

## ENDOMETRİYANIN RESEPTİVLİYİNİN BƏRPA ÜSULLARI

C. Qurbanova<sup>1</sup>, K. Qarayeva<sup>1</sup>, A. Bəyişova<sup>1</sup>, L. Əhmədova<sup>1</sup>,  
A. Məmmədova<sup>1</sup>, N. Məcidova<sup>1</sup>, Ü. Şahmalıyeva<sup>1</sup>, A. Xudiyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu

<sup>2</sup>Azərbaycan Tibb Universiteti I Mamalıq və Ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

**Açar sözlər:** *embrion, endometrial reseptivlik, implantasiya, endometrium*

Qlobal problem olan sonsuzluq Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatından (ÜST) "Avropada – heç kimi diqqətdən kənar qoymadan Dayanıqlı İnkişaf üçün 2030-cu il Gündəliyinin həyata keçirilməsinə dəstək məqsədi ilə cinsi və reproduktiv sağlamlıq üzrə Fəaliyyət Planı" hazırlamağı tələb edir [1].

İmplantasiyanı təmin edən əsas amillərdən biri endometriumun funksional potensialıdır. Endometrium, funksiyalarına nəzarət etmək və idarə etmək imkanlarının axtarışı nöqtəyi-nəzərindən, elmi maraq doğurur. Endometriumda məqsədyönlü təsir üsullarının axtarışı onun funksional potensialını gücləndirmək, həmçinin qadının fertilliyini qorumaq, köməkçi reproduktiv texnologiyaların effektivliyini artırmaq və sonrakı hamiləliyin nəticələrini yaxşılaşdırmaq üçün perspektivlər açır. Endometriumun implantasiya çatışmazlığının tezliyi 1 ilə 5% arasında dəyişir və təkrarlanan düşüklərə (TD) səbəb ola bilər. Təxminən 50% hallarda, TD-rin səbəbi aydın deyil və birmənalı şəkildə müəyyən identifikasiya edilmir, bu da fərdi, hədəflənmiş terapiya təyin etməyi çətinləşdirir. TD üçün əsas risk faktorları anamnezdə düşük olması, ananın yaşı, genetik, anatomik, yoluxucu, hematoloji (anadangəlmə trombofiliya), endokrin (polikistik yumurtalıqlar, insulin rezistentliyi, luteal faza çatışmazlığı, şəkərli diabet, tiroid xəstəliyi), immunoloji, kişi faktorları, ata yaşı, stress, peşə və ətraf mühit amilləri (ağır metallar, pestisidlər, mikroelementlərinin çatmamazlığı) hesab olunur [2-7].

Endometriumun desidualizasiyasına implantasiya və hamiləliyin inkişafının uğurlu olmasında xüsusi rol verilir. Güman edilir ki, embrion keyfiyyətli olduqda sağlam endometriumun implantasiya prosesini təmin edir, "anormal" embrion olduqda – endometriumun implantasiyanı blok edir, deskvamasiya baş verir (menstruasiya). Menstruasiya, öz növbəsində hüceyrələrin tsiklik aktivləşməsinə, toxuma regenerasiyasını və stromal hüceyrələrin yetişməsinə stimulyasiya edir. Endometrial stromal hüceyrələrin desidualizasiya proseslərinə anormal reaksiyası

təkrarlanan düşük riskini artırır. Sürətlənmiş stromal hüceyrə qocalması endometriumun diferensiasiyaya qabiliyyətini məhdudlaşdırır və hamiləliyin uğursuz sonlanmasına şərait yaradır [8-10].

Endometriumun reseptivliyi, ona nəzarət imkanlarının təkmilləşməsi hələ də tədqiqat mövzudur. İmplantasiya sağlam embrion və funksional endometrium arasında sinkronizasiya tələb edən mürəkkəb bir prosesdir. Beləliklə, molekulyar diaqnostika vasitəsi olan Microarray texnologiyası implantasiya pəncərəsinin transkripsion siqnaturasını müəyyən etməyə imkan verir ki, bu da embrion transferinə fərdi yanaşmaqla davamlı nazik endometriumu olan (6 mm və ya daha az qalınlığında) olan qadınlarda implantasiyanın gedişatını yaxşılaşdırmağa, 66,7% transferlərdə hamiləliyə nail olmağa imkan verir [11-12].

