

MIHAELA BURAC, VALENTIN FRIPTU

DISFUNȚIA ENDOMETRIALĂ LA PACIENTELE CU INFERTILITATE PRIMARĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra de obstetrică, ginecologie și reproducere umană*

SUMMARY

ENDOMETRIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY INFERTILITY

Introduction. Endometrial dysfunction represent the morpho-functional changes of the endometrium, which can be reversible or irreversible, grounded by molecular mechanisms disruptions, which subsequently lead to infertility, embryo implantation deficiency, placental insufficiency, or even embryo death.

The aim of the study. Evaluation of clinical and morphological particularities of endometrial dysfunction in primary infertility patients.

Material and methods. A prospective study was conducted, which included 96 patients divided into two groups. The study group (L_1) included 48 primary infertility patients and control group (L_0) – 48 fertile patients. In both groups, we performed the endometrial biopsy in the proliferative phase with the Pipelle endometrial aspiration curette. The study was approved by the Research Ethics Commission of the State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova (No. 79/62 of 26.04.2017). The patients signed an informed consent to participate in the research. The statistical analysis was performed using SPSS 20 and Microsoft Excel 2016.

Results. The mean age of the patients in the study group was $29,0 \pm 4,58$ and in the control group $29,2 \pm 4,29$ ($p=0,801$). In the study group the duration of infertility was mostly: 2 years – 20,8%, 3 years – 22,9% and more than 5 years – 27,1%. The most representative bacteria in the endometrium of the patients with primary infertility was *Lactobacillus* spp. 75%, $\chi^2 = 0,236$; $p = 0,627$; followed by *Ureaplasma urealiticum + parvum* in 37,5%, $\chi^2 = 13,714$; $p = 0,001$; *Atopobium vaginae* – 25%, $\chi^2 = 1,640$; $p = 0,20$; *Enterobacteriaceae* 18,8%, $\chi^2 = 9,931$; $p = 0,002$ which lead to inflammatory changes in the endometrium of primary infertility patients in 79,2%, $\chi^2 = 22,238$; $p < 0,001$.

Conclusion. In our study we have demonstrated that the patients with primary infertility, more often compared with fertile patients suffer from gynecological pathologies, sexually transmitted diseases and also their endometrium is populated by a number of bacteria whose composition and quantity differ in fertile patients and in those that suffer from infertility.

Key words. endometrium, primary infertility, endometrial microbiome, microbiome in reproduction.

РЕЗЮМЕ

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Введение. Дисфункция эндометрия – это морфофункциональные изменения эндометрия, которые могут быть обратимыми или необратимыми, основанными на нарушениях молекулярных механизмов, которые впоследствии приводят к бесплодию, нарушению имплантации эмбриона, плацентарной недостаточности, гибели эмбриона.

Цель исследования. Оценка клинико-морфологических особенностей дисфункции эндометрия у пациенток с первичным бесплодием.

Материал и методы. Было проведено проспективное когортное исследование с участием 96 пациенток, разделенных на 2 группы. В основную группу (L_1) вошли 48 пациенток с установленным диагнозом первичного бесплодия, а в контрольную группу (L_0) – 48 фертильных пациенток. В обеих группах мы провели биопсию эндометрия в пролиферативной фазе с помощью аспирационной кюретки эндометрия Pipelle.

Протокол этого исследования был одобрен Комитетом по этике исследований Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова (№ 79/62 от 26.04.2017). Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Статистические данные были обработаны в SPSS 20 и Microsoft Excel 2016.

Результаты. Средний возраст пациенток в основной группе составил $29,0 \pm 4,58$, а в контрольной группе $29,2 \pm 4,29$ ($p = 0,801$). В основной группе продолжительность бесплодия была в основном: 2 года – 20,8%, 3 года – 22,9% и более 5 лет – 27,1%. Наиболее представительными бактериями в эндометрии пациенток с первичным бесплодием был *Lactobacillus spp.* 75%, $\chi^2 = 0,236$; $p = 0,627$; с последующим *Ureaplasma urealiticum + parvum* в 37,5%, $\chi^2 = 13,714$; $p < 0,001$; *Atopobium vaginae* – 25%, $\chi^2 = 1640$; $p = 0,20$; *Enterobacteriaceae* 18,8%, $\chi^2 = 9,931$; $p = 0,002$, что привело к воспалительным изменениям эндометрия у пациенток с первичным бесплодием в 79,2%, $\chi^2 = 22,238$; $p < 0,001$.

