

УДК 618.14-072.1:[618.11-002.191+618.14-002]-06:618.177-089.888.11
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12936

А. С. Хміль Досвальд, Л. М. Маланчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
МЦ «Клініка професора С. Хміля»

ГІСТЕРОСКОПІЧНО-МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ПРОТОКОЛАХ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

Гістероскопічно-морфологічна оцінка ендометрія у жінок репродуктивного віку при коморбідності синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в протоколах екстракорпорального запліднення

А. С. Хміль Досвальд, Л. М. Маланчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
МЦ «Клініка професора С. Хміля»

Резюме. На сьогодні безпліддя, яке пов'язане із синдромом полікістозних яєчників, є актуальною проблемою акушерства, гінекології та репродуктології. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – поширене ендокринне захворювання, яке спостерігається близько у 6–20 % жінок репродуктивного віку. Основними ознаками його є порушення овуляторної та менструальної функції (у тому числі ановуляція), підвищення рівнів гонадотропін-рилізінг-гормону, гіперсекреція лютеїнізуючого гормону, гіперандрогенемія, метаболічні порушення та морфологічні зміни ендометрія та яєчників.

Мета дослідження – оцінити гістероскопічні та морфологічні зміни стану ендометрія у жінок із безпліддям на тлі СПКЯ і хронічного ендометриту та проаналізувати вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення на прояви хронічного ендометриту.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 140 жінок із ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту, яких поділили на 2 клінічні групи залежно від причини та схеми лікування безпліддя, а також 35 жінок із чоловічим фактором безпліддя, які склали контрольну групу. Усім обстеженим пацієнткам проводили гістероскопію, здійснювали прицільну біопсію та імуногістохімічне дослідження ендометрія. З метою вивчення структурних змін ендометрія у жінок дослідних груп проводилось гістологічне дослідження. Тканину ендометрія фіксували у нейтральному формаліні, забарвлювали гематоксином та еозином, досліджували за стандартною методикою. Проведення імуногістохімічного дослідження включало виявлен-

Hysteroscopic and morphological evaluation of endometrium in reproductive age women with comorbid polycystic ovarian syndrome and chronic endometritis in the protocols of in vitro fertilization

A. S. Khmil Doswald, L. M. Malanchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
"Professor S. Khmil Clinic"

e-mail: klinika_khmil@ukr.net

Summary. Today, infertility, which is associated with polycystic ovary syndrome, is a pressing problem in obstetrics, gynecology and reproductive medicine. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease that affects about 6 to 20 % of women of childbearing potential. Its main signs are ovulatory and menstrual dysfunction (including anovulation), increased levels of gonadotropin-releasing hormone, hypersecretion of luteinizing hormone, hyperandrogenemia, metabolic disorders and morphological changes in the endometrium and ovaries.

The aim of the study – to evaluate hysteroscopic and morphological changes in the endometrium of women with infertility against the background of PCOS and chronic endometritis and to analyze the effect of a modified treatment regimen in the protocols of in vitro fertilization on the manifestations of chronic endometritis.

Materials and Methods. We examined 140 women with endocrine infertility against the background of PCOS and chronic endometritis, who were divided into 2 study groups, depending on the cause and treatment approach for infertility, as well as 35 women with male-caused infertility who comprised the control group. All examined patients underwent hysteroscopy, targeted biopsy and immunohistochemical study of the endometrium. Histological study of the endometrium was performed by staining the tissue with hematoxylin and eosin according to a standard protocol in order to understand the structural changes of the endometrium in women of the study groups. Immunohistochemical testing involved the detection of CD138 using standard Daco antibody kits (Denmark).

Results. Patients with PCOS and chronic endometritis used standard anti-inflammatory treatment which followed

ня CD138 із використанням стандартних наборів антитіл «Дасо» (Данія).

Результати. У пацієнок із СПКЯ та хронічним ендометритом застосування стандартної протизапальної терапії за схемою, яку ми модифікували, включає інозитол та альфа-ліпоєву кислоту в прегравідаційній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпofундину на 2–3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів, достовірно знижує прояви хронічного ендометриту, що відображено у результатах наших досліджень.

Висновки. Гістологічне дослідження ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів та/або гіперплазії виявляло зниження ознак проліферації цитогенної стромы, зменшення периваскулярного набряку та кількості еритродіapedезів. Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались.

