

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА В ЭНДОМЕТРИИ ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Данькова И.В., Мелкозерова О.А.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: xumukyc.ru@mail.ru

В настоящее время эндометриоз признан одной из самых частых патологий у женщин репродуктивного возраста. В структуре женского бесплодия доля эндометриоза в среднем составляет около 50%. Гормональный дисбаланс и нарушение регуляции апоптоза могут быть причинами снижения рецептивности эндометрия и развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Цель работы – выявление особенностей апоптотической и пролиферативной активности в железах и строме эндометрия, а также его рецептивности в период окна имплантации у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Проведен анализ морфологического состояния эндометрия у 33 пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (основная группа) и 31 гинекологически здоровой женщины (группа сравнения). Слизистая матки при эндометриозе характеризуется уменьшением площади и высоты пиноподий повышением экспрессии рецепторов к прогестерону клетками желез и стромы, уменьшением экспрессии регуляторов и индукторов апоптоза (bcl-2, Ki67, p53), более чем двукратным снижением уровня экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) клетками желез и стромы, существенным уменьшением количества рецептора LIF (LIFR) в строме. Выявленные изменения в показателях морфологии клеток и их иммуногистохимическом профиле указывают на значительное угнетение рецептивности эндометрия и могут рассматриваться как прогностические маркеры неудачной имплантации.

Ключевые слова: бесплодие, эндометриоз, рецептивность эндометрия, пиноподии, апоптоз

MORPHOLOGICAL CHANGES AND FEATURES OF THE EXPRESSION OF THE APOPTOSIS FACTORS IN ENDOMETRIUM FROM WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

Grishkina A.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Dankova I.V., Melkozerova O.A.

Federal State Budgetary Institution «Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care» of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: xumukyc.ru@mail.ru

Endometriosis is a common condition in women of reproductive age. Endometriosis averages about 50% in the structure of female infertility. Hormonal imbalance and dysregulation of apoptosis may have the decrease of endometrial receptivity and the development of endometriosis-associated infertility. In this study, we aimed to investigate the features of apoptotic and proliferative activity in the glands and stroma of the endometrium, and its receptivity during the «implantation window» in women with endometriosis-associated infertility. In this study endometrium were obtained from biopsies of women free of disease (n=31) and patients with endometriosis-associated infertility (n=33) after that morphological and immunohistochemical examination were performed. The uterine mucosa from women with endometriosis-associated infertility is characterized by decreasing of the area and height of pinopodia, increased expression of progesterone receptors in the gland and stroma cells, a decreased expression of regulators and inducers of apoptosis (bcl-2, Ki67, p53), and a more than twofold decrease of the expression of leukemia-inhibiting factor (LIF) in the glands and stroma, a significant decreasing of LIF receptor (LIFR) in the stroma. The revealed changes in the morphology of cells and their immunohistochemical profile indicate significant inhibition of endometrial receptivity and can be considered as a prognostic marker of failed implantation.

Keywords: infertility, endometriosis, receptivity of the endometrium, pinopodia, apoptosis.

В настоящее время эндометриоз представляет собой одну из самых частых патологий у женщин репродуктивного возраста. В структуре женского бесплодия данная патология в среднем составляет около 50% [1, 2]. Первичное и вторичное бесплодие при наружном

генитальном эндометриозе встречаются с одинаковой частотой. Согласно результатам анализа многофакторных моделей J. Prescott al. (2016) продемонстрировано, что относительный риск первичного бесплодия по сравнению с вторичным бесплодием составляет 3,68 против 2,57 соответственно ($p=0,09$), а при аденомиозе вторичное бесплодие регистрируется в 4 раза чаще, чем первичное [3]. Среди женщин с первичным бесплодием и эндометриозом только у половины наступает беременность, а среди женщин с диагнозом «эндометриоз» лишь 83% сохраняют фертильность к 40 годам [4].

Коэффициент фертильности (отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста) при эндометриозе колеблется от 0,02 до 0,10, тогда как у здоровых женщин он равен 0,15–0,20 [5].

Эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, которое развивается на фоне гормонального и иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности. Н.И. Волков и др. (1999) среди причин эндометриоза выделяют нарушение соотношения эстрогенных фракций в сторону повышения экскреции эстрона и эстрадиола [6].