Bu gün ananın endometrial mikroRNA-larının (miRNA) potensial rolu embrion preimplantasiyanın transkriptomik modifikatoru kimi nəzərdən keçirilir. Koot Y.E. və digərləri (2016) öz tədqiqatlarında embrion implantasiyasının təkrar uğursuzluqlarına cavab olan 303 gen müəyyən ediblər. 2017-ci ildə Macklon N. təkrarlanan uğursuz implantasiyaların xüsusi transkripsiya kodu olan bir patologiya olduğunu təsdiqlədi. Cecilia T. Valdesə (2017) görə, endometrial implantasiya uğursuzluğu ayrıca müstəqil bir patologiya deyil, orqanizmin iki prosesi sinkronlaşdırma bilməməsinə əks etdirir: embrionun inkişaf və endometriyanın reseptivliyi. Sebastian-Leon P. et al. (2018), implantasiya uğursuzluqlarının təkrarlanmasının asinxron (yer dəyişdirilmiş) və ya patoloji (zəif) implantasiya pəncərəsinin nəticəsi olduğunu təsdiqləyir [13-15].

Düşüklərin tezliyi artması ilə meydana çıxan endometriumun hipoplaziyası, endometriumun spesifik sitotoksik reaksiyası ilə əlaqələndirilir. CD8 + limfositlərin səviyyəsinin azalması, CD16 + limfositlərin artması, CD56 + limfositlərin azalması. Endometriumda implantasiya pəncərəsi fərqli CD8-T hüceyrə populyasiyası ilə xarakterizə olunur. İdiopatik təkrar

hamiləlik itkiləri T-hüceyrə koreseptoru CD8 və hüceyrə populyasiyası markeri CD69 əhəmiyyətli dərəcədə azalması ilə əlaqələndirilir [16-18].

Endometrial implantasiya uğursuzluğunun səbəblərinin multidissiplinar tədqiqatına əsaslanaraq, dünyada implantasiya uğursuzluqlarının və təkrar düşüklərin qarşısının alınmasına yönəlmiş məqsədyönlü terapiyanın arsenalı genişlənilir. Granulosit koloniyalarını stimullaşdıran amilin istifadəsi təcrübəsi var. Santjohanser C. et al. (2013) alfa şiş nekrozu faktoru və granulosit kolonial stimullaşdırıcı amil (G-CSF) blokerinin TD olan qadınlarda fertilliyə mümkün təsirlərini nümayiş etdirmişdir.

G-CSF-nin fertilliyin artmasında rolunun öyrənilməsi bu günə qədər davam edir. G-CSF-nin embrionun implantasiyasına və yumurtalıqların fəaliyyətinə müsbət təsir göstərdiyi, endometriumun qalınlaşmasına kömək etdiyi, endometriozun müalicəsində təsirli olduğu, ovulyasiya və luteinləşmə proseslərinə təsir etdiyinə dair sübutlar əldə edilmişdir.

Lucas E.S. və b. (2016) endometriumun kök hüceyrələrinin, o cümlədən mezenximal kök hüceyrələrin və epitelial progenitor hüceyrələrin, menstrual qanamadan sonra endometriumun tsiklik bərpası üçün zəruri olduğunu sübut edən tədqiqatların nəticələrini praktikada tətbiq etməyi təklif etmişdir. Mövcud məlumatlara görə, endometrial mezenximal kök hüceyrələr, uğursuz hamiləliyə cavab olaraq endometriumun uyğunlaşmasına imkan verən dinamik hüceyrələrin populyasiyasıdır. Təkrarlanan düşüklərlə endometriumun mezenximal kök hüceyrələrinin nisbi tükənməsi arasında əlaqə sübut etmişdir ki, bu təkcə endometriumun reproduktiv itkilərə uyğunlaşmasını məhdudlaşdırmır, həm də endometriumun desidualizasiyasını, embrionun implantasiyası üçün lazım olan transformasiya proseslərini pozur.

Endometriumun reseptivliyi, embrionun implantasiyasının müvəffəqiyyəti endometriumun mikrobiotası tərəfindən tənzimlənə bilər.