Закключение. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что пациенты с первичным бесплодием, чаще по сравнению с фертильными пациентами, страдают гинекологическими патологиями, инфекциями, передающимися половым путем, а также их эндометрий населяется рядом бактерий, состав и количество которых различаются у фертильных пациентов и у тех, которые страдают бесплодием.

Ключевые слова. эндометрий, первичное бесплодие, микробиом эндометрия, микробиом в репродукции.

Introducere. Endometrul reprezintă un organ unic în organismul feminin, în care au loc interacțiuni moleculare complexe ale substanțelor biologice active, cu scop de a crea condiții optime pentru cea mai importantă funcție a acestuia – implantarea ovulului și dezvoltarea armonioasă a sarcinii [1]. Endometrul este studiat de către cercetători timp de multe decenii, dar până în prezent nu a fost posibilă dezvăluirea activității sale funcționale până la capăt. Trebuie remarcat faptul că primele mențiuni referitoare la endometru, și anume la patologia acestuia, ca fiind cauză a infertilității, se regăsesc în lucrările lui Hippocrates. Odată cu dezvoltarea medicinei, cunoștințele despre structura și activitatea funcțională a endometrului s-au extins cu mult [16].

Endometrul este un sistem complex și interconectat, reprezentat de epiteliul luminal și cel glandular, stroma și componentul vascular. De la stadiul incipient al fazei de proliferare până la faza târzie a secreției, epiteliul glandelor și celulele stromale se caracterizează prin heterogenitate, care asigură procesele de adaptare celulară la condițiile de mediu și activarea mecanismelor de rezervă [1, 4, 7]. Orice factor patogen care acționează asupra endometrului la diferite nivele duce ulterior la modificarea stării morfofuncționale a acestuia și la dezvoltarea disfuncției endometriale care servește drept cauză pentru un șir de patologii reproductive, așa ca infertilitatea, eșecul de implantare, avortul spontan recurent, sarcina stagnată etc. Prin aplicarea metodelor de studiu moderne ale endometrului, cum sunt metoda molecular-genetică, imunologică și metoda morfologică, s-a constatat că, indiferent de mecanismele etiopatogenetice care stau la baza patologiilor organelor genitale (inflamatorii, proliferative, hiperplastice) acțiunea acestora asupra endometrului, directă sau indirectă, duce la un complex de modificări care ulterior determină dezvoltarea disfuncției endometriale [5]. Identificarea cauzelor afectării endometrului la pacientele cu infertilitate secundară, este posibilă în proporție de 90%, în timp ce la pacientele cu infertilitate primară nu se cunosc pe deplin care sunt

factorii patogeni și care sunt schimbările endometrului provocate de către acestea [9, 12, 14, 22].

Material și metode. A fost efectuat un studiu prospectiv de cohortă la catedra de Obstetrică, ginecologie și reproducere umană la baza clinică IMSP SCM nr.1, IMSP Maternitatea nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost incluse 96 de paciente divizate în 2 loturi. Lotul de studiu (L_1) era format din 48 de paciente cu diagnosticul stabilit de infertilitate primară, iar lotul de control (L_0) din 48 de paciente fertile.

Protocolul acestui studiu a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, (nr. 79/62 din 26.04.2017). Pacientele au semnat consimțământul informat cu privire la participarea în cercetare.

Criteriile de includere pentru grupul de studiu au fost: pacientele care suferă de infertilitate primară cu indicații pentru laparoscopie și histeroscopie, vârsta pacientelor 20 – 40 ani, lipsa tratamentului hormonal și a antibioterapiei în ultimele 6 luni, lipsa manipulațiilor intrauterine în anamneză, acordul de participare în cercetare. Criteriile de includere pentru lotul de control: pacientele ce au avut în anamneză o naștere cu un făt viu în ultimii 2 ani și nu alăptează, pacientele ce nu au anamneza ginecologică reproductivă complicată (infertilitate, avort spontan, sarcină stagnată), lipsa tratamentului hormonal și antibioterapiei în ultimele 6 luni, acord de participare în cercetare.