Литературные источники указывают на то, что у женщин с эндометриозом даже физиологические концентрации эстрадиола, который обладает провоспалительным и антиапоптотическим эффектом, способны вызывать усиленный воспалительный ответ, опосредованный локальной продукцией хемокинов, и усиливать механизмы выживания клеток, опосредованные внеклеточными регулируемым сигнальными киназами и Vcl-2. Основным действием прогестагенов является ингибирование IL-8 и других хемокинов в стромальных клетках эндометрия и очагах аденомиоза. Прогестерон же индуцирует апоптоз в клетках эндометрия посредством ингибирования Vcl-2 и ядерного фактора – κB [7]. Активация процессов апоптоза в эндометрии в период окна имплантации выступает в роли биологического маркера адекватно подготовленного к имплантации эмбриона эндометрия, следовательно, антиапоптотические процессы при эндометриозе могут выступать в качестве одной из причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Одним из факторов, непосредственно влияющих на рецептивность эндометрия, является хроническое воспаление. Прогестерон проявляет противовоспалительную активность, и в нормальных условиях воспалительный ответ возникает после снижения концентрации прогестерона в поздней секреторной фазе менструального цикла. Уменьшение концентрации прогестерона приводит к снижению метаболизма простагландина и увеличению АФК (активные формы кислорода), которые активируют NF κ B-опосредованный воспалительный каскад, индуцирующий процессы, необходимые для менструации [8]. При эндометриозе отмечается резистентность к прогестерону, что имитирует позднюю секреторную фазу, приводя к преждевременной инициации воспаления [9].

Лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) представляет собой плейотропно-секретируемый цитокин семейства IL-6, который может действовать на различные ткани и типы клеток [10]. Действия LIF в основном индуцируются после связывания с рецептором на поверхности клеток LIF (LIF-R), который представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц. Участие LIF и, следовательно, LIF-R в процессе имплантации требует соответствующих уровней экспрессии во время окна имплантации. Уровни экспрессии LIF и LIFR постепенно увеличиваются после овуляции, которая продолжается до конца менструального цикла. Сообщалось, что концентрация LIF максимальна между 7-м и 12-м днем после овуляции, тогда как уровни LIFR достигают пика между 19-м и 25-м днем цикла [11]. Также было отмечено, что более сильная иммунореактивность LIF во время окна имплантации коррелирует с более высокой вероятностью беременности, в то время как снижение экспрессии LIF в течение этого интервала связано с меньшей вероятностью зачатия в последующих циклах. Таким образом, максимизация LIF и, следовательно, уровней LIFR имеет большое значение, так как эти цитокины могут способствовать имплантации.

В настоящее время активно обсуждается роль различных патологических процессов, способных повлиять на рецептивность эндометрия и нарушение рецептивности, однако недостаточное внимание уделяется роли нарушений апоптоза и пролиферации.

Целью данного исследования явилось выявление особенностей апоптотической и пролиферативной активности в железах и строме эндометрия, а также его рецептивности в период окна имплантации у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Материал и методы исследования. Проведен анализ морфологического состояния эндометрия у 33 пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (основная группа) и 31 гинекологически здоровой женщины (группа сравнения), обратившихся по вопросам планирования семьи в связи с мужским фактором бесплодия.

Критерии исключения: прием гормональных препаратов в течение последних двух месяцев перед исследованием, наличие тяжелой соматической патологии. Все женщины дали информированное согласие на участие в исследовании и открытую публикацию его результатов.

Обследование пациенток проводили по единой схеме, включающей анализ жалоб, анамнеза, общепринятые клинические и лабораторные исследования, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, полученного путем Пайпель-биопсии на 20–22-й день менструального цикла. Все пациентки находились в репродуктивном возрасте, имели овуляторный менструальный цикл, уровень гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, стероидных гормонов яичников, гормонов надпочечников, щитовидной железы в

сыворотке крови соответствовал нормативным значениям согласно предоставленным для истории болезни данным.

Эндометрий подвергали комплексному морфологическому и морфометрическому исследованию. Гистологическое изучение парафиновых срезов эндометрия проводили при окраске материала гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону.

Тканевые образцы для иммуногистохимического исследования готовили по общепринятой методике. Используемые моноклональные антитела были предназначены для работы с парафиновыми срезами по общепринятым протоколам, окрашивание производили с использованием иммуногистостейнера закрытого типа Bond max (производитель Leica, Германия). Результаты реакции рецепторов к эстрогенам и прогестеронам идентифицировались по ядерному или мембранному окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток и интенсивностью окраски клеток. Экспрессию рецепторов к эстрогенам и прогестеронам оценивали по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени).