Ключові слова: безпліддя; гістероскопія; екстракорпоральне запліднення; синдром полікістозних яєчників; хронічний ендометрит; CD138.

ВСТУП

На сьогодні безпліддя, яке пов'язане із синдромом полікістозних яєчників, є актуальною проблемою акушерства, гінекології та репродуктології. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – поширене ендокринне захворювання, яке спостерігається близько у 6–20 % жінок репродуктивного віку [1, 2]. Основними ознаками його є порушення овуляторної та менструальної функції (у тому числі ановуляція), підвищення рівнів гонадотропін-рилізінг-гормону, гіперсекреція лютеїнізуючого гормону, гіперандрогенемія, метаболічні порушення та морфологічні зміни ендометрія та яєчників [3]. Протягом останнього часу все більша кількість наукових досліджень спрямована на вивчення змін у структурі ендометрія при синдромі полікістозних яєчників. У пацієнок із синдромом полікістозних яєчників часто бувають наступні репродуктивні порушення: низька частота настання вагітності, високі показники виникнення ранніх та пізніх викиднів, низька частота живонародження. Саме ці прояви зумовлені не лише вищеперерахованими симптомами, характерними при даній ендокринопатії, але й зумовлені змінами у стані слизової оболонки матки у пацієнок на тлі СПКЯ. Доведено, що кілька факторів, таких, як: відсутність овуляції, наявність метаболічних та ендокринних порушень зумовлюють зміни у структурі ендометрія, а саме, призводять до виникнення запальних та гіперпластичних процесів, порушення імплантації ембріонів та перебігу вагітності [4]. Хронічний ендометрит також впливає на імплантацію перенесених ембріонів під час циклів ЕКЗ/ІКСІ шляхом сповільнення дозрівання децидуальної оболонки, зменшуючи дію естрогену та прогестерону за рахунок запалення, яке може бути відповідальним за резистентність до статевих стероїдів [5, 6], що потребує додаткових методів корекції. Основними маркерами для встановлення діагнозу ХЕ

our modified protocol. This resulted in significantly reduced manifestations of chronic endometritis. The modified protocol includes inositol and alpha-lipoic acid in pre-pregnancy preparation; PRP therapy of the uterine cavity; and lipofundin infusions on day 2–3 of the menstrual cycle and on the day of embryo transfer.

Conclusions. Histological examination of the endometrium with manifestations of stromal-adenomatous polyps revealed reduced signs of cytogenic stroma proliferation, decreased perivascular edema and the number of erythrocyte diapedesis. The number of glandular elements and the size of the glands also decreased.

Key words: infertility; hysteroscopy; IVF; PCOS; chronic endometritis; CD138.

є наявність маркерів запалення методом імуногістохімії за результатами біопсії ендометрія (CD138+) або діагностичної гістероскопії. Проте інформативність результатів біопсії ендометрія є відносно низькими, лише 27,1 % [7]. Це пов'язано із проведенням так званого сліпого дослідження ендометрія без попередньої візуальної оцінки стану порожнини матки, що можливе під час проведення діагностичної гістероскопії. Отже, гістероскопія підвищує чутливість/точність діагностики ХЕ [8]. Під час гістероскопії виявляють мікрополіпи, гіперемію (симптом «полуниці»), набряк стромы і гіперплазію ендометрія [9].

До сучасних потенційних методів лікування безпліддя у протоколах ДРТ відносять введення ліпідних емульсій та аутоплазми, збагаченої тромбоцитами [10, 11].

Таким чином, коморбідність СПКЯ та хронічного ендометриту є зростаючою проблемою, яка супроводжується безпліддям. Актуальним залишається вивчення проведення одночасної гістероскопії та біопсії ендометрія для виявлення морфологічних змін ендометрія, що буде сприяти верифікації діагнозу хронічного ендометриту та розробці нових підходів до лікування.

Мета дослідження – оцінити гістероскопічні та морфологічні зміни стану ендометрія у жінок із безпліддям на тлі СПКЯ і хронічного ендометриту та проаналізувати вплив модифікованої схеми лікування у протоколах екстракорпорального запліднення на прояви хронічного ендометриту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено клінічне обстеження 140 жінок з ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту. Пацієнок поділили на три клінічні групи залежно від причини та схем лікування безпліддя.

