

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ходосова Татьяна Геннадьевна

**ОЗОНО-БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
д.м.н., профессор Г.О. Гречканев

Нижний Новгород, 2019 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание.....	2
Перечень условных сокращений.....	4
Введение	5
Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (обзор литературы).....	11
1.1. Проблемные вопросы терапии хронического эндометрита.....	11
1.2. Этапность лечения хронического эндометрита.....	13
1.2.1. Антимикробная терапия.....	13
1.2.2. Иммуномодулирующая терапия.....	18
1.2.3. Антиоксидантная терапия.....	20
1.2.4. Эндохирургическое лечение.....	23
1.3. Второй этап лечения хронического эндометрита.....	25
1.3.1. Гормональная и вазотропная терапия.....	25
1.3.2. Стволовые клетки и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста.....	26
1.3.3. Метаболическая коррекция.....	30
1.3.4. Физиотерапевтическое лечение.....	31
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Организация работы.....	39
2.2. Клиническая характеристика больных.....	39
2.3. Методики лечения.....	45
2.4. Методы исследования.....	46
Глава III. ВЛИЯНИЕ ОЗОНО-БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ.....	49
3.1. Влияние озono-бактериофаготерапии на состояние антиоксидантной защиты и интенсивность перекисного окисления липидов у больных хроническим эндометритом.....	49

3.2. Воздействие озono-бактериофаготерапии на гемодинамику в бассейне маточных артерий у пациенток с хроническим эндометритом.....	60
3.3. Влияние озono-бактериофаготерапии на морфологическую структуру и рецепцию к половым гормонам эндометрия у больных хроническим эндометритом.....	70
3.4. Воздействие озono-бактериофаготерапии на некоторые иммунологические показатели у больных хроническим эндометритом.....	83
3.5. Клиническая эффективность озono-бактериофаготерапии у пациенток с хроническим эндометритом	89
Глава VI. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

Перечень условных сокращений

АОС - антиоксидантная система

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ВМК - внутриматочный контрацептив

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГС - гистероскопия

ДК - диеновые конъюгаты

ИППП - инфекции, передающиеся половым путем

ИЛ-1 - интерлейкин 1

ИЛ-6 - интерлейкин 6

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОШ - основания Шиффа

ПНБ - привычное невынашивание беременности

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ТК - триеновые конъюгаты

ХЭ – хронический эндометрит

PI - пульсационный индекс

RI - индекс резистентности

S/D - систоло-диастолическое отношение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Течение воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин имеет сегодня ряд отличительных признаков, среди которых склонность к хроническому, латентному течению, с вовлечением в патологический процесс различных параметров гомеостаза, включая антиоксидантную недостаточность, оксидативный стресс, иммунологические нарушения и др. [59, 80, 147, 150]. Среди неопухолевых патологических процессов эндометрия велико значение хронического эндометрита (ХЭ), своеобразного клинико-морфологического синдрома, при котором значение инфекционного фактора отходит на второй план, а выраженность альтерации слизистой матки определяет степень нарушений циклических преобразований эндометрия и его рецепции к половым гормонам [23, 24, 58, 115, 197-200].

Наиболее часто ХЭ встречается в возрасте от 26 до 35 лет, т.е. в период реализации детородной функции у большинства женщин, что делает это заболевание чрезвычайно значимым с медико-социальной точки зрения [117, 125, 132, 146, 151]. Именно ХЭ является одной из основных причин бесплодия, самопроизвольного прерывания беременности, неудачных попыток реализации вспомогательных репродуктивных технологий [1, 27, 128, 132, 133, 201, 212].

Подходы к лечению хронического эндометрита формируются в течение уже нескольких десятилетий, однако до сих пор эта тема остается дискуссионной. В частности существуют противоречивые мнения о целесообразности антимикробной терапии, принципах выбора гормонального лечения, роли физиотерапевтических методик [48, 54, 97, 134, 142, 163, 165, 170, 214, 227, 235, 255, 249, 293]. До сих пор не решен ключевой вопрос о восстановлении рецептивных свойств эндометрия, которые могут оставаться недостаточными, несмотря на позитивные

изменения в морфологии эндометрия на фоне лечения [23, 59, 66, 87, 97, 123-125, 145, 149, 150, 227, 249, 307].

Исторически для лечения хронического эндометрита предлагается широкий спектр преформированных лечебных факторов, среди которых фигурируют низкочастотная импульсная электротерапия [20, 42-44], низкочастотный ультразвук [11, 62], системная магнитотерапия [28], комбинированные методики, включающие электростимуляцию, нейростимуляцию, магнитотерапию, а также лазеро- и цветоритмотерапию [170].

Перспективным способом повышения эффективности лечения ХЭ является комбинирование терапевтических методик, способных потенцировать эффекты друг друга. Антимикробное действие озонотерапии хорошо известно, озон эффективен в отношении как аэробов, так и анаэробов, он способен корригировать нарушенное кровообращение, снижать интенсивность липопероксидации, оказывать иммуномодулирующее действие [35, 92, 93, 171, 187, 239, 240, 264, 295, 296]. Бактериофаги обладают высокой специфичностью и могут быть полезны в условиях резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам [6, 15, 21, 30, 37, 45, 141, 156, 157, 159, 183, 184]. Возможность сочетанного использования данных двух методов лечения была ранее обоснована экспериментально [113, 169], а клиническая эффективность продемонстрирована на примере лечения воспалительных процессов нижнего отдела полового тракта и хронического сальпингоофорита [101, 104-107].

Степень разработанности темы

К настоящему времени проведены исследования эффективности озono-бактериофаготерапии в лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки, а также установлена ее роль в профилактике осложнений медицинского аборта у пациенток с неспецифическим вагинитом. Изучение возможностей озono-бактериофаготерапии в терапии хронического эндометрита не проводилось.

Цель исследования - повысить эффективность лечения хронического эндометрита путем использования озono-бактериофаготерапии.

Задачи исследования:

1. Установить изменения в показателях антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов при совместном использовании медицинского озона и бактериофагов у пациенток с хроническим эндометритом
2. Выяснить характер воздействия озono-бактериофаготерапии на гемодинамику в бассейне маточных артерий у больных хроническим эндометритом
3. Установить морфофункциональные характеристики эндометрия и его рецепцию к половым гормонам у больных хроническим эндометритом на фоне озono-бактериофаготерапии
4. Сравнить динамику иммунологических показателей в процессе лечения данной патологии с использованием озono-бактериофаготерапии
5. Оценить клиническую эффективность использования озono-бактериофаготерапии в комплексном лечении хронического эндометрита

Научная новизна исследования:

Впервые установлено, что озono-бактериофаготерапия, используемая в лечении хронического эндометрита, увеличивает антиоксидантный потенциал организма, стимулирует активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, что приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов.

Показано, что озono-бактериофаготерапия, включенная в лечение пациенток с хроническим эндометритом, способствует улучшению кровообращения в бассейне маточных артерий, нормализации морфологической структуры эндометрия и его рецепции к половым гормонам, увеличению содержания CD3+, CD4+лимфоцитов, снижению CD8+лимфоцитов, ЦИК в крови, уменьшению уровня интерлейкина-6 в цервикальной слизи.

Установлено, что озono-бактериофаготерапия оказывает положительное воздействие на клиническую картину хронического эндометрита, способствуя уменьшению частоты гипоменструального синдрома и патологических выделений из влагалища, снижению частоты самопроизвольных выкидышей у больных с привычным невынашиванием и увеличению частоты наступления беременности у пациенток с бесплодием.

Оптимизирована тактика лечения больных хроническим эндометритом путем использованием озono-бактериофаготерапии.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

В клинических условиях показано комплексное положительное воздействие озono-бактериофаготерапии на гомеостаз пациенток с хроническим эндометритом, что позволило повысить у них частоту наступления беременности и уменьшить частоту самопроизвольных выкидышей.

Гинекологической практике предложен метод лечения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с использованием озono-бактериофаготерапии.

Основные положения, выносимые на защиту

Использование озono-бактериофаготерапии в комплексном лечении хронического эндометрита способствует усилению антиоксидантной защиты организма, уменьшению интенсивности перекисного окисления липидов, коррекции ряда показателей иммунитета.

Применение озono-бактериофаготерапии положительно воздействует на кровообращение в бассейне маточных артерий, морфологическую картину эндометрия, его рецептивные свойства, способствует восстановлению репродуктивной функции пациенток с хроническим эндометритом.

Внедрение результатов в практику

Разработанный способ лечения прошел предрегистрационные испытания в ГАУ КО «Региональный перинатальный центр», г. Калининград.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты исследований по теме диссертации были доложены и обсуждены на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», посвященной 80-летию Кировского областного клинического перинатального центра (Киров, 2017), Congresso Mondiale A.I.R.O. - Multipractice Sistem (Рим, 2018), XIX Международном медицинском форуме «Качество и безопасность оказания медицинской помощи» (Н.Новгород, 2018), XI Всероссийской научно-практической конференции и VII Международном конгрессе ИМЕОФ «Озон, активные формы кислорода, оксид азота и высокоинтенсивные физические факторы в биологии и медицине» (Н.Новгород, 2018), межрегиональной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии» и XIX Форуме Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера «Неделя Женского Здоровья - 2018» (Н.Новгород, 2018), межрегиональной научно-практической конференции акушеров-гинекологов (Киров, 2018). Апробация работы состоялась на заседании проблемной комиссии «Хирургические болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №70 от 26.02.19г.).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 14 печатных работ, из них 5 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Личное участие автора

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы и их лечение согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с женщинами для получения согласия на участие в исследовании, осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, выполнялись гинекологический

осмотр и ультразвуковое исследование, производился забор материалов для анализа, заполнялись карты обследования. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главу собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 171 отечественный и 151 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 54 рисунками.

Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (обзор литературы).

1.1. Проблемные вопросы терапии хронического эндометрита

Хронический эндометрит - это клинико-морфологический синдром, при котором значимость непосредственного повреждения эндометрия инфекционными агентами отступает на второй план, а первостепенное значение приобретают вторичные морфофункциональные изменения, которые нарушают физиологические циклические изменения эндометриальной ткани, которая полностью или частично утрачивает свойства рецептивности по отношению к половым гормонам яичников и оказывается не в состоянии обеспечить нормальную имплантацию и плацентацию [1, 26, 56, 90, 102, 149, 161, 196 -198, 201, 211, 214, 227, 271, 280, 286].

К хронизации эндометрита, как и любых других ВЗОМТ ведут, в т.ч., несоблюдение рекомендуемых режимов лечения, особенно, антибиотикотерапии [207, 266] - данное явление приняло характер мировой проблемы в связи с формированием многими микроорганизмами биопленок, затрудняющих эрадикацию возбудителя. Свою лепту приносят аборты, повторные, иногда не вполне обоснованные инвазивные диагностические внутриматочные вмешательства, использование внутриматочных контрацептивов, широкое распространение инфекций, передающихся половым путем (ИППП), которые, распространяясь восходящим путем, вовлекают и слизистую полости матки [137, 138, 158, 161]. Именно в связи с вышеописанными особенностями эпидемиология ХЭ весьма своеобразна – данные о его распространении разнятся в широких пределах (от 4 до 80%) в зависимости от обследуемой когорты пациенток – выявляемость заболевания наиболее высока в группах с репродуктивными потерями или бесплодием и минимальна у соматически здоровых женщин с сохранной детородной функцией [220, 271, 287, 280, 286].

ВЗОМТ хронического течения зачастую проявляют себя минимальными клиническими признаками или вовсе могут быть бессимптомными («немое течение»), в случае ХЭ это могут быть непостоянные выделения из половых путей, периодические незначительные боли или нарушения менструального цикла в виде олиго или опсоменореи и только у заинтересованных в беременности пациенток могут возникнуть проблемы с реализацией репродуктивной функции [85, 89, 146]. Таким образом, начало лечения ХЭ в силу стертости или отсутствия специфических клинических симптомов заболевания часто является отсроченным или даже запоздалым, когда у пациентки появляется осознание проблем с деторождением [66, 80, 115, 189, 201, 206].

Хорошо известно, что хронические воспалительные процессы независимо от локализации характеризуются волнообразным течением, не склонны к спонтанному регрессу, а в случае отсутствия этиопатогенетического лечения демонстрируют прогрессирующее усугубление имеющихся расстройств [66, 128, 196]. Ввиду длительности патологического процесса, особенно если она превышает 2 года, возможна смена ведущего микробного фактора (например, на представителя условно-патогенной микрофлоры) [25]. Иногда происходит спонтанная или в результате лечения элиминация возбудителя, не приводящая к самовосстановлению ткани [69, 145]. В ряде случаев микробный агент наоборот [144] определяется в полости матки, но не обнаруживается во влагалище и цервикальном канале, что связано с меньшей его устойчивостью к терапии при локализации в нижнем отделе полового тракта. В любом случае со временем на передний план у больных ХЭ выходят морфо-функциональные изменения эндометрия, коррекция каскада которых представляет трудную и многогранную задачу [1, 26, 56, 90, 102, 149, 161, 211, 214, 227].

Таким образом, патогенез ХЭ является многофакторным, а, следовательно, требует комплексного подхода, охватывающего все его

звенья. Только в этом случае возможно рассчитывать на успех терапии, особенно в аспекте восстановления репродуктивной функции женщины.,

1. 2. Этапность лечения хронического эндометрита.

1.2.1. Антимикробная терапия.

Классический подход к терапии ХЭ предусматривает два этапа, деление на которые, конечно, довольно условно [114, 115, 142, 152]. На первом этапе лечения, в частности, необходима эрадикация микробных агентов, оказывающих на эндометрий повреждающее действие [26, 115, 132, 137, 138, 158, 146, 197]. Не вызывает сомнения необходимость антибиотикотерапии (иногда в комплексе с хирургическим лечением) в случае осложненных форм ХЭ, в частности, вызванного актиномицетами [195] или облигатными патогенами, в т.ч. *Mycoplasma genitalium* [190, 233, 274, 319]. Также однозначно требуется специфическая терапия при ХЭ, вызванном микобактериями туберкулеза [256, 281]. В случае выявления вирусной природы заболевания показана противовирусная терапия, которая, по данным Н.В. Зароченцевой и соавт. [151], может быть реализована применением препарата Панавир, обладающего универсальным действием в отношении герпес-вируса, цитомегаловируса и др. за счет стимуляции продукции эндогенных интерферонов. Также могут применяться аналоги нуклеозидов (Ацикловир, Валтрекс), курсы лечения при этом должны составлять не менее 3-х месяцев.

В случае отсутствия микрофлоры в посевах эндометрия у пациенток с ХЭ допустимым считают использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия [65]. Более того, гипопластический вариант ХЭ, имеющий преимущественно аутоиммунный характер, вообще не является, по мнению Н.Ю. Катковой и соавт. [54], показанием к антибиотикотерапии, т.к. она усугубляет нарушения иммунитета.

Лишь немногие авторы [305] ставят под сомнение роль ХЭ в генезе бесплодия и невынашивания. В основном [196, 197, 198, 201, 271] превалирует суждение об уязвимости женской репродукции при наличии

хронического воспаления эндометрия. При этом лечение антибиотиками, по мнению многочисленных авторов, может ослабить влияние ХЭ на репродуктивное здоровье. Разнообразные ассоциации микроорганизмов (*Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Alteromonas*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Sphingomonas*, *Prevotella*), потенциально способных поддерживать воспалительный процесс, отмечены в полости матки больных ХЭ в многочисленных исследованиях [25, 127, 185, 186]. Очевидна необходимость санации эндометрия у таких пациенток, поскольку это может стать критически важно для успешной реализации имплантации [226], при этом Н.А. Гомболевская и соавт. [26] настаивают на персонализированной антибиотикотерапии на основе детальной оценки микробного пейзажа в эндометрии в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), антиагрегантами и антигипоксантами. Авторы делают обоснованное заключение, что в случае обнаружения в полости матки при ХЭ инфекции, индивидуально подобранная антибиотикотерапия является основой лечения, нормализация морфологической структуры происходит у 68,4%, а репродуктивная функция восстанавливается у 42,1% пациенток. При стерильных же посевах из полости матки акцент следует сместить на использование НПВС, что позволяет улучшить морфологию эндометрия в 94,7% случаев, достигнуть беременности у 63,2% женщин с ХЭ. С этим мнением солидарны и другие авторы [115].

В ретроспективном анализе историй пациенток с привычным невынашиванием и диагностированным гистероскопически ХЭ, E. Cicinelli et al. [197] сообщили, что частота доношенной беременности в группе больных, получавшей антибиотикотерапию, составила 74,8% против 24,4% у нелеченых антибиотиками больных. Также у большинства этих пациенток через год после лечения антибиотиками данные гистероскопии соответствовали норме, в отличие от группы сравнения. Еще более впечатляющие различия в зависимости от лечения описывают другие

исследователи. Так, проспективное исследование D.V. McQueen et al. [271, 287] показало, что частота живорождений у пациенток с привычной потерей беременности, обусловленной ХЭ, увеличилась до 56% после лечения антибиотиками, по сравнению с 7% до лечения. Частота гистопатологической излеченности ХЭ с использованием комбинации офлоксацина (400 мг дважды в день в течение 14 дней) и метронидазола (500 мг дважды в день в течение 14 дней) составила 73%. Отечественные авторы [64, 65] используют при выявлении в бактериологическом посеве из полости матки условно патогенной микрофлоры тетрациклины и пенициллины широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз.

