

echipei multidisciplinare formată de cardiolog, cardiocirurg, imagiști rămâne a fi crucială la etapa de management de diagnostic și terapie la acești pacienți.

Concluzie

CoAo, complicată cu anevrism gigantic poststenoic al aortei descendente necesită un diagnostic cât mai precoce. Inițierea tratamentului suportiv cardiac pentru evitarea suprasolicitării cardiace în combinație cu tratamentul chirurgical sunt etapele esențiale în managementul acestor cazuri.

Bibliografie

1. Beaton A.Z., Nguyen T., Lai W.W., Chatterjee S., et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. In the: American journal of cardiology, 2009 103(2), pp.266-270.
2. Bonser, R.S., Ranasinghe, A.M., Loubani M., Evans J.D., et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. In the: Journal of the American College of Cardiology, 2011, 58(24), pp.2455-247.
3. Criado F.J. Aortic dissection: a 250-year perspective. In the: Texas Heart Institute Journal, 2011, 38(6), p.694.
4. Dugas A., Therasse É., Kauffmann C., Tang A., et al. Reproducibility of abdominal aortic aneurysm diam-

eter measurement and growth evaluation on axial and multiplanar computed tomography reformations. In the: Cardiovascular and interventional radiology, 2012, 35 (4), pp.779-787.

5. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. In the: Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2014, 72 (12), pp.1169-1252.

6. Evangelista A., Flachskampf F.A., Erbel R., Antonini-Canterin, F., et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. In the: European Journal of Echocardiography, 2010, 11(8), pp.645-658.

7. Gautier, M., Detaint, D., Fermanian, C., Aegerter, P., et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. In the: The American journal of cardiology, 2010, 105 (6), pp.888-894.

8. Keramati A.R., Sadeghpour A., Mani A., Chandok G. et al. The non-syndromic familial thoracic aortic aneurysms and dissections maps to 15q21 locus. In the: BMC medical genetics, 2010, 11(1), p.143.

9. Opatowsky A.R., Perlstein T., Landzberg, M.J., Colan S.D., et al. A shifting approach to management of the thoracic aorta in bicuspid aortic valve. In the: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2013, 146(2), pp.339-346.

REVIUL LITERATURII



© Mihaela Burac

Mihaela Burac

IMPACTUL ENDOMETRULUI ÎN INFERTILITATE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (rector – acad. AȘM Ion Ababii)
Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)*

Infertilitatea reprezintă una dintre problemele medico-sociale majore în majoritatea țărilor din Europa și din lume. Deși s-au realizat progrese vizibile în ultimele decenii în diagnosticul și tratamentul acestei patologii, incidența ei constituie 8-30% [7], dintre care infertilitatea feminină atinge 40-60% [30] și este în creștere continuă. În structura cauzelor infertilității feminine, patologia endometrului ocupă un loc aparte.

Endometrul este unica structură morfofuncțională care sub influența mecanismelor moleculare și neuro-endocrine avansate suferă o serie de modificări ciclice biochimice și morfologice la fiecare 28-30 zile. Modificările endometrului adecvate la nivel de țesut, celular, molecular permit să-și îndeplinească funcția sa de bază – asigurarea unei implantații de succes a ovulului fecundat, dezvoltarea corionului și embrionului.

Perturbarea structurală sau funcțională a endometrului va avea drept consecință o implantare nereușită care clinic se va manifesta prin infertilitate și pierderi perinatale [14,27].

Endometrul reprezintă un sistem multicomponent, elementele celulare ale căruia se află într-o interdependență complexă. Este unul dintre cele mai dinamice țesuturi din organism, pentru care este caracteristic schimbarea permanentă și rapidă a procesului de proliferare, diferențiere și apoptoză celulară [32]. Cauzele de bază ale patologiei endometrului sunt reglarea hormonală neadecvată, procesele inflamatorii cronice (endometrita cronică) care duc la procese degenerative în endometru cu inhibarea sensibilității acestuia către acțiunea hormonală.