Criteriile de excludere din cercetare au fost: pacientele cu infecție genitală acută, cu vârsta < 20 ani și > 40 ani, cele care suferă de malformații congenitale ale uterului, care au fost supuse anterior unor manipulații chirurgicale intrauterine, cele cu hiperplazia atipică a endometrului, pacientele care au refuzat participarea benevolă în cercetare.

Examinarea clinică a constatat în evaluarea acuzelor și anamneza pacientelor. Anamneza a vizat vârsta medea a

menarhei, stabilirea funcției menstruale, durata și variațiile ciclului menstrual și ale fluxului menstrual. S-a evaluat regularitatea ciclului menstrual, s-au diagnosticat unele patologii ca dismenoreea, sindromul dolo la debutul menarhei, disporeunia, prezența durerii în timpul și în afara menstruației. În studiul datelor anamnestice s-a acordat atenție următorilor factori: fundalului premorbid, afecțiunile ginecologice și extragenitale, în special tulburările legate de funcția reproductivă și menstruală a pacientelor. Au fost determinați factorii care au provocat boala. Pacientele au fost supuse și unui examen fizic și ginecologic general, li s-a efectuat biopsia endometrială Pipelle (chiureta endometrială Pipelle de Cornier „Cooper Surgical” SUA) în faza proliferativă a ciclului menstrual. Ulterior a fost apreciat microbiomul endometrial utilizând setul de reactivi „Femoflor – 16” („DNA – Technology”, Moscova, Federația Rusă) și citokinele pro- și antiinflamatorii IL1 β , IL8, IL10, IL4.

Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat utilizând Microsoft Excel 2016 și SPSS 20. Rezultatele sunt exprimate ca valori medii \pm deviație standard pentru variabi-

lele parametrice, iar pentru cele categoricale în procente. Pentru analiza corelației s-a aplicat testul Pearson. Valorile $p < 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

Rezultatele studiului. Studiul a inclus 96 de paciente care au corespuns criteriilor de includere. Ele au fost divizate în două loturi: L_1 – lotul de studiu, care a inclus 48 de paciente cu infertilitate primară și L_0 – lotul de control, 48 de paciente fertile.

Structura infertilității primare la pacientele incluse în studiu a constituit: sindromul ovarelor polichistice – 35,4% ($n=17$), $\chi^2 = 20,65$; $p < 0,001$; salpingită cronică bilaterală – 50,0% ($n=24$), $\chi^2 = 32,00$; $p < 0,001$; hidrosalpinx – 25,0% ($n=12$), $\chi^2 = 13,71$; $p < 0,001$; miom uterin subseros sau intramural – 14,6% ($n=7$), $\chi^2 = 7,55$; $p < 0,05$; proces aderențial în bazinul mic – 37,5% ($n=18$), $\chi^2 = 22,15$; $p < 0,001$, chist ovarian – 14,6% ($n=7$), $\chi^2 = 7,55$; $p < 0,05$; infertilitate primară de cauză necunoscută 4,2% ($n=2$), – până la 1 an, 10,4% ($n=5$) – un an, 20,8% ($n=10$) – 2 ani, 22,9% ($n=11$) – 3 ani, 6,3% ($n=3$) – 4 ani, 8,3% ($n=4$) – 5 ani și 27,1% ($n=13$) mai mult de 5 ani (Fig.1).

