

## Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом после лечения путем нормализации локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета

© П.А. БАЗАНОВ, И.А. КУЗНЕЦОВА, С.С. ПАВЛУХИНА, О.С. ГОРСКАЯ, Н.Г. МИТЮШИНА

ООО «ВИТРОМЕД», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Хронический эндометрит, занимающий ведущее место в структуре хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, существенно снижает результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Известно, что нарушение локального иммунного ответа эндометрия играет важную роль в патогенезе этого заболевания.

**Цель исследования.** Изучить эффективность программ ВРТ (криопротоколов) у женщин с хроническим эндометритом после нормализации локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета в эндометрии.

**Материал и методы.** Для достижения цели применяли препарат суперлимф, представляющий собой естественный комплекс природных стимуляторов иммунной системы. В исследование включены 83 женщины в возрасте до 38 лет с бесплодием, хроническим эндометритом и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с переносом эмбрионов в анамнезе. В зависимости от схемы лечения выделены две группы пациенток: 1-ю группу составили 45 женщин, применявших суперлимф 25 МЕ ежедневно по 1 суппозиторию ректально или вагинально 20 дней со 2-го дня в цикле, предшествующем криопереносу; во 2-ю группу вошли 38 женщин, применявших суперлимф 25 МЕ ежедневно по 1 суппозиторию ректально или вагинально 10 дней с 5-го дня менструального цикла непосредственно в протоколе криопереноса эмбрионов. Всем женщинам проведен криопротокол на фоне гормональной заместительной терапии. Диагноз «хронический эндометрит» подтвержден с помощью гистологического исследования.

**Результаты.** Установлено, что беременность в 2 раза чаще наступала у женщин 2-й группы (44,7%) по сравнению с женщинами 1-й группы (17,7%).

**Выводы.** Нормализация локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета в эндометрии у женщин с хроническим эндометритом непосредственно в цикле переноса эмбрионов представляется весьма перспективным этапом прегравидарной подготовки в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, факторы врожденного иммунитета, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Базанов П.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6746-8041>  
Кузнецова И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7261-7590>; e-mail: kuz-va@yandex.ru  
Павлухина С.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0143-2695>  
Горская О.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4095-8021>  
Митюшина Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8877-5892>

**Автор, ответственный за переписку:** Кузнецова И.А. — e-mail: kuz-va@yandex.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Базанов П.А., Кузнецова И.А., Павлухина С.С., Горская О.С., Митюшина Н.Г. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом после лечения путем нормализации локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета. *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):86–90. <https://doi.org/10.17116/repro20202605186>

## The effectiveness of ART programs in patients with chronic endometritis after treatment by normalizing the local expression of innate immunity factors

© P.A. BAZANOV, I.A. KUZNETSOVA, S.S. PAVLUKHINA, O.S. GORSKAYA, N.G. MITYUSHINA

Center for Advanced Reproductive Technologies VitroKlinik, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Introduction.** Chronic endometritis, which occupies a leading place in the structure of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs in women, significantly reduces the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) programs. It is known that a violation of the local immune response of the endometrium, plays an important role in the pathogenesis of this disease.

**Purpose.** The aim of this study was to explore the effectiveness of ART programs (cryoprotocols) in women with chronic endometritis after normalization of the local expression of innate immunity factors in the endometrium. For this purpose, the drug superlimph was used, which is a complex of natural stimulants of the immune system.

**Material and methods.** The study included 83 women under the age of 38 years with infertility, chronic endometritis and unsuccessful attempts at IVF with embryo transfer in history. According to the treatment, two groups of patients were identified: group 1 consisted of 45 women, who used superlimph 25 IU daily — 1 suppository per rectum or per vaginae for 20 days from the second day in the previous of the cryotransfer cycle. Group 2 included 38 women who used superlimph 25 IU daily, 1 suppository per rectum or per vaginae for 10 days from the 5th day of the menstrual cycle directly in the cryotransfer protocol. All women underwent a cryo-protocol with hormone replacement therapy. The diagnosis of chronic endometritis was histologically confirmed.