У першу клінічну групу включили 43 жінки (30,71 %) із ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту, яким було запропоновано загальноприйняте лікування хронічного ендометриту та проведено відтерміноване перенесення ембріонів у кріоциклах через 2–4 місяці із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі.

У другу клінічну групу були включені 62 жінки (44,29 %) із ендокринним безпліддям на тлі СПКЯ та хронічного ендометриту. Перед проведенням КОС та після пункції фолікулів до ембріотрансферу пацієнтки отримували комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 Plus» («Інозитол» – 2000 мг (вітамін B₆), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг) 1 пакетик 1 раз на добу, та препарат «Pelvidol» (600 мг альфа-ліпоєвої кислоти та 241,2 мг магнію) у середньопрофілактичних дозах (1 таблетка 1 раз на добу протягом 2–4 місяців). Ці препарати використовували з метою відновлення овуляції та в комплексі лікування хронічного ендометриту. Пацієнткам було зроблено відтерміноване кріоперенесення – через 2–4 місяці після проведеного лікування хронічного ендометриту за модифікованою схемою, яка включала препарат альфа-ліпоєвої кислоти, PRP-терапію ендометрія та інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день кріоембріотрансферу. Кріопротокол вели із використанням замісної гормональної терапії та в природному циклі. Контрольну групу (25,0 %) склали 35 жінок із чоловічим фактором безпліддя.

Оскільки у жінок із СПКЯ часто виявляють гіперпластичні процеси ендометрія, їм рекомендована підготовка ендометрія перед ембріотрансфером у вигляді гістероскопії, а також гормонотерапії препаратами прогестеронового ряду.

Під загальним знеболюванням проводили гістероскопію механічним чи електрохірургічним шляхом за допомогою гістерорезектоскопа фірми «KarlStorz». Оцінювали стан порожнини матки, кутів матки, огляд вічка маткових труб, стан ендометрія, наявність та локалізацію патологічних утворень, цервікальний канал.

За допомогою ріжучої петлі механічним шляхом видаляли поліпи ендометрія чи гіперплазовані ділянки. Також здійснювали прицільну біопсію ендометрія із наступним імуногістохімічним дослідженням з використанням маркера для виявлення хронічного ендометриту (CD138). Після проведеного оперативного втручання усім пацієнткам була призначена адекватна гемостатична, антибактеріальна та гормональна терапія.

З метою вивчення структурних змін ендометрія у жінок дослідних груп проводилось гістологічне дослідження ендометрія шляхом забарвлення тканини гематоксиліном та еозином за стандартною

методикою [12]. Проведення імуногістохімічного дослідження включало виявлення CD138 із використанням стандартних наборів антитіл «Дасо» (Данія). Імунозабарвлене предметне скло оцінювали на наявність мембранного імунного фарбування плазматичних клітин за допомогою світлової мікроскопії, щонайменше 10 HPF. Кожен зріз оцінювався як негативний (-): коли не було забарвлених плазматичних клітин CD138; позитивний (+) при виявленні <5 плазматичних клітин; (++) , коли було виявлено 5–10 плазматичних клітин, і (+++) , коли було забарвлено >10 плазматичних клітин [13].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Для досягнення позитивного результату в програмах ДРТ важлива не тільки адекватна відповідь яєчників на контрольовану оваріальну стимуляцію суперовуляції, а й необхідно мати відповідність стану ендометрія. Саме тому одним з етапів нашого дослідження стало проведення гістероскопії для визначення оптимальних умов для імплантації ембріона та оптимізації тактики ведення пацієнток у програмах ЕКЗ. Пацієнткам було проведено діагностично-лікувальну гістероскопію з дослідженням біоптату ендометрія та імуногістохімічним дослідженням CD138 для верифікації його патологічного стану та подальшої розробки індивідуальної тактики ведення пацієнток.

Під час виконання гістероскопії візуально проводилася оцінка форми та розмірів порожнини матки, її деформації, наявність внутрішньоматкових синехій, ендометріодних ходів, складчастість ендометрія, огляд вічка маткових труб, наявність та локалізацію патологічних утворень, цервікальний канал.