Особо ответственным является выбор терапии ХЭ у женщин с нарушениями репродукции, в отношении которых планируется использование программ ЭКО-ПЭ в связи со значительными экономическим затратами на их реализацию. Одной из актуальных задач гинекологии детородного возраста является повышение результативности вспомогательных репродуктивных технологий, которые нередко терпят фиаско именно из-за арцептивности эндометрия, вызванной функциональными нарушениями, типичными для ХЭ [176, 199, 200, 203, 206, 253, 255]. Недооценка роли ХЭ на этапе подготовки к ЭКО-ПЭ может быть главной причиной неудачи реализации вспомогательной репродуктивной технологии [146, 168].

R.Yangetal et al. [304] обследовали больных, перенесших ЭКО-ПЭ и установили, что частота имплантации при условии проведения предварительного курса антибактериальной терапии составила 18,6% против 4,9% без такого лечения. Аналогично и частота прогрессирующей беременности оказалась в соотношении 29,3% и 7,4%. Схожие данные приводят E. Cicinelli et al. [201], которые в результате ретроспективного исследования пациентов с ХЭ, перенесших ЭКО-ПЭ, установили, что частота беременности и живорождаемость в группе после антибактериального

лечения были значительно выше, чем в группе контроля (65% и 60,8% против 33% и в 13,3%, соответственно).

Весьма репрезентативную выборку случаев (142 больные ХЭ) успешного использования антибиотикотерапии (оральные формы) в подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям описывает К. Kitaya et al. [262]. Авторы аргументируют необходимость назначения антибиотикотерапии более частым обнаружением ряда микроорганизмов (в т.ч., *Corynebacterium* и *Mycoplasma hominis*) в отделяемом из полости матки у женщин с ХЭ и привычным невынашиванием беременности (ПНБ), по сравнению с пациентками, имеющими в анамнезе ПНБ, но с исключенным диагнозом ХЭ. Также авторы характеризуют микрофлору полости матки у пациенток с ХЭ как обедненную сапрофитными бактериями рода *Lactobacillus*. Первичная схема лечения предусматривала назначение доксицилина (Вибрамицин, 100 мг per os, дважды в день курсом 14 дней). Эффективность терапии оценивали на основании повторной оценки микробного профиля и клиренса CD138+ в строме эндометрия при контрольной биопсии на 6-12-й дни следующего менструального цикла. Пациенты, демонстрировавшие устойчивость к данному лечению, получали в качестве второй схемы метронидазол (Асузол, 250мг per os, дважды в день курсом 14 дней), после чего результативность терапии оценивалась также на основании комбинации микробиологического и гистологического исследования.

Результаты контрольных исследований показали значительное, в 3 раза, снижение обсемененности эндометрия *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia Coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*, т.е. микроорганизмами, традиционно ассоциируемыми с ХЭ [226]. Показатель микробиологической излеченности после первого курса антибиотикотерапии составил 92,3%, 9 пациенток оказались устойчивы к лечению и им потребовался дополнительный курс лечения, в результате окончательный уровень микробиологической излеченности составил 99,3%.

Подобные результаты были получены и другими авторами [222]. В исследовании, проведенном японскими учеными [299] принимали участие 597 пациенток, имевших в анамнезе неоднократные неудачи ЭКО и ПЭ. Выяснилось, что после курса антибиотикотерапии и кортикостероидов в их эндометрии отмечалась нормализация экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9-го типов, имеющих критически важное значение в инвазии трофобласта [202, 270]. Подтверждением патогенетической роли этого фактора и возможности его коррекции за счет антибиотиков послужило увеличение почти в 2 раза частоты наступления беременности в протоколах ЭКО (42% против 26% в группе сравнения). Также у этой группы больных было отмечено снижение риска самопроизвольных выкидышей в ранние сроки (28,5% против 36,5% в группе сравнения).

Эффективная, таргетная антибиотикотерапия особенно важна при условии образования в полости матки биопленок [288]. Борьба с устойчивостью этих бактериальных сообществ побуждает исследователей искать новые подходы к терапии. Так N-ацетилцистеин (NAC) используют в клинической практике уже несколько десятков лет, причем в последние годы спектр показаний к его применению расширяется и помимо традиционных включает новые направления, связанные с антиоксидантным и детоксицирующим действиями. Эффективное разрушение в условиях *in vitro* биопленок, образованных культурой *P. Aeruginosa*, выделенной из полости матки у экспериментальных животных было засвидетельствовано R.A. Ferriset al [246]. Использование данного соединения в концентрации 3,3% (33 мг/мл) позволило предположить перспективность этого подхода и в клинических условиях. Аналогичные выводы были также сделаны и другими авторами [132], хотя еще предстоит ответить на важный вопрос о необходимой и достаточной длительности экспозиции препарата для эффективного и безопасного подавления эндометриальной микрофлоры пациенток.

Получивший распространение в последнее время в мире способ подготовки эндометрия к последующему переносу эмбриона (scratching), направленный на стимуляцию регенераторных способностей ткани [128, 220, 221, 259, 280, 286] неизбежно сопряжен с дозированной альтерацией эндометрия, таким образом, данная манипуляция также очевидно должна проводиться «под прикрытием» антибиотиков, более того, есть доказательство того, что антибиотикотерапия у этой категории больных играет самостоятельную роль, улучшая прогноз восстановления фертильности. Альтернативой антибактериальным препаратам может являться использование бактериофагов [6, 15, 21, 30, 37, 45, 141, 156, 157, 159, 183, 184], интерес к которым подогревается все той же проблемой антибиотикорезистентности, в связи с чем предлагается введение в полость матки поливалентного бактериофага, дополненное терапией инфракрасным лазером [99]. Данное сочетание методик позволяет потенцировать их эффекты, достигнуть модуляции иммунного ответа, повысить качество кровоснабжения тазовых органов путем как улучшения реологии крови, так и воздействуя на тонус сосудов, в т.ч. субэндометриальных [98, 100].

Таким образом, использование антибактериальных, противовирусных препаратов или альтернативных путей санации полости матки (бактериофаги) для эрадикации инфектов и удаления их метаболитов при микробиологически подтвержденной контаминации полости матки, безусловно, оправдано. В особенности это относится к пациенткам с привычным невынашиванием инфекционно-воспалительного генеза и неудачными попытками ЭКО - прегравидарная подготовка у них представляет особенно ответственную задачу.

1.2.2. Иммуномодулирующая терапия

С учетом известных вторичных иммунных, аутоиммунных нарушений, как на локальном, так и на системном уровнях, коррекция этого звена патогенеза также необходима [19, 48, 51, 118, 301] - вызванные ими морфофункциональные изменения слизистой оболочки полости матки

препятствуют имплантации эмбриона. Данные изменения были продемонстрированы как на различных биологических моделях, так и клинически [176, 214, 215, 221, 247, 252, 303]. В частности, Н.И. Тапильской и соавт. [168] показано, что «гиперэкспрессия синдекана-1 (CD-138), вызывает дисбаланс Т-клеточного иммунитета в сторону преобладания Th1-клона, ингибируя Th2-иммунный ответ, что нарушает иммунологическую толерантность к трофобласту эмбриона и может быть причиной как бесплодия, так и ПНБ. Не случайно именно наличие плазматических клеток в строме эндометрия традиционно считается наиболее устойчивым маркером ХЭ вследствие снижения профиля экспрессии противовоспалительных цитокинов, нарушения процесса связывания антигенов с Толл-подобными рецепторами дендритных клеток, снижения полноценности иммунного ответа и в результате отсутствия тенденции к разрешению воспаления». Пациентки с ХЭ являют собой пример дефектности защитной функции слизистой полового тракта, результатом чего является персистенция, как правило, условно-патогенных микроорганизмов, роль которых возрастает в условиях бесконтрольного использования антибиотиков и распространяющейся все шире антибиотикорезистентности [191]. Следовательно, препараты с иммуномодулирующим действием безусловно должны быть использованы в комплексном лечении ХЭ [47, 48, 57, 252].

Одним из способов иммунокоррекции при ХЭ [102] являются использование препарата Виферон-раствор (содержит в своем составе ИФН α -2 β , унитиол, борную, лимонную кислоту) в виде внутриматочных введений курсом 5–6 процедур. Данная методика способствует восстановлению интерферонового статуса, нормализации соотношения Th1/Th2, снижению в крови IgG, циркулирующих иммунных комплексов, а в секрете полости матки – Ил-6. В лечении ХЭ используются и другие иммуномодуляторы [77, 85, 152].

Так, выбор иммуномодулирующего препарата Вирутер у данной когорты пациенток теоретически и практически обоснован работами ряда

авторов [47, 57, 168], причем, по их данным, эффективность лечения не уступала традиционной антибиотикотерапии, эффективно снижая обсемененность эндометрия микроорганизмами и уменьшая экспрессию плазматических клеток. Эффективностью в отношении коррекции иммунитета при ХЭ обладает и Нуклеоспермат натрия, который представляет собой высокоочищенную стандартизованную смесь нуклеиновых кислот, получаемых из молок осетровых рыб [57]. Под его влиянием у пациенток изменялась экспрессия TLR-рецепторов, маркеры иммунного воспаления значительно снижались, что достоверно показано с использованием моноклональных антител к антигенам, которые экспрессируют НК-клетки и В-лимфоциты.

1.2.3. Антиоксидантная терапия

Большую роль в патогенезе ХЭ играет оксидативный стресс, проявляющийся на фоне сниженной антиоксидантной защиты [175, 241, 276]. Неконтролируемо генерирующиеся свободные радикалы агрессивны по отношению ко всем органам и тканям, вызывая повреждение белков и даже нанося ущерб ДНК, стимулируя перекисное окисление липидов (ПОЛ). Мишенью продуктов ПОЛ, как первичных (диеновые, триеновые конъюнаты), так, и даже в особенности, конечных (основания Шиффа) являются мембраны клеток, как эндометрия, иммунокомпетентных клеток [79, 211, 276]. В нормальных, физиологических условиях антиоксидантная система человека (АОС) блокирует образование избытка свободных радикалов. Среди ферментных компонентов АОС важнейшее значение имеют супероксиддисмутаза (СОД), которая трансформирует супероксиданионы в пероксид водорода, разлагающийся затем до воды при посредстве каталазы (КАТ). Данные обстоятельства создают теоретическую базу для идеи использования антиоксидантов в лечении ХЭ, как и других воспалительных процессов [235]. При этом M.G. Showell et al [241], анализируя работы, посвященные использованию различных антиоксидантов в терапии бесплодия, в т.ч. ассоциированного с ХЭ, находят эти результаты

не вполне убедительными из-за дизайна исследований, однако нельзя не согласиться с тем, что в целом существует понимание необходимости коррекции этого звена патогенеза [228, 283, 315, 317].

В отечественной литературе выделяются работы А.Л.Унаняна и соавт. [137, 138] которые утверждают, что «вензная гиперемия в зоне хронического воспаления приводит к снижению напряжения кислорода (со 110 мм рт. ст. до 10–15 мм рт. ст.), что сопровождается подавлением активности метаболических реакций в клетках поврежденной ткани, в участках воспаления происходят структурные изменения митохондрий клеток эндометрия, разобщения аэробного окисления и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования». Неблагоприятным следствием этого является активизация гликолиза, накопление ряда кислот, интенсификация протеолиза с накоплением продуктов деградации, вовлечением соединительной ткани, образующей околокапиллярный скелет. Конечным результатом всех этих процессов являются расстройства микрогемодинамики и прогрессирующая гипоксия. Подводя итог, авторы резюмируют о необходимости коррекции оксидативного стресса за счет привнесения в организм больных ХЭ экзогенных антиоксидантов.

Поскольку одной из мишеней свободных радикалов является иммунная система, разрабатываются и внедряются препараты с активностью, направленной на оба эти аспекта воспаления

К числу препаратов с одновременно антиоксидантным и иммуномодулирующим действием относится азоксимера бромид (Полиоксидоний). И.В.Кузнецова и соавт. [79] утверждают, что «закономерная избыточная продукция фагоцитарными клетками свободных радикалов (супероксид-анион-радикал, перекисные и гидроперекисные радикалы) легко выходит из-под контроля антиоксидантной системы и становится причиной окислительного стресса». В этих условиях антиоксидантная способность Полиоксидония, доказанная нормализацией на фоне его приема уровней продуктов ПОЛ приобретает не меньшую ценность,

чем его способность приводить к нормализации содержания в крови CD3+, CD4+, CD8+, CD25+ и CD95+-клеток, иммуноглобулина А, иммуноглобулина G, интерлейкина 4, увеличивать стимулированный показатель фагоцитарного резерва биоцидности и повышать индекс активации нейтрофилов. Авторы подчеркивают, что Полиоксидоний корректирует только «измененные параметры иммунитета и не влияет на показатели, находящиеся в пределах нормальных значений, не нарушает естественные механизмы торможения иммунных реакций, не истощает резервные возможности кроветворной и иммунной систем».

Достаточно популярен другой препарат с иммуномодулирующей активностью – Галавит. 120. В.Н.Прилепская и соавт. [120], утверждают, что его использование способствует «уменьшению синтеза гиперактивированными макрофагами белков острой фазы: фактора некроза опухолей, интерлейкина-1 и др. Галавит повышает неспецифическую резистентность, оказывает протективное действие на проявления токсемии, что приводит к нормализации проницаемости сосудов, нервной трофики, ускоряет эпителизацию и регенерацию эндометрия».

Антибактериальная, иммуномодулирующая, антиоксидантная терапия ХЭ зачастую требует терапии усиления для облегчения проникновения лекарственных препаратов в слизистую оболочку матки при наличии гемодинамических нарушений, морфологических изменений стромы. С этой целью отлично зарекомендовал себя препарат Лонгидаза, состав которой (комбинация конъюгата гиалуронидазы и азоксимера бромиды), обеспечивает устойчивость к агрессивным продуктам в очаге воспаления и сохранение ферментативной активности. Положительное действие Лонгидазы, по мнению А.Р.Унаняна и соавт. [138], является комплексным: она инактивирует свободные радикалы, снижая степень их отрицательного влияния на мембраны клеток, связывает свободное железо, катализирующее процессы ПОЛ, лимитирует образование ФНО- α .

Таким образом, лечебная эффективность Лонгидазы predetermined способностью препарата оказывать тормозящее влияние как на острый воспалительный процесс, так и вызывать регресс патологических соединительнотканых образований, препятствующих циклической трансформации эндометрия. Суппозитории по 3000 МЕ применяются через день как ректально, так и вагинально, длительность курса составляет 10 - 20 дней в зависимости от особенностей заболевания (степень тяжести, длительность и т.д.). Оценку эффективности подобной терапии Н.А.Трошина и соавт. [19] проводили через 2 мес. после лечения в I фазу менструального цикла у пациенток с ХЭ (исходно были обнаружены неплазмокоагулирующие стафилококки, энтерококки и анаэробы). Авторами установлено, что применение лонгидазы в сочетании с антибактериальной терапией приводит к наиболее значительному улучшению микробного пейзажа цервикального канала и полости матки, т.е. подтверждает ранее упомянутый эффект усиления.

1.2.4. Эндохирургическое лечение больных хроническим эндометритом

Очевидно, что в случае наличия осложнений или сопутствующих заболеваний на первом этапе лечения ХЭ необходимо восстановление анатомичности полости матки, когда гистероскопия (ГС) играет ключевую диагностическую и лечебную роль [216, 225, 229, 243, 280, 310].