**Results.** It was found, that pregnancy was twice as likely to occur in group 2 (44.7%) as compared to group 1 (17.7%).

**Conclusions.** Normalization of local expression endometrium innate immunity factors in the women with chronic endometritis directly in the embryo transfer cycle, seems to be a very promising stage of pregravid preparation in ART protocols.

**Keywords:** *chronic endometritis, innate immunity factors, infertility, assisted reproductive technologies.*

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bazanov P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6746-8041>

Kuznetsova I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7261-7590>; e-mail: kuz-va@yandex.ru

Pavlukhina S.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0143-2695>

Gorskaya O.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4095-8021>

Mityushina N.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8877-5892>

**Corresponding author:** Kuznetsova I.A. — e-mail: kuz-va@yandex.ru

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Bazanov PA, Kuznetsova IA, Pavlukhina SS, Gorskaya OS, Mityushina NG. The effectiveness of ART programs in patients with chronic endometritis after treatment by normalizing the local expression of innate immunity factors. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2020;26(5):86–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202605186>

Согласно общепризнанному определению, хронический эндометрит — это патологический воспалительный процесс, ведущий к эндометриальной дисфункции и характеризующийся преимущественно нарушениями репродуктивной функции: бесплодием, невынашиванием беременности и неудачами в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1–6]. Данные о частоте хронического эндометрита в популяции среди женщин репродуктивного возраста разнятся и составляют от 0,2 до 66,3%, в среднем — 14% [7, 8]. Такой разброс связан прежде всего с определенными трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации. Частота наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с хроническим эндометритом составляет 15–26%, по данным литературы [9–11].

«Золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита является морфологическое исследование эндометрия [7, 12]. Диагностическое выскабливание или биопсию слизистой оболочки матки производят обычно в средней фазе пролиферации на 7–11-й день менструального цикла. Общеприняты морфологические критерии, позволяющие диагностировать хронический эндометрит: наличие воспалительных инфильтратов, преимущественно состоящих из лимфоидных элементов, очаговый фиброз стромы, формирование лимфоидных фолликулов в функциональном слое эндометрия. Формирующаяся на фоне хронического воспаления эндометриальная дисфункция проявляется в нарушении рецептивности эндометрия, неравномерной и недостаточной васкуляризации субэндометриальной зоны в лютеиновую фазу

цикла, что негативно влияет на эффективность лечения бесплодия [13–16].

В последнее время публикуются данные о том, что эндометриальная дисфункция связана с патологическими изменениями экспрессии многочисленных факторов врожденного иммунитета в эндометрии [17–20]. В норме в децидуальной ткани присутствует большое количество иммунокомпетентных клеток (Т- и В-клетки, макрофаги), сконцентрированных в базальном слое и вокруг желез. Лимфоциты преимущественно представлены естественными киллерами без цитолитической активности. В случае неполноценной иммунологической толерантности нарушается слаженный механизм активации иммунокомпетентных клеток. В эндометрии преобладают Т-хелперы 1-го типа и активированные естественные киллеры, продуцирующие фактор некроза опухоли (ФНО) и гамма-интерферон, ограничивающие достаточную глубину инвазии цитотрофобласта, что приводит к иммунному отторжению эмбриона [17, 18, 21]. Функционирование макрофагов и клеток эндометрия взаимосвязано с секрецией ряда цитокинов. В частности, интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-6 и ФНО, продуцируемые макрофагами, являются важнейшими регуляторами воспалительных процессов. У женщин с бесплодием и хроническим эндометритом в менструальной крови установлено повышенное содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО [22]. Причиной таких нарушений может быть хронический воспалительный процесс в эндометрии, формирующийся в исходе бактериальной или вирусной инфекции [18, 21, 23].

Препарат суперлимф представляет собой естественный комплекс природных противомикробных

пептидов и цитокинов — универсальных стимуляторов иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, трансформирующего фактора роста. Препарат обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противомикробным действием, стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров.

