

## Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.177-07:618.145-078.33-074

### Арутюнян Н.А., Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Ищенко А.И., Брюнин Д.В., Хохлова И.Д. **ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С МАТОЧНОЙ ФОРМОЙ БЕСПЛОДИЯ**

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Арутюнян Нарина Анатольевна — врач акушер-гинеколог Центра восстановительной медицины ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: [narinaarutyunyan@yandex.ru](mailto:narinaarutyunyan@yandex.ru)

*В статье изложены данные комплексного обследования 79 женщин в возрасте 24—43 лет с маточной формой бесплодия, включающего определение иммуногистохимических маркеров (ER, PR, Ki-67, CD34, CD56, CD68, CD138, VEGF) в эндометрии. В результате исследования выявлено снижение числа CD56-позитивных клеток, уменьшение или отсутствие экспрессии CD138, повышение экспрессии CD34, снижение экспрессии VEGF. Нарушение процессов имплантации у пациенток с маточной формой бесплодия, по-видимому, связано с низким содержанием иммунокомпетентных клеток и подавлением процессов ангиогенеза, а также со слабой пролиферативной активностью эндометрия, о чем свидетельствует уменьшение экспрессии Ki-67.*

*Ключевые слова:* бесплодие; гиперплазия эндометрия; хронический эндометрит; внутриматочные синехии; иммуногистохимическое исследование; имплантация.

*Для цитирования:* Арутюнян Н.А., Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Ищенко А.И., Брюнин Д.В., Хохлова И.Д. Особенности иммуногистохимического профиля эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3 (4): 193—197. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-193-197>

*Arutyunyan N.A., Dzhibladze T.A., Zuev V.M., Ishchenko A.I., Bryunin D.V., Khokhlova I.D.*

#### **PROFILE FEATURES IMMUNOHISTOCHEMICAL ENDOMETRIUM IN PATIENTS UTERINE FORM OF INFERTILITY**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; Department of Obstetrics and Gynecology No 1 of the Faculty of Medicine, 119991, Moscow, Russian Federation

*The article presented data of the complex examination of 79 women aged of 24—43 years with uterine form of infertility, including the determination of immunohistochemical markers (ER, PR, Ki-67, CD34, CD56, CD68, CD138, VEGF) in endometrium. As a result of the study there was revealed the decline in the number of CD56-positive cells, decrease or no expression of CD138, the increase in expression of CD34, decreased VEGF expression. The deterioration of implantation processes in patients with uterine form of infertility, presumably is related to the low content of immune competent cells and inhibition of angiogenesis, as well as a weak proliferative activity of the endometrium, as evidenced by a decrease expression of Ki-67.*

*Keywords:* infertility; endometrial hyperplasia; chronic endometritis; intrauterine synechia; immunohistochemical studies; implantation.

*For citation:* Arutyunyan N.A., Dzhibladze T.A., Zuev V.M., Ishchenko A.I., Bryunin D.V., Khokhlova I.D. Profile features immunohistochemical endometrium in patients uterine form of infertility. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2016; 3(4): 193—197. (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-193-197>

*For correspondence:* Narina A. Arutyunyan — obstetrician-gynecologist of the Center for Restorative Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: [narinaarutyunyan@yandex.ru](mailto:narinaarutyunyan@yandex.ru)

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received 25.11.2016

Accepted 07.12.2016

Женское бесплодие, частота которого, согласно данным мировой статистики, варьирует в пределах 8—18%, не имеет тенденции к снижению и остается одной из важнейших проблем современной медицины [1—8]. При этом маточный фактор занимает одно из ведущих мест в структуре бесплодия, достигая 50%, наряду с трубно-перитонеальным фактором (70%) и эндометриозом (46,5%)[9, 10]. В основе патогенеза беспло-

дия при внутриматочной патологии лежит нарушение процессов имплантации эмбриона на стадии бластоцисты в середине лютеиновой фазы менструального цикла [11]. Для уточнения патогенетических механизмов в настоящее исследование помимо стандартных методов диагностики мы включили изучение иммуногистохимического профиля эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия.

Цель исследования — комплексная оценка состояния эндометрия у женщин с маточной формой бесплодия с использованием морфологических и иммуногистохимических методов.