Одной из типичных ситуаций осложненного ХЭ является синдром Ашермана, характеризующийся формированием многочисленных грубых внутриматочных спаек и развивающейся на этом фоне аменореи или олигоменореи. Операцией выбора в данном случае является именно гистероскопия с адгезиолизисом, в т.ч., с целью подготовки эндометрия к программе вспомогательных репродуктивных технологий [225]. Подобная ситуация характерна и для ХЭ, вызванного микобактериями туберкулеза [256, 281, 285], когда, несмотря на хорошие результаты эрадикации возбудителя, у этой категории больных, как правило, возникает

необходимость гистероскопической резекции массивных внутриматочных спаек, ассоциированных с высокопродуктивным характером специфического воспаления. Данное вмешательство вообще становится ведущим лечебным фактором в ситуации преобладания вторичных морфофункциональных изменений над собственно инфекционным процессом, при этом риск рецидива спайкообразования очень высок [100]. Вообще в литературе широко обсуждается проблема внутриматочных спаек в контексте ХЭ, невынашивания беременности, бесплодия [250, 251, 263, 300]. Обсуждаются различные подходы к предотвращению развития ХЭ, ассоциированного с синдромом Ашермана и его лечению [267, 268]. При этом в систематическом обзоре J. Vosteelsetal et al. [177] на основании анализа 16 исследований, включавших суммарно 1133 пациентки, авторы делают вывод о недостаточной убедительности различий в эффективности использования различных режимов терапии, включавшей гормональную, антибактериальную, антиадгезивную терапию и неблагоприятном прогнозе восстановления менструальной функции и фертильности у пациенток с ХЭ и синдромом Ашермана. При этом необходимо помнить о том, что гистероскопия, сама по себе являющаяся фактором риска развития ХЭ, может и должна быть «компенсирована» реабилитирующими воздействиями. По данным X. Maoetal [297], кратковременное, на 2 менструальных цикла, следующих за ГС, введение в полость матки медьсодержащей ВМК, имеет самостоятельное терапевтическое значение. На основе ретроспективного анализа историй 382 пациенток авторы сделали вывод о повышении при таком подходе вероятности имплантации в протоколах ЭКО-ПЭ (29,29% 16,56% в контроле без ВМК) и увеличении доли клинических беременностей (45,13% против 26,44%). Аналогичные результаты получены и другими авторами [244], некоторые из которых успешно сочетали современные эндоскопические технологии с приемами традиционной китайской медицины [205].

1.3. Второй этап лечения хронического эндометрита.

1.3.1. Гормональная и вазотропная терапия

Если эрадикация возбудителя и достижение стерильного состояния полости матки являются задачей первого этапа лечения ХЭ, то на втором (восстановительном) этапе целью терапии становится восстановление морфологических характеристик эндометрия и его функционала. Для реализации этого необходима коррекция гемодинамических расстройств, присущих ХЭ и улучшение рецептивности эндометрия, что актуально у пациенток с расстройствами репродукции [179, 294, 313].

Второй этап лечения ХЭ требует более продолжительного времени, патогенетически обоснованного подхода в зависимости от варианта заболевания, критерием его успешности является восстановление менструальной и репродуктивной функции женщины. Особенно сложна данная миссия у пациенток, имеющих атрофический вариант ХЭ, поэтому проблема «тонкого» эндометрия широко обсуждается в литературе [142, 224, 258, 273, 275]. Одним из дискуссионных вопросов является использование в циклической гормональной терапии в лечении ХЭ.

Полагают, что при ее назначении необходимо руководствоваться персонафицированным подходом [145]. Если у пациентки с ХЭ присутствует недостаточная продукция эстрогенов яичниками наиболее логична попытка в течение 6 месяцев использовать низко- или микродозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [119], при этом есть спорное мнение о большей эффективности высоких доз эстрогенов (16 мг в день эстрадиола валерата с 3-го по 9-й день менструального цикла) [275]. После достижения адекватного уровня пролиферации эндометрия для обеспечения его секреторных преобразований в лютеиновую фазу назначаются прогестины [91], только эти стероиды оправданы для целей коррекции рецептивности эндометрия при ХЭ.

Недостаточная эффективность гормональной терапии эстрогенами и прогестинами может быть вызвана сниженной рецепцией их «тонким» эндометрием, что побуждает к поиску решения этой проблемы.

Учитывая роль артериального вазоспазма в патогенезе хронических воспалительных процессов при атрофическом варианте ХЭ целесообразно использование вазоактивных препаратов, эффективность которых, правда, ограничена в силу склерозирования стенок сосудов и их резистентности к данному классу препаратов [314]. M. Malinova et al. [265] установили положительный эффект на рост эндометрия вагинального использования силденафила в сочетании с вазодилататорами – он коррелировал со снижением индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI) в а. uterina. При ХЭ часто сочетается патологически повышенный тонус артериальных и сниженный венозных сосудов, в связи с чем Л.И. Мальцева и соавт. [147] обосновывают целесообразность использования венотоника Флебодия (диосмин 600) в комплексном лечении пациенток с ХЭ. Исследователи полагают, что препарат обладает «выраженным ангиопротективным эффектом за счет сильного венотонизирующего эффекта, улучшения лимфатического дренажа и микроциркуляции. Препарат обладает противовоспалительным действием, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбксана, что играет существенную роль в коррекции присущих ХЭ морфо-функциональных нарушений эндометрия.

1.3.2. Стволовые клетки и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста

В последние годы взгляды исследователей ожидаемо оказались прикованы к возможностям использования стволовых клеток [231, 245, 292, 298, 306] в терапии ХЭ, «тонкого эндометрия» и ассоциированных с ними репродуктивных нарушений [273]. Известно, что эндометрий в норме демонстрирует высочайший потенциал регенерации и ремоделирования на протяжении всей репродуктивной жизни женщины, что свидетельствует о

наличии в данном виде тканей стволовых (прогениторных) клеток, а их дефектность, по-видимому, вовлечена в патогенез заболеваний эндометрия [269]. Максимальным потенциалом для клинического использования располагают мезенхимальные стволовые клетки. Их получение из менструальной крови удобно технически, не требует инвазивных вмешательств, имеет минимальные этические издержки. Мезенхимальные стволовые клетки продуцируют целый ряд иммунных субстанций, среди которых целый спектр интерлейкинов, фактор, угнетающего лейкемию, фактор роста стволовых клеток, макрофагальный колониестимулирующий фактор. Иммуномодулирующие эффекты их проявляются в переключении Th1 клеточного ответа на Th2 гуморальный ответ, что в конечном счете помогает в борьбе с хронической инфекцией. Очевидно, что такие свойства стволовых клеток особенно востребованы у пациенток с наиболее устойчивым к любым терапевтическим воздействиям синдромом Ашермана [182, 209]. Мезенхимальные стволовые клеток являются тем резервом, который может быть задействован в случае негативной реакции эндометрия на гормональную стимуляцию. Вариантом их использования является внутриматочное введение, следующее за адгезиолизисом путем гистероскопии.

Однако, «для предсказуемого, а значит, безопасного использования стволовых клеток в клинической практике необходимо выяснить иерархические отношения между клоногенными клетками - предшественниками эндометрия и децидуальными SP клетками, CD146(+)PDGFR- β (+) и SUSD2(+)-клетками и фибробластами менструальной крови. Требуется глубокое секвенирование и эпигенетическое профилирование обогащенных популяций стволовых/прогениторных клеток эндометрия и их дифференцированного потомства на популяционном и одноклеточном уровне» [232].

Относительно новым в лечении гипопластичного варианта ХЭ является внутриматочное использование гранулоцитарного колониестимулирующего

фактора (G-CSF) в виде препарата филграстим [236, 260]. Впервые G-CSF был использован для улучшения рецепции к половым стероидам у женщин с тонким эндометрием, планирующих ЭКО в 2011 году N. Gleicher et al. [234]. Четыре возрастные пациентки получали внутриматочные вливания G-CSF и все успешно забеременели. Показав перспективность первоначальных результатов, N. Gleicher et al. [172] продолжили исследование с 21 пациенткой также с положительным результатом, который повторили M. Kunickietal et al. [224]. Базы данных PubMed и EMBASE [217] свидетельствуют о том, что среди пациентов с тонким эндометрием или повторными неудачами ЭКО показатели имплантации и биохимической беременности также достоверно увеличивались у пациентов с применением G-CSF, при этом статистически значимого увеличения толщины эндометрия выявлено не было. На эффективность филграстима оказывают влияние этнические факторы - выяснилось, что трансвагинальная перфузия G-CSF может играть решающую роль в реализации репродуктивного потенциала, особенно для пациентов, относящихся к азиатской популяции. Доказано, что G-CSF увеличивает содержание в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, стимулирующего неоангиогенез, столь важный в ремоделировании эндометриальной ткани в условиях гипоксии, склероза, фиброза [92, 224]. Еще одним значимым аспектом влияния G-CSF является восстановление должного уровня интегрина альфа-V/бета-3, гликопротеина, выделяемого железистыми эпителиальными клетками и играющего ключевую роль в процессе имплантации [6, 83, 131, 187], что сопровождается увеличением толщины эндометрия в течение 72 часов после применения и увеличением вероятности успешной имплантации [172, 234]. A.E.Tersoglioetal et al. [293] предлагают патогенетически обоснованную комплексную схему подготовки, включающую до использования филграстима терапию кортикостероидами (преднизолон по 4 - 8 мг), глицином по 100 мг в день, витамином E по 300 мг, витамином B6 по 100 мг и витамином A по 10.000 ME/день перорально. Специфическую

антибактериальную терапию авторы рекомендуют только в случае идентификации микробов в посевах из полости матки. При невозможности изолировать патоген назначается стандартная схема в виде доксициклина по 200 мг/день в течение четырнадцати дней, затем сочетания метронидазола 1 г/день и ципрофлоксацина 1 г/день еще в течение 14 дней, при неэффективности данного лечения используется линезолид 600 мг/день перорально в течение 10 дней. У пациенток с «тонким» эндометрием внутриматочно вводится филграстим 300 мкг (1 мл) в день начала терапии прогестинами. По утверждению исследователей, данная терапия имела следствием снижение иммунологических, иммуногистохимических, патоморфологических признаков ХЭ у женщин, улучшение рецептивности эндометрия и повышение вероятности успешной имплантации эмбриона в программе ЭКО-ПЭ.

При этом данные о влиянии G-CSF на бесплодных женщин, подвергающихся ЭКО, остаются противоречивыми [213, 237].

D.H. Varad et al. [173] провели рандомизированное клиническое исследование, включавшее 141 пациентку, часть из которых (основная группа) получала внутриматочно 300 мкг G-CSF, контрольная – физиологический раствор. Авторы не выявили значимого эффекта данного лечения - толщина эндометрия статистически значимо увеличилась за 5-дневный период наблюдения примерно на 1,36 мм как в опытной, так и в контрольной группах больных, не отличались достоверно и частота успешной имплантации. Разочаровывающие данные, правда, небольшого по объему исследования, об использовании G-CSF приводят J.H. Check et al. [192, 193] – авторы утверждают, что большей эффективностью в плане стимуляции роста эндометрия обладают индивидуально подобранные дозы и режимы эстрадиола. Очевидно, что для обоснованно оптимистичного или, напротив, отрицательного заключения о целесообразности использования G-CSF в коррекции «тонкого» эндометрия нужны дополнительные исследования.

С целью стимулирования увеличения толщины эндометрия рекомендуют использование метилпреднизолона по 8 мг в сутки в циклическом режиме (с 1 по 25-й день цикла), эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных с пониженным уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭРФ) [143].

1.3.3. Метаболическая коррекция

Коррекция трофических нарушений при ХЭ может быть достигнута за счет использования различных активаторов метаболизма, которые в условиях тканевой гипоксии стимулируют тканевой обмен, усиливают энергетические резервы в клетках. Для обеспечения организма пациентки с «тонким» эндометрием наиболее важными микроэлементами может быть использован препарат прегнотон, содержащий L-аргинин, фолиевую кислоту, экстракт витекса священного, витамины E, C, B₂, B₆ и минералы цинк, магний, селен, йод [115]. Аргинин является многофункциональной аминокислотой, которая не только является «строительным материалом», он также усиливает маточный кровоток, что критически важно при гипопластическом варианте ХЭ [178]. Содержащийся в прегнотоне витамин D является регулятором эндометриальной экспрессии гена NOXA10, который посредством ряда молекулярных и цитокиновых механизмов обеспечивает взаимодействие эмбриона и эндометрия [248, 316].

Ряд авторов описывают опыт применения гидролизата плаценты (препарат лаеннек) человека при лечении ХЭ [54, 151], который сочетают с различными препаратами, в т.ч с флеботоником диосмин 600. Оказалось, что влияние лаеннека на толщину эндометрия не было убедительным, однако достоверным было изменение кровотока. Так, даже при исходно тяжелом поражении эндометрия и сосудистой стенки в случае гипопластического варианта хронического эндометрита у 32 пациенток (38,1%) удалось визуализировать конечные ветви спиральных артерий, в то время как у всех женщин контрольной группы (антибиотикотерапия) этот показатель

оставался неизменным. Таким образом, данный метод потенциально является перспективным, однако нуждается в дальнейшей разработке критериев назначения [78, 123].

Достаточно широко сегодня в лечении ХЭ используется аутоплазма [7]. Теперь этот подход к лечению имеет уже достаточный клинический опыт [180] – 68 пациенток с тонким эндометрием получали процедуры внутриматочного введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с положительным эффектом в виде нормализации гемодинамики в бассейне маточных артерий, увеличения толщины исходно «тонкого эндометрия» и достижения в большинстве случаев эутопической беременности. Меньшие по объему исследования с аналогичными вышеописанным результатами провели S. Zadehmodarres et al. [311] и Y.Changeta et al. [181], что дает основание рассчитывать на дальнейшее успешно продвижение данной технологии в лечении ХЭ.

3.4. Физиотерапевтическое лечение

Различные методы физиотерапии имеют обширный опыт использования в Российской медицине, лечение ХЭ не является исключением. Преформированные физические факторы призваны обеспечить улучшение гемодинамики в органах малого таза, стимулировать процессы репарации и регенерации эндометриальной ткани, восстановить ее рецептивность, корригировать нарушенный иммунный гомеостаз как на местном, так и на системном уровнях. Среди множества физиотерапевтических методик, которые, как правило, являются неспецифичными, наиболее часто в литературе упоминается электроимпульсная терапия, магнитные поля различных характеристик как локально, так и в виде общесистемного воздействия, интерференционные токи, светотерапия. А.Х. Гайдарова и соавт. [165] продемонстрировали увеличение в 3 - 4 раза способности эндометрия к имплантации и увеличение частоты зачатий у пациенток с гипопластическим эндометрием на фоне низкочастотной электроимпульсной терапии. Авторами использовалась

комбинированное использование электродов как на область живота, так и интравагинально.

М.П. Плясунова и соавт. [170] обосновывают в терапии ХЭ использование комплексного физиолечения, включающего электростимуляцию, нейростимуляцию, лазеротерапию, магнитотерапию и цветоритмотерапию.

Возможности применения ультразвука в коррекции присущих ХЭ изменений также отражены в литературе - в ряде исследований описано применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита [11, 162]. Авторы утверждают, что применение низкочастотного ультразвука усиливает действие антибиотиков, что способствует более эффективной эрадикации возбудителей, ранее устойчивых к терапии, из эндометрия. Также низкочастотный ультразвук используют для введения в полость матки лекарственных веществ, в частности, антисептиков, что способствует более глубокому проникновению препарата в ткани и увеличивает саногенный эффект терапии. Как правило, при этом используются орошения кавитированным низкочастотным ультразвуком (НЧУЗ) 0,05% раствором хлоргексидина в сочетании с раствором иммуномодулятора (всего 3 курса). После завершения лечения в биоптатах эндометрия у 100% пациенток наблюдалась нормализация гистологической картины, в течение первого года после окончания терапии наступление беременности отмечено у 45,3% против 28,1% в группе, получавшее стандартное лечение. При этом использование НЧУЗ позволяет снизить как концентрацию антисептика, так и длительность его экспозиции без ущерба для эффективности лечения. Ю.В.Ковалева и соавт. [62] подчеркивают улучшение гемодинамики в сосудистом бассейне малого таза, трофотропный, дефиброзирующий эффекты данного вида лечения, что улучшает прогноз наступления беременности у пациенток.

В последнее время появились новые модификации электромагнитной терапии в лечении ХЭ [42, 43, 44, 61], причем авторы позиционируют данный метод как эффективный по отношению к микробным агентам и способствующий их эрадикации даже без комбинирования с антибиотиками.

О.С. Городецкая и соавт. [28, 29] включали во второй этап комплексного лечения ХЭ общую магнитотерапию (ОМТ) с использованием «переменного магнитного поля с вариациями индукции 3,5 - 32 мТл и частотой 100Гц». Выяснилось, что ОМТ способствует улучшению показателей кровообращения в бассейне маточных артерий, что сопровождается повышением рецепции к половым гормонам. В результате такого лечения большинство (70%) пациенток, заинтересованных в беременности и имевших ранее репродуктивные проблемы успешно забеременели как самостоятельно, так и в циклах ЭКО-ПЭ.

Среди физиотерапевтических методик, применяемых в комплексном лечении ХЭ, достойное место занимает лазеротерапия. А.А.Конопля и соавт. [121], в частности, на аппарате «Мулат» (Россия) проводили внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) с использованием длины волны 0,63 мкм при выходной мощности на торце световода 2 мВт курсом 7 дней. Выяснилось, что данное лечение полностью нормализует содержание в плазме крови ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФ- γ , IgG, IgA и частично восстанавливает уровень ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-18, IgM и всех показателей системы комплемента. В секрете влагалища и слизи цервикального канала приходили к норме содержание С3 и С1-ингибитора, концентрация ФНО, ИЛ-8 и С4, повышался уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и sIgA. Данные наблюдения не противоречат известным иммуностропным эффектам лазеротерапии [41].