Экспрессия Ki-67, bcl-2, p53 в строме и железах оценена путем подсчета количества окрашенных ядер в поле зрения при увеличении 400, при этом изучали не менее 10 полей зрения. Экспрессию LIF и LIFR определяли на мембранах клеток поверхностного эпителия, эпителия желез и клеток стромы эндометрия путем подсчета процента окрашенных клеток в поле зрения при увеличении 400, при этом изучали не менее 10 полей зрения.

Морфометрические измерения площади желез, процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии, а также высоты пиноподий проводили при помощи программы ImageJ (Java based). В зависимости от площади, занимаемой эпителиальным покровом, пиноподии характеризовались как избыточные (более 50%), умеренные (от 20 до 50%) и невыраженные (менее 20%) [12].

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе AxioScope A1 («CarlZeissJena», Germany) с использованием цифровой фотокамеры («CarlZeiss», Germany)

Сравнение между группами проводили непараметрическими статистическими методами с использованием критерия Манна–Уитни. Применялись методы вариационного, регрессионного анализа. Величина вероятности ошибки (p) была принята на уровне 0,05. Статистическую значимость различий величин в группах по изучаемым факторам оценивали по критериям Стьюдента (различие средних) и Фишера (различие дисперсий), критерию согласия Пирсона с использованием точного метода Фишера и линейного дискриминантного анализа. Расчеты выполнены с помощью персонального компьютера с использованием

программы «Statistica for Windows 7.0» и статистического пакета Microsoft Excel-2010 для операционной системы Windows.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст женщин в группах был сопоставим и составил в основной группе $33,69 \pm 2,07$ года, в группе сравнения $34,5 \pm 2,62$ года ($p=0,92$). Диагноз бесплодия по данным историй болезни у женщин основной группы был выставлен в течение $7,193 \pm 0,55$ года, количество попыток ЭКО составляло от 0 до 4 (95 CI% 0,25–1,32). При анализе вредных привычек в первой группе значительно преобладало количество курящих женщин – 0,9%, в то время как в группе сравнения на их долю приходилось всего 19,35% ($p<0,0001$), употребление алкоголя в умеренном количестве отметили все женщины обеих групп.

Гинекологические заболевания в анамнезе, преимущественно кисты яичников, хронический цервицит, сальпингоофорит, имели 51,5% пациенток основной группы и 12,9% женщин группы сравнения. При этом в основной группе доминировали эндометриoidные кисты яичников – 41,17% наблюдений.

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия показало, что соответствие фазе цикла наблюдалось у 54,54 % женщин в основной группе и у 54,83% женщин в группе сравнения. Поздней стадии секреции соответствовал эндометрий у 9,09% и 22,58% женщин в основной группе и группе сравнения соответственно ($p=1,0$), более ранним стадиям соответствовал эндометрий у 39,39% бесплодных женщин и 22,58% фертильных женщин ($p=0,182$). Прецедуальная реакция стромы была более выражена у женщин группы сравнения: так, ее отсутствие регистрировалось в 72,72% образцов первой группы по сравнению с 35,48% образцами второй группы ($p=0,005$). Фибробластическая трансформация клеток стромы встречалась с одинаковой частотой у женщин обеих групп – 33,33% и 38,70% соответственно. Метаплазия желез встречалась в единичных случаях не более чем в 3,0% и 3,22% образцов соответственно. Мононуклеарная инфильтрация стромы почти в полтора раза чаще отмечалась у женщин первой группы (57,57% по сравнению с 35,48% у фертильных женщин), однако статистически значимой разницы между ними не было ($p=0,086$).

При морфометрическом анализе средняя площадь желез у женщин с эндометриозом составила $46688,0 \pm 2525,06$ мкм (95 CI% 39565,14–53811,7), в группе сравнения – $43314,65 \pm 9720,35$ мкм (95 CI% 39378,3–46880,3) ($p=0,494$), средний периметр желез у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием составил $1650,95 \pm 56,01$ мкм (95 CI% 1536,3–1765,8), в группе сравнения – $1601,65 \pm 218,8$ мкм (95 CI% 1512,6–1669,9) ($p=0,526$).