У першій та другій дослідних групах під час виконання гістероскопії мали місце морфологічні ознаки хронічного ендометриту: наявність склерозованих судин, прояви склерозу строми, наявність лімфоїдних фолікулів або лімфоїдних інфільтратів. Також в окремих випадках візуалізувались пучки спіральних артерій та плазматичних клітин. Мікрополіпоз та гіперплазія ендометрія становили 36,20 % досліджуваних випадків. Практично у всіх досліджуваних випадках мала місце дифузна або вогнищева гіперемія слизової оболонки із помірним набряком цитогенної строми.

Ми виконали функціональну оцінку ендометрія і провели порівняльний аналіз із структурою ендометрія групи контролю.

Так, у жінок досліджуваних груп виявлялись морфологічні ознаки хронічного ендометриту, а саме, ущільнення строми через насиченість дрібними лімфоцитами, місцями із формуванням дрібних фолікулів (рис. 1, 2). В полі зору спостерігались сегментоядерні лейкоцити, переважно навколо судин. Окремі маткові залози відставали у розвитку.

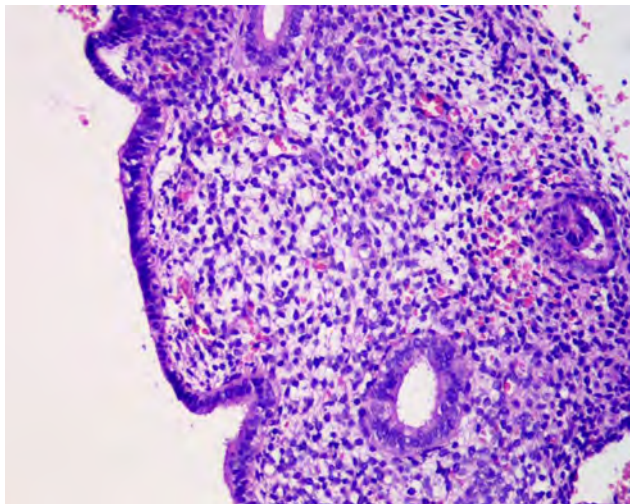


Рис. 1. Хронічний ендометрит. Вогнищева гіперемія судин цитогенної строми, помірний набряк, помірна дифузна лімфоїдна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

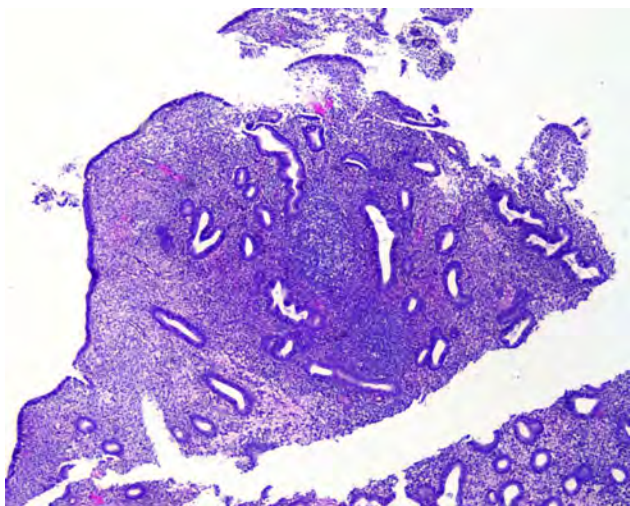


Рис. 2. Комплексна гіперплазія ендометрія. Формування лімфоїдних фолікулів у цитогенній стромі, помірне розширення окремих залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

Цитогенна строма була представлена великими клітинами проміжного та епітеліального типу, із ділянками лімфоцитарної та лейкоцитарної інфільтрації (рис. 2). Окремі залози частково розширювались, у їх просвітах виявлялась десквамація епітеліоцитів унаслідок збільшення лімфоцитарної та лейкоцитарної інфільтрації базального шару із частковим їх проникненням у просвіт залоз. Більшість залоз не розгалужена, а їх просвіти не містили секрету. Таким чином, хронічний ендометрит супроводжується недостатнім розвитком залозистих структур ендометрія, що ймовірно перешкоджає імплантації ембріонів через структурні зміни ендометрія.

Результати гістологічного дослідження більшості випадків виявили ознаки хронічного ендометриту, які супроводжувались функціональними змінами

залоз та строми, що викликало необхідність проведення імуногістохімічного дослідження біопсії для визначення експресії CD138 Ab-2 (Clone Mi 15) маркер плазматичних клітин, що підтверджує діагноз хронічного запалення ендометрія.