Цель исследования — изучить эффективность программ ВРТ (криопротоколов) у женщин с хроническим эндометритом после нормализации локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета в эндометрии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 83 женщины с бесплодием, хроническим эндометритом и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Применяли следующие критерии включения:

1. Возраст до 38 лет на момент пункции фолликулов.
2. Наличие в анамнезе одной неудачной программы ЭКО и более с переносом нативных или размороженных эмбрионов хорошего качества (бластоцисты на 5–6-е сутки культивирования с морфологической оценкой по Гарднеру не ниже 2ВВ).
3. Нормальный кариотип обоих супругов.
4. Хронический эндометрит по результатам морфологического исследования эндометрия.

*Критерии исключения:*

1. Маточный фактор бесплодия (аденомиоз III–IV степени, миома матки с субмукозным расположением узлов, синехии полости матки, гиперпластические процессы эндометрия, аномалии развития матки).
2. Наличие соматических, эндокринных и психических заболеваний в стадии декомпенсации (являющихся противопоказанием для проведения программ ВРТ, вынашивания беременности и родов).
3. Азооспермия у супруга.

В зависимости от схемы применения препарата выделены 2 группы пациенток: 1-я — 45 женщин, применявших суперлимф 25 МЕ ежедневно по 1 суппозиторию ректально или вагинально 20 дней со 2-го дня в цикле, предшествующем криопереносу; 2-я — 38 женщин, применявших суперлимф 25 МЕ ежедневно по 1 суппозиторию ректально или вагинально 10 дней с 5-го дня менструального цикла непосредственно в протоколе криопереноса эмбрионов. Средний возраст пациенток 1-й группы составил  $36,3 \pm 2,6$  года, 2-й группы —  $37,1 \pm 2,3$  года. Средняя продолжительность бесплодия у пациенток 1-й группы —  $4,8 \pm 0,7$  года (от 1 года до 15 лет), у пациенток

2-й группы —  $5,2 \pm 0,9$  года (от 2 до 12 лет). Причины бесплодия у женщин обеих групп существенно не различались, чаще встречались трубно-перитонеальный фактор (у пациенток 1-й группы — 50,6%, у пациенток 2-й группы — 44,7%), наружный генитальный эндометриоз (24,2 и 21,1% соответственно), мужской фактор бесплодия (20,4 и 23,7% соответственно). Количество неудачных переносов в анамнезе — в среднем  $3,3 \pm 0,5$  (от 1 до 7) у пациенток 1-й группы и  $3,1 \pm 0,6$  (от 1 до 5) у пациенток 2-й группы. Хронический эндометрит подтвержден с помощью гистологического исследования. Пайпель-биопсию эндометрия выполняли на 7–11-й день менструального цикла. Всем женщинам проведен криопротокол на фоне гормональной заместительной терапии (применялись препараты эстрадиола валерата или эстрадиола в форме гемигидрата с добавлением в лютеиновую фазу препаратов микроенизированного прогестерона или прогестерона в виде вагинального геля). Толщина эндометрия на день переноса у пациенток 1-й группы составила  $8,8 \pm 0,9$  мм, 2-й группы —  $9,2 \pm 1,1$  мм. Проводили перенос эмбрионов хорошего качества (бластоцисты на 5–6-е сутки культивирования с морфологической оценкой по Гарднеру не ниже 2ВВ). Для подтверждения наступления беременности исследовали содержание бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека в крови на 12-й и 14-й дни после переноса эмбрионов. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на 21-й и 28-й дни после переноса эмбрионов.