Endometriumun hipoplaziyası olan qadınlarda ultrasəs müayinəsinin nəticəsinə görə iki növ endometrium ayırd edilir. Birinci növ- uşaqlıq hemodinamikası normal dəyərləndirilən, endometriumun qalınlığının 5-6 mm-dən az olan (hormondan asılı endometrial hipoplaziya üçün xarakterikdir). İkinci növ - endometriumun qalınlığının 5-6 mm-dən az olmasına əlavə olaraq, miometriumun bazal və spiral arteriyalarında aşağı Dopplerometriya dəyərlərinin olması qeyd olunur (endometriumda yerli immun pozğunluqları üçün tipikdir). Beləliklə, nazik endometriumlu qadınlarda müalicəsi onun qalınlığını

artırmağa deyil, bütün mümkün risk faktorlarını nəzərə alaraq endometriumun funksional vəziyyətini yaxşılaşdırmağa (normallaşdırmağa) yönəldilməlidir.

Endometrium funksiyası pozulmuş qadınlar üçün bir çox terapevtik yanaşmalar - histeroskopik adezioliz, estrogenlər və GnRH agonistləri ilə hormonal manipulyasiya, vazoaaktiv dərmanların (aspirin, vitamin E, pentoksifilin, 1-arginin və ya sildenafilin inyeksiyası) tətbiqi, granulosit koloniyalarını stimullaşdıran böyümə faktorunun G-CSF, regenerativ üsulların tətbiqi təklif edilir.

Endometriumun qalınlaşması hormonal stimullaşdırma (yüksək dozada estrogen, insan xorionik gonadotropini) istifadə etməklə yanaşı, granulosit koloniyasının stimullaşdırıcı faktoru G-CSF intrauterin yeridilməsinin rolu müzakirə edilir.

İnsan Reproduksiyası və Embriologiyası üzrə Avropa Cəmiyyətinin (ESHRE) (2017) "Təkrarlanan hamiləlik itkisi" təlimatında qeyd olunur ki, bu günə qədər yalnız bir yüksək keyfiyyətli randomizə nəzarətli sınaqda təkrarlanan düşüklərdə G-CSF-nin əhəmiyyətli faydası təklif edilmişdir ki, bu da izah edilməmiş təkrarlanan düşüklə yaşayan qadınlarda sübut bazası və G-CSF tövsiyələri üçün kifayət hesab olunur.

Garcia-Velasco J.A. və s. (2016) trombositlərlə zəngin plazmanın (PRP) istifadəsi ilə bağlı təcrübənin olduğunu göstərir. Trombositlərin aktivləşdirilməsi yolu ilə periferik venadan yığılan trombositlə zəngin autoplazma sitokinlərin və böyümə faktorlarının, o cümlədən damar endotelial böyümə faktorunun (VEGF), transformasiya edən böyümə faktorunun, trombositdən qaynaqlanan böyümə faktorunun və epidermal böyümə faktorunun regenerasiyaya aktivləşdirici təsiri olduğu iddia edilir. Trombositlərlə zəngin autoplazma toxumalarının bərpasını yaxşılaşdırmaq üçün tibbin digər terapevtik sahələrində istifadə olunur. Təkrarlanan implantasiya uğursuzluqları olan pasientlərə, aspirin və aşağı molekulyar heparinlərin təyin edilməsi, o cümlədən periferik qanın mononuklear hüceyrələrinin intrauterin yeridilməsi özünü doğrultmuşdur. Təkrarlanan implantasiya uğursuzluqlarında venadaxili immunoqlobulin və intralipidlərin istifadəsi ilə bağlı qeyri-müəyyən qiymətləndirmələr var, çünki bu müalicə üçün ən çox göstərilən bir qrup qadını ayırmaq və onun effektivliyini qiymətləndirmək olduqca çətindir. Steroidlər (metilprednizolon) uşaqlıqda təbii killerlərin (NK) səviyyəsini azaldır, T-limfositlərin reaksiyasını tənzimləyir, embrionun implantasiyasına zərər verən ümumi iltihabı və streslə əlaqəli hiperandrojenemiyanı azaldır.