Целесообразность совместного применения лазера и бактериофага в лечении воспалительных процессов женской половой сферы, в том числе острого эндометрита, вначале была обоснована Т.М.Мотовиловой и соавт. [98 - 100] экспериментально. Авторы установили, что инфракрасный лазер

как минимум нейтрально действует на фаги, а по отношению к некоторым (синегнойная палочка стафилококки, некоторые виды кишечной палочки) литическая фагов даже возрастает. Хорошие результаты совмещенной методики были достигнуты и клинически, когда после введения в полость матки жидкого поливалентного бактериофага 4 - 7 мл жидкого препарата пиобактериофага проводили облучение участков кожи лазером (процедуры проводили течение 7 - 10 дней). Авторы отмечают по окончании терапии существенное уменьшение жалоб пациенток, элиминацию ранее обнаруженных в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов, снижение в цервикальной слизи вплоть до нормальных величин уровня ИЛ-6, являющегося маркером ХЭ. Модификацией лазеротерапии является комплексное лечение, предложенное В.М. Зуев и соавт. [118] и включающее «использование препарата радахлорофилл С в течение 2 - 6 нед в зависимости от исходного морфофункционального состояния эндометрия и степени выраженности последствий воспаления и внутриматочное лазерное облучение эндометрия». Авторы свидетельствуют также об эффективном использовании в дополнение к вышеописанной методике НО-терапии. Основным результатом такого лечения являлось увеличение интенсивности кровотока в тазовых органах, включая микроциркуляторное русло, коррекция гипоксии, улучшение метаболизма в клетках эндометрия, увеличение пролиферативных процессов в нем, адекватные секреторные преобразования и восстановление рецептивности к гормонам яичников. Клинические параллели также имели место – количество и качество менструаций, ранее утраченное частично или полностью, восстанавливалось, при УЗИ появлялся признак трехслойности эндометрия, количество пациенток с визуализацией кровотока в спиральных артериях увеличивалось.

Использование оксида азота вообще представляется патогенетически обоснованным в тех случаях, где присутствует вазоспазм и гипоксия. Описано внутривлагалищное его введение у пациенток с гипоплазией эндометрия [36], у которых в результате наблюдалась нормализация

микроциркуляции, возрастала макрофальная активность, усиливался неоангиогенез, что в совокупности создавало предпосылки для лучшей имплантации у пациенток с неудачами в реализации вспомогательных репродуктивных технологий.

Существует мнение, согласно которому при толщине менее 7 мм истончается функциональный слой эндометрия, и бластоциста, близко соприкасаясь со спиральными артериями функционального слоя, находится в области высокой концентрации кислорода, что неблагоприятно влияет на процесс имплантации [189]. Для коррекции данного патогенетического аспекта ХЭ у пациенток с «тонким» эндометрием М.Г. Шнейдерман и соавт. [103, 124] предлагают альтернативу гормональному лечению, а именно «орошение эндометрия газовой смесью (CO₂ и N₂) под давлением 1,3 атм. в объеме 5–6 см³ троекратно на 7-й, 9-й, 11-й дни менструального цикла. Углекислый газ оказывает сосудорасширяющее действие, которое сопровождается усилением метаболизма и восстановлением рецепторной чувствительности. После троекратного введения газовой смеси наблюдалось значительное увеличение толщины эндометрия и обеспечивалась лучшая подготовка к ЭКО – ПЭ». Эти результаты подтверждаются и данными других исследователей [152].

Примыкают по своей сущности к физиотерапии и некоторые мануальные методики, как, например, контрастный массаж области живота и поясницы. А.Х. Гайдарова и соавт. [165] утверждают, что «лечебный массаж обладает способностью активизировать резервные возможности организма через его функциональные системы, трансформировать и проецировать местные реакции на системный уровень. У пациенток с ХЭ показано улучшение кровоснабжения в бассейне маточных артерий через снижение периферического сосудистого сопротивления, улучшение микроциркуляции за счет модификации состояния форменных элементов крови».

Есть данные об эффективном использовании у больных ХЭ йоготерапии [76], которая реализует свой позитивный эффект через

ликвидацию гемодинамических нарушений, патогенетически связанных с депрессией и стрессом, уровень которых снижается на фоне упражнений.

Со времен советской медицины в гинекологии широко используются бальнеологические факторы, одним из наиболее популярных методов является грязелечение (пелоидотерапия) в различных модификациях, в т.ч. в виде внутривлагалищных аппликаций. Г.Б.Дикке [38] относит к числу современных эффективных средств пелоидотерапии лечебные грязи Мертвого моря (ЛГММ). Т.Е.Белокриницкая и соавт. [163] указывают, что они «качественно отличаются от других пелоидов существенно более высокой минерализацией (242,4 г/л)». Противовоспалительный и анальгетический эффекты лечебных грязей обусловлены подавлением простагландинового каскада, что обусловлено действием содержащихся в грязях активных субстанций: витаминов, микроэлементов, органических соединений.

Н.Г.Бадалов и соавт [9] считают, что «объяснение механизма лечебного действия пелоидов на организм в настоящее время базируется на теориях обратной связи, рефлекторного кольца и функциональных систем адаптации, которые дополняются механическим фактором: пелоиды воздействуют на рецепторный аппарат слизистых оболочек, усиливают отток крови и лимфы, рефлекторно влияют на нервно-эндокринные и нервно-сосудистые механизмы», оказывают антимикробное, противовоспалительное и антиоксидантное действие, что было показано в исследованиях на лабораторных животных [174] и в клинических условиях [208].

В результате применения ЛГММ у женщин с бесплодием, в т.ч. ассоциированным с ХЭ, удается добиться спонтанного наступления беременности, улучшения результатов ЭКО в большем количестве случаев, чем при использовании других методик терапии [163].

В практике нашли применение варианты пелоидотерапии с использованием отечественных бальнеологических факторов – «среднесульфидных соленасыщенных иловых лечебных грязей озера Карачи

(Западно-Сибирская равнина). Ежедневные или через день аппликации (№10) на нижнюю половину туловища сочетаются, согласно рекомендациям авторов, с применением в течение 15 мин интравагинальных и ректальных тампонов, нагретых до $38 - 42^{\circ}\text{C}$, что имеет выраженный клинко-лабораторный эффект» [90].

В последнее время с внедрением высокоинформативных иммунологических исследований раскрываются патогенетические механизмы эффективности традиционных фитотерапевтических и лекарственных рецептов. Так, китайские специалисты на основе рецептов народной медицины [215, 320, 321] в экспериментальных условиях выяснили возможность повышения рецептивности эндометрия за счет увеличения в эндометрии экспрессии интегрин $\beta 3$ и лейкемия-ингибирующего фактора (полифункциональный цитокин, тесно вовлеченный в регуляцию различных процессов, в т.ч. играющий ключевую роль в поддержании беременности). Характерно, что народные средства китайской медицины позиционируются как обоснованный элемент комплексного лечения, не исключающий использования антибактериальной терапии [272].

Таким образом, современная медицина обладает достаточно обширной информацией об этиологии и патогенезе ХЭ, располагает широким спектром разнонаправленных фармакологических препаратов, физиотерапевтических методик, рядом инновационных молекулярно-биологических подходов к терапии данного заболевания.

При этом обилие предлагаемых методик говорит лишь о том, что до сих пор не найдена та оптимальная программа лечения хронического эндометрита, которая обеспечит коррекцию всех звеньев патогенеза этого заболевания, будет обладать воспроизводимостью, хорошими фармако-экономическими показателями, сопровождаться минимальными побочными действиями.

Сочетание лечебных эффектов медицинского озона и терапии препаратами бактериофагов обладает в этом отношении хорошими перспективами, реализации которых и посвящено данное исследование.

Глава II.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация работы.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.м.н., доцент Карякин Н.Н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии - д.м.н., проф. Боровкова Л.В.), на базе ГАУ КО «Региональный перинатальный центр», г. Калининград.

2.2. Клиническая характеристика больных.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач было обследовано 130 пациенток с ХЭ, в возрасте от 24 до 42 лет (средний возраст $28,4 \pm 1,2$ лет, средняя продолжительность заболевания - $4,3 \pm 0,4$ года), при микробиологическом изучении флоры полости матки которых были обнаружены микробные ассоциации из 2-3-х микроорганизмов, представленных: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E.coli*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл.

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого лечения: в I группу вошли 70 пациенток, которым с их информированного согласия проводилась озонобактериофаготерапия. У этих пациенток бактериологическое исследование выявило отсутствие чувствительности к антибиотикам, однако они были чувствительны к фагам. II группу составили 60 пациенток, в лечении которых использовалась комплексная традиционная противовоспалительная терапия (их флора полости матки была чувствительна к антибактериальным препаратам).

Критериями включения в исследование были: репродуктивный возраст, гистологически верифицированный гипопластический вариант ХЭ, информированное согласие женщин на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: отказ женщины от участия в исследовании, беременность, послеабортный и послеродовой период, острые воспалительные процессы, вирусная этиология ХЭ, наличие ИППП, наличие других (за исключением хронического эндометрита) факторов бесплодия или невынашивания, наличие опухолевых заболеваний, эндометриоза, заболеваний, сопровождающихся тяжелым иммунодефицитным состоянием (болезни крови, ВИЧ-инфекция и т.п.) системное либо местное использование любых антибактериальных, иммуномодулирующих, гормональных препаратов менее чем за 6 мес.

Наиболее распространенные жалобы вошедших в исследование пациенток суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Основные жалобы пациенток с ХЭ (абс.ч., %)

Жалобы	I группа (n=70)	II группа (n=60)
Привычное невынашивание беременности	40 (57,2%)	30 (50%)
Бесплодие вторичное	30 (42,8%)	30 (50%)
Гипоменструальный синдром	45 (64,3%)	36 (60%)
Патологические выделения из влагалища	23 (32,9%)	21 (35%)
Периодические тянущие боли в нижних отделах живота	12 (17,2%)	10 (16,7%)
Перименструальные кровянистые выделения	10 (14,3%)	8 (13,3%)

Следует отметить присущую ХЭ скудость клинических симптомов, которые были выявлены у ряда больных при активном опросе, как правило, это было моносимптомное течение заболевания. Только у 10 (14,3%) в I группе и 11 (18,3%) II группы имелось сочетание жалоб, например «перименструальные кровянистые выделения» и «периодические тянущие боли в нижних отделах живота». У 25 (35,8%) пациенток I и 14 (23,3%) II группы жалобы (за исключением проблем с деторождением) вообще отсутствовали.

На первом плане у пациенток фигурировали репродуктивные нарушения. В I группе привычное невынашивание беременности встретилось у 40 (57,2%) женщин, во II у 30 (50%) группы ($p>0,05$). Вторичное бесплодие отмечалось в I группе у 30 (42,8%), во II – у 30 (50%) больных ($p>0,05$).

Скудные менструации, как ведущий симптом заболевания, был отмечен у 45 (64,3%) женщин I и 36 (60%) II группы. Следующим по частоте и со значительным отрывом был симптом патологических выделений из влагалища, на который указывали 23 (32,9%) пациенток I и 21 (35%) – II группы. С одинаковой частотой - 12 (17,2%) в I и 10 (16,7%) во II, встречались в группах периодические тянущие боли в нижних отделах живота. На последнем месте 10 (14,3%) и 8 (13,3%), соответственно, фигурировали перименструальные кровянистые выделения.

Анализ перенесенных гинекологических заболеваний (таблица 2) выявил, что наиболее распространенной была воспалительная патология, что неудивительно, учитывая общность патогенеза ВЗОМТ и их связь с инфекционными процессами, локализованными во влагалище и цервикальном канале. Так, 39 (55,8%) пациенток I и 30 (50%) II группы отмечали хронический аднекситт, который был отмечен в анамнезе у 29 (58%) больных I группы и 27 (54%) II группы ($p>0,05$). Среди пациенток 59 (84,4%) в I группе и 53 (88,3%) во II группе ($p>0,05$) указывали на ранее выявленный и пролеченный кольпит, эндо- экзоцервицит.

Таблица 2. Перенесенные гинекологические заболевания пациенток с ХЭ (абс.ч., %)

Заболевания	I группа (n=70)	II группа (n=60)
Хронические ВЗОМТ	39 (55,8%)	30 (50%)
Вагинит, эндо- или экзоцервицит	59 (84,4%)	53 (88,3%)

Закономерной представляется высокая инфекционно-воспалительная заболеваемость больных ХЭ (таблица 3).

Таблица 3. Экстрагенитальная заболеваемость пациенток с ХЭ (абс.ч., %)

Заболевания	I группа (n=70)	II группа (n=60)
Частые ОРВИ	40 (57,2%)	30 (50%)
Хронический гастродуоденит	14 (20%)	14 (23,3%)
Хронический тонзиллит	15 (21,5%)	11 (18,3%)
Хронический гайморит	11 (15,7%)	12 (20%)
Хронический цистит	6 (8,5%)	6 (10%)
Хронический холецистит	5 (7,1%)	5 (8,3%)
Хронический бронхит	5 (7,1%)	3 (5%)
Хронический пиелонефрит	4 (5,7%)	1 (1,6%)

Так, 40 (57,2%) женщин I и 30 (50%) II группы описывали частые (3-4 раза в году) простудные заболевания верхних дыхательных путей. Хронический гастродуоденит был на втором месте по встречаемости и отмечался у 14 (20%) и 14 (23,3%) больных, соответственно, такова же была распространенность хронического тонзиллита. Несколько реже в анамнезе у пациенток отмечался хронический гайморит. Другие локализации инфекционных очагов (хронический цистит, хронический холецистит, хронический бронхит, хронический пиелонефрит) встречались существенно реже.

Таблица 4. Репродуктивный анамнез пациенток с ХЭ (абс.ч., %)

Репродуктивная функция	I группа (n=70)	II группа (n=60)
Роды	28 (40%)	30 (50%)
Медицинские аборт	60 (85,8%)	56 (88,3%)
Самопроизвольные выкидыши (1)	21 (30%)	15 (25%)
Самопроизвольные выкидыши (2 и более)	40 (57,2%)	30 (50%)

При исследовании репродуктивного анамнеза (табл. 4) было установлено, что у 28 (40%) женщин I группы и у 30 (50%) ранее были роды ($p>0,05$). Медицинские аборт в прошлом производились, соответственно, у 60 (85,8%) и 56 (88,3%) женщин ($p>0,05$). При детальном сборе анамнеза оказалось, что у 46 (65,8%) и 41 (68,3%) ($p>0,05$) пациенток, соответственно, имело место осложненное течение послеабортного периода в виде острого эндомиометрита.

Контрацептивный анамнез обследованных пациенток суммирован в таблице 5.

Таблица 5. Контрацептивный анамнез пациенток сХЭ (абс.ч., %)

Метод	I группа (n=70)	II группа (n=60)
ВМК	46 (65,8%)	37 (61,7%)
Презерватив	32 (45,8%)	24 (40%)
Оральные контрацептивы	14 (20%)	15 (25%)

При сборе контрацептивного анамнеза обратило на себя внимание частое использование больными внутриматочных контрацептивов, оно имело место у 46 (65,8%) женщин I и 37 (61,7%) II группы. Продолжительность использования ВМК была, как правило, 2-3 года, хотя у 6 (8,6%) больных I группы и 7 (11,7%) II группы она была превышена.

На втором месте среди способов контрацепции был презерватив - у 32 (45,8%) в I группе и 24 (40%) во II группе ($p>0,05$). Комбинированные оральные контрацептивы использовали, соответственно, 14 (20%) и 15(25%) ($p>0,05$). Прерванный половой акт и календарный метод эпизодически использовали 80% женщин обеих групп, регулярно - менее 10%

Таким образом, у обследованных пациенток наиболее типичными были хронические инфекционно-воспалительные заболевания как соматические, так и гинекологические, что является свидетельством несостоятельности защитных механизмов и предпосылкой упорного течения ХЭ. Репродуктивные нарушения, выявленные у больных, имеют очевидную связь с высокой распространенностью в анамнезе искусственных прерываний беременности, в т.ч. осложненных острым эндометритом, а также с использованием ВМК, в т.ч. длительным.

2.3. Методики лечения

Пациентки I группы получали процедуры озонотерапии в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором в количестве 400 мл (концентрация озона в озono-кислородной смеси - 5000 мкг/л). В работе использовали озонатор медицинский «Медозонс БМ» (сертификат соответствия № РОСС. RU.АЯ74.В13882). После окончания орошения в полость матки вводили 5 мл препарата комплексного пиобактериофага («Пиобактериофаг комплексный жидкий», номер регистрационного удостоверения ЛС-000700, дата регистрации 21.06.2010). Для предотвращения вытекания раствора и дополнительного антимикробного воздействия на слизистую влагалища в задний его свод на 3-4 часа устанавливали тампон, смоченный этим же препаратом. В те же дни проводили внутривенные капельные инфузии 200мл озонированного физиологического раствора, полученного при использовании насыщающей концентрации озона 1200 мкг/л озonoкислородной смеси. Курс лечения состоял из 7 процедур, проводимых через день, начиная с первого дня после окончания менструации.

