

Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности

Д.м.н., проф. Н.В. БАШМАКОВА¹, к.м.н., с.н.с. О.А. МЕЛКОЗЁРОВА¹, Д.В. ПОГОРЕЛКО¹, к.м.н. М.А. ЧИСТЯКОВ²

¹ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России (дир. — проф. Н.В. Башмакова), Екатеринбург, Россия, 620028; ²ГБУЗ Свердловской области «Свердловское областное патологоанатомическое бюро» (рук. — к.м.н. М.А. Чистяков), Екатеринбург, Россия, 620146

Цель — оценить эффективность применения ультразвукового кавитационного орошения полости матки для восстановления эндометрия у женщин после прерывания регрессирующей беременности.

Материал и методы. В исследовании участвовали 70 пациенток (38 пациенток с регрессирующей беременностью, которым в комплексе терапии был проведен курс кавитационного орошения полости матки, и 32 пациентки с регрессирующей беременностью, в лечении которых не проводились внутриматочные орошения). 2-ю группу составили 22 женщины с неразвивающейся беременностью в анамнезе, страдающие хроническим эндометритом, подтвержденным гистологически. Контрольная группа — 8 условно здоровых женщин.

Результаты. Эффективность метода в группе пациенток с хроническим эндометритом составила 54,5%, что достоверно ниже, чем в группе женщин, где лечение начато сразу после вакуум-аспирации плодного яйца — 66,7% ($p < 0,05$), и значительно выше, чем в группе женщин, где кавитационное орошение не применялось — 25,2% ($p < 0,05$).

Выводы. Ультразвуковое кавитационное орошение полости матки после прерывания регрессирующей беременности является эффективной технологией реабилитации рецепторного поля эндометрия.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, рецепторы к эстрогену, рецепторы к прогестерону.

The impact of low-frequency ultrasound on endometrial receptors: as method of rehabilitation after regressing pregnancy

N.V. BASHMAKOVA¹, O.A. MELKOZEROVA¹, D.V. POGORELKO¹, M.A. CHISTYAKOV²

¹Ural Research Institute of Maternity and Child Care Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia, 620028 ; ²Sverdlovsk regional mortem Bureau, Russia, 620146

Objectives. To evaluate the effectiveness of intrauterine ultrasonic cavitation irrigation in restoring of endometrium after pregnancy regression.

Material and methods. 1A group consisted of 38 patients received the intrauterine ultrasonic cavitation irrigation and 32 patients of 1B group did not receive intrauterine irrigation. 22 women with chronic endometritis had a history of regressing pregnancy. The control group was represented by 8 apparently healthy women.

Results. Histology of the endometrium, appropriate early proliferation phase without stromal lymphoid infiltration was observed in 66.7% of women from group 1A, and only in 25.2% of women from group 1B. Chronic endometritis was revealed in 56.3% of patients of 1B group. The effectiveness of the method in patients with chronic endometritis was 54.5%. It was significantly lower compared with the group where the treatment was started immediately after the vacuum aspiration — 66.7% ($p < 0.05$) and significantly higher compared with women without cavitation irrigation — 25.2% ($p < 0.05$).

Conclusion. Intrauterine ultrasonic cavitation irrigation after pregnancy regression is effective method of rehabilitation of endometrial receptive area.

Key words: non-developing pregnancy, chronic endometritis, estrogen receptors, progesterone receptors.

В последние годы в фокусе научного интереса находятся молекулярные исследования, посвященные изучению состояния эндометрия при патологии имплантации и неразвивающейся беременности. Слизистая оболочка матки — уникальная биологическая система, которая имеет сложное строение, тонкую хронологизацию и постоянно меняющуюся функциональную активность. Эти биологические часы точно синхронизированы с созреванием яйцеклетки, развитием зиготы и процессом импланта-

ции. Любые отклонения способны повлечь за собой репродуктивные потери. Неразвивающаяся беременность в ранние сроки занимает ведущее место в структуре причин невынашивания и составляет, по данным разных авторов [1, 2], от 45 до 80% случаев.

Мировым сообществом акушеров-гинекологов принята научная концепция, согласно которой каж-

Для корреспонденции:

e-mail: abolmed1@mail.ru

дый случай неразвивающейся беременности принято ассоциировать с хроническим эндометритом как причины, так и неизбежного следствия [3].