Математическая и статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проведена на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ (*Statistica 6.1*; *Microsoft Excel 2017*).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что беременность в 2 раза чаще наступала у пациенток 2-й группы (44,7%) по сравнению с женщинами 1-й группы (17,7%),  $p < 0,05$ . Частота наступления беременности у женщин 1-й группы оказалась значительно выше соответствующего показателя по данным литературы у женщин с хроническим эндометритом без лечения в программах ЭКО (12–26%). Не установлены статистически значимые различия в факторах и длительности бесплодия, наличии сопутствующих заболеваний у женщин исследуемой группы с положительным и отрицательным результатами определения бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека. Самопроизвольное прерывание беременности наступило у 2 (4,4%) женщин 1-й группы и у 2 (5,2%) женщин 2-й группы в срок 6–8 нед, у остальных женщин беременность прогрессирует. Эффективность самостоятельной цитокинотерапии препаратом суперлимф может быть связана с его нормализующим, регулирующим влиянием на факторы врожденного иммунитета.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормализация локальной экспрессии в эндометрии факторов врожденного иммунитета у женщин с хроническим эндометритом непосредственно в цикле переноса эмбрионов представляется весьма перспективным этапом прегравидарной подготовки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, однако требуются дальнейшие исследования.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Базанов П.А.

Сбор и обработка материала — Базанов П.А., Кузнецова И.А., Павлухина С.С., Горская О.С., Митюшина Н.Г.

Статистический анализ данных — Базанов П.А., Кузнецова И.А., Павлухина С.С., Горская О.С., Митюшина Н.Г.

Написание текста — Базанов П.А., Кузнецова И.А.

Редактирование — Базанов П.А., Кузнецова И.А.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балахнов Ю.С. *Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь; 2009. Balakhnov YuS. *Vozmozhnosti vosstanovleniya morfofunktsional'noy sposobnosti endometriya u zhenshchin s nevyunashivaniem beremennosti*: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Perm; 2009. (In Russ.).
2. Зайнетдинова Л.Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2010;6:33-36. Zaynetdinova LF. Restoration of reproductive function in women with tubal-peritoneal infertility associated with actual genital infections. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdoravookhranenie, fizicheskaya kul'tura*. 2010;6:33-36. (In Russ.).
3. Пересада О.А., Соколовская М.Н., Верес И.А., Лукьянова Т.С., Марзуги Файсал, Одинцова Н.А. Клинические и лечебные особенности хронического эндометрита. *Охрана материнства и детства*. 2010;1(15):65. Peresada OA, Sokolovskaya MN, Veres IA, Lukyanova TS, Marzugi Faisal, Odintsova NA. Clinical and therapeutic features of chronic endometritis. *Okhrana materinstva i deistva*. 2010;1(15):65. (In Russ.).
4. Полторака Е.В., Лобода О.А. Клинико-морфологические параллели при оценке состояния эндометрия у женщин с хроническим эндометритом, имеющих неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2008; S3:116-117. Poltoraka EV, Loboda OA. Clinical and morphological parallels in assessing the state of the endometrium in women with chronic endometritis who have unsuccessful attempts at *in vitro* fertilization in history. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2008;S3:116-117. (In Russ.).
5. Рудакова Е.Б., Полторака Е.В., Лузин Е.Б., Пилипенко М.А., Лобода О.А., Бурова О.М. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2009;7(2):20-25. Rudakova EB, Poltoraka EV, Luzin EB, Pilipenko MA, Loboda OA, Burova OM. Opportunities to improve the effectiveness of assisted reproductive technologies. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2009;7(2):20-25. (In Russ.).
6. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization. *Fertility and Sterility*. 2009;93(2):437-441. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.131>
7. Сидельникова В.М. *Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием*. М.: МЕДпресс-информ; 2011. Sidelnikova VM. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevyunashivaniem*. M.: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.).
8. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. Sukhikh GT, Shurshalina AV. *Khronicheskij endometrit. Rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
9. Вороняя В.В. *Оптимизация подготовки эндометрия в криопротокколах у пациенток с многократными неудачными имплантациями*: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Симферополь; 2018. Voronaya VV. *Optimizaciya podgotovki endometriya v krioprotokolah u pacientok s mnogokratnymi neudachnymi implantაციями*: avtoref. diss. ...kand. med. nauk. Simferopol; 2018. (In Russ.).
10. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения. *Лечащий врач*. 2012;11:22-24. Rudakova EB, Loboda OA. Chronic endometritis in terms of the effectiveness of *in vitro* fertilization programs. *Lechashchij vrach*. 2012;11:22-24. (In Russ.).
11. Серебренникова К.Г., Лапшихин А.А., Кузнецова Е.П., Самойлов М.В., Аглымова Д.Р. *Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ. Репродуктивные технологии сегодня и завтра*. Материалы XXI международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. СПб; 2011:65-67. Serebrennikova KG, Lapshikhin AA, Kuznetsova EP, Samoilov MV, Aglyamova DR. *Khronicheskij endometrit. Osobennosti podgotovki k programmam VRT. Reprodukтивnye tekhnologii segodnya i zavtra*. Materialy XXI mezhdunarodnoj konferentsii Rossijskoj assotsiatsii reproduktivnoy cheloveka. SPb; 2011:65-67. (In Russ.).
12. Лаура Н.Б., Буштырева И.О., Воронова О.В., Ковалева А.В., Лебедеко Е.Ю. Гистологическое исследование эндометрия при неразвивающейся беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(1):30-31. Laura NB, Bushtyрева IO, Voronova OV, Kovaleva AV, Lebedenko EYu. A histological examination of the endometrium in non-developing pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(1):30-31. (In Russ.).
13. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Демидов Б.С., Самоходская Л.М. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007;6(3):43-48.