Implantarea embrionului reprezintă un proces complex succesiv. Conform conceptelor moderne, un rol important în acest proces are interacțiunea reciprocă a endometrului, pe de o parte, și blastocistului - pe de altă parte. Implantarea embrionului este controlată de citokine, prostaglandine, factori de creștere, molecule de adeziune, factori celulari [30]. Succesul implantării depinde în multe privințe de calitatea embrionului precum și de starea morfofuncțională a endometrului. Perturbarea receptivității endometriale în perioada de implantare (19-22 zi, în ciclul de 28 zile) sau nesincronizarea proceselor fiziologice endometriale cu cele ale ovocitului fecundat a fost observată în așa maladie, cum ar fi endometrioza, sindromul ovarelor polichistice, afecțiuni tubare [3,17,25,36]. În literatura de specialitate se poartă discuții despre efectul posibil al fibromului uterin asupra receptivității endometrului [31]. În ultimul timp, se acordă o atenție deosebită studiului stării morfofuncționale a endometrului, precum și elucidării de noi markeri biologici secretați în fereastra de implantare. Se cercetează rolul următoarelor citokine și al factorilor de creștere: factorul inhibitor al leucemiei (LIF); interleukinele – IL-1, IL-6; factorul de creștere granulocitar-macrofag GM-CSF; factorul de creștere vasculo-endotelial VEGF; factorul de creștere beta 1 TGF- β 1; factorul de creștere care leagă heparina HB – EGF; factorul de creștere insulin-like 1 IGF1; factorul de creștere beta 2 TGF - β [6,16,31,34]. Unul dintre cei mai studiați biomarkeri ai ferestrei de implantare reprezintă pinopodiile. Pinopodiile sunt niște proeminențe microscopice pe suprafața apicală a celulelor epiteliale ale endometrului, care ies în afară în cavitatea uterină. Dezvoltarea pinopodiilor este dependentă de creșterea nivelului de progesteron la mijlocul fazei secretorii și, după unele studii, de expresia factorului inhibitor al leucemiei (LIF), a integrinei α V β 3 [26]. Alte studii au demonstrat rolul important al genei *HOXA 10* în apariția pinopodiilor.

Alte aspecte studiate pe larg sunt expresia receptorilor estrogenici (ER) și a progesteronului (PR), ca markeri ai receptivității endometriale. Dezvoltarea

endometrului are loc sub influența progesteronului și a estrogenului. Progesteronul este factorul primordial care asigură dezvoltarea endometrului și succesul implantării. Transformarea endometrului în faza secretorie depinde de un nivel adecvat al progesteronului ca urmare a peakului estrogenic în faza de proliferare. Nivelul progesteronului circulant are o mare variabilitate, astfel că anume mărirea nivelului de progesteron în faza luteinică, dar nu nivelul lui concret, definește receptivitatea endometrului către nidarea embrionară. Estrogenul și progesteronul acționează asupra endometrului prin receptori nucleari specifici: pentru estrogen – ER - α , ER- β , și pentru progesteron – PR-A, PR-B. Receptorii estrogenici sunt codificați de către 2 gene localizate pe cromozomi diferiți, în timp ce receptorii progesteronici se formează prin mecanisme de slicing alternativ. Expresia acestor receptori se modifică pe toată durata ciclului menstrual. În special, expresia ER - α , și PR-B scade în perioada ferestrei de implantare [2,12,22]. Un alt factor cu rol important în receptivitate este reprezentantul familiei interleukinelor-6 – factorul inhibitor al leucemiei (LIF). LIF este sintetizat în diferite țesuturi și organe și joacă un rol important în reglarea sistemului reproductiv feminin [4]. Receptorii pentru LIF (LIF-R și glicoproteina gp130) sunt localizați pe suprafața blastocistului și a placentei, precum și pe suprafața epitelului glandular și superficial al stratului funcțional [10]. Interacțiunea LIF cu receptorul LIF-R declanșează o varietate de căi de semnalizare, activând funcția secretorie a endometrului, ceea ce îi asigură receptivitatea. Se presupune că LIF joacă un rol semnificativ în implantarea blastocistului și progresia sarcinii [24]. Expresia LIF este maximală în celulele epiteliale la suprafața endometrului. Nivelul acestei interleukine se modifică pe parcursul întregului ciclu menstrual, cu o expresie maximală în timpul ferestrei de implantare [10]. În prezent, LIF este cel mai studiat marker al receptivității endometriale.

Studiile internaționale cercetează pe larg asocierea infertilității cu procesul inflamator cronic endometrial [23,27,32,36]. Dacă la pacientele cu infertilitate secundară (avorturi spontane, sarcini stagnante, avorturi la cerere etc.) prezența procesului inflamator al endometrului este indiscutabilă, în caz de infertilitate primară starea endometrului este practic neinvestigată.