Поражение эндометрия при хроническом эндометрите сопровождается развитием рецепторной недостаточности [4, 5]. Снижается чувствительность слизистой оболочки матки к стероидам, поэтому даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона отмечается неполноценность циклических превращений эндометрия [6—8]. Вследствие нарушения деградации эстрогенов и активации локальных факторов роста (эпидермальный фактор роста — EGF, трансформирующий фактор роста α , β — TGF α , β , сосудисто-эндотелиальный фактор роста — VEGF) при длительном воспалении возникает локальная гиперэстрогения и избыточная пролиферация эндометрия, который не подвергается адекватной секреторной трансформации вследствие снижения числа рецепторов к прогестерону во всех заинтересованных отделах — в клетках эндометриальных желез, строме, а также на регуляторных Т-лимфоцитах [8—10]. Это может привести к нарушению процессов имплантации.

Трудности медикаментозного лечения больных с хроническим эндометритом обусловили поиск новых технологий лечения данного заболевания. В этой связи наше внимание привлекла возможность использования в терапии хронического эндометрита орошения полости матки физиологическим раствором, кавитированным ультразвуком низкой частоты. Метод основан на значительной биологической потенции ультразвуковых колебаний. Бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука объясняют кавитационным воздействием микрополостей обработанной среды на стенку бактерий, что приводит к ее тепловому и механическому повреждению. Противовоспалительный эффект связан с сокращением в 2—3 раза фазы гидратации раневого процесса, снижения микробной контаминации и улучшения микроциркуляции [11, 12].

Цель исследования — оценить эффективность применения ультразвукового кавитационного орошения полости матки для восстановления эндометрия у женщин после прерывания регрессирующей беременности.

Объектом исследования явились 100 женщин репродуктивного возраста с неразвивающейся беременностью. Из них 1-ю группу составили 70 пациенток с регрессирующей беременностью в I триместре. Группа была разделена на две подгруппы:

IA — 38 женщин после аспирации плодного яйца по поводу регрессирующей беременности, в комплексной терапии которых использовалось ультразвуковое кавитационное орошение полости матки.

IB — 32 женщины после аспирации плодного яйца по поводу неразвивающейся беременности, в ле-

чении которых не использовалось внутриматочное орошение.

На 7—10-й день следующего менструального цикла всем пациенткам 1-й группы была выполнена pipelle-биопсия эндометрия с гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием.

Во 2-ю группу вошли 22 женщины с неразвивающейся беременностью в анамнезе, страдающих хроническим эндометритом, подтвержденным гистологически. В раннюю фазу пролиферации этим пациенткам проведен курс ультразвукового орошения полости матки. На 7—10-й день последующего цикла была выполнена контрольная pipelle-биопсия эндометрия с гистологическим и ИГХ-исследованием. Контрольную группу составили 8 условно здоровых женщин. Пациенткам было проведено общеклиническое обследование, гистологическое и ИГХ-исследование эндометрия.

Материалы биоптатов для гистологического исследования фиксировали в 10% нейтральном формалине, заключали в парафин, делали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

Для ИГХ-реакций парафиновые срезы обрабатывали по стандартной методике с использованием мышинных моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам- α — ER- α (клон 1D5 «ДАКО») и прогестероновым рецепторам — PR (клон 636 «ДАКО»). При ИГХ-исследовании рецепторов эстрогенов и прогестерона отдельно анализировались клетки стромы (отростчатые фибробласты) и эпителии желез. Определялось общее количество окрашенных клеток стромы и эпителиоцитов. При оценке результатов ИГХ-окрашивания в отношении стероидных рецепторов в расчетах учитывалось только ядерное окрашивание.

Для анализа результатов ИГХ-реакций использовали метод гистологического счета H-score по формуле: $HS = 1a + 2b + 3c$, где a — % слабоокрашенных клеток, b — % умеренно окрашенных клеток, c — % сильно окрашенных клеток; 1, 2, 3 — интенсивность окрашивания, в баллах.

Кавитационное орошение полости матки осуществлялось физиологическим раствором с помощью ультразвукового аппарата АК-100 фирмы «Фотек» с использованием усовершенствованного маточного наконечника. Орошение проводилось на 3-й день после прерывания регрессирующей беременности. У пациенток с хроническим эндометритом орошение полости матки проводилось на 7—9-й день менструального цикла. Курс кавитационного орошения полости матки составлял 5 процедур, длительностью 3—5 мин.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. BIOSTAT и программного обеспечения Microsoft Excel 2000. Результаты обрабатывались методами вариационной статистики и

представлены в виде $M \pm m$. Оценка достоверности различий средних величин и относительных показателей проводилась с использованием t -критерия (критерия Стьюдента). За уровень значимости в исследовании принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту. Средний возраст больных в подгруппе 1А составил $30,21 \pm 3,14$ года, в подгруппе 1Б — $31,69 \pm 3,68$ года, во 2-й группе — $29,36 \pm 4,58$ года, в контрольной группе — $33,5 \pm 3,3$ года ($p > 0,05$).