II группа пациенток получала комплексное лечение. На первом этапе использовались антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью к ним выявленных в полости матки микроорганизмов, как правило назначался офлоксацин (400 мг дважды в день в течение 14 дней) и метронидазол (500 мг дважды в день в течение 14 дней). Параллельно пациентки получали препарат Лонгидаза 3000ЕД в/м 1 раз в 5 дней №10, свечи Галавит 100мг по схеме: 1-й и 2-й день по 1св. x 2р., затем по 1 св. через день № 20.

На втором этапе пациентки II группы получали курантил по 25мг 3раза в день 4 недели, прегнотон по 5г в день (в саше-пакете для растворения в воде) 4 недели, физиотерапевтическое лечение (процедуры низкочастотного ультразвука №10).

2.4. Методы исследования

У всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании, согласие на забор периферической крови, взятие образцов из полости матки и цервикального канала и на прием препаратов и лечебные манипуляции. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ПИМУ МЗ РФ.

Весь комплекс клинико-лабораторных исследований выполнялся перед началом лечения и через 2 месяца после его окончания. Наблюдение за пациентками происходило в течение 1,5 лет.

Клиническое обследование женщин включало опрос жалоб, выяснение анамнеза, гинекологический осмотр, во время которого производился забор цервикальной слизи для микроскопического, бактериологического, иммунологического исследования.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

На 22-й день менструального цикла проводилась Pipelle-биопсия эндометрия для последующего гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала. Материалы биоптатов фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч. После обработки образцов по стандартной общепринятой методике их заключали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм готовили на роторных микротомемах и окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов проводилось в световом микроскопе при увеличении $\times 100$ – $\times 400$.

Иммуногистохимические (ИГХ) реакции проводили на депарафинированных срезах толщиной 4 - 5 мкм. Изучалась экспрессия эстрогеновых α и прогестероновых рецепторов в эпителии, строме эндометрия. Для иммуногистохимического анализа использовались мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам α (клон 1D5 ДАКО, США; разведение 1:35) и прогестероновым рецепторам (клон 636 ДАКО, США; разведение 1:50). Анализ результатов для эстрогеновых и

прогестероновых рецепторов проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности окраски в поверхностном эпителии, железах и строме эндометрия, используя метод гистологического счета Histo-score по формуле: $HS=1a + 2b + 3c$, где a - процент слабоокрашенных клеток, b - процент умеренно окрашенных клеток, c - процент сильно окрашенных клеток. 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах. Степень выраженности экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов расценивали: 0 -10 - отсутствие экспрессии, 11- 100 - слабая экспрессия, 101 – 200 - умеренная экспрессия, 201-300 - выраженная экспрессия [110, 114].

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование

На 19-24 день цикла («окно имплантации») всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза и доплерометрическое исследование гемодинамики сосудов бассейна маточной артерии (аркуатные, радиальные, базальные и спиральные артерии) на ультразвуковом сканере экспертного класса GE Voluson E8 (США). Оценивались следующие уголнезависимые показатели: пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI), систолодиастолическое соотношение (S/D).

Иммунологические исследования

Клеточное звено иммунитета оценивали по количеству CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов (иммунорегуляторного индекса) Для иммунотипирования клеток применяли панель моноклональных антител со следующим набором: LT-3, LT-4, LT-8 фирмы «Сорбент».

Гуморальный иммунитет оценивали по содержанию количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), использовался тест, основанный на способности полиэтиленгликоля с относительной молекулярной массой 6000 а.е.м. при низких концентрациях (не более 5,0%) преципитировать ЦИК.

Локальный иммунитет оценивали по уровню концентрации цитокина ИЛ-6 в цервикальной слизи на оборудовании IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Методы клинической биохимии (исследование состояния перекисного окисления и антиоксидантной защиты).

Для оценки антиоксидантной защиты изучали активность антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы (путем оценки степени торможения супероксиддисмутазой реакции восстановления нитросинего тетразолия) и каталазы (спектрофотометрически по убыли субстрата (3.5% H₂O₂) при $\lambda_{\text{max}} = 240$ нм.).

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровням первичных и конечных молекулярных продуктов. Диеновые и триеновые конъюгаты (ДК и ТК) в липидах определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232 и 275 нм. Основания Шиффа (ОШ) определяли с помощью флуорометрического метода при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм.

В процессе работы использовали общепринятые лабораторные нормативы.

Статистическая обработка

В каждой клинической группе для оценки показателей составлялись вариационные ряды с последующей их обработкой программой Microsoft Excel, при этом определялась средняя арифметическая выборки M , среднее квадратичное отклонение σ , ошибка репрезентативности $m = \sigma / n$, где n – число объектов при выборке. Оценка достоверности результатов проводилась с применением критерия Стьюдента. За достоверность различий изучаемых параметров принимали $p < 0,05$.

Глава III. ВЛИЯНИЕ ОЗОНО-БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ, НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

3.1. Влияние озono-бактериофаготерапии на состояние антиоксидантной защиты и интенсивность перекисного окисления липидов у больных хроническим эндометритом.

Известно, что к числу наиболее общих проявлений развития различных, в том числе и воспалительных заболеваний полового тракта, является избыточная липопероксидация. Она является следствием как токсического влияния инфектов, так и реакцией на часто массивованную фармакотерапию.

Оказалось, что биохемиллюминиметрические показатели, используемые как скрининг неблагополучия в системе ПОЛ, в обеих группах до лечения имели отклонения у большей части женщин (табл.6).

Параметр I_{max} , характеризующий степень интенсификации ПОЛ (нормативные значения - $1,33 \pm 0,08$ mv/сек), составил $2,52 \pm 0,13$ mv/сек – в I группе и $2,76 \pm 0,07$ во II группе ($p > 0,05$) и был выше нормы соответственно у 65 (93%) и 58 (96,7%) женщин (табл.6).

Таблица 6. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) показатели ПОЛ-АОС у пациенток с хроническим эндометритом (по данным биохемиллюминиметрии)

Группы больных		I_{max} , mv/сек	S, mv/сек	$tg2 \alpha$
I группа (n=70)	До лечения	$2,52 \pm 0,13$	$15,32 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,03$
	После лечения	$1,25 \pm 0,04^*$	$10,12 \pm 0,04^*$	$0,34 \pm 0,01^*$
II группа (n=60)	До лечения	$2,76 \pm 0,07$	$14,87 \pm 0,08$	$0,58 \pm 0,02$
	После лечения	$2,52 \pm 0,09^*$	$14,65 \pm 0,07^x$	$0,59 \pm 0,03^x$

*- достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному

x- достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы

Параметр S (нормативные значения - $13,2 \pm 0,7$ мV/сек) в I группе составлял $15,32 \pm 0,08$ мV/сек, во II $14,87 \pm 0,08$ мV/сек ($p > 0,05$) и был, соответственно, повышен у 60 (85,8%) и 55 (91,7%) женщин (табл.6).

tg 2 альфа (нормативные значения - $0,32 \pm 0,05$) в I группе оказался на уровне $0,62 \pm 0,03$, во II группе $0,58 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) и был, соответственно, выше нормы у 59 (84,4%) и 54 (90%) больных (табл. 6).

Для формирования расширенного представления о глубине дезорганизации ПОЛ исследовали содержания молекулярных продуктов перекисления. Выяснилось, что ДК (нормативные значения $0,22 \pm 0,02$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) у пациенток в I группе составили $0,39 \pm 0,01$ ед.опт.пл./мг ОЛ, во II - $0,41 \pm 0,03$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p > 0,05$). Повышенное содержание ДК фиксировалось, соответственно, у 63 (90%) и 55 (91,7%) больных (табл.7).

Таблица 7. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на молекулярные продукты ПОЛ у пациенток с хроническим эндометритом

Группы больных		ДК, ед.опт.пл./мг ОЛ	ТК, ед.опт.пл./мг ОЛ	ОШ, усл.ед./мг ОЛ
I группа (n=70)	До лечения	$0,39 \pm 0,01$	$0,049 \pm 0,003$	$20,47 \pm 0,12$
	После лечения	$0,25 \pm 0,02^*$	$0,033 \pm 0,002^*$	$11,16 \pm 0,08^*$
II группа (n=60)	До лечения	$0,41 \pm 0,03$	$0,052 \pm 0,004$	$22,32 \pm 0,11$
	После лечения	$0,39 \pm 0,05^x$	$0,051 \pm 0,005^x$	$20,78 \pm 0,14^x$

*- достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному
x- достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы

Содержание ТК (нормативные значения - $0,027 \pm 0,002$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) в крови составило, соответственно, $0,049 \pm 0,003$ ед.опт.пл./мг ОЛ и $0,052 \pm 0,004$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p > 0,05$). Превышение нормы было обнаружено у 49 (81,7%) женщин I группы и 33 (82,5%) II группы (табл.7).

Содержание ОШ (нормативные значения - $15,3 \pm 0,12$ отн. ед./мг общ.липидов) в I группе было отмечено на уровне $20,47 \pm 0,12$ усл.ед./мг ОЛ, во II - $22,32 \pm 0,11$ усл.ед./мг ОЛ ($p > 0,05$). Чрезмерное количество этого конечного продукта ПОЛ с наиболее агрессивными свойствами было выявлено у 66 (94,3%) пациенток I группы и 55 (91,7%) II группы (табл.7).

При изучении ферментного звена АОС было установлено, что до лечения активность СОД и Кат не отличалась в группах пациенток (рис. 1, 2).

Активность СОД (нормативные значения - $586,0 \pm 22,4$ Ед/г Нв в мин) в I группе составила $392,2 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II - $386,5 \pm 9,1$ Ед/г Нв в мин, ($p > 0,05$). Сниженный уровень данного фермента был определен, соответственно, у 66 (94,4%) и 52 (86,7%) больных.

Ед/г Нв/мин

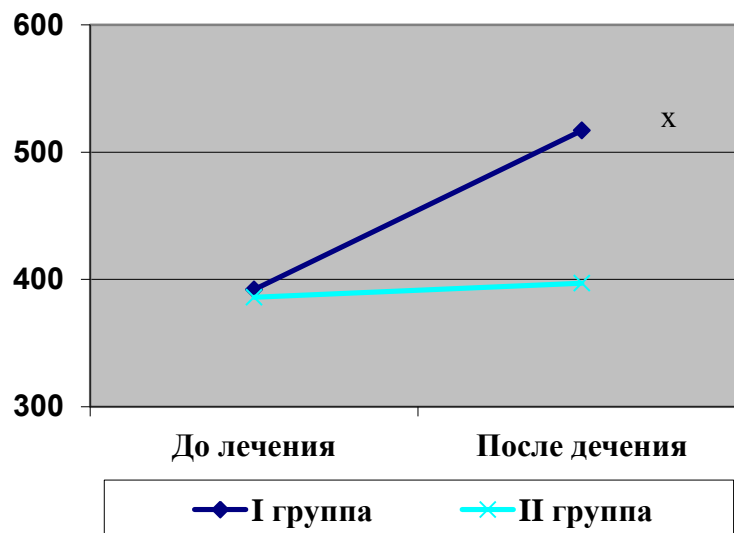


Рис. 1. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) уровень на уровень СОД в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы)

Уровень Кат (нормативные значения - $508,0 \pm 18,6$) в I группе был $412,0 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II - $403,4 \pm 6,3$ Ед/г Нв в мин ($p > 0,05$), пониженная активность данного антиоксидантного фермента выявлялась, соответственно, у 68 (97,2%) пациенток I группы и 57 (95%) женщин II группы.

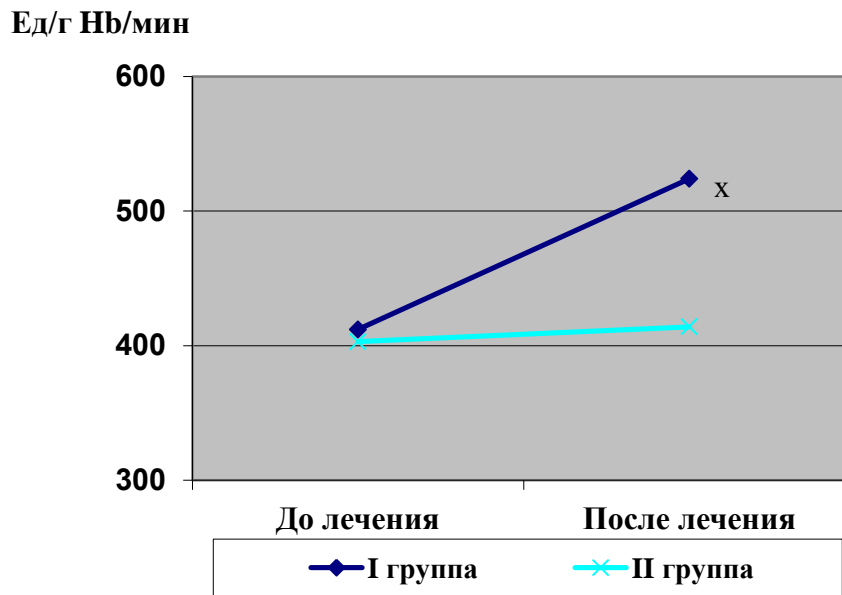


Рис.2. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) уровня Кат в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы)

Как показало наблюдение, влияние на показатели ПОЛ-АОС определялось характером лечения и было различным в группах наблюдения.

Поскольку одним из ключевых эффектов озона является усиление активности антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и каталазы, которые оказывают сдерживающее влияние на ПОЛ, они были исследованы в динамике. Как оказалось (рис. 1) в I группе активность СОД возросла на 32% до $517,44 \pm 12,0$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$), а уровень Кат повысился на 27% до $524,5 \pm 9,6$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$). Во II группе изучаемые параметры АОС достоверно не менялись, логично оказавшись после лечения ниже чем у больных I группы ($p < 0,05$ во всех случаях).

В результате озono-бактериофаготерапии количество больных, имеющих пониженные уровни СОД и Кат оказалось в I группе незначительным, составив, соответственно, 10 (14,2%) пациенток и 9 (12,8%) женщин. За счет роста активности СОД в I группе нормализация показателя была достигнута у 60 (85,8%), Кат - у 61 (87,2%) а женщин (рис. 3, 4).

Во II группе после лечения пониженная активность ферментов АОС по-прежнему отмечалась у большинства пациенток - СОД у 50 (83,3%), Кат - у 53 (88,3%), пациенток.

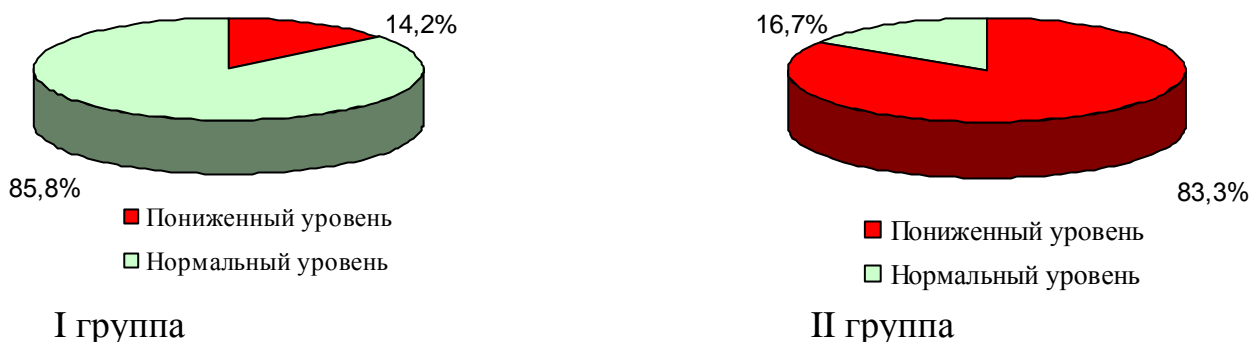


Рис. 3. Количество пациенток с нормальным и пониженным уровнем СОД после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

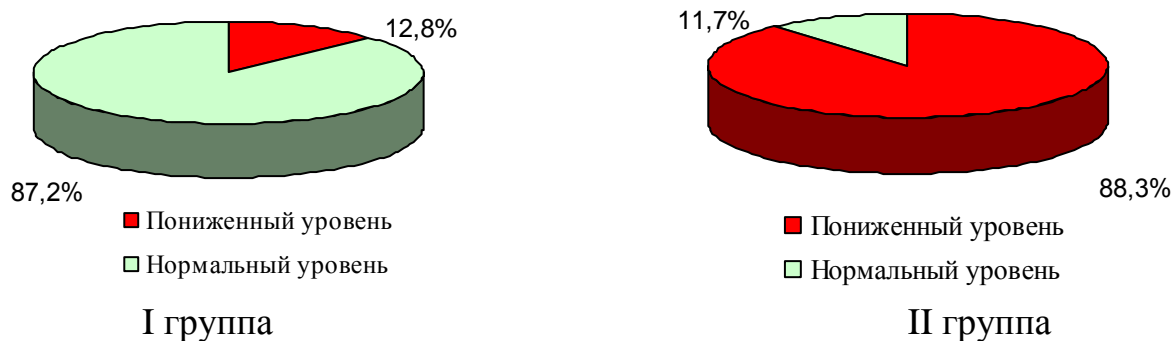


Рис. 4. Количество пациенток с нормальным и пониженным уровнем Кат после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Таким образом, достоверные позитивные изменения активности антиоксидантных ферментов имели место только после озono-бактериофаготерапии, традиционное лечение не показало эффекта стимуляции антиоксидантной системы защиты организма.

