https://doi.org/10.17116/rosakush201717425-32

# Современные представления о патогенезе хронического эндометрита

К.м.н. В.В. ЛИХАЧЕВА[1], д.б.н. В.Н. ЗОРИНА[2], Я.Н. ТРЕТЬЯКОВА[3], д.м.н., проф. Л.Г. БАЖЕНОВА[1], к.м.н. Т.В. ТРЕТЬЯКОВА[1], д.м.н., проф. Л.В. РЕНГЕ[1]

[1]Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Л.Г. Баженова), [2]НИЛ иммунологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия; [3]Перинатальный медицинский центр ГК «Мать и дитя», Москва, Россия

В представленном обзоре проведены обобщение и анализ данных литературы, касающихся патогенеза хронического эндометрита. Особенности патогенеза хронического эндометрита до конца не раскрыты вследствие их мультифакторности, сложностей диагностики и стертости симптоматики. В поддержании вялотекущего хронического воспаления, на фоне персистенции условно-патогенной микрофлоры значительную роль играют локальные и системные иммунные нарушения, приводящие к бесплодию, неудачным попыткам экстракорпорального оплодотворения, привычной потере беременности, а также к акушерским осложнениям — более 80% женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом бесплодны и не способны выносить беременность. Важную роль в патогенезе хронического эндометрита играют дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза, расстройства субэндометриального кровотока и склеротические изменения в эндометрии. Описана роль цитокинов (факторы роста TGF-1β, VEGF, лейкемия-ингибирующий фактор, провоспалительные TNF-α и IL-1β, иммунорегуляторный IL-6, а также хемокины, в том числе IL-8) в поддержании воспалительных проявлений, снижающих рецептивность эндометрия, в нарушениях микроциркуляции и регуляции ангиогенеза, усилении экссудации, формировании спаек и отложении фибрина в строме эндометрия. При хроническом эндометрите повышена экспрессия Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов, определение маркеров плазматических клеток CD138 рекомендуется как дополнительный метод при диагностике хронического эндометрита. Существует теория аутоиммунного самоподдерживающегося процесса, индуцированного инфекцией. Высказан ряд предположений о роли белков-иммуномодуляторов (лактоферрин, альфа-2-макроглобулин) в патогенезе хронического эндометрита, а также гормонов гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии единой точки зрения на этиологию хронического эндометрита и его патогенетические аспекты, обосновывая актуальность дальнейших исследований.

*Ключевые слова: хронический эндометрит, патогенез, бесплодие, цитокины, ангиогенез, белки-иммуномодуляторы, кортикостероиды.*

## Current ideas on the pathogenesis of chronic endometritis

V.V. LIKHACHEVA, Cand. Med. Sci.[1]; V.N. ZORINA, BIOL. D[2]; YA.N. TRETYAKOVA[3]; Prof. L.G. BAZHENOVA, MD[1]; T.V. TRETYAKOVA, Cand. Med. Sci.[1]; Prof. L.V. RENGE, MD[1]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology; [2]Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Novokuznetsk, Russia; [3]«Mother and Child» Perinatal Medical Center, Moscow, Russia

This review summarizes and analyzes the data available in the literature on the pathogenesis of chronic endometritis. The specific features of the pathogenesis of chronic endometritis have not been fully revealed due to their multifactoriness, diagnostic difficulties, and subtle symptoms. Local and systemic immune disorders leading to infertility, in vitro fertilization failures, recurrent pregnancy loss, and obstetric complications (more than 80% of reproductive-aged women with chronic endometritis are infertile and unable to carry a pregnancy to full term) play a considerable role in the maintenance of slowly progressive chronic inflammation in the presence of persistence of opportunistically pathogenic microorganisms. An imbalance between proliferation and apoptosis, subendometrial blood flow disorders, and endometrial sclerotic changes play an important role in the pathogenesis of chronic endometritis. The paper describes the role of cytokines (transforming growth factor-1β, vascular endothelial growth factor, leukemia inhibitory factor, proinflammatory tumor necrosis factor-α and interleukin (IL)-1β, immunoregulatory IL-6, and chemokines, including IL-8) in maintaining the inflammatory manifestations that reduce endometrial receptivity, in impairing microcirculation and regulation of angiogenesis, in enhancing exudation, in forming adhesions, and in depositing fibrin in the endometrial stroma. The expression of Toll-like receptors (TLRs) 2 and 4 is increased in chronic endometritis; the determination of markers for CD138 plasma cells is recommended as an additional method in the diagnosis of chronic endometritis. There is a theory of a self-sustaining autoimmune process induced by infection. A number of assumptions have been made about the role of protein immunomodulators (lactoferrin, alpha-2-macroglobulin) in the pathogenesis of chronic endometritis, as well as that of hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. These findings suggest that there is no consensus of opinion regarding the etiology of chronic endometritis and its pathogenetic aspects, justifying the relevance of further investigations.