При оценке площади эпителиоцитов, имеющих пиноподии, невыраженные пиноподии регистрировались в 51,51% образцов основной группы относительно 9,67% в группе

сравнения ($p < 0,001$). Умеренно выраженные пиноподии отмечались в 18,18% образцов основной группы по сравнению с 32,25% у фертильных женщин ($p = 0,06$), избыточные пиноподии соответственно реже встречались у женщин основной группы 18,18% по сравнению с 58,06% женщин без нарушения репродуктивной функции ($p = 0,002$). Также у женщин с бесплодием наблюдались более низкие пиноподии – $5,63 \pm 1,09$ мкм (95 CI% 5,2–6,06) по сравнению с фертильными женщинами, у которых их высота достигала $8,38 \pm 1,4$ мкм (95 CI% 7,58–9,26) ($p < 0,001$) (рис. 1).

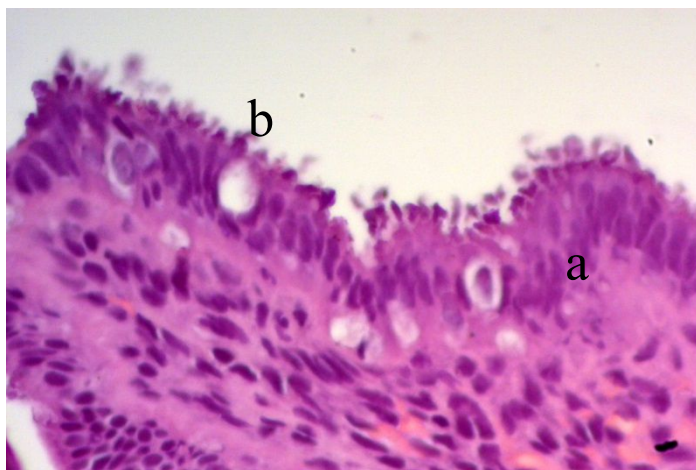


Рис. 1. Поверхностный эпителий женщин без репродуктивных нарушений, окраска гематоксилин-эозином. Поверхностные эпителиоциты (а) имеют на апикальной поверхности пальцеобразные выпячивания «пиноподии» (b). Ув. x400

Среднее значение уровня экспрессии рецепторов к прогестерону (PR) в поверхностном и железистом эпителии основной группы составило $272,11 \pm 11,59$ (95 CI% 248,32–295,9) по сравнению с $184,29 \pm 13,12$ (95 CI% 157,49–211,09) баллами в группе сравнения, в клетках стромы – $257,18 \pm 7,05$ балла (95 CI% 242,72–271,61) по сравнению с $216,77 \pm 3,09$ (95 CI% 210,45–223,1) ($p < 0,0001$). Уровень экспрессии рецепторов к эстрогену (ER) в железистом эпителии статистически значимо не отличался и составлял $213,75 \pm 19,09$ (95 CI% 172,91–254,59) и $208,39 \pm 7,03$ балла (95 CI% 192,48–223,3) ($p = 0,955$). Сопоставимые показатели экспрессии регистрировались и в строме – $111,96 \pm 10,03$ (95 CI% 91,38–132,55) и $123,74 \pm 6,8$ (95 CI% 109,67–137,82 балла ($p = 0,720$)).

Маркер рецептивности эндометрия (LIF) зафиксирован в цитоплазме покровных эпителиоцитов и в меньшей степени – в glanduloцитах маточных желез. Наибольшая экспрессия этого маркера отмечалась в апикальных зонах эпителиальных клеток, особенно в проекции пиноподий, на что указывают и другие авторы [10]. При оценке экспрессии LIF в железах и строме у женщин основной группы средний балл составил соответственно $108,75 \pm 12,85$ (95 CI% 82,37–135,13) и $49,15 \pm 9,38$ (95 CI% 29,86–68,44) балла по сравнению с

228,13±15,52 (95 CI% 193,44–258,17) и 176±24,9 (95 CI% 120,29–224,17) ($p < 0,01$ в обоих случаях) соответственно (рис. 2, 3).