В группе женщин с регрессирующей беременностью около $1/3$ (32,6%) пациенток были первобеременными, в то время как в группе женщин с хроническим эндометритом большинство женщин (98,4%) — повторнобеременные. Более того, все эти пациентки страдают привычным невынашиванием беременности, имеют от 2 до 5 неразвивающихся беременностей в анамнезе и соответствующее количество внутриматочных вмешательств. Средняя частота привычного невынашивания беременности в 1-й группе составила 37,1%.

В работе были проанализированы результаты гистологического исследования соскобов эндометрия в динамике лечения в группах наблюдения (рис. 1).

Гистологическая картина соскоба из полости матки у женщин 1-й группы демонстрировала признаки регрессирующей беременности с различной степенью выраженности отека и некроза стромы ворсин хориона, признаками серозного (24,5%) или гнойного (13,2%) воспаления децидуальной ткани, вплоть до дистрофии и некроза децидуальных клеток в 14,7% случаев наблюдения. После терапии по поводу регрессирующей беременности в группах наблюдения проводилось контрольное гистологическое исследование биоптата эндометрия в раннюю фазу пролиферации.

Среди женщин 1А подгруппы, которым проведено в комплексе терапии ультразвуковое кавитационное орошение полости матки, наблюдались наилучшие результаты лечения.

Гистологическая картина, соответствующая ранней стадии фазы пролиферации без признаков воспалительной реакции стромы, отмечалась в 66,7% случаев. У 16,6% женщин данной подгруппы эпителий желез эндометрия соответствовал фазе пролиферации, однако наблюдалась стромальная лимфоидная инфильтрация различной степени выраженности, у 16,7% сохранялась децидуализация стромы, гистологическая картина не соответствовала фазе менструального цикла.

В сравнении с этими данными в подгруппе 1Б пациенток с регрессирующей беременностью, которым проводилась терапия без кавитационного орошения полости матки, гистологическая картина ран-

ней стадии фазы пролиферации без признаков стромальной лимфоидной инфильтрации отмечалась в 25,0% случаев, картина эпителия желез эндометрия в фазе пролиферации со стромальной лимфоидной реакцией — в 12,5% случаев, децидуализация стромы эндометрия — в 6,25%. Гистологическая картина атрофического эндометрита выявлена у 2 (6,25%) пациенток, кистозного эндометрита — у 4 (12,5%), гипертрофического эндометрита — у 37,5%.

В группе женщин с хроническим эндометритом после ультразвукового орошения полости матки частота восстановления гистологической картины до полного соответствия фазе менструального цикла без признаков воспалительной реакции стромы составила 34,1%, в 20,7% случаев отмечались лимфоидная инфильтрация стромы, картина атрофического эндометрита выявлена в 16,7% наблюдений, картина кистозного эндометрита — в 7,14%, гипертрофический эндометрит сохранялся у 21,4% женщин.

В контрольной группе большинство женщин продемонстрировали гистологическую картину эпителия желез в фазе ранней пролиферации (87,5%), у остальных пациенток на фоне соответствия развития желез эндометрия фазе менструального цикла отмечалась единичная лимфоидная инфильтрация стромы.

Для оценки механизмов реализации лечебного воздействия ультразвукового кавитационного орошения полости матки на эндометрий определялась экспрессия ER- α и PR, маркера пролиферации — Ki-67 в динамике терапии (рис. 2).

В группе пациенток, которым проводилось кавитационное орошение полости матки (1А подгруппа), в железах эндометрия определялась достоверно более высокая экспрессия ER- α $188,54 \pm 1,97$ балла, в группе пациенток, которым данная процедура не проводилась (1Б подгруппа) — $177,01 \pm 5,29$ балла ($p < 0,05$). Уровень экспрессии ER- α в строме эндометрия достоверно не различался в группах наблюдения, но был значимо ниже контрольных значений — в 1А подгруппе $135,9 \pm 9,94$ балла, в 1Б подгруппе $147,02 \pm 7,14$ балла, в контроле — $176,8 \pm 6,12$ балла ($p < 0,05$).