Actualmente, savanții cercetează diferite aspecte ale infertilității primare și secundare, cauzele acestora, particularitățile morfofuncționale, histologice, microbiologice, imunohistochimice, fiecare în parte sau în diferite combinații. Cu toate acestea, puține studii elucidează starea morfofuncțională a endometrului la femeile cu infertilitate primară [38]. Unii autori descriu apariția unei disfuncții endometriale la pacientele infertile ca un complex de modificări morfologice reversibile sau condiționat reversibile ale endometrului, care se bazează pe perturbarea mecanismelor mo-

leculare ce ulterior conduc la rezultate nesatisfăcătoare în plan reproductiv [37]. Pentru diagnosticarea stării endometrului au fost implementate o serie de metode – de la studiul morfologic, descris de Noyes, Hertig și Rock, 1950, până la aprecierea receptivității endometriale și a studiilor genomice largi.

O multitudine de studii au demonstrat rolul important al endometritei cronice în apariția disfuncției endometriale, care este însoțită de perturbarea receptivității endometrului și de patologii reproductivă.

Timp de aproape 50 de ani, a existat concepția greșită conform căreia endometrul este lipsit de invazia microbiană în absența infecției. Totodată un interes deosebit al cercetătorilor internaționali reprezintă studiile referitoare la existența și impactul microbiomului asupra diferitor stări patologice [21]. Un amplu proiect de studiu a fost inițiat de SUA (Human Microbiome Project), începând cu anul 2007 ce vine să confirme importanța acestui aspect. În cadrul acestui studiu a fost cercetată acțiunea microbiomului uman în diferite aspecte și implicațiile acestuia în fiziologia și patologia umană în toate domeniile, inclusiv în ginecologie. S-a stabilit că factorul causal important al disfuncției endometriale în infertilitate este reprezentat de microbiomul endometrial [8,11,13,19,20,28].

Definirea comunităților microbiene în diferite organe ale corpului prin tehnici de secvențiere a ADN-ului microbial a fost posibilă datorită progreselor recente în genomică și bioinformatică. Astfel că în ultimul deceniu au fost studiate și implementate în practica medicală metode de studiu cu amplificarea ADN-ului prin modificări ale reacției de polimerizare în lanț (PCR). Organele și țesuturile care se credea că sunt sterile, cum ar fi tractul urinar inferior, placentă, pot fi gazdă a bacteriilor comensale în absența infecției, iar tractul reproductiv feminin superior nu este o excepție [1,33]. Sunt studii care au examinat probe de fluid endometrial și vaginal și au demonstrat invazia microbiană a endometrului, precum și faptul că microbiomul endometrial este în mare parte, dar nu exclusiv, asemănător cu cel vaginal și este compus din diferite microorganisme (în special *Lactobacillus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* și *Enterobacter* spp.) care afectează rezultatele reproductivă [15]. Pe baza lucrărilor date s-a impus necesitatea studierii anumitor teorii privind mecanismele care stau la baza implantării reduse în cazul microbiomului endometrial patologic precum și a influenței acestuia asupra sistemului imunitar al gazdei, modificărilor morfologice în endometru. Deasemenea se cercetează acțiunea unor factori și maladii asociate cum sunt: contracepția, terapiile hormonale, antibioticele, bolile cronice, tulburările locale ale tractului reproductiv feminin, stresul, indicele de masă corporală, vârsta.

Rezultatele studiilor au arătat că disfuncția endometrială este asociată cu expresia anormală a mai multor factori (citokine, interleukine, factori vasculo-

endoteliali, etc.) [29,39], precum și cu endometrita cronică [40]. Termenul de “disfuncție endometrială” cel mai bine redă esența modificărilor patologice ale endometrului. Diagnosticarea lor la timp și aplicarea unor măsuri de tratament complex contribuie la restabilirea stării fiziologice a endometrului. În practica clinică, studiul histologic al endometrului este o verigă importantă în diagnosticul disfuncției endometriale. Principalele indicații pentru studiul histologic al endometrului sunt: manifestări clinice ale disfuncției endometriale (infertilitatea primară), endometrul morfofuncțional modificat (polipi glandulari, nodul miomatos submucoasă, etc.) [3,5]. Cu toate că examenul histologic are o istorie îndelungată, principiile investigațiilor histologice s-au modificat semnificativ în ultimii ani datorită implementării noilor tehnologii de microscopie. Astfel, histologia rămâne o investigație indispensabilă și informativă în practica medicală generală și, în special, cea ginecologică, fiind un standard de investigare a endometrului. Biopsia Pipelle, aspirația și raclajul cavității uterine sunt principalele metode de investigare a endometrului. Pentru studiul histologic al disfuncției endometriale în infertilitate este recomandată biopsia endometrială Pipelle cu descrierea următoarelor aspecte: prezența sau absența modificărilor inflamatorii, corespunderea stării endometrului cu ziua ciclului menstrual, starea glandelor, stromei, componentului vascular etc [9,35]. Opiniile cercetătorilor referitoare la perioada ciclului menstrual potrivită recoltării biopsiei, cu investigarea histologică și imunohistochimică, pentru diagnosticul stării morfofuncționale a endometrului sunt contradictorii. Se recomandă efectuarea biopsiei în prima fază a ciclului menstrual (8-11 zi), pentru diagnosticarea disfuncției endometriale și a markerilor inflamatorii atunci când în stroma endometrială este observată cea mai redusă cantitate de celule imunocompetente [38,39].