*Keywords: chronic endometritis, pathogenesis, infertility, cytokines, angiogenesis, protein immunomodulators, corticosteroids.*

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: viroli@mail.ru

Хронический эндометрит (ХЭ) относится к группе воспалительных заболеваний органов малого таза (pelvic inflammatory diseases — PID) [1], его удельный вес колеблется в пределах 0,2—66,3%, составляя в среднем 10—14% от всех хронических воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [2—4]. Подобный разброс объясняется скудностью специфической симптоматики (чаще всего упоминаются тазовые боли, кровотечения и лейкоцитарная реакция крови), а также низкой чувствительностью и специфичностью клинических методов диагностики и отсутствием четкой концепции построения диагноза, что нередко приводит к учету ложноположительных и ложноотрицательных результатов при статистическом подсчете данных [4]. Вследствие мультифакторности, сложностей диагностики и стертости симптоматики, особенности патогенеза ХЭ до конца не раскрыты. В то же время необходимость их изучения достаточно велика, поскольку данное заболевание оказывает значительное влияние на фертильность женщины: 83% женщин репродуктивного возраста с ХЭ бесплодны и не способны выносить ребенка. Среди таких пациенток первичное бесплодие диагностируется в 25% случаев, вторичное — в 36%, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона — в 60% [2]. По другим данным, при ХЭ регистрируются неудачные попытки ЭКО в 42% случаев, привычное невынашивание беременности — в 58%. У 77% женщин с привычным невынашиванием беременности, а также с негативными результатами применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в мазках в избытке обнаруживаются *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus agalactiae*, у 25% — *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum,* у 13% — *Chlamydia trachomatis* [4]. При этом антибиотикотерапия приводит к улучшению исходов ВРТ не только у $^{2}/_{3}$ женщин с подтвержденным после гистероскопии ХЭ, обусловленным носительством патогенных агентов, либо условно-патогенной микрофлоры, но и у 20% женщин с неподтвержденным наличием патологической микрофлоры, а также у 33% женщин с привычной потерей беременности, у которых не подтверждены признаки ХЭ после гистероскопии [5]. Все перечисленное обосновывает необходимость углубленного изучения и систематизации данных, касающихся особенностей патогенеза хронического эндометрита.

В настоящее время установлено, что существенная роль в развитии ХЭ принадлежит различным нарушениям местного и общего иммунитета (врожденного и адаптивного) и их последствиям в виде активной колонизации полости матки условно-патогенными микроорганизмами [4], воспалительных изменений шейки матки и влагалища, а также манифестирующих воспалительных осложнений после родов и абортов [3].

Считается, что острый эндометрит чаще всего возникает после абортов, родов или диагностических внутриматочных манипуляций. Наличие крови, остатков децидуальной ткани, плодного яйца способствует росту, как правило, смешанной микрофлоры, включающей различных представителей грибов и энтерококков, микоплазм, кишечной палочки, протея, бактероидов, трихомонад, вирусов герпеса, цитомегаловирусов и других микроорганизмов [3]. Преобладание во влагалищном биотопе ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов обусловливает малосимптомное течение воспалительного процесса в эндометрии, затрудняет своевременную диагностику и способствует хронизации процесса. Воспалительная реакция при остром эндометрите характеризуется нарушением микроциркуляции в пораженных тканях (расширение сосудов, замедление тока крови, тромбы), выраженной экссудацией (серозно-гнойный, гнойный экссудат), отечностью и нейтрофильной инфильтрацией эндометрия. Воспалительный процесс может захватывать прилегающую к эндометрию мышечную оболочку матки. Обычно острая стадия эндометрита продолжается 8—10 дней и при правильном лечении процесс заканчивается, реже переходит в подострую и хроническую формы [6]. Как правило, проводимая терапия острого эндометрита недостаточно результативна, о чем свидетельствует высокая частота ХЭ у женщин с нарушением репродуктивной функции [4].

В патогенезе ХЭ важную роль играют процессы пролиферации эндометрия, усиления апоптоза, дисбаланса между пролиферацией и апоптозом. Патологическая регенерация эндометрия вызывает полипоз, гиперплазию, а при неоднократных и/или грубых выскабливаниях — его атрофию, что ведет к нарушению рецептивности эндометрия и проявляется бесплодием, неудачными попытками ЭКО и невынашиванием беременности [7]. Описаны различные структурно-функциональные изменения в эндометрии, являющиеся причиной нарушений репродуктивной функции: расстройства субэндометриального кровотока [8], несоответствие структуры эндометрия дню менструального цикла, склеротические изменения в эндометрии [9].

Одним из проявлений ХЭ служат внутриматочные синехии, приводящие к вторичному бесплодию. В 90% наблюдений причинами формирования синехий являются выскабливания стенок полости матки по поводу неполного аборта, неразвивающейся беременности, пузырного заноса, послеродового кровотечения, остатков плацентарной ткани, а также последствия наложения компрессионных швов на матку при послеродовом кровотечении [10]. При неразвивающейся беременности вероятность возникновения внутриматочных синехий зависит от периода времени, прошедшего между гибелью эмбриона и эвакуацией его из полости матки, достигая при этом 30,9% [11]. Повреждение базального слоя эндометрия приводит к частичной или полной облитерации полости матки с дефектным эндометрием и формированием волокнистых синехий между стенками матки [12]. Существует несколько теорий образования внутриматочных синехий: травматическая, инфекционная, нейровисцеральная, но до сих пор нет однозначного решения по данной проблеме.