Endometriyumun funksional həyat qabiliyyətinin yaxşılaşdırılması ilə bağlı mübahisəli məsələ onun skratçinqidi. ESHRE Təlimatları (2017) birmənalı şəkildə bildirir ki, KRT proqramlarında (IVF/ICSI) qadınlarda endometriuma müsbət təsiri barədə inandırıcı sübut bazası yoxdur.

Hədəflənmiş, o cümlədən endometriyumun funksional həyat qabiliyyətinin yerli monitorinqi və idarə edilmə üsulları embrionun implantasiyası və hamiləliyin inkişafı proseslərinin yaxşılaşdırılmasında yüksək effektivlik vəd edir.

Regenerativ təbabət normal funksionallığı bərpa etmək üçün insan hüceyrələrini, toxumalarını və orqanlarını bərpa etməyə çalışan tibb sahəsidir. Regenerativ tibb texnologiyasının təkamülünü tibbin gələcəyinə yönəldir. Regenerativ tibb hələ də daha böyük texnoloji ixtisaslaşmaya və uyğun biznes modellərinə iddialı olsa da, insan sağlamlığının ən mürəkkəb problemlərini həll etmək məqsədi daşıyır. Ənənəvi transplantasiya və əvəzedici terapiyadan hüceyrə və gen terapiyasına qədər olan fənlərarası texnoloji yanaşmalar regenerativ tibbdə yeni yanaşmaların inkişafı istiqamətində sürətlə birləşir. Bu sinerji həmçinin dərmanların kəşfi və inkişafında kiçik molekullarla müalicə və innovativ biologiya ilə bağlı qabaqcıl texnologiyalardan ibarətdir. Eynilə, kök hüceyrələr,

genlərin redaktəsi və hüceyrələrin yenidən proqramlaşdırılması sahəsində son nailiyyətlər gələcək tibb üçün ən perspektivli yollardan biri olan regenerativ tibb kimi ortaya çıxır. Klinik tədqiqatlar göstərdi ki, kök hüceyrələrin uşaqlığa implantasiyası endometriyum qalınlığını statistik əhəmiyyətli dərəcədə və uzun müddət ərzində artırır. Buna görə də, terapiya təsir mexanizminin natamam izahatından asılı olmayaraq işləyir. Əslində, bu hüceyrə terapiyasının effektivliyi kök hüceyrələrin mümkün aşılmasından qat-qat artıqdır ki, bu da parakrin təsirlərin dominant rol oynaması arqumentinə gətirib çıxarır.

Beləliklə, mövcud elmi, nəzəri və klinik potensial endometriyumun funksional qabiliyyəti olmayan qadınlarda fertilliyinin bərpası problemini həll edilməmiş qoyur.

Endometriyumun qadının bütün orqan və sistemlərinin endokrin tənzimlənməsinin "güzgüsü" olmasına baxmayaraq, yerli intrauterin patologiyalar qadının reproduktiv funksiyasını kəskin şəkildə poza bilər.

Endometriyumun implantasiya çatışmazlığının hədəf müalicə yollarını təkmilləşdirmək üçün tədqiqatların aparılması və onların nəticələrinin həyata keçirilməsi müasir qadınlarda reproduktiv sağlamlığının qorunmasının açarındır.

## РЕЗЮМЕ

### Методы восстановления рецептивности эндометрия

*Дж. Гурбанова<sup>1</sup>, К. Гараева<sup>1</sup>, А. Бейшова<sup>1</sup>,  
Л. Ахмедова<sup>1</sup>, А. Мамедова<sup>1</sup>, Н. Меджидова<sup>1</sup>,  
У. Шахмалиева<sup>1</sup>, А. Худиева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии

Азербайджанского медицинского университета

**Ключевые слова:** эмбрион, рецептивность эндометрия, имплантация, эндометрий

Имплантация человеческого эмбриона представляет собой трехэтапный процесс (сопоставление, адгезия и инвазия), включающий синхронизированные перекрестные помехи между рецептивным эндометрием и функциональной blastocyst. Это явление, зависящее от стероидов яичников, может иметь место только во время окна имплантации, самоограниченного периода

## SUMMARY

### Methods of repair of receptivity of the endometrium

*J. Gurbanova<sup>1</sup>, K. Garayeva<sup>1</sup>, A. Beyishova<sup>1</sup>,  
L. Ahmadova<sup>1</sup>, A. Mammadova<sup>1</sup>, N. Majidova<sup>1</sup>,  
U. Shahmaliyeva<sup>1</sup>, A. Khudiyeva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Research Institute of Obstetrics and Gynecology