Actualmente, ca o completare a metodelor histologice convenționale, pentru precizarea anumitor markeri sau patologii se efectuează investigațiile imunohistochimice [3,18,25]. Imunohistochimia este o metodă de identificare a unităților celulare necunoscute prin marcarea lor cu anticorpi specifici. Studiul imunohistochimic al endometrului include evidențierea unor serii de markeri caracteristici pentru diferite patologii, de la cele reproductivă până la oncologice. Pentru disfuncția endometrială sunt specifici anumiți markeri ai inflamației ca: limfocitele T citotoxice (CD8 +), T-helper (CD4 +), limfocitele B (CD20 +), plasmocitele (CD138 +). Studiile actuale demonstrează importanța și specificitatea plasmocitelor (CD 138+) în procesul inflamator cronic al endometrului ca un standard de aur în diagnosticul disfuncției endometriale [18]. Diagnosticul este stabilit prin evaluarea rezultatelor histologice și imunohistochimice, care trebuie să reflecte în mod obligatoriu starea endometrului conform zilei

cicului menstrual, prezența sau absența endometritei cronice, potrivirea imaginii histologice.

Aceste date vin să confirme conceptul conform căruia prezența unui mediu uterin suboptimal este un factor primordial nu doar într-o concepție ineficientă, dar și al unei diferențieri trofoblastice și placentării anormale. Elaborarea de noi intervenții de diagnostic și terapeutice ar putea implica tratamente farmacologice pentru restabilirea factorului endometrial în preconcepție. Relația dintre aparatul receptor, sistemul imunitar, microbiomul endometrial și succesul sau eșecul implantării rămâne neelucidată. Deși sunt date certe că acestea au un rol major în implantare, cunoștințele actuale referitoare la fiziologie cât și fiziopatologie, rămân incomplete, ceea ce impune necesitatea studiilor ulterioare.

Bibliografie:

1. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J., Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4: e1602. harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6: 237ra65.

2. Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, Kukushkina V, Saare M, Velthut-Meikas A, Krjutškov K, Aghajanova L, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K, Giudice L, Simón C, Salumets A. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci Rep.* 2017 Aug 30;7(1):10077. doi: 10.1038/s41598-017-10098-3.

3. Bouet PE, El HH, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106–10.

4. Camargo-Díaz F, García V, Ocampo-Bárceñas A, González-Marquez H, López-Bayghen E. Colony stimulating factor-1 and leukemia inhibitor factor expression from current-cycle cannula isolated endometrial cells are associated with increased endometrial receptivity and pregnancy. *BMC Womens Health.* 2017 Aug 22;17(1):63. doi: 10.1186/s12905-017-0418-7.

5. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):152–6.

6. Cecilia T., Valdes M.D., Amy M.D., Schutt M.S., and Carlos Simon, M.D., Ph.D. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* Vol. 108, No. 1, July 2017.

7. Danielle G., Tsevat BA; Harold C., Wiesen-

feld, MD, CM; Caitlin Parks, MD; Jeffrey F. Peipert, MD, PhD. Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* January 2017.

8. Eric Jauniaux, Professor, University College London, Uk And Federico Prefumo. The search for the ideal microbiota in human reproduction. 2017. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

9. Ettore Cicinelli, M.D., Dominique De Ziegler, M.D., Roberto Nicoletti, M.D., Giuseppe Colafoglio, M.D., Nicola Saliani, M.D., Leonardo Resta, M.D., Donatella Rizzi, Ph.D., and Danila De Vito, M.D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertility and Sterility*. Vol. 89, No. 3, March 2008

10. Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\beta 3$ testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1724-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.

11. Franasiak JM, Scott RT. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2015; 104:1364-71

12. Gao Y, Hong X, Wang Z, Zhu Y. Endometrial receptivity and conception outcome among women with light menstrual bleeding of unidentified etiology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Sep 30. doi: 10.1002/ijgo.12335.