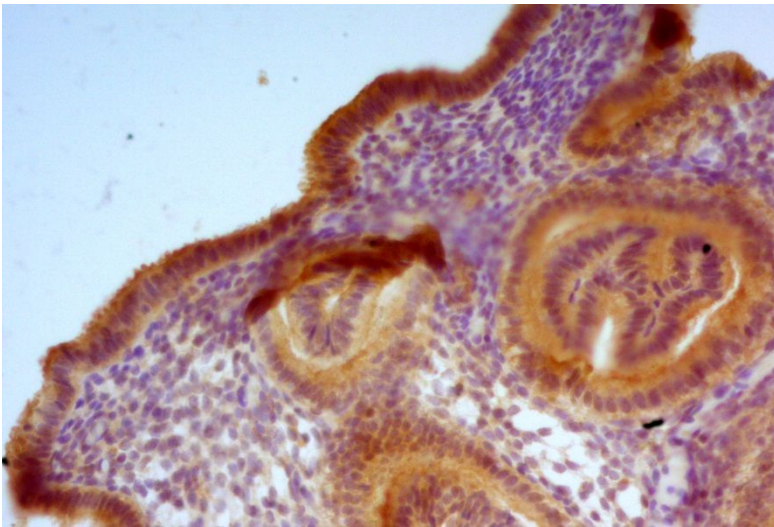


Рис. 2. Эндометрий женщин без репродуктивных нарушений, реакция со стандартными моноклональными мышинными антителами к LIF. Ув. х200

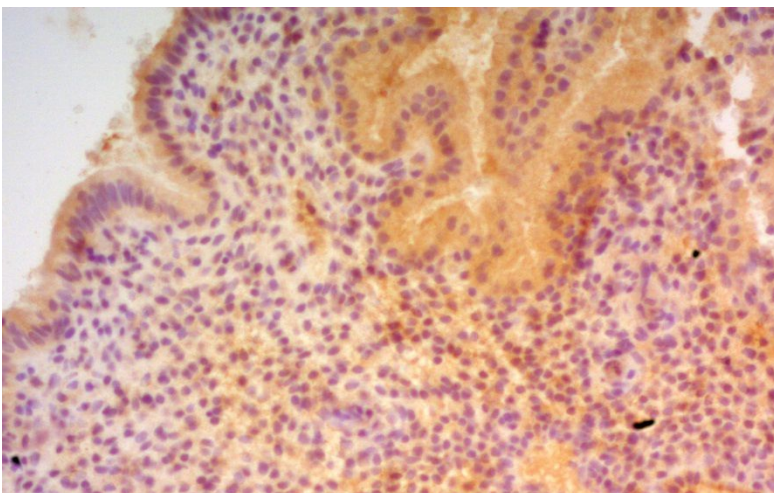


Рис. 3. Эндометрий женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, реакция со стандартными моноклональными мышинными антителами к LIF. Ув. х200

Наиболее высокий уровень экспрессии LIFR (рецептор LIF) регистрировался в железистом эпителии женщин с эндометриозом – 115,36±36 (95 CI% 71,51–159,21) балла по сравнению с 95,35±9,38 (95 CI% 76,18–114,53) ($p=0,605$), однако в строме значение данного параметра было практически в 2 раза ниже – 33,46±5,55 (95 CI% 22,06–44,87) балла по сравнению с 74,19±10,35 балла (95 CI% 53,04–95,34) ($p=0,002$). Это согласуется с данными С. Margioulas-Siarkou et al. (2017) и многих других авторов о том, что экспрессия LIF снижается в общей популяции бесплодных женщин во время окна имплантации, они также отмечали почти двукратное уменьшение экспрессии LIFR в клетках стромы [13].

Экспрессия bcl-2 в основной группе была выше как в железах $122,1 \pm 17,06$ (95 CI% 86,14–158,05) по сравнению с группой сравнения $51,04 \pm 8,3$ (95 CI% 33,91–68,16) ($p=0,001$), так и в клетках стромы, с $45,97 \pm 7,2$ (95 CI% 31,13–53,92) балла по сравнению с $31,57 \pm 4,49$ балла (95 CI% 22,35–40,79) ($p=0,258$). Аналогичные результаты были получены Patel et al. (2017) при оценке экспрессии генов в эндотопическом эндометрии при эндометриозе. Авторы доказали, что экспрессия антиапоптотических белков, таких как bcl-2, абберрантно увеличивается во время секреторной фазы у пациенток с эндометриозом, что свидетельствует о неспособности прогестерона быстро остановить пролиферацию эндометрия и запустить дифференцировку клеток [14].

Отличалась и экспрессия факторов апоптоза в железах. Так, при эндометриозе экспрессия p53 наблюдалась у $19,14 \pm 5,14$ (95 CI% 8,59–29,69) клеток желез и $19,18 \pm 3,97$ (95 CI% 11,03–27,32) клеток стромы эндометрия по сравнению с $33,55 \pm 5,3$ (95 CI% 22,58–44,51) клеток в железах и $32,1 \pm 4,14$ (95 CI% 23,62–40,57) клеток в строме у фертильных женщин (для стромы $p=0,05$). Поскольку одной из транскрипционных мишеней p53 является ген, кодирующий LIF, снижение закономерно [15].