Следствием обнаруженных различий в воздействии озono-бактериофаготерапии и традиционного лечения на антиоксидантную систему стали и выявленные изменения в интенсивности ПОЛ на фоне двух видов лечения. Уже скрининговое исследование выявило, что I_{max} в I группе уменьшился на 50,1% до $1,25 \pm 0,04$ mv/сек ($p < 0,05$) (рис.5).

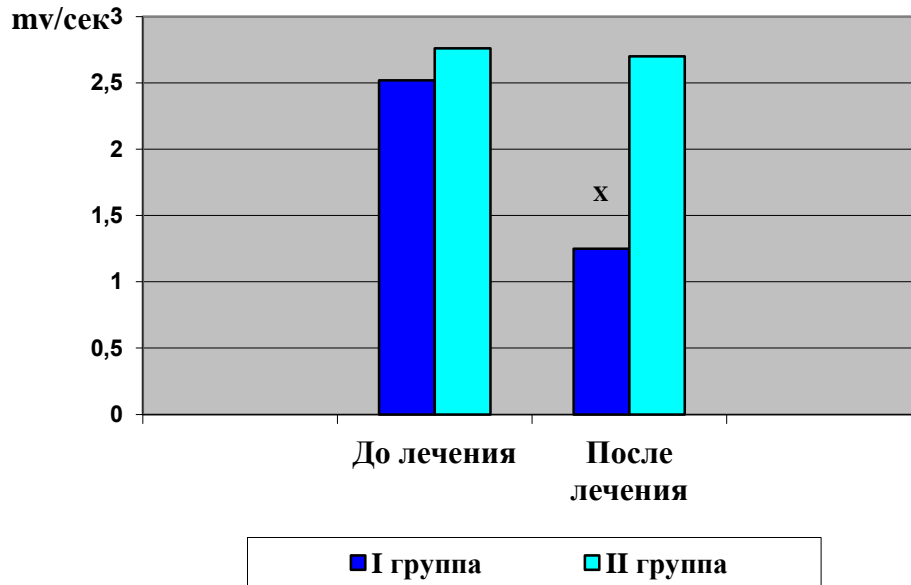


Рис. 5. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень Imaх в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

Результатом такой динамики стала нормализация после лечения Imaх у 59 (84,4%) женщин. Во II группе изменения показателя были недостоверными, Imaх по-прежнему превышал нормативный уровень у 47 (78,3%) больных (рис.6).

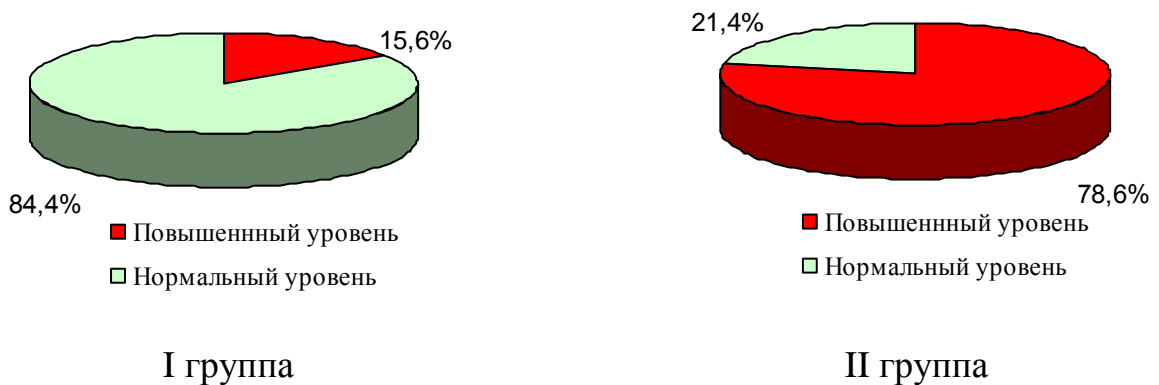


Рис.6. Количество пациенток с нормальным и повышенным уровнем Imaх после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Параметр S после озono-бактериофаготерапии при контрольном исследовании оказался ниже первоначального на 33,9% ($p < 0,05$) и составил

10,12±0,04 mv/сек, Во II группе данный биохемиллюминетрический параметр не изменился (рис. 7).

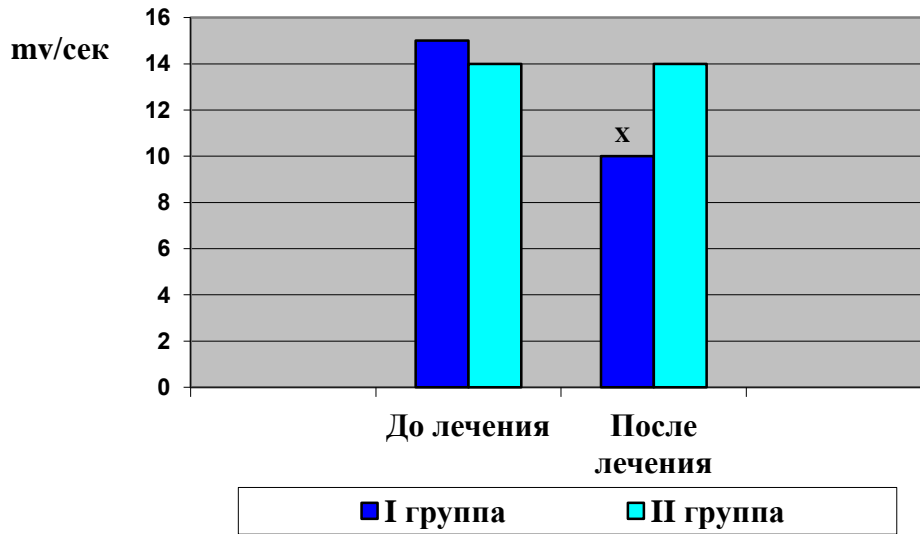


Рис.7. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень S в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

В связи с различной динамикой данного показателя по окончании терапии уровень S нормализовался у 56 (80%) пациенток I группы и остался повышенным у 45 (75%) пациенток II группы (рис. 8).

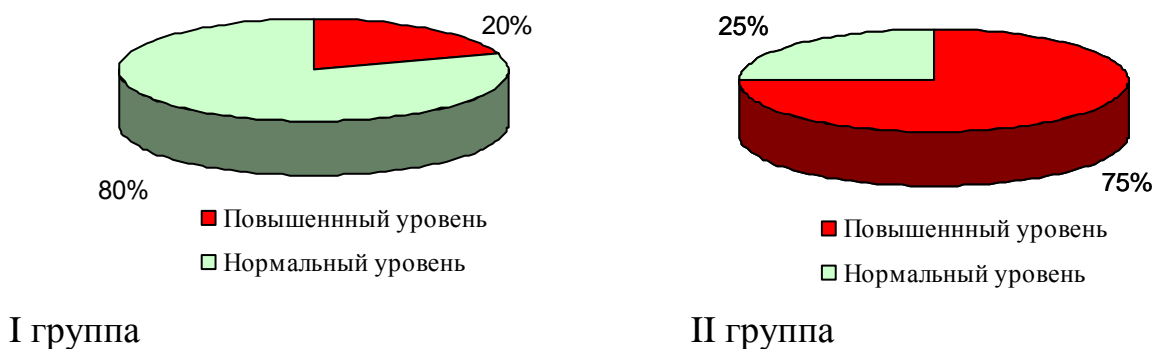


Рис. 8. Количество пациенток с нормальным и повышенным уровнем S после окончания терапии озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Параметр биохемиллюминетрии $tg\ 2\ \alpha$ в I группе (рис. 9) на фоне лечения с использованием озона и фагов уменьшился на 45% ($p < 0,05$) до $0,34 \pm 0,01$, что привело к его нормализации у 61 (87,2%) женщин (рис. 10).

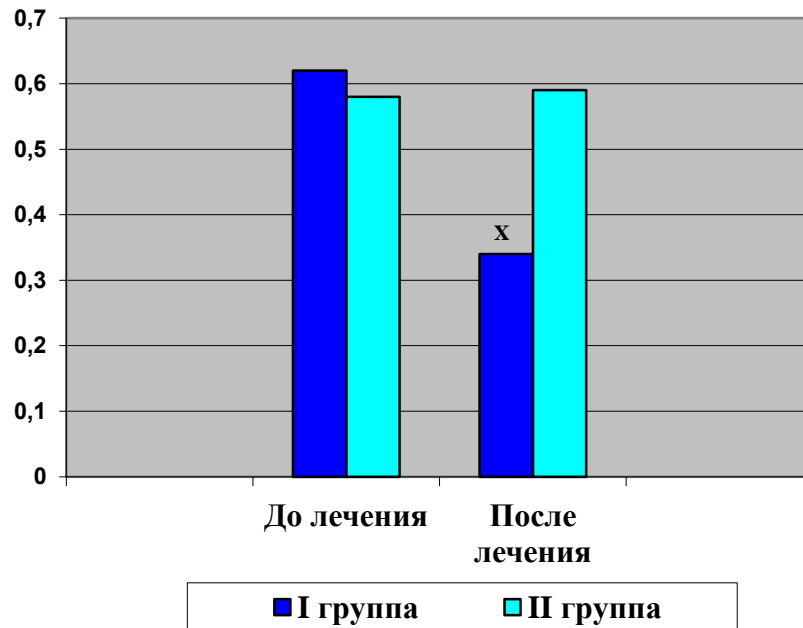


Рис. 9. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень tg 2 α в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

У пациенток II группы вследствие отсутствия значимых изменений параметра, tg 2 α повышенным по-прежнему был высоким у 48 (80%) больных (рис. 10).

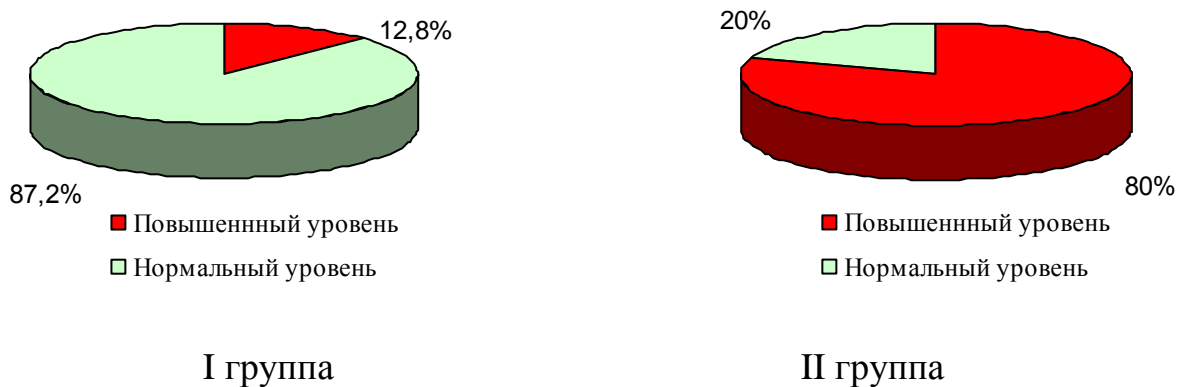


Рис. 10. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным уровнем tg 2 α после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Молекулярные продукты ПОЛ в своей динамике выявили очевидную зависимость от типа терапии (табл. 7). Оказалось, что содержание ДК после

озоно-бактериофаготерапии сократилось на 35,9% до $0,25 \pm 0,02$ ед. опт. пл./мг ОЛ ($p < 0,05$) (рис. 11) и пришло к нормативным значениям у 55 (78,7%) женщин (рис. 12). Во II группе изменений показателя не было, он остался повышенным у 54 (90%) женщин (рис. 12).

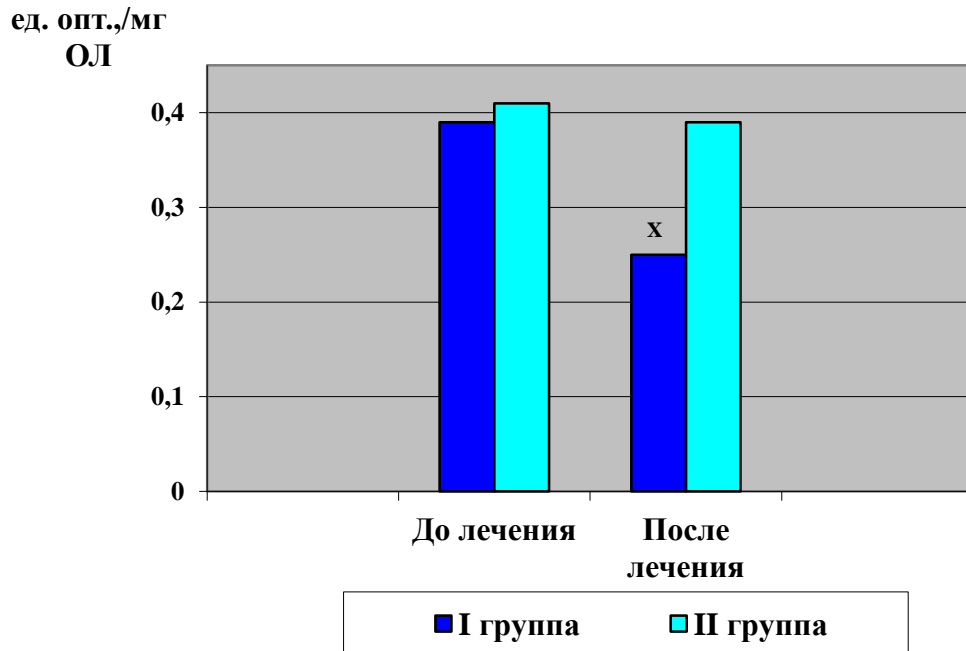


Рис. 11. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень ДК в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

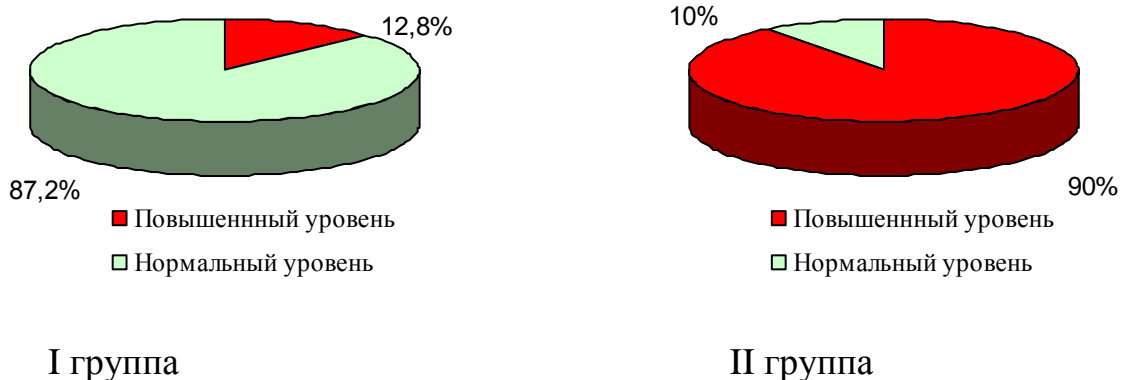


Рис. 12. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным уровнем ДК после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Сходным образом менялись на фоне двух методов лечения и ТК, содержание которых в I группе сократилось на 32,7% до

$0,033 \pm 0,002$ ед. опт. пл./мг ОЛ, т.е. ($p < 0,05$), при этом нормальными показатели оказались у 45 (75%) женщин, получавших озонобактериофаготерапию. Во II группе уровень ТК не изменился (рис. 13) и по-прежнему превышал нормативный у 46 (76,7%) больных (рис. 14).