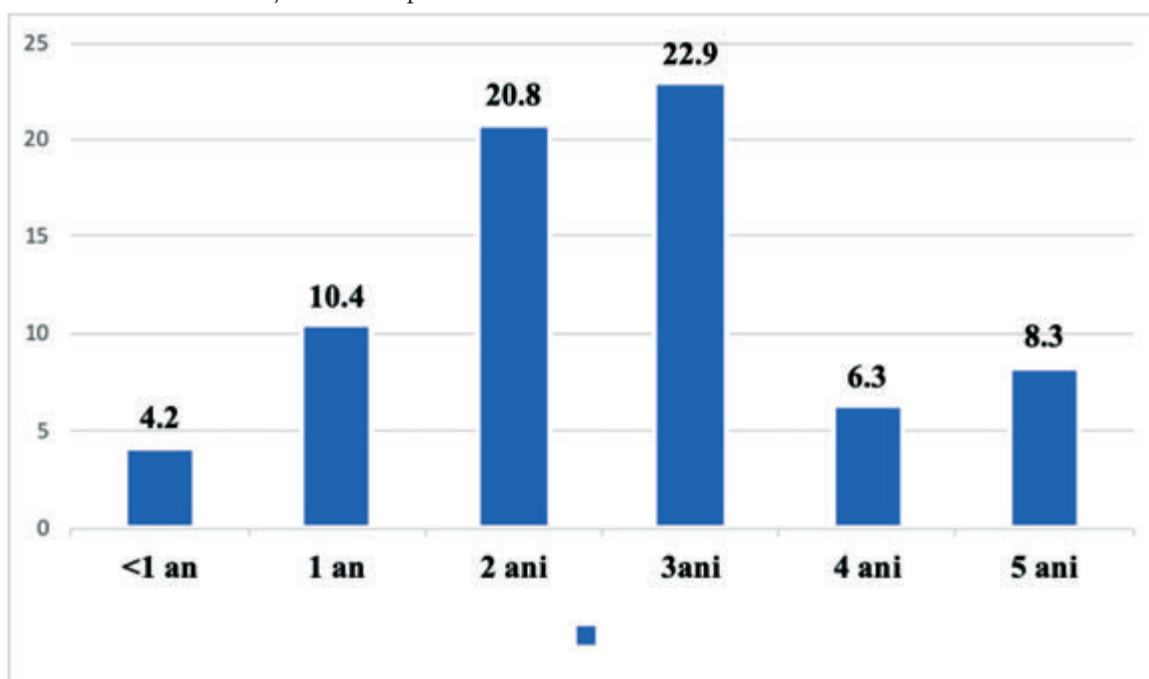


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de durata infertilității primare (%).

În urma studierii particularităților ciclului menstrual am constatat că fiecare a 5-a pacientă cu infertilitate primară prezenta hipomenoree, comparativ cu pacientele fertile 18,8% ($n=9$) vs 2,1% ($n=1$), $\chi^2 = 7,839$; $p = 0,020$. Sângerări intermenstruale și postcoitale s-au atestat doar în cazul pacienților din grupul de studiu, cu o frecvență de 14,6% ($n=7$), $\chi^2 = 7,551$; $p = 0,006$ și, respectiv, 4,2% ($n=2$) $\chi^2 = 2,043$; $p = 0,15$. Acuze la algodimenoree au prezentat mai des pacientele din lotul de studiu – 60,4% ($n=29$) vs lotul de control 35,4% ($n=17$), $\chi^2 = 6,010$; $p = 0,014$. Fiecare a 2-a pacientă din lotul de studiu a raportat că suferă de sindrom premenstrual (47,9% ($n=23$) vs 29,2% ($n=14$), $\chi^2 = 3,562$; $p = 0,059$), iar fiecare a 5-a

de disporeunie (L_1 20,8% ($n=10$) vs L_0 4,2% ($n=2$), $\chi^2 = 8,095$; $p = 0,014$).

Analiza anamnezei a evidențiat prezența următoarelor patologii ginecologice: afecțiunile trompelor uterine a constituit în L_1 68,8% ($n=33$) cazuri vs L_0 0% ($n=0$) cazuri, $\chi^2 = 50,28$; $p < 0,001$, afecțiunile ovarelor în L_1 52,1% ($n=25$) vs L_0 8,3% ($n=4$), $\chi^2 = 21,78$; $p < 0,001$, afecțiunile uterului L_1 16,7% ($n=8$) vs L_0 2,1% ($n=1$), $\chi^2 = 6,008$; $p = 0,014$; dintre care polipi endometriali în 2,1% ($n=1$) vs 0% ($n=0$), miom uterin intramural 2,1% ($n=1$) vs 0% ($n=0$), miom uterin subseros 14,6% ($n=7$) vs 2,1% ($n=1$), miom uterin multinodular în 2,1% ($n=1$)

vs 0% (n=0). Fiecare a 5-a pacientă din grupul de studiu a suportat o maladie cu transmitere sexuală pe parcursul vieții: L_1 22,9% (n=11) cazuri, vs L_0 6,3% (n=3) cazuri, $\chi^2 = 5,352$; $p = 0,021$.