### Материал и методы

В клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова за период 2012—2016 гг. проведено обследование 79 женщин с нарушением репродуктивной функции в возрасте 24—43 лет. Пациенток разделили на 4 группы в зависимости от характера внутриматочной патологии: 1-ю группу составили 33 женщины с гиперплазией эндометрия, 2-ю группу — 20 пациенток с внутриматочными синехиями, 3-ю — 19 женщин с хроническим эндометритом.

В 4-ю группу вошли 7 пациенток с нормальной гистероскопической, морфологической и иммунологической картиной эндометрия.

Критерием включения в исследование являлось отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 1 года и более у пациенток с внутриматочной патологией.

Комплексное обследование подразумевало общеклинические (клиническое и биохимическое исследование крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, микроскопическое и бактериологическое исследование флоры из цервикального канала и влагалища) и инструментальные методы диагностики (кольпоскопия, гистеросальпингография, трансвагинальная эхография органов малого таза, гистероскопия, биопсия эндометрия с последующими морфологическим и иммуногистохимическим исследованием соскобов).

Трансвагинальную эхографию осуществляли на ультразвуковом аппарате «Toshiba SSH-140A» с конвексным и трансвагинальным датчиками с частотой 6,5 МГц. При этом оценивали размеры матки, структуру и толщину эндо- и миометрия, величину и экоструктуру яичников, размеры функциональных образований (желтых тел и фолликулов). При наличии патологических образований оценивали размеры, количество, локализацию, структуру и экзогенность.

Всем пациенткам с подозрением на внутриматочную патологию производили «офисную» гистероскопию на 5—9-й день менструального цикла без применения пулевых щипцов и расширения цервикального канала, используя офисные гистероскопы со световолоконной оптикой фирм «Karl Storz» и «Rudolf» (Германия), диаметром 2,7 мм. Оценивали форму цервикального канала и полости матки, состояние эндоцервикса, эндометрия и устьев маточных труб.

Гистеросальпингографию проводили 52 пациенткам с целью уточнения состояния маточных труб.

Морфологическое исследование биоптатов и соскобов эндометрия выполняли в межклинической лаборатории молекулярных методов диагностики Первого Московского государственного медицинского универ-

ситета им. И.М. Сеченова. Биоптаты и соскобы слизистой оболочки полости матки фиксировали в 10% забуференном (фосфатном) нейтральном формалине и заливали в парафин. Суммарное время фиксации и заливки материала не превышало 24 ч. Затем из каждого блока делали не менее 10 ступенчатых срезов толщиной 4 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином. В окрашенных препаратах оценивали состояние желез эндометрия и стромы, наличие фиброза, воспалительной инфильтрации, количество и диаметр спиральных артерий, толщину их стенок.

Для иммуногистохимического исследования применяли двухэтапный с демаскировкой антигена стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с использованием стандартных наборов моноклональных антител фирмы «ДАКО». Определяли следующие иммуногистохимические маркеры: рецепторы к эстрадиолу и прогестерону, Ki-67, CD34, CD56, CD68, CD138, VEGF. Проявление реакции осуществлялось системой визуализации Dako Cytomation. Для выявления первичных антител использовали безбиотиновую систему детекции «Super Sensitive Polymer-HRP Detection System» («Biogenex», США).

Результаты реакции рецепторов к эстрадиолу и прогестерону идентифицировали по ядерному или мембранному окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток и интенсивностью окраски. Экспрессию рецепторов к эстрадиолу и прогестерону оценивали по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная).

Для определения уровня экспрессии антигена Ki-67 в железах подсчитывали индекс пролиферации — отношение количества окрашенных ядер к общему числу ядер в % не менее чем в 300 клетках. Экспрессию Ki-67 в строме оценивали путем подсчета количества окрашенных ядер в поле зрения при 400-кратном увеличении, изучая не менее 10 полей зрения.

