  $p < 0,05$ ; \*\* -  
 $p < 0,01$

**Note** \* - statistical significance of differences in  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$

**Таблица 2. Состав лимфоидных клеток эндометрия**

**Table 2. Composition of endometrial lymphoid cells**

группы / groups показатели / indicators		основная / main (n=82)		контроль / control (n=30)		$\chi^2$
		М	s	М	s	p
CD3+	%	26,8	9,5	53,2	10,1	8,064**
	абс. $\times 10^9$ /л	0,49	0,09	1,24	0,03	
CD4+	%	29,8	6,5	39,6	5,2	1,116
	абс. $\times 10^9$ /л	0,44	0,05	1,45	0,2	
CD8+	%	56,4	3,4	18,8	4,9	17,814**
	абс. $\times 10^9$ /л	0,55	0,05	1,74	0,04	
CD4+/CD8+		0,53	0,1	2,11	0,1	93,368**
CD25+	%	4,9	1,4	14,7	2,4	3,952*
	абс. $\times 10^9$ /л	0,07	0,003	0,32	0,02	
CD16+CD56+	%	10,3	1,1	15,6	0,3	0,714
	абс. $\times 10^9$ /л	0,13	0,08	0,37	0,01	
CD19+	%	32,6	4,6	10,2	0,9	10,7**
	абс. $\times 10^9$ /л	0,83	0,10	0,36	0,01	
HLA-DR+	%	9,2	1,5	4,7	0,2	0,88
	абс. $\times 10^9$ /л	0,19	0,05	0,10	0,01	

**Примечание:** % - доля CD+ клеток от общего числа лимфоцитов

\* - статистическая значимость различий показателя  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

**Note:** % - the proportion of CD+ cells in the total number of lymphocytes

\* - statistical significance of differences in  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$

**Таблица 3. Фагоцитарная защита эндометрия**

**Table 3. Phagocytic protection of the endometrium**

группы / groups показатели / indicators		основная / main (n=82)		контроль / control (n=30)		$\chi^2$
		М	s	М	s	
фагоциты / phagocytes	/	6118,1	49,4	17041,2	409,4	5150,916* *
нейтрофилы / neutrophils	абс.	5486,2	91,7	15283,9	311,5	4620,426* *
	%	95,1	2,9	84,8	2,8	0,48
фагоцитарное число / phagocytic number		0,8	0,1	0,4	0,1	12,676**
фагоцитарный индекс / phagocytic index		1,7	0,24	1,7	0,9	0,0
макрофаги / macrophages	абс.	389,4	78,1	2301,1	403,7	1357,592* *
	%	6,4	1,9	14,2	2,5	2,244
фагоцитарное число / phagocytic number		0,6	0,1	0,2	0,1	19,012**
фагоцитарный индекс / phagocytic index		1,8	0,4	1,0	0,4	1,75

**Примечание** \* - статистическая значимость различий показателя  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

**Note** \* - statistical significance of differences in  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С  
ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ  
POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC  
ENDOMETRITIS**

**10.15789/1563-0625-POC-2590**

**Таблица 4. Активность ферментов макрофагов эндометрия (СЦП)**

**Table 4. Activity of endometrial macrophage enzymes (MCI)**

группы / groups показатели / indicators	основная / main (n=82)		контроль / control (n=30)		$\chi^2$
	М	s	М	s	
миелопероксидаза / myeloperoxidase	152,4	12,1	42,9	4,3	60,278* *
кислая фосфатаза / acid phosphatase	131,7	5,9	97,5	10,1	2,81
неспецифическая эстераза / non-specific esterase	98,6	8,1	32,1	4,3	32,826* *

**Примечание** \* - статистическая значимость различий показателя  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

**Note** \* - statistical significance of differences in  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$

**Таблица 5. Активность основных классов цитокинов секрета полости матки**  
**Table 5. Activity of the main classes of cytokines of the secretion of the uterine cavity**