Невелику кількість плазматичних клітин у біопсії ендометрія важко ідентифікувати на зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином. Крім того, гістологічні зміни проліферативної та секреторної фаз ендометрія також можуть перешкоджати виявленню плазматичних клітин та діагностиці хронічного ендометриту. Так, у ранній стадії проліферації в тканині ендометрія з'являються значні лімфоцитарні інфільтрації, збільшується кількість мітозів у стромі та плазмоцитоїдних клітин, схожих на стромальні клітини. Вони можуть імітувати плазматичні клітини в тканині ендометрія і заважати діагностиці хронічного ендометриту.

У ході імуногістохімічної реакції CD138+ виявлявся у вигляді забарвлених мембран або цитоплазми клітин у коричневий колір. Даний маркер був виявлений як при фарбуванні плазматичних клітин інфільтрату, так і у вигляді окремих клітин при розсіяній лімфогістіоцитарній інфільтрації (рис. 3). У всіх випадках реакція була позитивною, що дозволило підтвердити наявність класичного хронічного ендометриту в усіх пацієнтів з попереднім діагнозом хронічного ендометриту, що становило 15 % 2+.

Дослідження ендометрія у пацієнтів із проявами хронічного ендометриту підтверджують, що лімфоцити цитогенної строми стимулюють імунні реакції, які потенційно повертають циркулюючі В-клітини в строму ендометрія та в ділянці залоз. Мігруючі В-клітини можуть диференціюватися в плазматичні клітини у стромі ендометрія. Встановлено, що стромальні плазматичні клітини ендометрія експресують кілька підкласів імуноглобулінів (IgM, IgA1, IgA2,

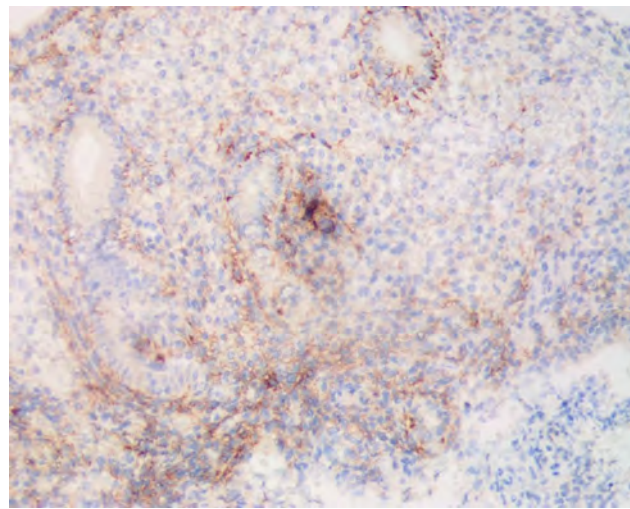


Рис. 3. Плазмоцити у лімфогістіоплазмоцитарних інфільтратах строми ендометрія при хронічному ендометриті (15% 2+). ІГХ з МАТ до CD138+ $\times 100$.

IgG1 та IgG2) з переважаючим IgG2. Збільшена кількість антитіл до слизової оболонки негативно впливає на процес імплантації ембріона [6].

Після проведення стандартної протизапальної терапії за модифікованою схемою, яка включає інозитол та альфа-ліпоєву кислоту в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів протягом 2–4 місяців, ми встановили різке зменшення проявів хронічного ендометриту. Так, при гістологічному дослідженні ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів візуалізувалось зниження ознак проліферації цитогенної строми, зменшувався периваскулярний набряк та кількість еритродіapedезів. Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались. Проте в ділянках судинних пучків візуалізувались вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати (рис. 4).

У пацієнтів із попередньою верифікацією простої гіперплазії ендометрія помірно зменшувалась проліферація цитогенної строми та знижувались прояви гіперплазії епітелію залоз. Кількість залозистого компоненту знижувалась, розміри та форми залоз практично не змінювались (рис. 5).

Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до CD138 не виявило плазмочитів як у ділянках базальних мембран залоз, так і в цитогенній стромі ендометрія (рис. 6). ІГХ дослідження лімфоїдних інфільтратів навколо судинного пучка строми (рис. 7) також не встановило наявності клітин запалення – плазмочитів, що свідчить про відсутність класичного хронічного ендометриту. В стромі різко зменшувався набряк та прояви проліферації епітелію залоз (рис. 8). Лімфогістіоцитарна інфільтрація залишалась помірною.

Таким чином, у пацієнтів першої та другої груп із синдромом полікістозних яєчників морфологічно

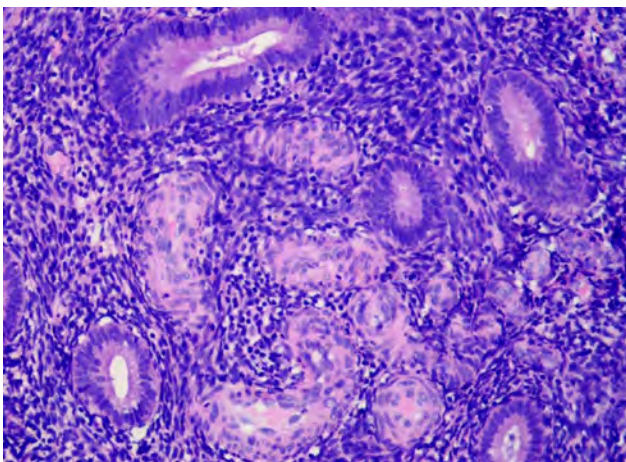


Рис. 4. Вогнищева гіперплазія залоз ендометрія, порушення їх структури та розмірів. Вогнищеві лімфогістіоцитарні інфільтрати навколо структур судинного пучка цитогенної строми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

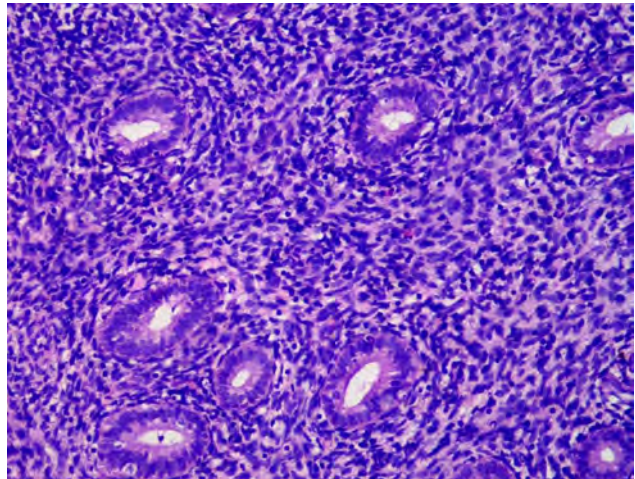


Рис. 5. Зменшення проявів набряку цитогенної строми та практична відсутність еритродіapedезів. Залози переважно округлої форми, невеликих розмірів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

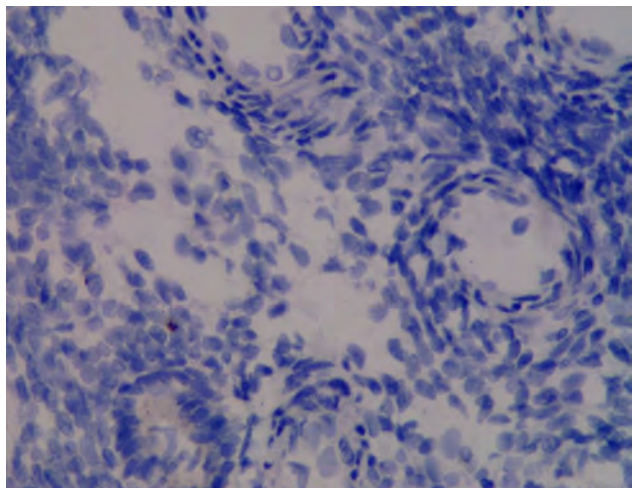


Рис. 6. Імунореактивність до синдекану-1 у цитогенній стромі ендометрія не відмічається. ІГХ з МАТ до CD138. $\times 400$.