Необходимо учитывать, что эндометрий — многокомпонентная система, клеточные элементы которой находятся в сложной взаимосвязи. Это одна из самых динамичных тканей организма, для которой характерна постоянная и быстрая смена процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Основу многих проблем репродуктивного здоровья составляет нарушение регуляции процесса ангиогенеза в эндометрии и рецепторного ответа [13]. Экспериментально доказано влияние ангиогенеза на формирование спаек. Изучено несколько механизмов, объясняющих влияние сосудисто-эндотелиального фактора на активацию ангиогенеза путем взаимодействия с его рецептором посредством фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [14, 15]. Известно, что гиперплазия эндометрия без атипии характеризуется снижением экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и VEGF, повышением уров-

ня продукции фактора роста TGF-1β [16, 17]. При сочетании простой гиперплазии эндометрия с ХЭ отмечается активная экспрессия Ki-67, VEGF, TGF-1β, LOX, фибринектина, а также гиперпродукция сурвивина и Bcl-2 [17, 18]. Воспаление эндометрия сопровождается развитием фиброза [19] с повышением в очаге воспаления концентрации трансформирующего фактора роста (TGF-β1) и фактора роста соединительной ткани (CTGF) [20], стимулирующих миграцию фибробластов, синтез матриксных белков, апоптоз эпителиальных клеток и ингибирующих разрушение протеаз [21]. При ХЭ экспрессия маркера апоптоза Apaf-1 в клетках железистого и покровного эпителия на 30% выше, чем в норме. При оценке рецептивности эндометрия экспрессия LIF (лейкемия-ингибирующий фактор — классический маркер рецептивности) у женщин с ХЭ практически отсутствует, с его накоплением преимущественно в строме, в то время как у здоровых — в эпителиальных структурах [22]. Таким образом, дисбаланс секреции факторов роста и ингибирующих факторов вносит значительный вклад в патогенез эндометрита и нуждается в дальнейшем изучении.

Основной причиной аномального (скудного) ответа организма на острую инфекцию с ее последующей хронизацией, а также дисбаланса процессов роста, апоптоза и ремоделирования тканей за счет гиперсекреции ростовых факторов служат нарушения иммунного ответа в эндометрии [23]. В настоящее время большую роль в патогенезе воспалительного процесса, происходящего в эндометрии, ученые отводят рецепторам иммунокомпетентных клеток, цитокинам, факторам роста и компонентам экстрацеллюлярного матрикса [17, 24]. Некоторые авторы рассматривают ХЭ как аутоиммунный процесс, индуцированный инфекцией, в дальнейшем протекающий как самоподдерживающаяся патологическая реакция [25]. Установлено, что у женщин с привычным невынашиванием беременности или неудачными попытками ЭКО в крови повышены маркеры воспаления (адипонектин, СРБ, лептин, IL-6) — в 37% наблюдений в и «аутоиммунные» маркеры (тиреоидные антитела, антифосфолипидные антитела, общее количество иммуноглобулинов) — у 62% [26]. В результате инфицирования происходит активация лимфоцитов с развитием заболевания, а затем аутоантигенами поддерживается их активация даже после эрадикации первичного инфекционного агента [27]. Перманентная активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, детерминирующих нарушение микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия [28]. Таким образом, иммунологические изменения в эндометрии, такие как лимфоцитарная инфильтрация, повышение содержания плазматических клеток и иммуноглобулинов, являются в ряде случаев самостоятельной причиной бесплодия и невынашивания беременности [29].

Известно, что успешность имплантации эмбриона и вынашивания беременности при ХЭ зависит от соотношения различных типов иммунокомпетентных клеток и секретируемых ими факторов, в частности, от преимущества синтезируемых цитокинов Th2 над Th1 [4]. В целом иммуногистохимический анализ лимфоидных клеток пациенток с хроническим эндометритом демонстрирует снижение количества клеток CD4 и увеличение лимфоцитов CD8. Кроме того, наблюдается гиперстимуляция IgG и в меньшей степени IgM, снижается количество плазмоцитов IgA, повышается уровень макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов [30]. По другим данным [31], у женщин с ХЭ в культуре клеток эндометрия повышена экспрессия IgM, IgA и IgG, преимущественно подкласса IgG2. При бесплодии, ассоциированном с ХЭ, в эндометрии отмечаются изменения, характерные для хронического воспалительного процесса, с образованием рассеянной и очаговой лимфоцитарной инфильтрации стромы и увеличением экспрессии маркеров плазматических клеток CD138, естественных киллеров (CD56) и макрофагов (CD68) [22]. Определение CD138 рекомендуется как дополнительный метод при диагностике ХЭ: у пациенток с отрицательным ответом на наличие CD138 эффективность ЭКО выше, чем у больных с положительным ответом (31,3 и 7,7% соответственно) [32].

Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционными антигенами приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса. Активация синтеза провоспалительных цитокинов провоцирует формирование соединительнотканных фибринозных спаек в строме, а также внутриматочных синехий различной степени выраженности [33, 34]. Наиважнейшими клетками, участвующими в данном процессе, являются полиморфо-ядерные лейкоциты и макрофаги, мезотелиальные клетки и фибрин. Известно, что после механического повреждения эндометрия макрофаги проявляют повышенную фагоцитарную и секреторную активность, способствуют миграции новых мезотелиальных клеток к поврежденной поверхности [15, 35]. Благодаря действию хемоаттрактантов (в том числе моноцитарных хемотактических протеинов MCP-1, MCP-3), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), а также факторов, регулирующих активацию нормальных Т-клеток (RANTES), макрофагальных воспалительных протеинов MIP-1α и MIP-1β, макрофаги привлекаются в очаги воспаления и активируются там, высвобождая цитокины [36, 37].