показатели / indicators (pg/ml)	основная / main (n=82)		контроль / control (n=30)		$\chi^2$
	М	s	М	s (95% ДИ)	
IL-1 $\beta$	13,4	5,3	39,7	5,4 (15,14–45,9)	12,054**
IL-2	31,4	4,1	26,1	4,9 (11,9–29,1)	0,322
IL-6	119,1	5,9	81,6	9,8 (81,0–98,1)	6,638**
TNF- $\alpha$	64,4	7,3	22,6	6,4 (13,8–34,3)	19,134**
IFN- $\gamma$	31,5	4,4	82,5	4,0 (16,1–30,3)	21,93**
IL-4	17,1	2,6	26,3	3,8 (19,1–32,5)	1,55
IL-10	34,6	10,1	95,1	14,1 (25,6–109,1)	27,296**
TGF $\beta$	61,7	6,3	141,9	18,2 (116,2–159,4)	30,808**

**Примечание** \* - статистическая значимость различий показателя  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

**Note** \* - statistical significance of differences in  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$

**Таблица 6. Динамика концентрации цитокинов в метрoаспирате (M±s) (pg/ml)**

**Table 6. Dynamics of cytokine concentration in metroaspirate (M±s) (pg/ml)**

		IL-1β	IL-2	IL-6	TNFα	TGFβ	IL-4	IL-10
<b>контроль / control (n=30)</b>		39,7±5, 4	26,1±4, ,9	81,6±9,8	22,8±6,4	141,9±1 8,2	26,3±3,8	95,1±14, 1
<b>до лечения / before treatment</b>	<b>I гр. (n=42)</b>	12,9±4, 6	32,1±3, ,9	139,1±9, 4	58,1±8,1	29,8±3,2	19,4±3,0	39,2±11, 3
	<b>II гр. (n=40)</b>	13,7±3, 5	31,4±4, ,1	124,1±8, 6	44,6±5,5	30,7±2,2	16,5±2,2	29,9±8,6
<b>после лечения / after treatment</b>	<b>I гр. (n=42)</b>	48,8±4, 1 *	24,4±5, ,4	99,1±4,3	28,5±4,9 *	71,3±4,2 *	26,8±3,1 *	123,6±7, 1 *
	<b>II гр. (n=40)</b>	** 141,5± 9,9 **	* 123,4± 13,3 *	* 63,7±5,2	25,1±5,5 *	** 286,2±4, 5 **	28,4±2,9 *	* 199,2±6, 5 **

**Примечание** «\*» обозначает достоверность различий  $p < 0,05$ ; «\*\*» достоверность различий  $p < 0,01$ ;

«\*», проставленный над параметром – достоверность различий между данным параметром и контролем, соответственно под параметром – между данными до и после терапии

## МЕТАДАННЫЕ

**Автор, ответственный за переписку / Author responsible for correspondence:**

***Боровиков Игорь Олегович***, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

***Igor O. Borovikov***, Dr. Sci. (Med.), As. Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

350063, Россия, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

Kuban State Medical University

350063, Russia, Krasnodar, Mitrofana Sedina str. 4

тел. +79094437766, e-mail: [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru)

**Соавторы / Coauthors:**

***Кравцова Е.И.***, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет

***Булгакова В.П.***, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет

***Боровикова О.И.***, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С  
ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ  
POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC  
ENDOMETRITIS  
10.15789/1563-0625-POC-2590

*Бирюкова М.И.*, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и  
перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет

## **ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ**

15 страниц текста, 6 таблиц, 2 рисунка

Оригинальная статья

Дата отправления 11.10.2022

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ**

**ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО  
СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ  
POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN  
PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS**

***Боровиков Игорь Олегович*** - доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

***Кравцова Е.И.*** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

***Булгакова В.П.*** - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

***Боровикова О.И.*** - аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

***Бирюкова М.И.*** - старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии

***Igor O. Borovikov*** - Dr. Sci. (Med.), As. Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

***Elena I. Kravtsova*** - PhD (Med.), As. Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

***Vera P. Bulgakova*** - graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

***Olga I. Borovikova*** - graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

***Maria I. Biryukova*** - senior laboratory assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ  
POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS  
10.15789/1563-0625-POC-2590

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Kuban State Medical University

*Боровиков И.О., Кравцова Е.И. и др. Возможности коррекции локального иммунного статуса у пациенток с хроническим эндометритом*

**Ключевые слова:** хронический эндометрит; повторные неудачи имплантации; локальный иммунный статус; предимплантационная подготовка; рекомбинантный интерлейкин-2; внутриматочная кавитация