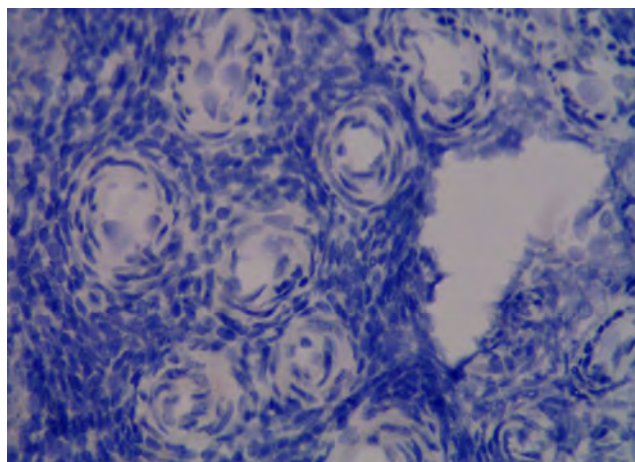


Рис. 7. Імунореактивність до синдекану-1 у цитогенній стромі ендометрія навколо судинного пучка не відмічається. ІГХ з МАТ до CD138. $\times 400$.

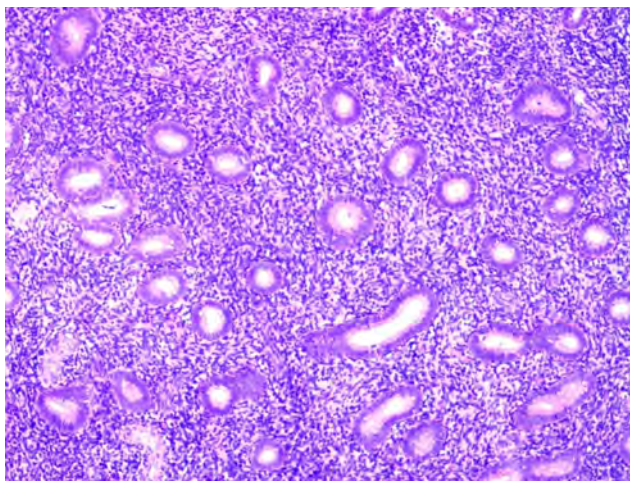


Рис. 8. Вогнищева гіперплазія залоз ендометрія. Залози невеликих розмірів, переважно округлої форми, без проявів проліферації залозистого епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. $\times 200$.

було виявлено прояви хронічного ендометриту за комплексом основних гістологічних проявів: наявність в ендометрії запальних інфільтратів, які складаються переважно з лімфоїдних елементів із домішкою макрофагів, розташованих частіше навколо залоз, і кровоносних судин, рідше дифузно, наявність плазматичних клітин; осередкований фіброз стромы, склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія. Прояви хронічного ендометриту були підтверджені імуногістохімічним дослідженням,

а саме, маркерами запалення ендометрія CD138, які верифікують плазмоцити в лімфоїдних інфільтратах.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні методів лікування безпліддя в жінок із СПКЯ у поєднанні з ХЕ в протоколах ЕКЗ із застосуванням сучасних медикаментозних засобів, які ґрунтуються на впливі на основні патогенетичні ланки досліджуваних патологій.