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Azerbaijan Medical University

**Key words:** embryo, endometrial receptivity, implantation, endometrium

Human embryo implantation is a three-stage process (apposition, adhesion and invasion) involving synchronized crosstalk between a receptive endometrium and a functional blastocyst. This ovarian steroid-dependant phenomenon can only take place during the window of implantation, a self-limited period of endometrial receptivity spanning between days 20 and 24 of the menstrual cycle. Implantation

рецептивности эндометрия, охватывающего между 20 и 24 днями менструального цикла. Имплантация включает сложную последовательность сигнальных событий, заключающихся в приобретении лигандов адгезии вместе с потерей ингибирующих компонентов, которые имеют решающее значение для установления беременности. Рецептивность эндометрия играет решающую роль в установлении здоровой беременности в циклах вспомогательной репродукции. Нарушение рецептивности эндометрия требует персонализированного подхода к каждому пациенту.

involves a complex sequence of signalling events, consisting in the acquisition of adhesion ligands together with the loss of inhibitory components, which are crucial to the establishment of pregnancy. Histological evaluation, now considered to add little clinically significant information, should be replaced by functional assessment of endometrial receptivity. Endometrial receptivity plays a crucial role in the establishment of a healthy pregnancy in cycles of assisted reproduction. Endometrial receptivity disorder requires a personalized approach to each patient.

## ƏDƏBİYYAT

1. ВОЗ. План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. в Европе – никого не оставить без внимания. Копенгаген, Дания: Европейский региональный комитет ВОЗ, шестьдесят шестая сессия, 2016. 34 с.
2. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod.* (2006) 21:3036-43. doi: 10.1093/humrep/del305
3. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar.
4. Hviid M.M., Macklon N. Immune modulation treatments-where is the evidence? *Fertil Steril.* (2017) 107:1284-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.009
5. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar.
6. Evers JLHH. Is RIF rife? *Hum Reprod.* (2016) 31:2661. doi: 10.1093/humrep/dew277
7. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar.
8. Hull K.L., Harvey S. Growth hormone and reproduction: a review of endocrine and autocrine/paracrine interactions. *Int J Endocrinol.* (2014) 2014:234014. doi: 10.1155/2014/234014
9. Van den Boogaard E., Hermens R.P.M.G., Franssen A.M.H.W., Doornbos J.P.R., Kremer J.A.M., van der Veen F., Goddijn M. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Human Reproduction.* 2013. vol.28. no. 11. P. 2898–2904.
10. Mak W. BMJ Best Practice topic. Yale Recurrent Pregnancy Loss Program. Yale School of Medicine, New Haven, CT. 2017. 46 p.
11. Jevc Y.B., Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2014. vol. 7. no. 3. P. 159–169. DOI: 10.4103/0974-1208.142475.
12. Regan L., Backos M., Rai R. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17. London. 2011. 18 p.
13. Федеральные клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения) (2016). М., 2016. 32 с.
14. Grimbizis G., King B., Viora E., Colacurci N. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. 2017. 153 p.
15. Lucas E.S., Dyer N.P., Murakami K., Lee Y.H., Chan Y.W., Grimaldi G., Muter J., Brighton P.J., Moore J.D., Patel G., Chan J.K., Takeda S., Lam E.W., Quenby S., Ott S., Brosens J.J. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells.* 2016. vol. 34. P. 346-356.
16. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015. vol. 8. P. 121-129.