При этом функционирование макрофагов и клеток эндометрия взаимосвязано с секрецией ряда цитокинов: TNF-α, семейство IL-1, IL-6, IL-8, семейство IL-10, семейство IL-12, IL-15, TGFβ, IFNγ, IL-1Ra, FGF-2, MCP-1, MIP-1β и др. [20]. В частности, IL-1 и TNF-α, продуцируемые макрофагами, являются важнейшими регуляторами воспалительных процессов, обеспечивая неспецифическую антибактериальную, противовирусную и противоопухолевую защиту организма [36]. Выявлено увеличение концентрации TNF-α, ИЛ-1β и ИЛ-2 в аспиратах из полости матки при гиперплазии эндометрия различного генеза [24]. Продемонстрировано, что развитие бактериального эндометрита приводит к экспрессии IL-6, IL-1β [38]. Установлено, что в клетках эндометрия при ХЭ повышена экспрессия Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), TNF-α, IL-1β, а также снижена IL-10, активирован сигнальный каскад ядерного фактора ϰB NF-ϰB [39]. Экспрессия TLR4 при ХЭ приводит к усилению секреции ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина Е [40]. Выявлено, что в крови женщин с послеродовым эндометритом повышено количество клеток с IL-4, концентрации провоспалительных IL-1β, TNF-α, а также IL-6 в лохиях были самыми высокими при остром эндометрите и активной вирусной инфекции [41]. У женщин с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, в менструальной крови повышено содержание IL-6, IL-1β,

TNF-α. Определение коэффициента IL-6/TNF-α и в меньшей степени соотношения IL-6/IL-1β рекомендовано для повышения эффективности диагностики ХЭ [42]. В эксперименте в культуре клеток повышение концентрации IL-1β, TNF-α и тромбина усиливает секрецию хемоаттрактанта IL-8, что и приводит к привлечению нейтрофилов в очаг воспаления [43]. При проведении экспериментов на животных установлено, что у лошадей при ХЭ повышена mRNA, экспрессия TLR2, TLR4, IL-1β, IL-6 и TNF-α, внеклеточная локализация TNF-α и TLR подтверждена на покровном, железистом эпителии и клетках стромы [44]. При сравнительном изучении локального и системного содержания цитокинов во внутриматочных смывах и в крови у коров с острым эндометритом установлены повышенные уровни TNFα, IL-6, IL-10 по сравнению с субклиническим эндометритом. Уровни IL-8 повышены при обеих формах эндометрита по сравнению с таковыми у здоровых особей [45]. Необходимо отметить, что на фоне гиперэкспрессии, а также увеличения количества цитокинов, при усилении активации макрофагов в перитонеальной полости их цитотоксическая активность значительно слабеет. Такая закономерность отмечена по отношению к аутологичным эутопическим клеткам эндометрия (по сравнению с моноцитами крови) как для перитонеальных макрофагов пациенток, так и для моноцитов крови по отношению к эктопическим клеткам эндометрия. Причем последние были полностью резистентны к перитонеальным макрофагам [37]. Предполагается, что подобные изменения являются одними из важнейших факторов развития и прогрессии эндометрита. Избыток провоспалительных цитокинов как в общей циркуляции, так и во внутриматочном содержимом сам по себе препятствует имплантации эмбриона, а также является причиной самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов, обусловленных внутриутробной инфекцией [46], что объясняет бесплодие при ХЭ даже при проходимых маточных трубах.

Необходимо учитывать, что регуляция секреции и доставка в клетку цитокинов, как и реализация ряда физиологических и патологических процессов, невозможны без участия белковых компонентов врожденного иммунитета. В частности, эффективность защиты эндометрия от возбудителей инфекций определяется активностью секреции факторов врожденного иммунитета, включая альфа- и бета-дефензины, лизоцим, лактоферрин, WAP (whey acidic protein) и др. [47]. Следует отметить, что лактоферрин (ЛФ) является многофункциональным гликопротеином, широко распространенным в молозиве и молоке, а также в крови и различных секретах [48]. Данный белок синтезируется эпителиальными клетками, активно высвобождается из нейтрофилов при воспалении [49]. Известно, что ЛФ является важнейшим компонентом мукозального иммунитета — он обладает выраженной антимикробной, противогрибковой, антипаразитарной и противовирусной активностью, модулирует иммунный ответ. Описана роль ЛФ при подавлении септического шока. Установлено, что концентрация ЛФ повышается при воспалительных заболеваниях, в том числе нейродегенеративных, аутоиммунном ревматическом артрите и аллергическом воспалении [48]. При этом локальная концентрация ЛФ значительно снижена в околоплодных водах рожениц, родивших ребенка с признаками внутриутробной инфекции с бессимптомным мононосительством и носительством различных микстов возбудителей перинатально значимых инфекций [50]. Следует отметить, что клеточные и молекулярные механизмы, ответственные за иммуномодулирующие эффекты ЛФ, выяснены неполностью. Результаты исследований *in vitro* установили его влияние на многие процессы, включая модуляцию продукции цитокинов, регуляцию продукции активных форм кислорода и рекрутирование иммунных клеток, воздействие на адаптивный иммунитет за счет ускорения созревания предшественников Т-клеток в компетентные хелперы и дифференциации незрелых В-клеток в антигенпредставляющие клетки, увеличение фагоцитарной активности макрофагов [48]. ЛФ является основной составляющей иммунного гомеостаза, способствует уменьшению окислительного стресса, увеличивает активность натуральных киллеров (NK), повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, модулирует продукцию TNF-α, IL-6 и IL-1β в популяции лейкоцитов, влияет на презентацию антигенов антигенпрезентирующим клеткам [51]. При этом установлено взаимозависимое влияние синтеза ЛФ и IL-8 [49]. Фактор роста TGF-1β, продуцируемый стромальными и эпителиальными клетками эндометрия, подавляет стимулированную полисахаридом секрецию ЛФ, но при этом не влияет на IL-8 [52]. Очевидно, что ЛФ не может быть не задействован в патогенезе ХЭ, однако данные литературы по этому вопросу отсутствуют.