Экспрессию CD34 и VEGF определяли в эпителии, строме эндометрия и в эндотелии сосудов. Активность проявлялась в виде окрашивания мембраны и цитоплазмы эпителиальных и эндотелиальных клеток. Результаты оценивали полуколичественно, по общепринятой методике: (+) — до 20% положительных клеток — 2 балла; (++) — 20—40% положительных клеток — 4 балла; (+++) — больше 40% положительных клеток — 6 баллов.

Экспрессию CD56, CD68, CD138 определяли путем подсчета позитивных клеток в поле зрения при 400-кратном увеличении в 10 полях зрения.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартной программы Microsoft Excel 2010 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*p*).

### Результаты и обсуждение

Проведено комплексное обследование 79 пациенток в возрасте 24—43 лет с нарушением репродуктивной

функции, 43 (54,4%) из них страдали первичным бесплодием, а 36 (45,6%) — вторичным. Длительность бесплодия составила соответственно  $5,4 \pm 0,5$  и  $7,3 \pm 0,6$  года. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что только у 18 (50%) из 36 пациенток с вторичным бесплодием в анамнезе имелись роды. При этом одни роды имели место у 11 (66,1%) из них, двое родов — у 7 (38,9%). Искусственное прерывание беременности выполнено у 23 (63,9%) женщин, причем у 15 из них более двух раз. Самопроизвольные выкидыши в прошлом отмечены у 12 (33,3%) женщин, из них у 8 — более трех раз. У всех пациенток с первичным и вторичным бесплодием в анамнезе имели место гинекологические оперативные вмешательства, частота которых представлена на рисунке 1.

Осмотр шейки матки в зеркалах и расширенная кольпоскопия в 10 (12,7%) наблюдениях позволили выявить рубцовую деформацию шейки матки, в 12 (15,2%) случаях — цервикальную эктопию.

Гистеросальпингография (ГСГ) произведена у 64 (81%) из 79 пациенток, остальных обследовали по поводу бесплодия ранее в отделениях ВРТ перед ЭКО и ПЭ. У 21 (31,3%) из 64 женщин ГСГ выявила дефект наполнения полости матки от частичной до полной облитерации, что позволило диагностировать наличие внутриматочных синехий.

При трансвагинальной эхографии, которую проводили в первую фазу менструального цикла, у большинства пациенток отмечалась повышенная эхогенность, неоднородность структуры эндометрия с множественными мелкими анэхогенными включениями.

При офисной гистероскопии у 33 (41,8%) женщин определяли неравномерно утолщенную слизистую оболочку с выраженным сосудистым рисунком, устья маточных труб визуализировались. У 7% пациенток полость матки была облитерирована полностью, внутриматочные синехии, деформировавшие 2/3 полости, выявлены у 4% обследуемых, у 5% женщин внутриматочные синехии визуализировались в области трубных углов, и у 9% — имели вид единичных тяжей. У 24,1% отмечалась гиперемия, легкая ранимость стенок, которые кровоточили при прикосновении, имелись островки белесоватого или желтоватого цвета, гипертрофированная отечная слизистая оболочка матки.

В процессе гистероскопии всем пациенткам проводили биопсию эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, по результатам которых были сформированы четыре группы: 1-я группа — 33 пациентки с гиперплазией эндометрия, 2-я группа — 20 пациенток с внутриматочными синехиями, 3-я группа — 19 пациенток с хроническим эндометритом, 4-я группа — 7 пациенток с эндометрием в фазе пролиферации.

Морфологическая картина в 1-й группе соответствовала простой гиперплазии эндометрия без атипии. Отмечалось повышенное количество как железистых, так и стромальных элементов, однако отсутствовало

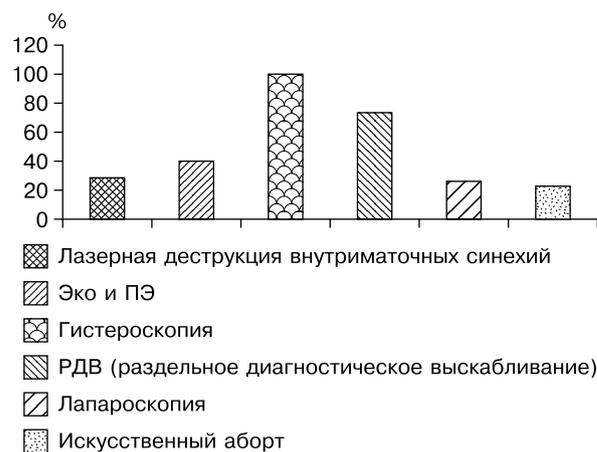


Рис. 1. Частота гинекологических оперативных вмешательств у больных с первичным и вторичным бесплодием.