Rata de detecție a microbilor prin reacția de polimerizare în lanț a fost în mare parte similară, dar unele specii microbiene au fost identificate cu prevalență în lotul de studiu. Cea mai reprezentativă bacterie din endometrul pacientelor cu infertilitate primară a fost *Lactobacillus* spp. – 75%, $\chi^2 = 0,236$; $p = 0,627$; urmată de către *Ureaplasma urealyticum* + *parvum* – 37,5%, $\chi^2 = 13,714$; $p < 0,001$; *Atopobium vaginae* – 25%, $\chi^2 = 1,640$; $p = 0,20$ și *Enterobacteriaceae* – 18,8%, $\chi^2 = 9,931$; $p = 0,002$.

Rezultatele investigației histologice a biopsiilor endometriale au arătat că în ambele grupuri erau prezente modificări histologice inflamatorii în endometru, cu o prevalență aparentă în grupul pacientelor cu infertilitate primară – 79,2% (n = 38) față de grupul pacientelor fertile – 31,3% (n = 15) $\chi^2 = 22,238$; $p < 0,001$.

Cercetând frecvența bacteriilor depistate în endometrul pacientelor cu infertilitate primară și cu modificări inflamatorii depistate la examenul histologic, am obținut următoarele date: cel mai frecvent, în 71,1% cazuri s-au depistat *Lactobacillus* spp., urmate de *Ureaplasma* (*urealyticum* + *parvum*) – 44,7%, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. – 36,8%, *Atopobium vaginae* – 28,9%, *Enterobacterium* spp. – 23,7%, *Eubacterium* spp. – 18,4%, *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. – 15,8%, *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. – 2,6%; *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. – 13,2%, *Staphylococcus* spp. – 7,9%; *Streptococcus* spp. – 5,3%; *Mycoplasma hominis* – 2,6%; *Peptostreptococcus* spp. – 13,2%; *Lachnospirillum* spp. + *Clostridium* spp. – 2,6%, *Mycoplasma genitalium* – 2,6%.

Discuții. Endometrul reprezintă un țesut funcțional complex hormonodependent, care este supus modificărilor ciclice și restructurizărilor morfologice sub influența hormonilor steroizi sexuali. Caracteristica morfofuncțională optimală a endometrului reprezintă mecanismul principal în survenirea sarcinii. Procesele patologice în organele bazinului mic au o acțiune directă sau indirectă asupra stării endometrului, iar modificarea caracteristicilor structurale sau morfofuncționale ale acestuia sunt cauza infertilității și a altor patologii reproductive [2, 4, 6, 7, 15, 17]. La etapa actuală, femeile planifică o sarcină în jurul vârstei de 30 de ani, ceea ce și duce la acumularea atât a patologiilor somatice, cât și ginecologice [21, 27]. Factorul socio-economic în viața femeii, reprezintă un moment-cheie în realizarea funcției reproductive [9, 16]. Rezultatele studiului au arătat că majoritatea femeilor care suferă de infertilitate incluse în cercetare aveau vârsta cuprinsă între 25 și 34 ani (73%), dintre care 41,7% aveau vârsta cuprinsă între 25-30 de ani, iar 31,3% dintre paciente aveau 30-34 ani, o pondere de 14,6% au constituit pacientele cu vârsta 35-40 ani.

Funcția menstruală la pacientele cu infertilitate primară reprezintă oglinda dezvoltării și răspândirii procesului patologic endometrial. Conform mai multor studii, cele mai frecvente acuze ale pacientelor cu infertilitate sunt: dereglările ciclului menstrual (algodismenoree, sângerări uterine premenstruale), dispareunie, disurie, menoragii [14, 16, 19, 22, 23, 24].

Diagnosticul patologiilor ginecologice constituie un factor important pentru stabilirea diagnosticului de bază în infertilitate, deoarece acestea duc ulterior la complicații severe, așa ca reacția inflamatorie cronică, diferite patologii structurale ale organelor micului bazin care scad considerabil șansele sarcinii spontane [16, 25, 26]. Conform datelor majorității studiilor, pacientele cu infertilitate prezintă o incidență crescută a diferitor patologii ginecologice inflamatorii, precum și a maladiilor cu transmitere sexuală [3, 6, 11, 12, 13, 18, 25]. Diferiți autori au aplicat metode variate de detecție a microbiomului endometrial, de la cele culturale până la metodele de secvențiere a genomului bacterian stabilind că endometrul femeilor care suferă de infertilitate prezintă o incidență crescută a infecțiilor mixte cauzate de bacterii atât patogene cât și condiționat patogene. Sunt studii care demonstrează colonizarea endometrului cu o floră non-Lactobacil dominantă la femeile care suferă de infertilitate [8, 10, 11, 14, 20, 26]. În prezentul studiu rezultatele cercetării microbiomului endometrial au relevat o incidență înaltă a florei facultative anaerobe la pacientele cu infertilitate primară, care au cauzat schimbări morfologice la nivel tisular, așa ca *Eubacterium* spp. – 18,4%, *Streptococcus* spp. – 5,3%; *Staphylococcus* spp. – 7,9%; *Atopobium vaginae* – 28,9%, etc.