Помимо ЛФ, значительную роль в воспалительных реакциях играет альфа-2-макроглобулин ($\alpha_2$-МГ). Данный белок является полифункциональным ингибитором протеиназ. При этом хроническое внутриматочное воспаление ассоциировано с повышением активности матриксных металлопротеиназ (MMP) во внутриматочном содержимом, особенно у женщин с хроническим отсутствием имплантации и привычным невынашиванием беременности по сравнению с фертильными женщинами [53]. Установлено, что патологическая задержка комплексов $\alpha_2$-МГ — плазмин в циркуляции взаимосвязана с тяжелой аутоиммунной патологией [54]. Известно, что $\alpha_2$-МГ синтезируется преимущественно печенью [55], однако небольшие количества могут продуцироваться стромальными клетками эндометрия [56]. На 15—30% клеток эндометрия обнаруживаются рецепторы к $\alpha_2$-МГ (LRP и антагонист $\alpha_2$-МГ — RAP, а также аналог Gp330) в секреторную и в пролиферативную фазу. Взаимодействующие с данными рецепторами лиганды активно участвуют в ремоделировании тканей, от них зависит рецептивность к имплантации [57]. Кроме ингибирования протеиназ, $\alpha_2$-МГ связывает и транспортирует олигонуклеотиды, липиды, гормоны, интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли и факторы роста, презентует чужеродные антигены клеткам иммунной системы, усиливает антителогенез, регулирует апоптоз и ремоделирование тканей, участвует в воспалительных реакциях, оплодотворении и развитии беременности, а также канцерогенезе [55]. При этом синтез $\alpha_2$-МГ и цитокинов также взаимозависимы: в эксперименте на мышах показано, что ИЛ-11 через Jak2/Stat3 стимулирует в культуре стромальных клеток эндометрия экспрессию $\alpha_2$-МГ, играющего крайне важную роль в инвазии трофобласта при развитии беременности [58]. При сравнении внутриматочных смывов фертильных и инфертильных женщин идентифицированы изменения содержания антитромбина III и $\alpha_2$-МГ, что связано с рецептивностью эндометрия [56]. Однако содержание $\alpha_2$-МГ в крови и внутриматочных смывах при ХЭ, а также роль данного

белка в патогенезе бесплодия, ассоциированного с ХЭ, остается неизученной.

Таким образом, белковые компоненты врожденного иммунитета, вероятнее всего, самым активным образом задействованы в патогенезе ХЭ, однако по данному направлению чрезвычайно мало работ, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Определенную роль в раскрытие патогенеза ХЭ могут вносить и транспортные белки, например альбумин. При проведении экспериментов на животных установлено, что у кобыл во внутриматочных смывах при индуцированном эндометрите обнаруживаются альбумин и $\alpha_1$-протеиназный ингибитор, предположительно сывороточного происхождения (не синтезированные регионально), их уровни коррелируют друг с другом [59]. Эти данные подтверждаются повышенным содержанием альбумина в околоплодных водах беременных при бессимптомном носительстве возбудителей: *Candida albicans, Staphylococcus aureus* или антител к *C. trachomatis, Herpes simplex 1,2*, одновременно с повышением содержания $\alpha_2$-МГ при рождении детей с признаками внутриутробной инфекции [60].

Необходимо учитывать и взаимозависимое влияние иммунной и эндокринной систем на репродуктивные органы [61]. Известно, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) на самых разных уровнях контролирует изменения, происходящие во время менструального цикла и беременности [62]. Установлено, что цитокины и подобные им вещества являются мощными активаторами центральных звеньев ГГНС, формируя центростремительный контур петли обратной связи, посредством которой происходит взаимодействие иммунной системы и нейровегетативной системы в условиях воспаления [62]. Глюкокортикоиды в свою очередь оказывают выраженное иммуномодулирующее действие и дают мощный противовоспалительный эффект, ограничивают распространение воспаления, влияя на синтез медиаторов (простагландины, цитокины), а также индуцируют апоптоз незрелых, кортизолчувствительных форм лимфоцитов [63]. Действие глюкокортикоидов на продукцию цитокинов имеет выраженную избирательность. Так, выработка цитокинов, характерных для Th1-типа иммунного ответа (IL-2, IL-12, ИФН-γ, ФНО-α), в значительной мере подавляется глюкокортикоидами. Напротив, цитокины, характерные для Th2-типа иммунного ответа (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), находятся под стимулирующим влиянием глюкокортикоидов [64]. К сожалению, исследований по взаимодействию иммунной и эндокринной систем при ХЭ также недостаточно. В частности, обнаружена только одна работа по оценке влияния эндокринных факторов на белковые компоненты иммунной системы: в смывах эндометрия у кобыл при применении кортикостероидов, при наличии инфекции увеличивалось содержание $\alpha_1$-антитрипсина и трансферрина, происходило уменьшение IgG при том, что при течении инфекции без применения гормонов увеличивались уровни гаптоглобина и снижались уровни трансферрина. Предполагается, что глюкокортикоиды влияют на иммунный ответ не только как супрессоры, но и как иммуномодуляторы, стимулирующие региональную защиту [65].