тесное расположение желез, которые имели округлые очертания и были разнообразны по величине (рис. 2; см. на 3-й полосе обложки).

Во 2-й группе морфоструктура эндометрия соответствовала диагнозу «внутриматочные синехии». Эндометрий находился в фазе пролиферации, строма его в значительной степени заменена фиброзной тканью, железы представлены неактивным призматическим эпителием эндометриального типа, а также определялись аваскулярные ткани, кальцификация стромы и желез.

Морфологическая картина в 3-й группе соответствовала хроническому эндометриту. Отмечалось наличие множества воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из плазматических клеток и лимфоидных элементов. Очаговые инфильтраты имели вид «лимфоидных фолликулов» и располагались не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя эндометрия, в состав их входили лейкоциты и гистиоциты (рис. 3; см. на 3-й полосе обложки). Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия и очаговый фиброз стромы свидетельствовали о длительном хроническом воспалении.

Морфологическая картина в 4-й группе — эндометрий соответствовал фазе пролиферации, железы мелкие, расположены равномерно, строма рыхлая, сосуды многочисленные с тонкими стенками (рис. 4; см. на 3-й полосе обложки).

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток всех групп представлены в таблице.

При сравнении экспрессии ER- и PR-рецепторов достоверных различий у пациенток 1-й, 2-й и 4-й групп не выявлено. В ходе исследования обнаружено, что показатели ER:PR в стадии пролиферации были практически равны 1 ( $p < 0,05$ ). Отмечалась неравномерная экспрессия ER и PR в строме и железах, с преобладанием ее в железах. Индекс экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у пациенток в группе с хроническим эндометритом был понижен и составил 77,8 и 74,2% соответственно ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует

**Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток четырех групп**

Маркеры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
CD34 <sup>#</sup>	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	2,5 ± 0,8
CD56*	45,2 ± 2,1	37,8 ± 2,1	43,2 ± 3,8	77,3 ± 2,09
CD68*	59,5 ± 1,4	35,3 ± 1,6	40,4 ± 1,5	41,8 ± 1,1
CD138***	6,8 ± 2,1	—	9,7 ± 3,9	—
Ki-67 (железы)**	39,3 ± 1,2	39,8 ± 2,5	25,8 ± 2,5	26,1 ± 0,4
Ki-67 (стромы)***	23,3 ± 2,7	16,3 ± 2,3	22,6 ± 0,7	13,3 ± 1,09
ER <sup>ψ</sup>	96,0 ± 2,04	92,9 ± 3,2	77,8 ± 2,4	93,5 ± 2,1
PR <sup>ψ</sup>	90,0 ± 3,5	87,4 ± 3,0	74,2 ± 1,3	95,6 ± 1,4
VEGF <sup>#</sup>	2,0 ± 0,0	—	2,0 ± 0,0	2,2 ± 0,7

Примечание. \* — количество позитивных клеток в поле зрения при увеличении 400; \*\* — индекс пролиферации (отношение количества окрашенных ядер к общему количеству ядер, %); \*\*\* — количество окрашенных ядер стромальных клеток в поле зрения при увеличении 400; ψ — количество окрашенных ядер в поле зрения при увеличении 400; # — количество позитивных клеток (балл).

о нарушении синтеза эстрогеновых и прогестероновых рецепторов железистых и стромальных клеток. Следовательно, эндометрий при хроническом воспалении становится слабосприимчив к эстрогенам и прогестерону.

У пациенток всех групп выявлена неравномерная, низкая пролиферативная активность клеток эндометрия. Отмечено снижение уровня экспрессии Ki-67 как в эпителии желез, так и в клетках стромы ( $p < 0,05$ ). Полученные данные не коррелируют с экспрессией рецепторов к эстрогенам и прогестерону, что может свидетельствовать о наличии неполноценного «окна имплантации».