Отмечался достоверно более высокий уровень экспрессии PR в строме и в железах эндометрия женщин, получавших кавитационное орошение полости матки после прерывания регрессирующей беременности. Экспрессия PR в строме составила в 1А подгруппе $159,09 \pm 4,82$ балла, в 1Б подгруппе — $143,01 \pm 8,19$ балла ($p < 0,05$). Экспрессия PR в железах эндометрия составила $196,18 \pm 1,94$ балла в 1А подгруппе и $181,66 \pm 3,18$ балла в 1Б подгруппе ($p < 0,01$). Следует отметить, что значения экспрессии PR в строме и в железах в 1А подгруппе достоверно не отличались от контрольных значений.

Уровень экспрессии Ki-67 в строме и железах был достоверно выше у женщин, не получавших кавитационного орошения полости матки. Экспрессия

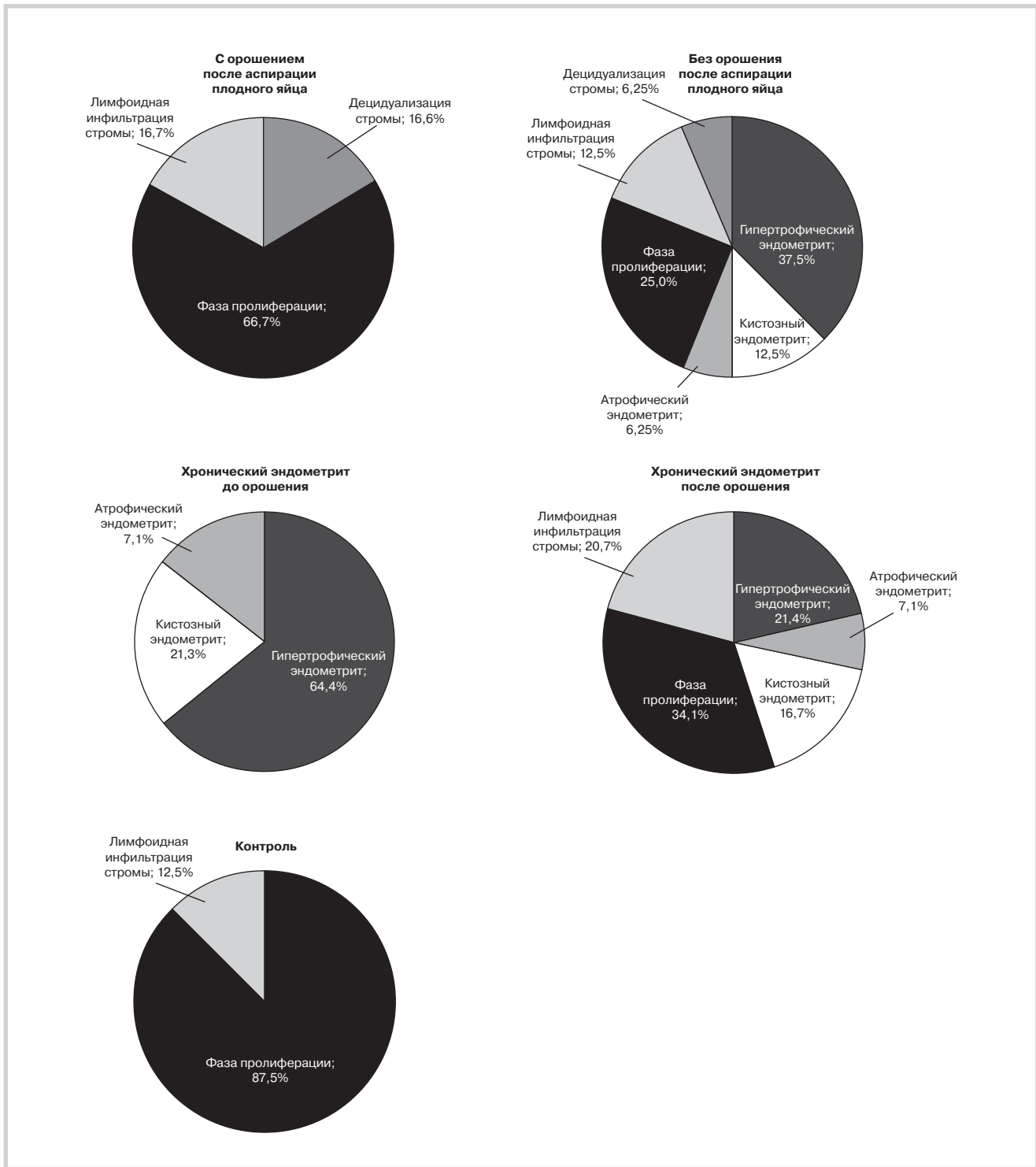


Рис. 1. Результаты гистологического исследования эндометрия в динамике терапии.