Таким образом, патогенез хронического эндометрита сложен и многокомпонентен. Установлено, что в патогенезе напрямую или опосредованно задействованы самые разнообразные факторы, однако по-прежнему остается очень много «белых пятен», требующих дальнейшего изучения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Revzin MV, Mathur M, Dave HB, Macer ML, Spektor M. Pelvic inflammatory disease: multimodality imaging approach with clinical-pathologic correlation. *Radiographics.* 2016;36:5:1579-1596. https:/doi.org/10.1148/rg.2016150202
2. Данусевич И.Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013;4:92:18-20. [Danusevich IN. The frequency of occurrence of chronic endometritis in woman with different variants of reproductive disorders. *Byulleten' VSNTs SO RAMN.* 2013;4: 92:18-20. (In Russ.)].
3. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология.* 2011;7(2):9-13. [Shurshalina AV, Demura TA. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;7(2):9-13. (In Russ.)].
4. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43:4:185-192. https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185
5. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21:5:640-647. https://doi.org/10.1177/1933719113508817
6. Jaiyeoba O, Soper DE. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;11:753037. https://doi.org/10.1155/2011/753037
7. Glasser SR, Aplin JD, Giunce LC, Tabibzadeh S. *The endometrium*. New-York: Taylor and Francis. 2002;668.
8. Келлет Е.П., Шуршалина А.В., Корнеева И.Е. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции. *Проблемы репродукции.* 2010;2:16-20. [Kellet EP, Shurshalina AV, Korneeva IE. The role of the endometrium in the implementation of reproductive failures function. *Problemy Reproduktsii.* 2010;2:16-20. (In Russ.)].
9. Задорожная Т.Д. Эндометрий в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В кн.: Коханевич Е.В. (ред.). *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии*. М.: Триада-Х. 2006;31-45. Zadorozhnaya TD. *Endometrii v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii.* [The endometrium in the programs of auxiliary reproductive technologies]. In: Topical issues of obstetrics, gynecology and reproduction. Ed. Cokhanevich EV. M.: Triada-X. 2006;31-45. (In Russ.)].
10. Kim T, Ahn KH, Choi DS, Hwang KJ, Lee BI, Jung MH, Kim JW, Kim JH, Cha SH, Lee KH, Lee KS, Oh ST, Cho CH, Rhee JH. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19:6:731-736. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.08.003
11. Westendorp IC, Ankum WM, Mol WJ, Vonk J. Prevalence of Asherman·s syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod.* 1998;13:12:3347-3350. https://doi.org/10.1093/humrep/13.12.3347

12. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;23:1:63-76. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.11.018
13. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:5:261-275. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255
14. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernolle V, de Mol M, Wu Y, Bono F, Devy L, Beck H, Scholz D, Acker T, DiPalma T, Dewerchin M, Noel A, Stalmans I, Barra A, Blacher S, VandenDriessche T, Ponten A, Eriksson U, Plate KH, Foidart JM, Schaper W, Charnock-Jones DS, Hicklin DJ, Herbert JM, Collen D, Persico MG. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*. 2001;5:575-583.
15. Chen Y, Chang Y, Yao S. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;15:6-7:1343-1350.
16. Макаров И.О., Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А., Федотова А.С., Боровкова Е.И., Шахпаронов М.И., Антипова Н.В. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11:1:13-26. [Makarov IO, Ovsiyannikova TV, Sheshukova NA, Fedotova AS, Borovkova EI, Shakhparonov MI, Antipova NV. Hyperplastic processes in the endometrium: Oncological aspects. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11:1:13-26. (In Russ.)].
17. Шешукова Н.А., Гуриев Т.Д., Федотова А.С. Роль воспалительного фактора в опухолевой трансформации эндометрия. *Гинекология*. 2014;3:57-59. [Sheshukova NA, Guriev TD, Fedotova AS. The role of inflammatory factors in the tumor transformation of the endometrium. *Gynecology*. 2014;3:57-59. (In Russ.)].
18. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Сметник В.П., Жданова А.В., Давыдова М.П., Слукина Т.В. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии. *Акушерство и гинекология*. 2005;5:25-29. [Sukhikh GT, Chernukha GE, Smetnik VP, Zhdanova AV, Davydova MP, Slukina TV. Proliferative activity and apoptosis in the hyperplastic endometrium. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2005;5:25-29. (In Russ.)].
19. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214:2:199-210. https://doi.org/10.1002/path.2277
20. Rebordão M, Galvão A, Szóstek A, Amaral A, Mateus L, Skarzynski DJ, Ferreira-Dias G. Physiopathologic mechanisms involved in mare endometriosis. *Reprod Domest Anim*. 2014;49:Suppl 4:82-87. https://doi.org/10.1111/rda.12397
21. Olman MA. Beyond TGF-β: a prostaglandin promotes fibrosis. *Nat Med*. 2009;15:12:1360-1361. https://doi.org/10.1038/nm1209-1360
22. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии*. 2012;74:3:15-17. [Kogan EA, Demura TA, Vodyanoi VYa, Shurshalina AV. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis. *Arkhiv patologii*. 2012;74:3:15-17. (In Russ.)].
23. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанина О.И. Иммунологические аспекты эндометриозов (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2008;4:74-77. [Linde VA, Tatarova NA, Grishanina OI. Immunological aspects of endometriosis (review of literature). *Problemy reproduktsii*. 2008;4:74-77. (In Russ.)].
24. Ахметова Е.С., Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Чарторижская Н.Н. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2013;1:78-85. Akhmetova ES, Belokrinitskaya TE, Vitkovskiy YuA, Chartorizhskaya NN. Diagnostic value of cytokines and the role of chronic endometritis with proliferative diseases of the endometrium. *Problemy reproduktsii*. 2013;1:78-85. (In Russ.)].
25. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А., Овчарук В.Л. Хронические аутоиммунные эндометриты: диагностика и лечение. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;1:221. [Ovcharuk EA, Khadartseva KA, Ovcharuk VL. Autoimmune chronic endometritis: diagnostics and treatment. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2013;1:221. (In Russ.)].
26. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, Deligdisch L, Barad DH, Gleicher N. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75:6:672-677. https://doi.org/10.1111/aji.12508
27. Габелова К.А., Гзгзян А.М., Потин В.В., Рулев В.В. *Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение)*. СПб.: Н-Л. 2010; 8-9. Gabelova KA, Gzgzyan AM, Potin VV, Rulev VV. *Autoimmunnyi ooforit (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie)*. [Autoimmune oophoritis (pathogenesis, clinical, diagnosis, treatment)]. SPb.: N-L. 2010;8-9. (In Russ.).
28. Mount S, Mead P, Cooper K. Chlamydia trachomatis in the endometrium: can surgical pathologists indentify plasma cell. *Adv Anat Pathol*. 2001;8:6:327-329.
29. Tortorella C, Piazzolla G., Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, Fanelli M, Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014;101:1:242-247. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.041
30. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Иммунно-эндокринные взаимодействия и процессы клеточного обновления в эндометрии при синдроме потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010;17:4:158-161. [Voropaeva EE, Kazachkov EL, Kazachkova EA. Immuno-endocrinological interactions and processes of cellular renovation in endometrium with the syndrome of early pregnancy loss in inflammation of infection genesis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2010;17:4:158-161. (In Russ.)].
31. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72:4:386-391. https://doi.org/10.1111/aji.12277
32. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. 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 Womens Health*. 2016;5:16:1:60. https://doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3
33. Fernandez H, Benifla JL, Fritel X, Fallet C. Post-curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. (Paris). 2012;41:2:Suppl.1:H8-H12. https://doi.org/10.1016/S0368-2315(12)70004-2
34. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69:5:509-517. https://doi.org/10.1111/aji.12076
35. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа. *Русский медицинский журнал*. 2004;12:13:741-742. [Serov VN. Obstetric pathology, and systemic inflammatory response syndrome. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12:13:741-742. (In Russ.)].
36. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. *Иммунология злокачественного роста*. Киев: Наукова Думка. 2005;791. Berezhnaya NM, Chekhun VF. *Immunologiya zlokachestvennogo rosta*. [Immunology of malignant growth]. Kiev: Naukova Dumka. 2005;791. (In Russ.).