Выявлено снижение числа основных иммунокомпетентных клеток эндометрия (CD56-позитивных клеток) во всех группах ( $p < 0,05$ ), что проявлялось низкой цитотоксической активностью (рис. 5; см. на 3-й полосе обложки) и уменьшением количества макрофагов CD68 в эндометрии ( $p < 0,05$ ), тогда как для обеспечения нормального процесса имплантации количество этих клеток в первую фазу менструального цикла должно повышаться.

Уровень экспрессии маркера плазматических клеток CD138 у пациенток 1-й группы оказался невысоким, а в эндометрии у пациенток 2-й и 4-й групп экспрессия CD138 отсутствовала ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о незначительных воспалительных изменениях в эндометрии у пациенток 1-й группы и отсутствии воспалительных процессов у пациенток 2-й и 4-й групп. Полученные данные маркера плазматических клеток CD138 говорят о незначительной роли воспалительных

изменений эндометрия в нарушении имплантации у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и внутриматочными синехиями, тогда как у пациенток с хроническим эндометритом повышенная экспрессия маркера плазматических клеток CD138 является фактором, препятствующим имплантации, и подтверждает наличие воспалительных изменений эндометрия.

Экспрессия CD34 (маркер, отвечающий за ранние этапы кроветворения) во всех группах проявлялась позитивной интенсивной реакцией в эндотелии спиральных артерий, многочисленных капиллярах и клетках стромы, что свидетельствует о том, что сосуды закладываются нормально, идет нормальная пролиферация эндотелиоцитов ( $p < 0,05$ ). Однако в 4-й группе выявлены более высокие показатели для данной фазы менструального цикла (пролиферации), что может говорить об интенсификации процессов пролиферации эндотелиоцитов в базальном слое и строме эндометрия. В норме нарастание экспрессии CD34 в базальном слое и строме эндометрия отмечается во второй фазе цикла. Таким образом, у пациенток 4-й группы можно предположить низкую вероятность фиброза эндотелиоцитов, что не исключает наличие его у пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп.

Экспрессия VEGF в 1-й и 3-й группах ( $p < 0,05$ ) проявлялась позитивной реакцией в отдельных клетках стромы и эндотелия сосудов, что говорит о снижении процессов неоангиогенеза, обуславливающим недостаточное кровоснабжение и гипоксию тканей вследствие уменьшения диффузии кислорода. Низкий уровень VEGF приводит к снижению сосудобразования, которое в дальнейшем еще более уменьшает сосудистый кровоток в эндометрии. Экспрессия VEGF в 4-й группе проявлялась позитивной реакцией во всех клетках стромы и в эндотелии сосудов. Однако во 2-й группе экспрессия VEGF отсутствовала, что свидетельствует о выраженных нарушениях процессов неоангиогенеза.

**Заключение**

Определение иммуногистохимического профиля эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия позволяет провести более точную оценку состояния слизистой оболочки полости матки. Нарушение процессов имплантации может быть связано с изменением экспрессии ER и PR, низким содержанием иммунокомпетентных клеток CD56 и макрофагов CD68 в эндометрии, а также с ослаблением процессов неоангиогенеза, что, по-видимому, обуславливает гипоксию тканей. Низкий уровень экспрессии Ki-67 указывает на недостаточную пролиферативную активность эндометрия, что также является препятствием для имплантации. Таким образом, иммуногистохимические показатели могут служить дополнительным критерием оценки рецепторной активности, полноценности пролифератив-