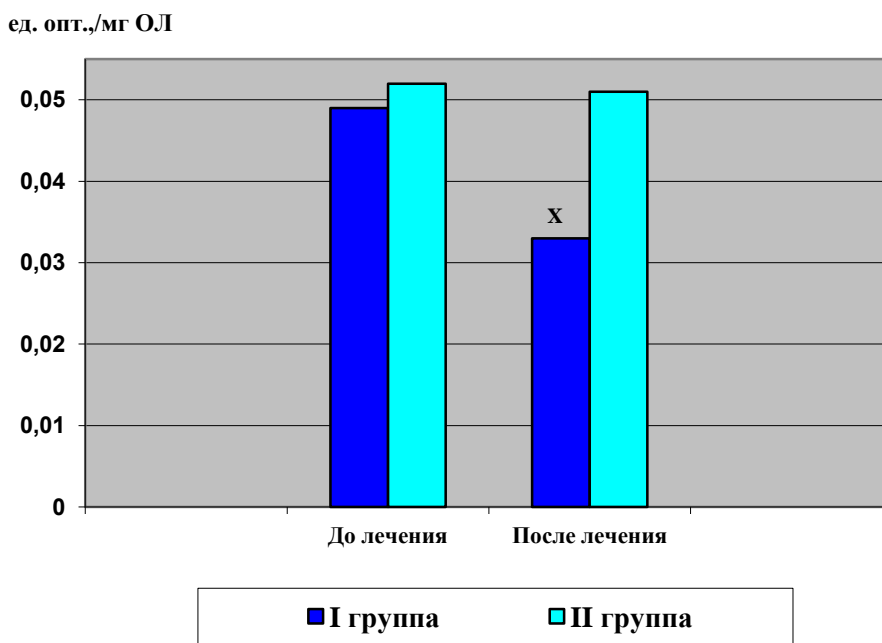


Рис. 13. Влияние озонобактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень ТК в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

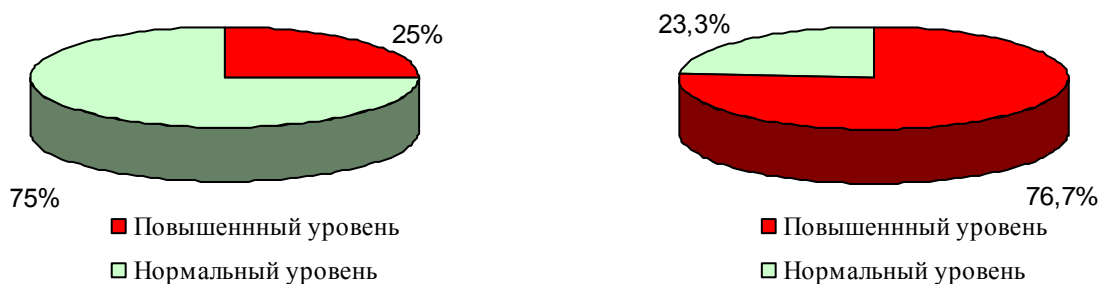


Рис. 14. Количество пациенток с хроническим эндометритом нормальным и повышенным уровнем ТК после окончания озонобактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Содержание ОШ после озонобактериофаготерапии уменьшились на 45% до $11,16 \pm 0,08$ усл.ед./мг ОЛ ($p < 0,05$) (рис.15), результатом этого явилась

нормализация данного параметра показателя у 47 (78,3%) пациенток (рис. 16).

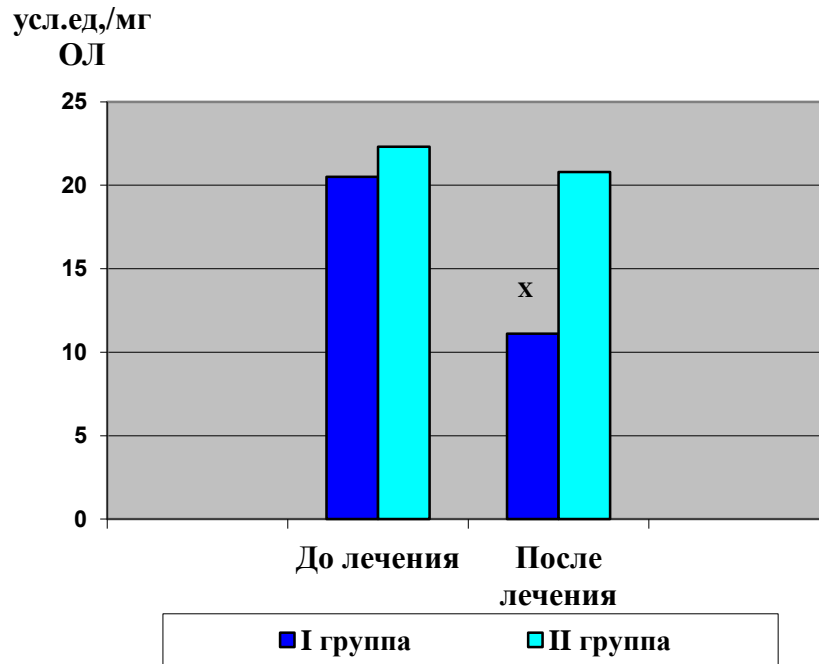


Рис.15. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень ОШ в крови больных хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы).

Во II группе больных за счет отсутствия достоверного снижения уровень ОШ по-прежнему превышал норму (по данным анализа индивидуальных показателей) у 54 (90%) пациенток (рис. 16).

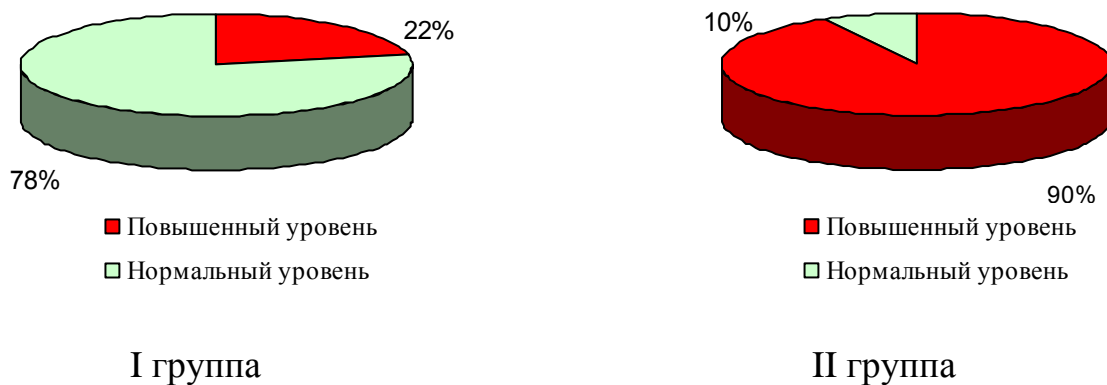


Рис. 16. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным уровнем ОШ после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Таким образом, при условии использования озонобактериофаготерапии достигается выраженный эффект стимуляции активности антиоксидантных ферментов Кат и СОД, что имеет следствием подавление синтеза свободных радикалов. Об этом свидетельствуют как данные мониторинга биохемиллюминетрических показателей, так и молекулярных продуктов липопероксидации. Данный эффект очевидно обусловлен системным влиянием озона (как при внутривенном введении озонированного физраствора, так и трансэндометриально), поскольку фаги подобными свойствами не обладают.

Традиционное лечение без использования средств коррекции липопероксидации сопровождалось сохранением стабильно низких уровней АОЗ и высоких величин ПОЛ.

3.2. Воздействие озонобактериофаготерапии на гемодинамику в бассейне маточных артерий у пациенток с хроническим эндометритом

В числе патогенетических механизмов ХЭ, безусловно, лежат гемодинамические расстройства в бассейне маточных артерий, именно они являются одним из условий развития гипопластического варианта заболевания.

Как показало УЗИ перед началом лечения, пациентки обеих групп характеризовались наличием гипопластического эндометрия во время «окна имплантации» его толщина составила $6,42 \pm 0,04$ мм в I группе и $6,28 \pm 0,04$ во II группе ($p > 0,05$). Исходно при ЦДК базальные артерии визуализировались у 53 (75,8%) женщин I и 47 (78,3%) - II группы, спиральные артерии, соответственно, у 17 (24,3%) и 17 (28,3%) пациенток. Сниженная васкуляризация одной из стенок матки была отмечена у 35 (50%) женщин I и 33 (55%) - II группы (табл. 8).

По нашим данным (табл. 9), гемодинамические характеристики кровотока в маточных артериях у пациенток не имели существенных

отклонений. Напротив, в артериях более мелкого калибра показатели кровотока имели несоответствие нормативам у 90% больных обеих групп. В частности, в аркуатных артериях в I группе PI составил $1,53 \pm 0,08$, RI – $0,87 \pm 0,01$, S/D – $4,3 \pm 0,02$; в радиальных артериях - PI – $1,42 \pm 0,03$, RI – $0,75 \pm 0,02$, S/D – $3,8 \pm 0,05$; в базальных артериях PI – $1,03 \pm 0,01$, RI – $0,61 \pm 0,01$, S/D – $2,6 \pm 0,01$.

Таблица.8 Динамика данных цветового доплеровского картирования у пациенток с хроническим эндометритом на фоне озонобактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа), абс. %

Визуализация оцениваемого параметра	I группа (n=70)		II группа (n=60)	
	До лечения,	После лечения,	До лечения,	После лечения,
Базальные артерии	53 (75,8%)	63 (90%)	47 (78,3%)	48 (80%)
Спиральные артерии	17 (24,3%)	59 (84,4%)	17 (28,3%)	24 (40%)
Равномерная перфузия миометрия	30 (50%)	65 (93%)	27 (45%)	33 (55%)

Во II группе в аркуатных артериях PI оказался равен $1,64 \pm 0,03$, RI – $0,85 \pm 0,02$, S/D – $4,4 \pm 0,03$; в радиальных PI был на уровне $1,46 \pm 0,02$, RI – $0,73 \pm 0,02$, S/D – $3,7 \pm 0,02$; в базальных артериях PI составлял $0,98 \pm 0,01$, RI – $0,63 \pm 0,01$, S/D – $2,7 \pm 0,02$.

Исследование в динамике (через 2 месяца после окончания терапии) показало значительные отличия двух сравниваемых способов лечения на кровотоки. В результате озонобактериофаготерапии у пациенток было обнаружено увеличение частоты визуализации концевых артерий матки (табл. 8) и восстановление симметричного кровотока в миометрии. Во II группе

изученные при ЦДК параметры гемодинамики изменились в меньшей степени.

В маточных артериях в I группе (табл. 9) было выявлено снижение PI до $2,10 \pm 0,04$, т.е. на 23,4%, RI уменьшился до $0,81 \pm 0,01$, т.е. на 12%, S/D составило $5,1 \pm 0,08$, что ниже исходного на 29% ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 9. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на показатели кровотока в бассейне маточных артерий у больных хроническим эндометритом.

Артерии	Группы больных	Пульсационный индекс		Индекс резистентности		Систо-диастол.отношение	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Маточные	I (n=70)	$2,74 \pm 0,06$	$2,10 \pm 0,04^*$	$0,92 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,01^*$	$7,2 \pm 0,06$	$5,1 \pm 0,08^*$
	II (n=60)	$2,69 \pm 0,05$	$2,55 \pm 0,07^{**}$	$0,90 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,02^{**}$	$7,7 \pm 0,08$	$7,5 \pm 0,07^{**}$
Аркуатные	I (n=70)	$1,53 \pm 0,08$	$0,86 \pm 0,04^*$	$0,87 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,03^*$	$4,4 \pm 0,03$	$2,9 \pm 0,03^*$
	II (n=60)	$1,64 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,05^{**}$	$0,85 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,04^{**}$	$4,3 \pm 0,02$	$4,4 \pm 0,01^{**}$
Радикальные	I (n=70)	$1,42 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,03^*$	$0,75 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02^*$	$3,8 \pm 0,05$	$2,0 \pm 0,02^*$
	II (n=60)	$1,46 \pm 0,02$	$1,52 \pm 0,01^{**}$	$0,73 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,03^{**}$	$3,6 \pm 0,02$	$3,5 \pm 0,04^{**}$
Базальные	I (n=70)	$1,03 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,03^*$	$0,61 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02^*$	$2,6 \pm 0,01$	$1,7 \pm 0,02^*$
	II (n=60)	$0,98 \pm 0,01$	$1,11 \pm 0,05^{**}$	$0,63 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,02^{**}$	$2,7 \pm 0,02$	$2,5 \pm 0,04^{**}$
Спиральные	I (n=70)	$0,75 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,03^*$	$0,62 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,02^*$	$2,11 \pm 0,09$	$1,67 \pm 0,08$
	II (n=60)	$0,78 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,06^{**}$	$0,63 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,02^{**}$	$2,09 \pm 0,04$	$2,13 \pm 0,05$

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному; ** - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы

Еще более значительными были изменения на уровне аркуатных артерий (табл. 9, рис. 17, 18, 19) PI снизился на 32,5% до $0,86 \pm 0,04$, т.е. на

43,7%, RI до $0,72 \pm 0,03$, т.е. на 17,2%, S/D на 34% – до $2,9 \pm 0,03$, т.е. на 34% ($p < 0,05$ во всех случаях).

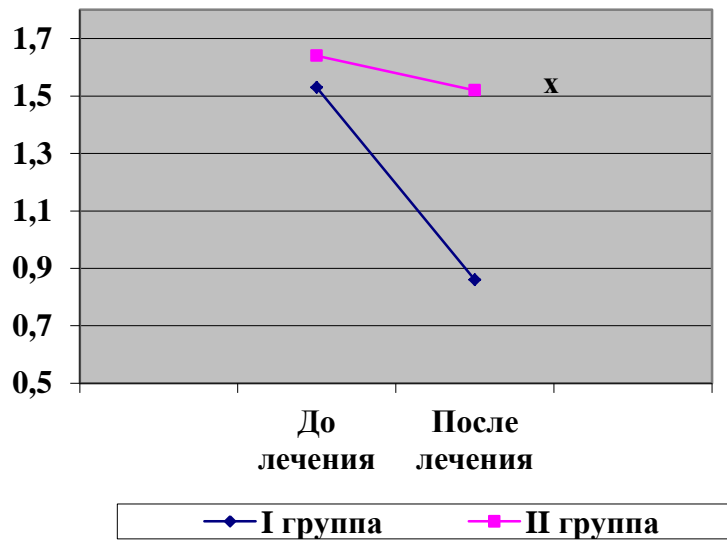


Рис. 17. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на пульсационный индекс в аркуатных артериях у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы)

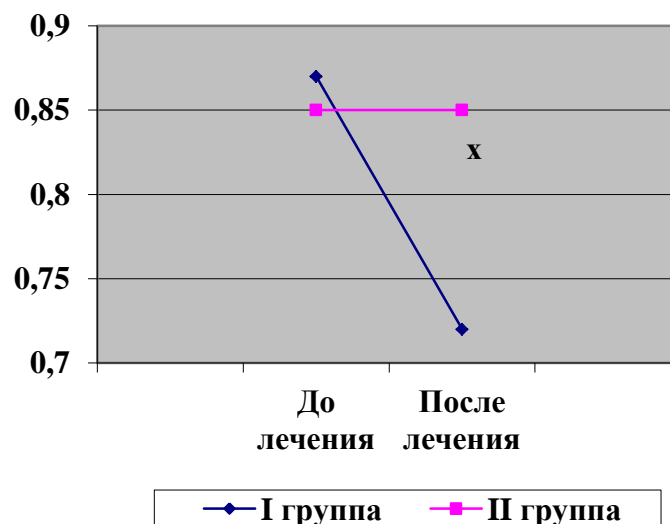


Рис. 18. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на индекс резистентности в аркуатных артериях у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

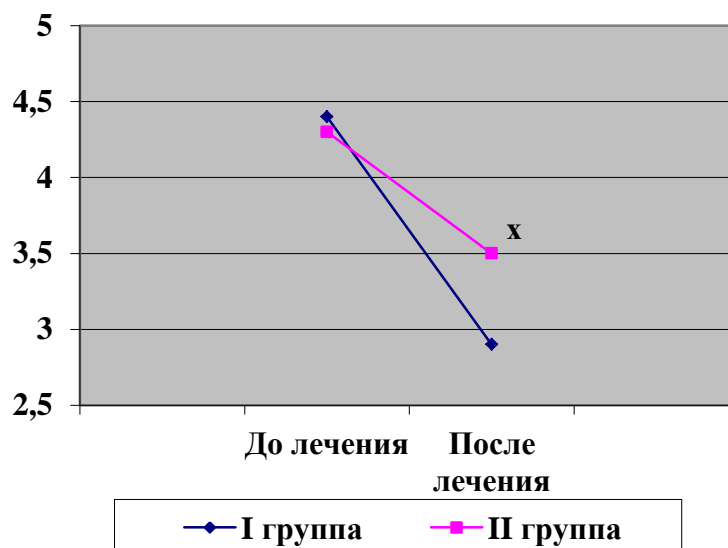


Рис. 19. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на систоло-диастолическое отношение в аркуатных артериях у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

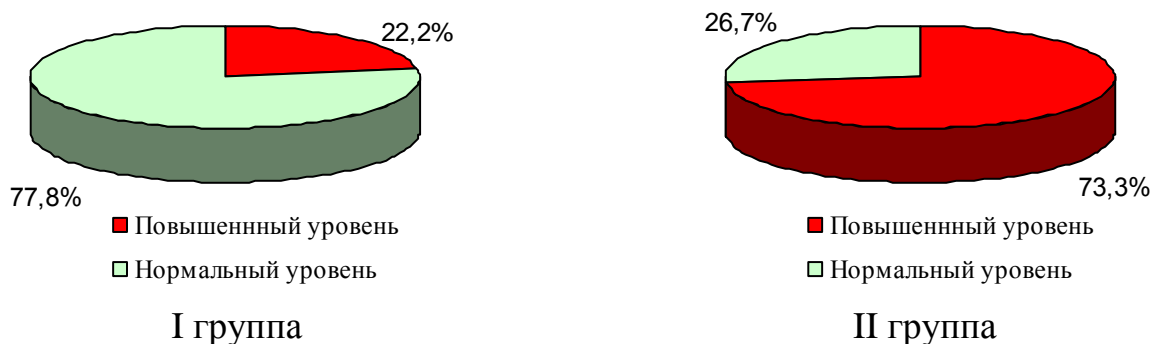


Рис. 20. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным PI в аркуатных артериях после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

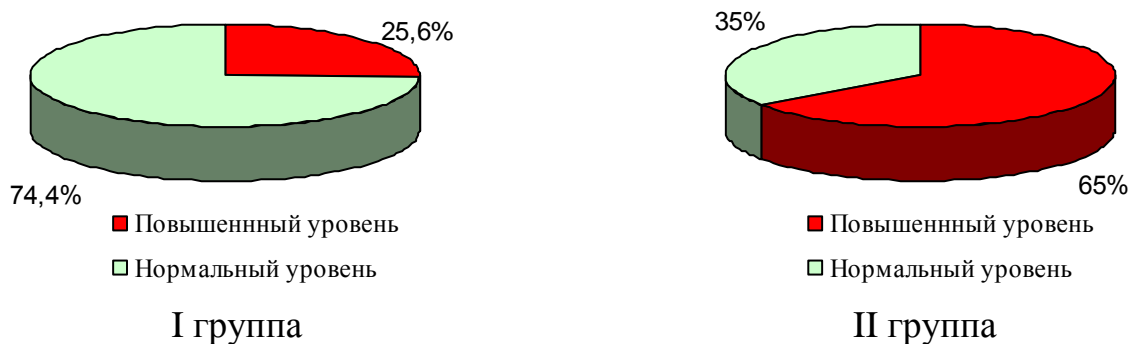


Рис. 21. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным IR в аркуатных артериях после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

В результате произошедших изменений нормализация PI в аркуатных артериях была отмечена у 54 (77,8%), IR у 52 (74,4%), S/D у 53 (75,8%) пациенток I группы (рис. 20, 21, 22).