**Keywords:** chronic endometritis; repeated implantation failures; local immune status; preimplantation preparation; recombinant interleukin-2; intrauterine cavitation

**Адрес для переписки:** 350063, Россия, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел. +79094437766, e-mail: [bio2302@mail.ru](mailto:bio2302@mail.ru) Боровиков И.О.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Амян Т.С., Перминова С.Г., Кречетова Л.В., Вторушина В.В., Митюрина Е.В. Иммунологические аспекты повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология. 2017. - № 1. - С. 5-12	<b>Amyan T.S., Perminova S.G., Krechetova L.V., Vtorushina V.V., Mityurina E.V. Immunological aspects of repeated implantation failures in the in vitro fertilization program. <i>Obstetrics and Gynecology</i>. 2017, no. 1, pp. 5-12</b>	[doi: <a href="https://doi.org/10.18565/aig.2017.1.5-12">10.18565/aig.2017.1.5-12</a> ]
2	Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Рубинина Э.Р., Горринг Х.И., Воронов В.А. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки // Медицинский Совет. 2020. - № 3. - С. 115–121	<b>Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Rubinina E.R., Gorring H.I., Voronov V.A. Infertility on the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: the experience of preimplantation preparation. <i>Meditsinskiy Sovet</i>. 2020, no. 3, pp. 115–121</b>	[doi: <a href="https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121">10.21518/2079-701X-2020-3-115-121</a> ]
3	Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии // Акушерство и гинекология. 2019. - № 9. - С. 139–146	<b>Dicke G.B., Ostromensky V.V. Violation of the immune status in chronic endometritis and the experience of its correction through local cytokine therapy. <i>Obstetrics and Gynecology</i>. 2019, no. 9, pp. 139–146</b>	[doi: <a href="https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.139-146">10.18565/aig.2019.9.139-146</a> ]
4	Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал	<b>Lysenko O.V., Rozhdzestvenskaya T.A. The problem of the "thin" endometrium in reproductive medicine: the experience of using recombinant interleukin-2 people to prepare patients for programs of assisted reproductive technologies.</b>	[doi: <a href="https://doi.org/10.17816/JOWD66">10.17816/JOWD66</a> ]

	акушерства и женских болезней. 2017. – Т. 66, № 4. – С. 46–50	<i>Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017, Vol. 66, no. 4, pp. 46–50</i>	
5	Мелкозёрова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. - Т. 16, № 5. - С. 29-36	<b>Melkozherova O.A., Bashmakova N.V., Esareva A.V. Problems of embryo/endometrium communication: Markers of dysfunction and mechanisms of action.</b> <i>Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016, Vol. 16, no. 5, pp. 29-36</i>	[doi: <a href="https://doi.org/10.17116/rosakush201616529-36">10.17116/rosakush201616529-36</a> ]
6	Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Актуальные вопросы хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. 2018. - № 6.	<b>Petrov Yu.A., Alyokhina A.G., Blesmanovich A.E. Actual issues of chronic endometritis.</b> <i>Modern problems of science and education. 2018, no. 6</i>	URL: <a href="https://science-education.ru/ru/article/view?id=28155">https://science-education.ru/ru/article/view?id=28155</a>
7	Хабаров С.В., Горская О.С., Русанова Г.П. Опыт применения ультразвуковой кавитации у пациенток с хроническим эндометритом перед проведением программы ЭКО // Акушерство и гинекология. 2020. - № 11. - С. 197–204	<b>Khabarov S.V., Gorskaya O.S., Rusanova G.P. Experience in the use of ultrasonic cavitation in patients with chronic endometritis before the IVF program.</b> <i>Obstetrics and Gynecology. 2020, no. 11, pp. 197–204</i>	[doi: <a href="https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.197-204">10.18565/aig.2020.11.197-204</a> ]
8	Храмцова А.Ю., Башмакова Н.В. Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах ВРТ (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019. - Т. 25. - № 4. - С. 69-76	<b>Khramtsova A.Yu., Bashmakova N.V. Global view on the problem of «thin» endometrium: solutions to the problem in assisted reproductive technology (literature review).</b> <i>Russian Journal of Human Reproduction. 2019, Vol. 25, no. 4, pp. 69-76</i>	doi: <a href="https://doi.org/10.17116/repro20192504169">10.17116/repro20192504169</a>