17. Katzorke N., Vilella F., Ruiz M., Krüssel J.S., Simón C. Diagnosis of Endometrial-Factor Infertility: Current Approaches and New Avenues for Research. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016. vol.76. no. 6. P. 699-703.
18. Koot Y.E., van Hooff S.R., Boomsma C.M., van Leenen D., Groot Koerkamp M.J., Goddijn M., Eijkemans M.J., Fauser B.C., Holstege F.C., Macklon N.S. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep.* 2016. vol. 6. P. 19411. DOI: 10.1038/srep19411.
19. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update.* 2003; 9:515–522. [PubMed] [Google Scholar]
20. Makker A, Singh M M. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility. *Med Res Rev.* 2006; 26:699–746. [PubMed] [Google Scholar]
21. Senturk L M, Erel C T. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008; 20:221–228. [PubMed] [Google Scholar]
22. Rogenhofer N, Bohlmann M K, Thaler C J. et al. Habituelle Abortneigung: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Geburtsh Frauenheilk.* 2010; 70:544–552. [Google Scholar]
23. Beier H M, Beier-Hellwig K. Molecular and cellular aspects of endometrial receptivity. *Hum Reprod Update.* 1998; 4:448–458. [PubMed] [Google Scholar]
24. Cittadini E, Palermo R. The endometrium in human assisted reproduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 622:230–235. [PubMed] [Google Scholar]
25. Sterzik K, Grab D, Rosenbusch B. et al. [Receptivity of the endometrium: comparison of ultrasound and histologic findings after hormonal stimulation] *Geburtsh Frauenheilk.* 1991; 51:554-558. [PubMed] [Google Scholar]
26. Macklon N. Recurrent implantation failure is a pathology with a specific transcriptomic signature. *Fertil Steril.* 2017. vol. 108. no. 1. P. 9-14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.028.
27. Miravet-Valenciano J., Ruiz-Alonso M., Gómez E. Garcia-Velasco J.A. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertil Steril.* 2017. vol. 108. no. 1. P. 28-31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.002.
28. Valdes C.T., Schutt A., Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* 2017. vol. 108. no. 1. P. 15-18. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.033.
29. Sebastian-Leon P., Garrido N., Remohí J., Pellicer A., Diaz-Gimeno P. Asynchronous and pathological windows of implantation: two causes of recurrent implantation failure. *Hum Reprod.* 2018. Vol. 33. No. 4. P. 626-635. DOI: 10.1093/humrep/dey023.
30. Mamedaliyeva N.M., Kurmanova A.M., Lokshin V.N., Kurmanova G.M., Sh Issenova S. Clinical and immunological parallels in pregnancy loss, *Gynecological Endocrinology.* 2017. Vol. 33:sup1. P. 5-7. DOI: 10.1080/09513590.2017.1404238.
31. Southcombe J. H., Mounce G., McGee K., Elghajji A., Brosens J., Quenby S., Child T., Granne I. An altered endometrial CD8 tissue resident memory T cell population in recurrent miscarriage. *Sci Rep.* 2017. vol. 7. P. 41335. DOI: 10.1038/srep41335.
32. Ding J.L., Diao L.H., Yin T.L., Huang C.Y., Yin B., Chen C., Zhang Y., Li J., Cheng Y.X., Zeng Y., Yang J. Aberrant expressions of endometrial Id3 and CTLA-4 are associated with unexplained repeated implantation failure and recurrent miscarriage. *Am J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol. 78. No. 2. e12632. DOI: 10.1111/aji.12632.
33. Enciso M., Carrascosa J.P., Sarasa J., Martínez-Ortiz P.A., Munné S., Horcajadas J.A., Aizpurua J. Development of a new comprehensive and reliable endometrial receptivity map (ER Map/ER Grade) based on RT-qPCR gene expression analysis. *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33. No. 2. P. 220-228. DOI: 10.1093/humrep/dex370.
34. Huang J., Qin H., Yang Y., Chen X., Zhang J., Laird S., Wang C.C., Chan T.F., Li T.C. A comparison of transcriptomic profiles in endometrium during window of implantation between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproduction.* 2017. Vol. 153. No. 6. P. 749-758. DOI: 10.1530/REP-16-0574.

35. Khanna P. Inflammation and Immunity in Recurrent Pregnancy Loss: A snapshot. *Reproductive Immunol Open Acc.* 2016. DOI: 10.21767/2476-1974.100005.
36. Santjohanser C., Knieper C., Franz C., Hirv K., Meri O., Schleyer M., Würfel W., Toth B. Granulocyte-Colony Stimulating Factor as Treatment Option in Patients with Recurrent Miscarriage *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2013. Vol. 61. P.159–164.
37. Eftekhar M, Naghshineh E, Khani P. Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. *J. Res. Med. Sci.* 2018. Vol. 23. P. 7.