Concluzii

Disfuncția endometrială reprezintă modificările morfofuncționale ale endometrului, provocate de: dereglările structurale ale endometrului în faza proliferativă, procesul inflamator cronic în endometru cauzat de disbalanța microbiomului indigen.

Bibliografie

1. Aplin J. Uterus—Endometrium. Encyclopedia of Reproduction, 2nd edition, Elsevier Online, 2018; Volume II, Female Reproduction. 10.1016/B978-0-12-801238-3.64654-8.
2. Brosens J.J., Parker M.G., McIndoe A., et al. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *American Journal Obstetrics & Gynecology*. 2009;200:615.e1-615.e6.
3. Danielle G., Tsevat B.A., Harold C., et al. Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. January 2017.
4. de Ziegler D., Pirtea P., Galliano D. et al. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertility Steri-*

- lity. 2016 Apr;105(4):844-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.023.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
5. Du J., Li Y., Lv S. et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. *Journal Cancer Res Clinical Oncology*. 2016 Dec;142(12):2515-2522. doi: 10.1007/s00432-016-2215-3. Epub 2016 Aug 11. Review.
 6. Green K.A., Zarek S.M., Catherino W.H. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril* 2015;104:1351-7.
 7. Gridelet V., Gaspard O., Polese B. et al. The Actors of Human Implantation: Gametes, Embryo, Endometrium. *Embryology*. Ch. 5 UR . <https://doi.org/10.5772/32831> IntechOpen CY – Rijeka Y2 – 2019-05-03 ER -.2012
 8. Groth J.V. Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. *Fertility Sterility*.2018 May;109(5):788. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.116.
 9. Inhorn M., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies, and global movement in the 21st century. *Human Reproduction Update* 2015; 21:411-26.
 10. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproduction & Immunology*. 2017 Nov;78(5). doi: 10.1111/aji.12719.
 11. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertility Sterility*. 2018 Aug; 110(3) :344-350.
 12. Liu Y., Chen X., Huang J. et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility Sterility*. 2018 May; 109(5): 832-839. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
 13. Matteo M., Cicinelli E., Greco P. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American Journal of Reproduction & Immunology*. 2009 May; 61(5):322-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00698.x.
 14. Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I. et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
 15. Valbuena D., Valdes C., Simon C. Introduction: Endometrial function: facts, urban legends, and an eye to the future. *Fertility Sterility*. 2017 Jul;108(1):4-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.030.
 16. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Т. 64. № 6. С. 17–25. doi: 10.17816
 17. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 3. С. 8–15. doi: 10.17816/JOWD6638-15
 18. Бессмертная В. С., Самойлов М. В., Серебренникова К. Г. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. *Архив патологии*. 2008; 4: 31
 19. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):21-27.
 20. Казачкова Э.А., Хелашвили Э.А., Казачкова И.Г. Механизмы расстройств рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите: морфофункциональная характеристика. Актуальные вопросы патологоанатомической практики: материалы науч.-практ. конф. патологоанатомов Южного Урала. Челябинск, 2015. С. 50–52.
 21. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Нарушение функции эндометрия при хронических воспалениях матки. *Пермский мед. журн*. 2014. Т. 31, № 5. С. 92–101.
 22. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Эффективный молекулярный метод оценки тяжести дисфункции эндометрия при бесплодии и невынашивании беременности. *Проблемы репродукции*, 6, 2016. doi: 10.17116/repro201622658-65.
 23. Радзинский В.Е. Гинекология. Учебник.2014. ISBN: 978-5-9704-2758-3
 24. Сухих Г. Т. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
 25. Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. Т. 67. № 1. С. 65–72. doi: 10.17816/JOWD67165-72
 26. 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.
 27. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования: учебное пособие для врачей. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Т. LXIV, № 4. С. 69-77.