ВИСНОВКИ

У пацієнток із СПКЯ та хронічним ендометритом після проведення стандартної протизапальної терапії за модифікованою схемою, яка включає інозитол та альфа-ліпоєву кислоту в прегравідарній підготовці, PRP-терапію порожнини матки та інфузію ліпофундину на 2–3 день менструального циклу та в день перенесення ембріонів протягом 2–4 місяців ми встановили різке зменшення проявів хронічного ендометриту. Гістологічне дослідження ендометрія із проявами стромально-аденоматозних поліпів візуалізувало зниження ознак проліферації цитогенної стромы, зменшення периваскулярного набряку та еритродіapedезів. Кількість залозистих елементів та розміри залоз також зменшувались. ІГХ-дослідження не встановило наявності плазмоцитів у цитогенній стромі та базальних мембранах залоз, що свідчить про відсутність класичного хронічного ендометриту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles, *Front Endocrinol (Lausanne)*. Published online. – 2021. – No. 12. – P. 724–733.
2. Юзько О. М. Подолання безпліддя за допомогою допоміжних репродуктивних технологій / О. М. Юзько, Т. А. Юзько // *Медичні аспекти здоров'я жінки*. – 2009. – № 3 (20). – С. 50–55.
3. An integrated in silico analysis highlighted angiogenesis regulating miRNA-mRNA network in PCOS pathophysiology / Krutika Patil, Shaini Joseph, Jatin Shah, Srabani Mukherjee // *J. Assist. Reprod. Genet.* Published online. – 2022. – No. 39 (2). – P. 427–440.
4. Research progress on the mechanism between polycystic ovary syndrome and abnormal endometrium / Zhu Xue, Juanli Li, Jiaying Feng [et al.] // *Front. Physiol.* Published online. – 2021. – No. 12. – P. 772–778.
5. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, D. M. Sie-Go [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 153–158. DOI: 10.1093/humrep/der341. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22025228.
6. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2897–2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025403; PMCID: PMC7714873.
7. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis / H. Liu, J. Song, F. Zhang [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2020. – Vol. 27 (5). – P. 1127–1132.
8. Higher chronic endometritis incidences within infertile polycystic ovary syndrome clinical cases / Wang Huishan Zhao, Fenghua Li, Yanping Xu [et al.] // *Hindawi Journal of Healthcare Engineering*. Vol. 2022. – P. 6. Article ID 9748041.
9. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis / D. Song, T.-C. Li, Y. Zhang [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 111, No. 4. – P. 772–779.
10. Evaluating the utility of intralipid infusion to improve live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure / A. E. Martini, S. Jasulaitis, L. F. Fogg [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2018. Vol. 11 (3). – P. 261–268. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_28_18. PMID: 30568356; PMCID: PMC6262661.

11. Lin Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology / Y. Lin, J. Qi, Y. Sun // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 18 (12). – P. 7075–7084. DOI: 10.3389/fendo.2021.707584. PMID: 34733236; PMCID: PMC8558624

12. Методики морфологічних досліджень : монографія / М. М. Барпій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець,

І. М. Гришук ; за ред. М. М. Барпій, В. А. Діброви. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 238 с.

13. 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 / Yq. Chen, Rl. Fang, Yn. Luo [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2016. – Vol. 16 (60). DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3

REFERENCES

1. Comparison of Cumulative Live Birth Rate Between Aged PCOS Women and Controls in IVF/ICSI Cycles, *Front Endocrinol (Lausanne)*. Published online. 2021;12: 724-33.

2. Yuzko OM, Yuzko TA. [Overcoming infertility with the help of assisted reproductive technologies]. *Med aspekt zdorov zhin*. 2009;3(20): 50-5. Ukrainian.

3. Patil K, Joseph S, Shah J, Mukherjee S. An integrated in silico analysis highlighted angiogenesis regulating miRNA-mRNA network in PCOS pathophysiology. *J Assist Reprod Genet*. Published online. 2022;39(2): 427-40.

4. Zhu Xue, Juanli Li, Jiaxing Feng, Han Han, Jing Zhao, Jiao Zhang, Yanhua Han, Xiaoke Wu, Yuehui Zhang.. Research Progress on the Mechanism Between Polycystic Ovary Syndrome and Abnormal Endometrium. *Front Physiol*. Published online. 2021;12: 772-8.

5. Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJ, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod*. 2012;27(1): 153-8.

6. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12): 2897-911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025403; PMCID: PMC7714873.

7. Liu H, Song J, Zhang F. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(5): 1127-32.

8. Shuang Wang, Huishan Zhao, Fenghua Li, Yanping Xu, Hongchu Bao, Dongmei. Higher chronic endometritis incidences within infertile polycystic ovary syndrome clinical cases. *Hindawi Journal of Healthcare Engineering*. 2022;6.

9. Song D, Li TC, Zhang Y. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertility and Sterility*. 2019;111(4): 772-9.

10. Martini AE, Jasulaitis S, Fogg LF, Uhler ML, Hirshfeld-Cytron JE. Evaluating the utility of intralipid infusion to improve live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(3): 261-8. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_28_18. PMID: 30568356; PMCID: PMC6262661.

11. Lin Y, Qi J, Sun Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12: 7075-84. DOI: 10.3389/fendo.2021.707584. PMID: 34733236; PMCID: PMC8558624

12. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grishchuk IM. Methods of morphological research: monograph. [Методики морфологічних досліджень : монографія] Vinnytsia: Nova knyha; 2016. Ukrainian.

13. Chen Yq, Fang Rl, Luo Yn. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: A cohort study. *BMC Women's Health*. 2016;(16): 60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3