- Nikitina LA, Demidova EM, Radzinsky VE, Demidov BS, Samokhodskaya LM. Molecular basis for the regulation of implantation and placentation. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007;6(3):43-48. (In Russ.).
14. Яманова М.В., Салмина А.Б. *Эндокринное бесплодие: клеточная и молекулярная патология имплантации*. М.: Медика; 2009. Yamanova MV, Salmina AB. *Endokrinnoe besplodie: kletochnaya i molekulyarnaya patologiya implantatsii*. М.: Медика; 2009. (In Russ.).
  15. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Human Reproduction Update*. 2011;17(2): 242-253. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq037>
  16. Tang AW, Alfievic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Human Reproduction*. 2011;26(8):1971-1980. <https://doi.org/10.1093/humrep/der164>
  17. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:125-132. Dobrokhotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova EI, Zaidieva ZS, Skalnaya VS. Modulation of local expression of innate immunity factors in patients with chronic endometritis and infertility. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;5:125-132. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5>
  18. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. *Гинекология*. 2012;14(4):16-18. Shurshalina AV. Chronic endometritis as a cause of reproductive disorders. *Ginekologiya*. 2012;14(4):16-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214516>
  19. Elweza AE, Ezz M.A, Acosta TJ, Talukder AK, Shimizu T, Hayakawa H, Shimada M, Imakawa K, Zaghoul AH, Miyamoto A. A proinflammatory response of bovine endometrial epithelial cells to active sperm *in vitro*. *Molecular Reproduction and Development*. 2018;85(3):215-226. <https://doi.org/10.1002/mrd.22955>
  20. Turner ML, Cronin JG, Healey GD, Sheldon IM. Epithelial and stromal cells of bovine endometrium have roles in innate immunity and initiate inflammatory responses to bacterial lipopeptides *in vitro* via Toll-like receptors TLR2, TLR1, and TLR6. *Endocrinology*. 2014;155(4):1453-1465. <https://doi.org/10.1210/en.1213-1822>
  21. Bazer FW, Wu G, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Bayless K. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. *Molecular Human Reproduction*. 2010;16(3):135-152. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap095>
  22. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, Fanelli M, Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertility and Sterility*. 2014;101(1):242-247. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.041>
  23. Katila T. Post-mating inflammatory responses of the uterus. *Reproduction in Domestic Animals*. 2012;47(Suppl 5):31-41. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02120.x>

Поступила 14.06.2020

Received 14.06.2020

Принята в печать 26.08.2020

Accepted 26.08.2020