Ki-67 в строме составила в 1А подгруппе $107,45 \pm 2,93$ балла, в 1Б подгруппе — $115,66 \pm 3,86$ балла ($p < 0,05$), экспрессия Ki-67 в железах — соответственно $145,63 \pm 5,43$ и $168,33 \pm 14,59$ балла, что значительно

выше контрольных показателей ($132,51 \pm 4,25$ балла; $p < 0,01$). Следует отметить, что во всех группах наблюдения в фазу пролиферации уровень экспрессии Ki-67 в железах эндометрия выше, чем в строме.

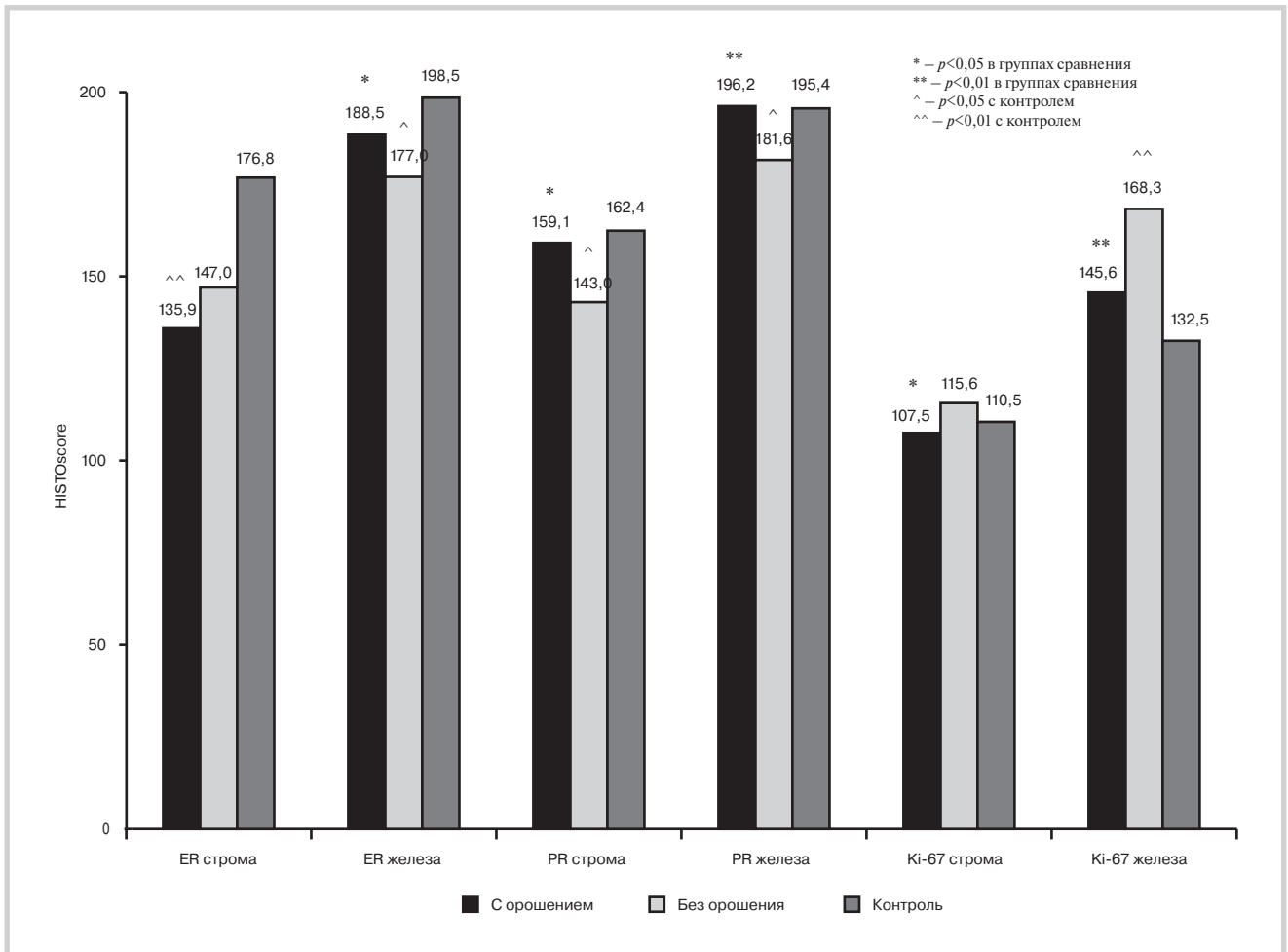


Рис. 2. Уровень экспрессии ER- α , PR и Ki-67 в стромальных клетках и эпителии желез эндометрия в группах наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неразвивающаяся беременность — патология, при которой смерть эмбриона/плода предшествует экспульсии плодного яйца. Прекращение эмбрио-плацентарного кровотока при длительном функционировании маточно-плацентарной циркуляции, продолжающаяся продукция плацентой иммуносупрессивных агентов препятствуют наступлению выкидыша и таким образом способствуют формированию воспалительного ответа в эндометрии [13, 14]. Доказано, что в основе неразвивающейся беременности лежит хронический аутоиммунный эндометрит (FIGO, 2006) [3].

Лечение хронического эндометрита — непростая задача. Антибактериальная терапия хронического эндометрита наиболее полно была изучена в исследовании PEACH [15], которое показало, что в хронической стадии эндометрита антибактериальные средства малоэффективны. Наше внимание

привлекла возможность использования в терапии хронического эндометрита низкочастотного ультразвука.

Приоритет использования низкочастотного ультразвука средней интенсивности в лечении воспалительных процессов принадлежит отечественным исследователям [16, 17]. Сущность метода заключается в воздействии на пораженные ткани жидкими средами, предварительно обработанными энергией низкочастотного ультразвука. При прохождении ультразвука через жидкостную среду в ней возникает ряд физических (кавитация, барботирование, тепловой и фонофоретический эффекты и др.) и биологических эффектов (бактерицидный, противовоспалительный, улучшение микроциркуляции, регенерации тканей, микромассаж) [18—20]. Бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука объясняют кавитационным воздействием микрополостей озвученной среды на стенку бактерий, что приводит к ее тепловому и механическому повреждению [20, 21].