При оценке экспрессии Ki67 статистически значимых различий не выявлено. В железах образцов основной группы $13,35 \pm 0,23$ (95 CI% 6,7–20,02) клеток по сравнению с $8,4 \pm 2,4$ (95 CI% 3,61–13,74) клетками в нормальной эндометрии имели положительную ИГХ реакцию, в строме $10,75 \pm 1,4$ (95 CI% 7,86–13,64) клеток по сравнению с $10,71 \pm 1,4$ (95 CI% 7,14–14,28) для железистого эпителия $p=0,660$, для клеток стромы $p=1,000$). Тем не менее Bansari G. Patel et al. (2017) отмечали дисрегуляцию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, в частности Ki67 [14].

Заключение

Таким образом, эндометрий при эндометриозе характеризуется уменьшением площади и высоты пиноподий, повышением экспрессии рецепторов к прогестерону клетками желез и стромы, снижением экспрессии регуляторов и индукторов апоптоза, а также более чем двукратным снижением уровня экспрессии LIF клетками желез и стромы. Выявленные изменения в показателях морфологии клеток и их иммуногистохимическом профиле указывают на значительное угнетение рецептивности эндометрия и могут рассматриваться как прогностический маркер неудачной имплантации.

Список литературы

1. Lin Y.H., Chen Y.H., Chang H.Y., Au H.K., Tzeng C.R., Huang Y.H. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future

Therapeutic Strategies. Int. J. Mol. Sci. 2018. vol.19(8). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121292> (дата обращения 17.08.2019). DOI:10.3390/ijms19082385.

2. Смирнова И.В., Бресский А.Г., Лысенко О.В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие // Охрана материнства и детства. 2011. № 1 (17). С.63-65.

3. Коган Е.А., Аكوпова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений// Пространство и время. 2017. №1 (27). С.251-259.

4. Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K., Gaskins A.J., Spiegelman D., Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Barbieri R.L., Missmer S.A. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. Hum Reprod. 2016. vol. 31(7). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901880> (дата обращения 17.08.2019). DOI:10.1093/humrep/dew085.

5. Корсак В.С., Васильева О.Е., Исакова Э.В. Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2006. № 3. С.41-46.

6. Волков Н.И. Патогенез бесплодия при наружном генитальном эндометриозе // Проблемы репродукции. 1999. № 2. С.56-58.

7. Reis F.M., Petraglia F., Taylor R.N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. Hum. Reprod. Update. 2013. vol.19(4). P.406–418. DOI:10.1093/humupd/dmt010.

8. González-Ramos R., Defrère S., Devoto L. Nuclear factor-kappaB: A main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. Fertil. Steril. 2012. V.98. P.520–528. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.021.

9. Lessey B.A., Kim J.J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why. Fertil. Steril. 2017. vol.108. P.19–27. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031.

10. Aghajanova L., Altmäe S., Bjuresten K., Hovatta O., Landgren B.M., A. Stavreus-Evers Disturbances in the LIF pathway in the endometrium among women with unexplained infertility. Fertil. Steril. 2009. vol. 91. P.2602-2610. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.010.

11. Aghajanova L., Stavreus-Evers A., Nikas Y., Hovatta O., Landgren B.M. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. Fertil. Steril., 2003. vol. 79 (Suppl. 1). P.808-814. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04830-6.

12. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum. Reprod. Update. 2006. vol.12. P. 731-46. URL: <https://academic.oup.com/humupd/article/12/6/731/624054> (дата обращения 17.08.2019).

13. Margioulas-Siarkou C, Prapas Y, Petousis S, Miliadis S, Ravanos K, Dagklis T, et al. LIF endometrial expression is impaired in women with unexplained infertility while LIF-R expression in all infertility sub-groups. *Cytokine*. 2017. vol. 96. P.166–72. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.04.009.
14. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2017. vol. 96. P. 623– 632. DOI:10.1111/aogs.13156.
15. Paskulin D.D., Cunha-Filho J.S., Souza C.A., Bortolini M.C., Hainaut P., Ashton-Prolla P. TP53, PIN3 and PEX4 polymorphisms and infertility associated with endometriosis or with post-in vitro fertilization implantation failure. *Cell. Death. Dis*. 2012. vol. 3(9). P.392. DOI: 10.1038/cddis.2012.116.