9	Чобанян А.Г., Егорова В.Н., Гизингер О.А. Рекомбинантный интерлейкин-2 в лечении бесплодия: обзор литературы // Репродуктивная медицина. 2021. – Т. 4, № 49. - С. 7–15	<b>Chobanyan A.G., Egorova V.N., Gisinger O.A. Recombinant interleukin-2 in the treatment of infertility: a review of the literature. <i>Reproductive medicine</i>. 2021, Vol. 4, no. 49, pp. 7–15</b>	[doi: <a href="https://doi.org/10.37800/RM.4.2021.9-17">10.37800/RM.4.2021.9-17</a> ]
10	Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики // РМЖ. Мать и дитя. 2021. - Т. 4, № 3. - С. 243–249	<b>Shamilova A.M., Il'ina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrokhotova Yu.E. Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods. <i>Russian Journal of Woman and Child Health</i>. 2021, Vol. 4, no. 3, pp. 243–249</b>	[doi: <a href="https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249">10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249</a> ]
11	Яковчук Е.К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Диж М.А., Аникин С.С., Симачева С.А. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. – Т. 16, № 5. - С. 37–41	<b>Yakovchuk E.K., Sulima A.N., Rybalka A.N., Dizha M.A., Anikin S.S., Simacheva S.A. Chronic endometritis: State-of-the-art, main aspects of pathogenesis, impact on reproductive function. <i>Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist</i>. 2016, Vol. 16, no. 5, pp. 37–41</b>	[doi: <a href="https://doi.org/10.17116/rosakush201616537-41">10.17116/rosakush201616537-41</a> ]
12	Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. <i>Human Reproduction</i> . 2018, Vol. 24, no. 4, pp. 393–415	-	[doi: <a href="https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012">10.1093/humupd/dmy012</a> ]
13	<a href="#">Bosdou J.K., Venetis C.A., Tarlatzis B.C., Grimbizis G.F., Kolibianakis E.M. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a</a>	-	[doi: <a href="https://doi.org/10.1093/humrep/dey388">10.1093/humrep/dey388</a> ]

	<a href="#">freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. Hum Reprod. 2019, Vol. 34, no. 3, pp. 491-505</a>		
14	Hou Z., Jiang F., Yang J., Liu Y., Zha H., Yang X., Bie J., Meng Y. What is the impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in subcutaneous injection or intrauterine infusion and during both the fresh and frozen embryo transfer cycles on recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis? <i>Reprod Biol Endocrinol.</i> 2021, Vol. 19, no. 1, pp. 125	-	[doi: 10.1186/s12958-021-00810-4]
15	Miralaei S., Ashrafi M., Arabipoor A., Zolfaghari Z., Taghvaei S. The incidence rate of unresponsive thin endometrium in frozen embryo transfer cycles: A case-series of therapy with granulocyte colony stimulating factor. <i>Int J Reprod Biomed.</i> 2019, Vol. 17, no. 12, pp. 923-928	-	[doi: 10.18502/ijrm.v17i12.5797]
16	Qian W., Yujun S., Reiqi F., Mengxue W., Chune R. Aifang J., Tingting Y. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure. <i>Reprod Biol.</i> 2022, Vol. 22, no. 4: 100698	-	[doi: 10.1016/j.repbio.2022.100698]
17	Ranisavljevic N., Raad J., Anahory T., Grynberg M., Sonigo C. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. <i>J Assist Reprod Genet.</i> 2019, Vol. 36, no. 11, pp. 2217-2231	-	[doi: 10.1007/s10815-019-01576-w]

18	Zhu Y.C., Sun Y.X., Shen X.Y., Jiang Y., Liu J.Y. Effect of intrauterine perfusion of granular leukocyte-colony stimulating factor on the outcome of frozen embryo transfer. World J Clin Cases. 2021, Vol.9, no. 30, pp. 9038-9049	-	[doi: <a href="https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i30.9038">10.12998/wjcc.v9.i30.9038</a> ]
----	--	---	--