ной и репаративной функций эндометрия перед планированием беременности.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М., Адамян Л.В., Уварова Е.В., Лопухов Д.А. и др. Альтернативное решение вопроса о ведении больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия. *Акуш. и гин.* 1990; (8): 45-8.
2. Аншина М.Б. История и эволюция методов лечения бесплодия. *Проблемы репродукции.* 1995; (1): 9-13.
3. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология.* М.: МЕДпресс-информ; 2008.
4. Глинкина Ж.И. *Медико-генетические аспекты обследования супружеских пар с бесплодием, включенных в программу ЭКО и ПЭ, ИКСИ:* Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
5. Кулаков В.И., Корнеева И.Е. Диагностика и лечение женского бесплодия. В кн.: *Практическая гинекология.* М.: МЕДпресс-информ; 2002: 298-317.
6. Корнеева И.Е. Общая концепция диагностики и классификации форм бесплодия. В кн.: *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению.* Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 21-52.
7. Назаренко Т.А., Яроцкая Е.Л. Репродуктивное здоровье населения России. В кн.: *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению.* Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 10-1.
8. Пепперелл Р.Дж., Хадсон Б., Вуд К. (ред.). *Бесплодный брак.* 2-е изд.: Пер. с англ. М.: Медицина; 1986.
9. Михнина Е.А. *Гормональная функция яичников и рецепция эстрадиола и прогестерона эндометрием у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков:* Дисс. ... кан. мед. наук. СПб.; 1995.
10. Михнина Е.А. Рецепция половых стероидов эндометрия и функциональная активность яичников вне беременности у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе. В кн.: *Актуальные вопросы планирования семьи в странах Восточной Европы: Сборник международных тезисов.* Кишинев; 1994: 99.
11. Корнеева И.Е., Шуршалина А.В. Другие патологические изменения матки и эндометрия как причина бесплодия (классификация, клиника, диагностика, лечение). В кн.: *Бесплодный*

*брак. Современные подходы к диагностике и лечению.* Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 464-5.

#### REFERENCES

1. Vikhlyayeva E.M., Adamyan L.V., Uvarova E.V., Lopukhov D.A. et al. An alternative solution to the management of patients with concomitant benign pathology of the endo- and myometrium. *Akush. i gin.* 1990; (8): 45-8. (in Russian)
2. Anshina M.B. The history and evolution of methods of infertility treatment. *Problemy reproduktivnoy.* 1995; (1): 9-13. (in Russian)
3. Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.V. *Gynecological Endocrinology. [Ginekologicheskaya endokrinologiya].* Moscow: MEDpress-inform; 2008. (in Russian)
4. Glinkina Zh.I. *Medical and Genetic Aspects of Inspection of Married Couples with Infertility Included in the Program of IVF, ICSI: Diss.* Moscow; 2003. (in Russian)
5. Kulakov V.I., Korneyeva I.E. Diagnosis and treatment of female infertility. In: *Practical Gynecology. [Prakticheskaya ginekologiya].* Moscow: MEDpress-inform; 2002: 298-317. (in Russian)
6. Korneyeva I.E. The general concept of diagnosis and classification of forms of infertility. In: *Barren Marriage. Current Approaches to Diagnosis and Treatment. [Besploдный брак. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu].* Eds. G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 21-52. (in Russian)
7. Nazarenko T.A., Yarotskaya E.L. Reproductive health of the Russian population. In: *Barren Marriage. Current Approaches to Diagnosis and Treatment. [Besploдный брак. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu].* Eds. G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 10-1. (in Russian)
8. Pepperell R.Dzh., Khadson B., Vud K. (Eds). *Barren Marriage. [Besploдный брак].* 2nd Ed.: Trans. from English. Moscow: Meditsina; 1986. (in Russian)
9. Mikhkina E.A. *Hormonal Ovarian Function and Reception of Estradiol and Progesterone in the Endometrium Females with Miscarriage Early Pregnancy: Diss.* St. Petersburg; 1995. (in Russian)
10. Mikhkina E.A. Reception sex steroids endometrial and ovarian functional activity outside of pregnancy in women with miscarriage of early history. In: *Topical Issues of Family Planning in Eastern Europe: A Compilation of International Abstracts. [Aktual'nyye voprosy planirovaniya sem'i v stranakh Vostochnoy Evropy: Sbornik mezhdunarodnykh tezisov].* Kishinev; 1994: 99. (in Russian)
11. Korneyeva I.E., Shurshalina A.V. Other abnormalities of the uterus and endometrium as a cause of infertility (classification, clinic, diagnostics, treatment). In: *Barren Marriage. Current Approaches to Diagnosis and Treatment. [Besploдный брак. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu].* Eds. G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 464-5. (in Russian)

Поступила 25.11.2016

Принята к печати 07.12.2016