37. Иванов И.А., Цивьян Б.Л., Вологжанин Д.А., Варданян С.В., Орбели М.А., Репетун А.Н., Виленская Е.Г., Плотицына А.В. Цитокины макрофагального звена при эндометриозе. *Цитокины и воспаление*. 2013;1:48-52. [Ivanov IA, Tsiv'yan BL, Vologzhanin DA, Vardanyan SV, Orbeli MA, Repetun AN, Vilenskaya EG, Plotitsyna AV. Macrophage cytokines and endometriosis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2013;1:48-52. (In Russ.)].

38. Christoffersen M, Woodward E, Bojesen AM, Jacobsen S, Petersen MR, Troedsson MH, Lehn-Jensen H. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *BMC Vet Res*. 2012;8:41. https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-41

39. Ju J, Li L, Xie J, Wu Y, Wu X, Li W. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis. *Exp Ther Med*. 2014;8:6:1896-1900. https://doi.org/10.3892/etm.2014.1990

40. Turner ML, Healey GD, Sheldon IM. Immunity and inflammation in the uterus. *Reprod Domest Anim*. 2012;47:Suppl 4:402-409. https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02104.x

41. Сухих Г.Т., Ксабулатов Н.М., Ванько Л.В., Орджоникидзе Н.В., Верясов В.Н., Данелян С.Ж. Соотношение ТН-1 и ТН-2 лимфоцитов в периферической крови и уровни провоспалительных цитокинов в лохиях родильниц с эндометритом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;12:622-624. [Sukhikh GT, Ksabulatov NM, Van'ko LV, Ordzhonikidze NV, Veryasov VN, Danelyan SZh. Ratio between the number of Th1 and Th2 lymphocytes in the peripheral blood and concentration of proinflammatory cytokines in lochia of women with postpartum endometritis. *Bulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2005;12:622-624. (In Russ.)].

42. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, Fanelli M, Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014;101:1:242-247. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.041

43. Lockwood CJ, Paidas M, Krikun G, Koopman LA, Masch R, Kuczynski E, Kliman H, Baergen RN, Schatz F. Inflammatory cytokine and thrombin regulation of interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 expression in first trimester human decidua. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:8:4710-4715. https://doi.org/10.1210/jc.2004-2528

44. Siemieniuch MJ, Szóstek AZ, Gajos K, Kozdrowski R, Nowak M, Okuda K. Type of inflammation differentially affects expression of interleukin 1β and 6, tumor necrosis factor-α and Toll-Like receptors in subclinical endometritis in mares. *PLoS One*. 2016;11:5:e0154934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154934

45. Kim IH, Kang HG, Jeong JK, Hur TY, Jung YH. Inflammatory cytokine concentrations in uterine flush and serum samples from dairy cows with clinical or subclinical endometritis. *Theriogenology*. 2014;82:3:427-432. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.04.022

46. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. *Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007;176. Makarov OV, Koval'chuk LV, Gankovskaya LV, Bakhareva IV, Gankovskaya OA. [*Miscarriage, infection, innate immunity*]. M.: GEOTAR-Media. 2007;176. (In Russ.).