Противовоспалительный эффект кавитированных растворов объясняется снижением микробной контаминации, активацией макрофагальной реакции, усилением пролиферативной и синтетической активности фибробластов [11, 22]. В многочисленных экспериментах [23] показано, что низкочастотный ультразвук обладает потенциально важным эффектом воздействия на функциональную активность эпителиальных клеток, который может заметно влиять на восстановление тканей и процессы регенерации в естественных условиях. Низкочастотный ультразвук вызывает расширение кровеносных сосудов и увеличение регионарного кровотока в 2—3 раза, инициирует благоприятные изменения в микроциркуляторном русле и адвентии сосудов, развитие коллатерального кровотока [24].

Вышеизложенные эффекты низкочастотного ультразвука, а также внушительный опыт использования данного метода в хирургии, травматологии, ортопедии, стоматологии для лечения раневой инфекции и хронических воспалительных процессов определили наш научный интерес к изучению возможностей применения энергии ультразвуковых колебаний для восстановления морфологической структуры и функциональной активности эндометрия после прерывания неразвивающейся беременности.

Изучение морфологической картины эндометрия после прерывания регрессирующей беременности и в фазу пролиферации следующего менструального цикла в динамике терапии демонстрирует значение кавитационного орошения полости матки в профилактике и терапии хронического эндометрита. Наилучших результатов восстановления морфологической структуры эндометрия удалось добиться при использовании метода орошения в первом же цикле после аспирации регрессирующей беременности. Около 70% пациенток демонстрировали картину ранней фазы пролиферации без лимфоидной инфильтрации стромы. Это значительно превышает соответствующие результаты в группе сравнения, где орошение не применялось. В этой группе только 25% образцов эндометрия соответствовали фазе пролиферации без стромальной лимфоидной реакции, а гистологическая картина эндометрита в следующем цикле после аспирации плодного яйца верифицирована в 56% случаев. Это соответствует данным В.М. Сидельниковой [24] о высокой частоте распространения хронического эндометрита в популяции небеременных женщин с невынашиванием беременности.