13. Ido Sirota, MD, MHA, Shvetha M. Zarek, MD, and James H. Segars, MD. Potential Influence of the Microbiome on Infertility and Assisted Reproductive Technology. *Semin Reprod Med.* 2014 January; 32(1): 35–42. doi:10.1055/s-0033-1361821.

14. Inhorn M, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015; 21:411-26.

15. Inmaculada Moreno, Ph.D. and Jason M. Franasiak, M.D., T.S. (A.B.B.). Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril.* Vol. 108, No. 1, July 2017.

16. Jason M. Franasiak, M.D., T.S. (A.B.B.) and Richard T. Scott, M.D., H.C.L.D./A.L.D. (A.B.B.). Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. *Fertil Steril.* Vol. 107, No. 6, June 2017.

17. Khan K, Fujishita A, Kitajima M, et al. Intrauterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(11):244656. doi: 10.1093/humrep/deu222.

18. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66: 410–5.

19. Linda C. Giudice, MD, PhD. Challenging dogma: the endometrium has a microbiome with functional consequences. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* December 2016: 682-683.

20. **Lois A. Salamonsen, Ph.D., Tracey Edgell, Ph.D., Luk J. F. Rombauts, M.D., Ph.D., Andrew N. Stephens, Ph.D., David M. Robertson, Ph.D., Adam Rainczuk, Ph.D., Guiying Nie, Ph.D. and Natalie J. Hannan, Ph.D.** Proteomics of the human endometrium and uterine fluid: a pathway to biomarker discovery. *Fertility and Sterility®* Vol. 99, No. 4, March 15, 2013 . 1086-1092.
21. **Pelzer E, Willner D, Huygens F, Buttini M.** Is diversification of the endometrial microbiome significant for reproductive success? *Placenta* 2015; 36: A1eA60
22. **Valdes CT, Schutt A, Simon C.** Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* 2017 Jul; 108(1):15-18. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.033.
23. **Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP.** The microbiome of the urinary tract: a role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 81-90
24. **Wong TT.** Effects of specific and prolonged expression of zebrafish growth factors, *Fgf2* and *Lif* in primordial germ cells *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;30(1):347-51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.014.
25. **Yu-qing Chen, Rui-li Fang, Yuan-na Luo and Can-qiao Luo.** Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Women's Health* BMC. 2016. 16:60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3.
26. **Zhang Qiong, M.D., Hao Jie, M.D., Wang Yonggang, M.D., Xu Bin, M.D., Zhao Jing, M.D., and Li Yanping, Ph.D.** Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* Vol. 108, No. 3, September 2017.
27. **Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., и др.** Клинико - морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015. Т.67. № 6. С17–25.
28. **Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М.** Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65. №4. С. 6-14.
29. **Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., Воробьева Е. Е., Хелашвили И. Г., Мирошниченко Л. Е.** Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Уральский медицинский журнал.* 2013, 109 (4): 60–4.
30. **Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В., Маланина Е.Н., Бодасаров А.Ю., Вознесенская Н.В.** Эффективный молекулярный метод оценки тяжести дисфункции эндометрия при бесплодии и невынашивании беременности. *Проблемы репродукции,* 6, 2016. doi: 10.17116/gergo201622658-65.
31. **Кравчук Я.Н., Калугина А.С.** Оценка рецептивности эндометрия с помощью биомаркеров. // *Журнал акушерства и женских болезней.* ТОМ LXI ВЫПУСК 6/2012. УДК: 618.177-089.888.11: 618.145-07.
32. **Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В.** Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА* 4, 2017. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717425-32>
33. **Назарова В. В.** Микробиота влагалища при физиологическом микробиоценозе и при бактериальном вагинозе. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. Т. 62. №5. С. 66-74.
34. **Пономаренко К.Ю.** Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2017. – Т. 66. – No 4. – С. 90–97. doi: 10.17816/JOWD66490-97
35. **Сухих Г. Т. Шуршалина А. В.** Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
36. **Тапильская Н. И., Карпеев С. А., Кузнецова И. В.** Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология.* 2014; 1: 104–9.
37. **Толибова Г.Х.** Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65. №6. С. 52–60.
38. **Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А.** Эндометриальная дисфункция: алгоритм клиноморфологического исследования: учебное пособие для врачей. СПб., 2016.
39. **Шалепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М.** Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016. Т. 65. №4. С. 65–75.
40. **Яковчук К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Дига М.А., Аникин С.С., Симачева С.А.** Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию. *Российский вестник акушера-гинеколога* 5, 2016: 37-41.