47. King AE, Critchley HO, Kelly RW. Innate immune defenses in the human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;28:1:116.

48. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2014;35:557-566. https://doi.org/10.1038/aps.2013.200

49. Legrand D, Elass E, Carpenter M, Mazurer J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2549-2559. https://doi.org/10.1007/s00018-005-5370-2

50. Ренге Л.В., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Чирикова Т.С. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микстносительстве возбудителей TORCH-инфекций и антител к ним. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15:6:17-24. [Renge LV, Zorina VN, Zorina RM, Bazhenova LG, Chirikova TS. Amniotic fluid immunoregulatory proteins in the mono- and mixed carriage of perinatal infection pathogens. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15:6:17-24. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/rosakush201515617-23

51. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des*. 2009;15:17:1956-1973.

52. Shen L, Smith JM, Shen Z, Eriksson M, Sentman C, Wira CR. Inhibition of human neutrophil degranulation by transforming growth factor beta1. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:1:155-161. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03376.x

53. Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, Hosaka T, Inoue O, Yamada M, Machiya R, Yoshimura Y, Odawara Y. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:37. https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-37

54. Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В., Зорин Н.А., Зорина Р.М. Альфа-2-макроглобулин, его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2006;1:22-27. [Zorina VN, Trofimenko NA, Arkhipova SV, Zorin NA. Alpha-2-macroglobulin, its complexes with IgG and some factors of humoral immunity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;1:22-27. (In Russ.)].

55. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор — $\alpha_2$-макроглобулин (обзор литературы). *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2004;11:18-22. [Zorin NA, Zorina VN, Zorina RM, Levchenko VG. Alpha-2-macroglobulin as universal regulator (Review). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2004;11:18-22. (In Russ)].

56. Hannan NJ, Stephens AN, Rainczuk A, Hincks C, Rombauts LJ, Salamonsen LA. 2D-DiGE analysis of the human endometrial secretome reveals differences between receptive and nonreceptive states in fertile and infertile women. *J Proteome Res*. 2010;9:12:6256-6264. https://doi.org/10.1021/pr1004828

57. Sayegh RA, Tao XJ, Isaacson KB. Immunohistochemical localization of alpha-2 macroglobulin receptor/low-density lipoprotein receptor-related protein, receptor-associated protein, and Gp330 in the human endometrium. *J Soc Gynecol Investig*. 1995;2:6:748-753.

58. Bao L, Devi YS, Bowen-Shauver J, Ferguson-Gottschall S, Robb L, Gibori G. The role of interleukin-11 in pregnancy involves up-regulation of alpha2-macroglobulin gene through janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 3 pathway in the decidua. *Mol Endocrinol*. 2006;20:12:3240-3250.

59. Scudamore CL, Pemberton AD, Miller HR, McDonnell AM, Thomson SR, Dawson A, Watson ED. Measurement by ELISA of equine alpha-1-proteinase inhibitor in uterine flushings from mares. *Res Vet Sci*. 1994;57:1:45-52.

60. Ренге Л.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Чирикова Т.С., Зорин Н.А. Регуляторно-транспортные белки у рожениц при носительстве возбудителей или антител к возбудителям TORCH-инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2015;5:36-41. [Renge LV, Zorina VN, Bazhenova LG, Zorina RM, Chirikova TS, Zorin NA. Regulatory and transport proteins in parturient women in the carriage of TORCH infection pathogens or antibodies. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;5:36-41. (In Russ.)].

61. Айзикович И.В., Мехова Н.Д., Айзикович Б.И., Верба О.Ю. Целесообразность проведения профилактической сальпингэктомии у женщин с гидросальпинксом перед экстракорпо-

ральным оплодотворением. *Вестник НГУ.* 2009;5:3:125-128. [Ayzikovich IV, Mekhova ND, Ayzikovich BI, Verba OYu. The feasibility of preventive salpingectomy in women with hydrosalpinks before in vitro fertilization. *Vestnik NGU.* 2009;5:3:125-128. (In Russ.)].

62. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995;332:20:1351-1362.

63. Ресненко А.Б., Лискина Е.Б., Мишарин А.В., Поскребышева Е.А., Гриневич В.В., Акмаев И.Г. Роль интерлейкина (ИЛ)-lβ и ИЛ-6 в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы при длительном воспалении у крыс. *Физиология и патология иммунной системы.* 2003;5:173-174. [Resnenko AB, Liskina EB, Misharin AV, Poskrebysheva EA, Grinevich VV, Akmaev IG. Role of interleukin (IL)-lβ and IL-6 in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system for prolonged inflammation in rats. *Fiziologiya i patologiya immunoi systemy.* 2003;5:173-174. (In Russ.)].

64. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53:4:865-871. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4

65. Wolf CA, Maslchitzky E, Gregory RM, Jobim MI, Mattos RC. Effect of corticotherapy on proteomics of endometrial fluid from mares susceptible to persistent postbreeding endometritis. *Theriogenology*. 2012;77:7:1351-1359. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.10.042

Поступила 02.03.17