Для оценки значения фактора времени начала терапии выделена группа небеременных пациенток, уже страдающих хроническим эндометритом на фоне привычного невынашивания беременности, терапия кавитационным орошением которым проводилась, таким образом, отсроченно. В этой группе уда-

лось добиться восстановления морфологической структуры эндометрия с хронологическим соответствием его фазе пролиферации без воспалительной реакции стромы у $1/3$ пациенток. Это достоверно выше, чем в группе пациенток, которым орошение полости матки не проводилось. Положительная динамика, заключающаяся в исчезновении перигландулярных и периваскулярных лимфогистиоцитарных воспалительных инфильтратов с сохранением незначительной лимфоидной инфильтрации стромы, отмечена еще у 21% женщин. Таким образом, эффективность метода в группе пациенток с хроническим эндометритом составила 54,5%, что значительно ниже, чем в группе женщин, где лечение начато сразу после вакуум-аспирации плодного яйца, — 66,7%. Таким образом, раннее начало ультразвуковой кавитационной терапии увеличивает возможности репарации эндометрия после прерывания регрессирующей беременности.

Хронический воспалительный процесс в железистых и стромальных клетках функционального слоя эндометрия способствует снижению уровня экспрессии рецепторов прогестерона и в меньшей степени — рецепторов эстрогенов [25, 26].

Многочисленные исследования [27, 28], посвященные изучению потенциальных маркеров восприимчивости эндометрия при наступлении беременности, определили клеточные и молекулярные механизмы имплантации (аппозиция, адгезия, инвазия). Тем не менее использование даже наиболее изученных в настоящее время биомаркеров имплантации в клинической практике крайне ограничено. Большинство идентифицированных маркеров имплантации — пиноподии, интегрин $\alpha\text{v}\beta3$, лейкоингибирующий фактор (LIF), E-категерины, НОХ-гены и др. — регулируются путем прямого или опосредованного влияния эстрадиола и прогестерона. Однако важен не столько уровень половых стероидов в организме, сколько сохранение всех путей реализации гормонального эффекта, в чем решающую роль играет количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам.

В проведенном исследовании изучались молекулярные эффекты энергии низкочастотного ультразвука в отношении восстановления рецепторного поля эндометрия. Выявлена потенция кавитированных жидких сред в восстановлении уровня экспрессии ER α преимущественно в железах эндометрия до уровня, сопоставимого с контрольными значениями. Стромальный пул ER α на фоне орошения достоверно не изменялся. Это может объясняться более поверхностным воздействием на ткани ультразвуковых волн, однако здесь требуются дальнейшие исследования.

Уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в строме и железах эндометрия был достоверно

выше в группе пациенток, не получавших кавитационного ультразвукового орошения полости матки. Это пациентки, страдающие хроническим эндометритом. Роль хронического воспаления в генезе повышения пролиферативной активности желез и стромы эндометрия подчеркивалась многими исследователями [2, 6, 15]. Хронический воспалительный процесс на уровне паракринной регуляции приводит к повышению синтеза факторов роста (трансформирующий фактор роста (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), VEGF и др.), усиливает межклеточные и стромально-паренхиматозные нарушения, активирует процессы неоангиогенеза, что стимулирует пролиферацию клеток и может способствовать развитию опухолевого процесса. Преимущественно автономный путь регуляции пролиферации при хроническом воспалении подтверждается более низкой экспрессией эстрогеновых рецепторов во 2-й группе наблюдения.

Наиболее оптимистичным представляется эффект ультразвуковой кавитации в отношении экспрессии PR. В проведенном исследовании показана достоверно более высокая экспрессия PR в железах эндометрия и в строме у женщин после кавитационного орошения полости матки в сравнении с пациентками, не получавшими данной процедуры. Следует отметить, что в целом рецепторный фенотип женщин после проведенной реабилитации был достоверно неотличим от контроля. PR — фактор, широко изучающийся в контексте рецептивности эндо-

метрия [30]. В нормальном цикле эндометрий максимально экспрессирует PR во время пролиферативной фазы, а затем наблюдается снижение экспрессии PR в середине лютеиновой фазы. Это плато экспрессии эпителиальных PR позволяет переключить регуляцию имплантации с системной на более тонкую паракринную [25, 26]. Низкая экспрессия PR в пролиферативную фазу и отсутствие плато PR в лютеиновую фазу сочетается в дальнейшем с потерей других маркеров рецептивности. Наиболее неблагоприятным вариантом для наступления беременности является отсутствие снижения экспрессии ER- α в фазу секреции [30]. Нарушение паттерна экспрессии рецепторных белков может служить причиной неполноценной имплантации.

ВЫВОДЫ

Ультразвуковое кавитационное орошение полости матки является эффективной технологией реабилитации рецепторного поля эндометрия после прерывания регрессирующей беременности.

Наилучших результатов в плане восстановления морфофункциональной структуры эндометрия удалось добиться, используя метод в первом цикле после прерывания неразвивающейся беременности.

Работа выполнена в ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России в рамках выполнения федерального государственного задания по научно-исследовательской работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему. Рос вестн акуш гинекол 2007; 2: 62—64.
2. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. М: ГЭ-ОТАР-Медиа 2010.
3. XVIII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics. 2006, nov. 5—10; Kuala Lumpur (Malaysia). Kuala Lumpur 2006.
4. Побединская О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности спонтанные и неразвивающиеся беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2011.
5. Давыдова Н.И., Михнина Е.А., Комаров Е.К. Влияние гормональной недостаточности яичников на морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушением фертильности. Rus J Immunol 2007; 9: Suppl 4: S77—S78.
6. Dahmoun M., Boman K., Cajander S. et al. Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. J Clin Endocrinol Metabol 2009; 84: 1737—1743.
7. Hirata Y., Ochiai K. Estrogen and progesterone receptors of the out-of-phase endometrium in female infertile patients. Fert Steril 2010; 63: 5: 984—988.
8. Mote P.A., Balleine R.L., McGowan E.M. et al. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. J Clin Endoc Metabol 2011; 84: 8: 2963—2971.
9. Carranza-Lira S., Blanquet J., Tserotas K. et al. Endometrial progesterone and estradiol receptors in patients with recurrent early pregnancy loss of unknown etiology preliminary report. Med Sci Monit 2010; 6: 4: 759—762.
10. Greenwood S.M., Moran J.J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. Obstet Gynecol 2005; 58: 176—178.
11. Чаплинский В.В. Клинико-экспериментальное изучение действия ультразвуковой кавитации на микроорганизмы. Ортопед травматол и протез 1985; 8: 29—32.
12. Serena T., Lee S.K., Lam K., Attar P., Meneses P., Ennis W. The impact of noncontact, nonthermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds. Ostomy Wound Manage 2009; 55: 22—30.
13. Бакотина И.В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005.
14. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., Тарасов В.Н., Мезин В.Я., Мезин Е.В. Патоморфологические и гормональные критерии в диагностике причин самопроизвольных выкидышей. Арх патол 2005; 63: 5: 31—36.

15. Спирина Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск 2009.
16. Назарова С.В., Нестерова А.А., Захарова Л.В. Профилактика гнойно-септических осложнений после кесарева сечения. Актуальные вопр акуш и гинекол 2002; 1: 1: 27—34.
17. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Золотухина Т.В. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. Рос вестн акуш гинекол 2003; 2: 40—43.
18. Макарошкин А.Г., Чернядьев С.А., Айрапетов Д.В., Киришина О.В. Клинические аспекты использования низкочастотного ультразвука в хирургии панкреонекроза. Пособие для врачей. Екатеринбург: Фотек 2010.
19. Черникова Л.А. Лечебное применение низкочастотного ультразвука. Международный симпозиум «Механизмы действия электромагнитных излучений»: Материалы. Пущино 2007.
20. Чернядьев С.А., Засорин А.А., Киришина О.В. Применение низкочастотного ультразвука в лечении гнойных заболеваний мягких тканей. Пособие для врачей. Екатеринбург: Фотек 2010.
21. Галимзянов Ф.В., Богомякова Т.М. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических процессов в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Екатеринбург: УГМА 2011; 36—40.
22. Брискин Б.С., Полянский М.В., Прошин А.В., Храмылин В.Н. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Инфекции в хирургии 2007; 3: 33—39.
23. Suchkova V.N., Baggs R.B. et al. Ultrasound improves tissue perfusion in ischemic tissue through a nitric oxide dependent mechanism. J Thrombol Haemost 2002; 88: 865—870.
24. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему. Рос вестн акуш гинекол 2007; 2: 62—64.
25. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. Акуш и гинекол 2013; 10: 17—22.
26. Котиков А.Р., Али-Риза А.Э., Смирнов А.Н., Базина М.И., Бойчук Н.В., Али-Риза А.А. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом. Пробл репрод 2006; 2: 7—10.
27. Achache H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update 2006; 12: 6: 731—746.
28. Ledee-Bataille N. Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. Hum Reprod 2012; 17: 213—218.
29. Conneely O.M. Reproductive functions of progesterone receptors Recent. Prog Horm Res 2012; 57: 339—355.
30. Edwards R.G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? Reprod Biomed Online 2006; 13: 887—904.