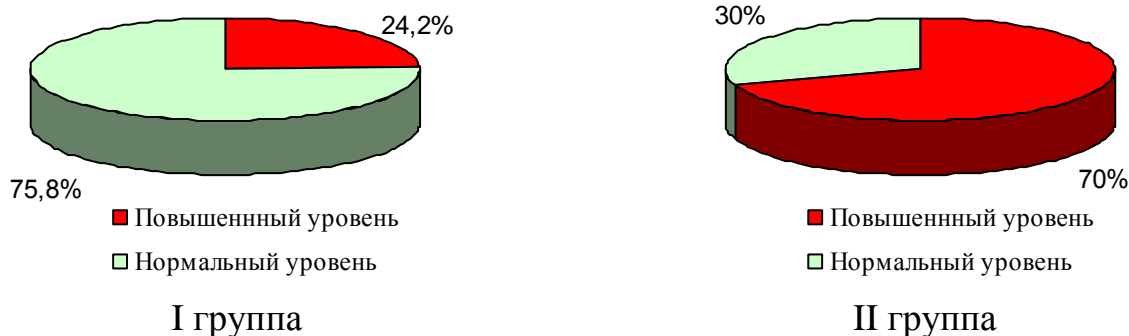


Рис. 22. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным S/Dv аркуатных артериях после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

На уровне радиальных артерий кровотоков также демонстрировал выраженное улучшение на фоне использования озono-бактериофаготерапии (табл. 9, рис. 23,). PI в I группе сократился на 40% до $0,85 \pm 0,03$, RI – на 16% до $0,63 \pm 0,02$, S/D – на 47,4% до $2,0 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ во всех случаях).

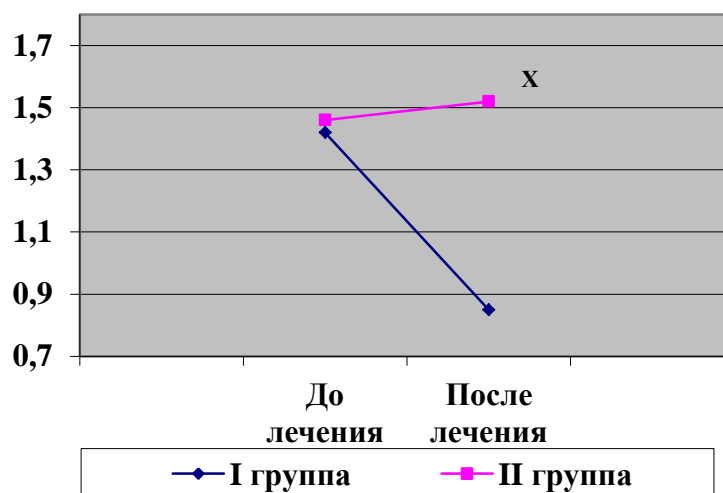


Рис. 23 Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на пульсационный индекс в радиальных артериях у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

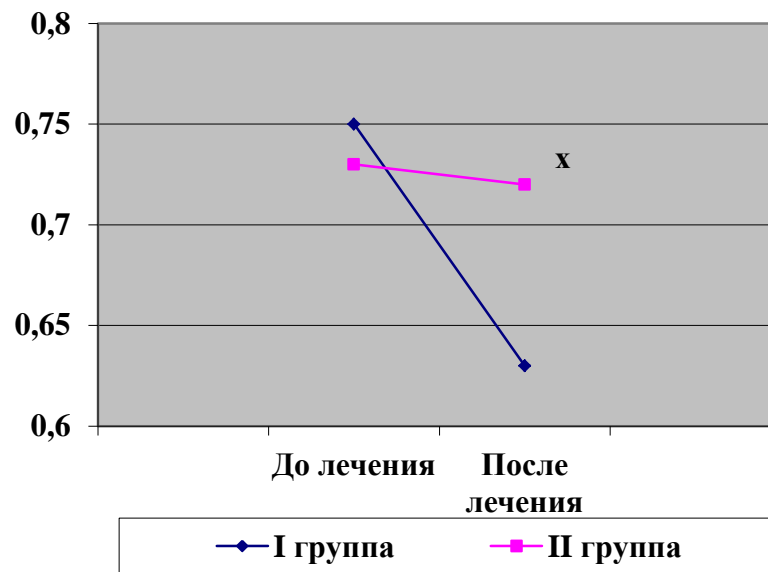


Рис. 24 Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на индекс резистентности в радиальных артериях у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

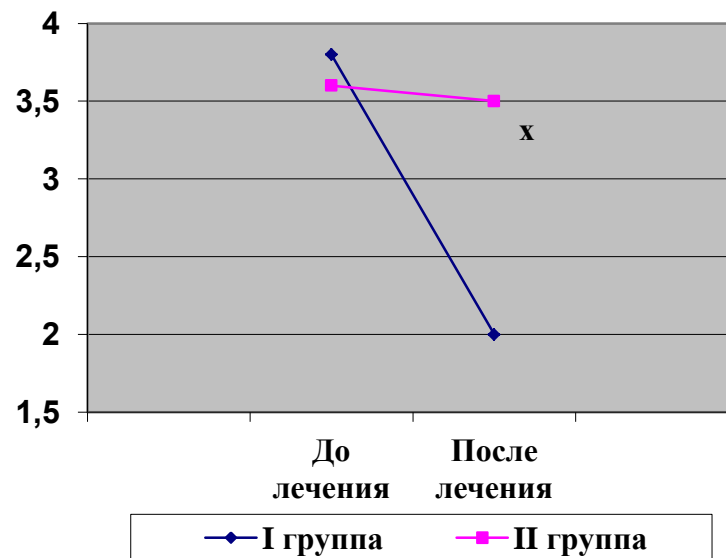


Рис. 25 Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на систоло-диастолическое отношение в радиальных артериях у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

Во II группе изменения изучаемых показателей были незначительны, в результате чего они остались отличными от нормативных у большинства женщин. Напротив, после озono-бактериофаготерапии нормализация имела место у большинства пациенток (рис. 26, 27, 28.).

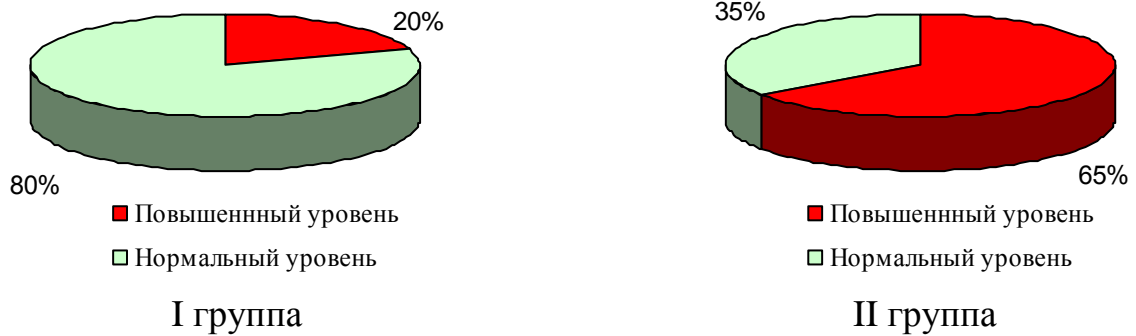


Рис. 26. Количество пациенток с нормальным и повышенным RI в радиальных артериях после окончания терапии

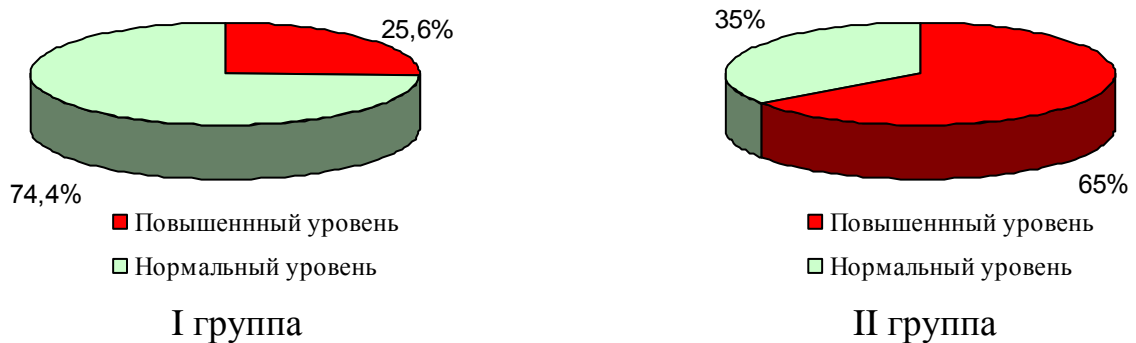
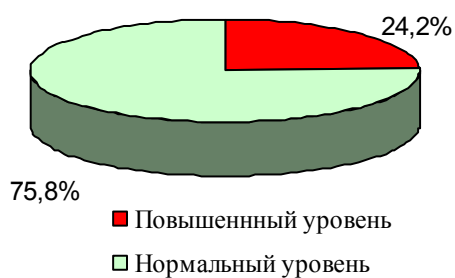


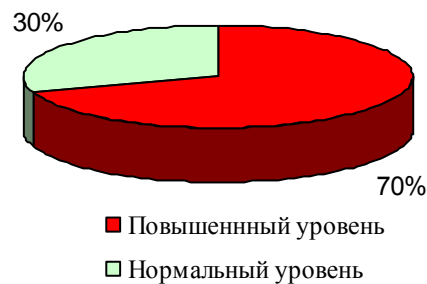
Рис. 27. Количество пациенток с нормальным и повышенным IR в радиальных артериях после окончания терапии

Изменения на уровне базальных артерий были следующими (табл. 9). В I группе RI снизился до $0,72 \pm 0,03$, т.е. на 30%, RI – до $0,51 \pm 0,02$, т.е. на 14,8% ($p < 0,05$), S/D – до $1,7 \pm 0,02$ т.е. на 34,6% ($p < 0,05$ во всех случаях), что имело следствием нормализацию параметров кровотока у большинства пациенток в отличие от II группы, где они менялись мало.

Кровоток в спиральных артериях при стандартном усилении доплеровского сигнала 0,13 визуализировался после лечения у 59 (84,4%) пациенток I и только у 24 (40%) - II группы (рис. 29), что достоверно, в 4,36 раза реже ($p < 0,05$).

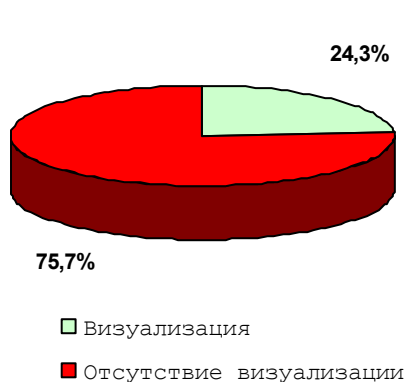


I группа

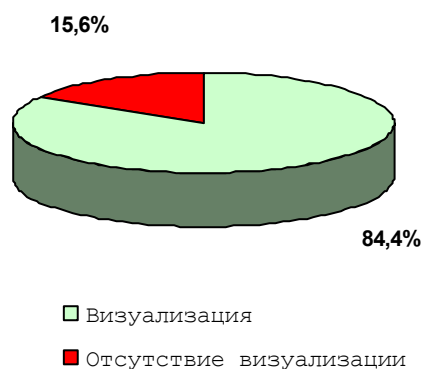


II группа

Рис. 28. Количество пациенток с нормальным и повышенным S/D в радиальных артериях после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

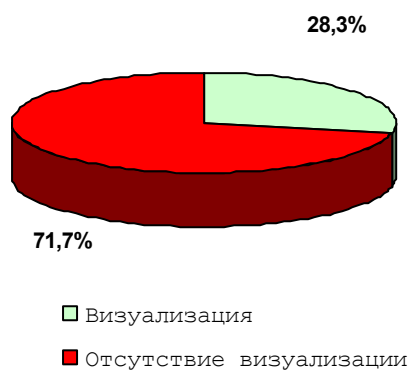


I группа



До лечения

После лечения



II группа

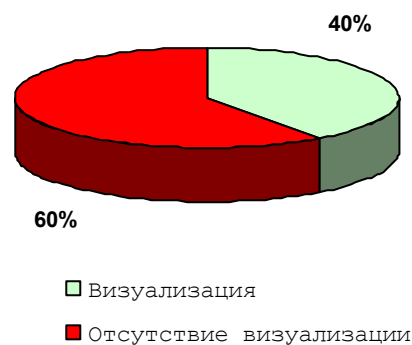


Рис. 29. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на частоту визуализации кровотока в спиральных артериях у больных с хроническим эндометритом.

В случае выявления спиральных артерий динамика рассматриваемых параметров оценивалась и на этом уровне (табл. 9). В I группе PI снизился в

них до $0,52 \pm 0,03$, т.е. на 30,6%, RI – до $0,48 \pm 0,02$, т.е. на 22,6%, S/D – до $1,67 \pm 0,08$ т.е. на 20,9% ($p < 0,05$ во всех случаях).

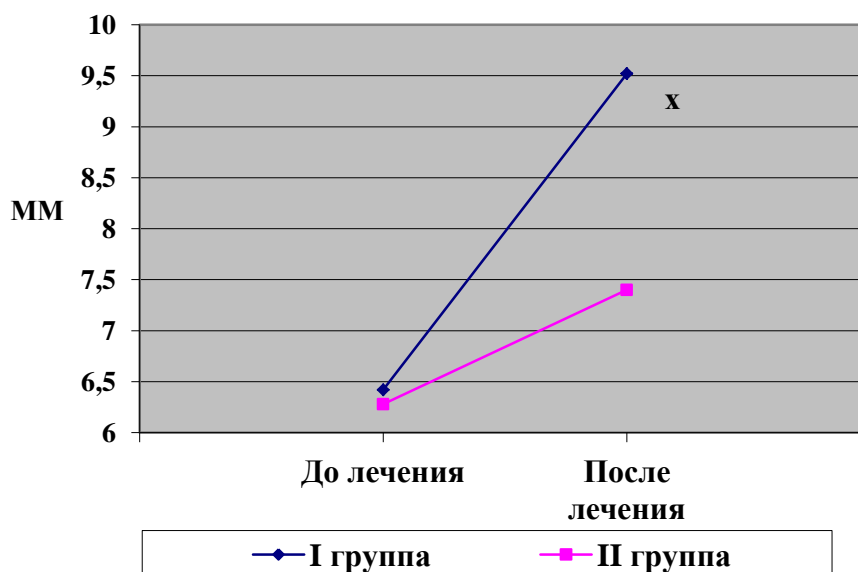


Рис. 30. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на толщину эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

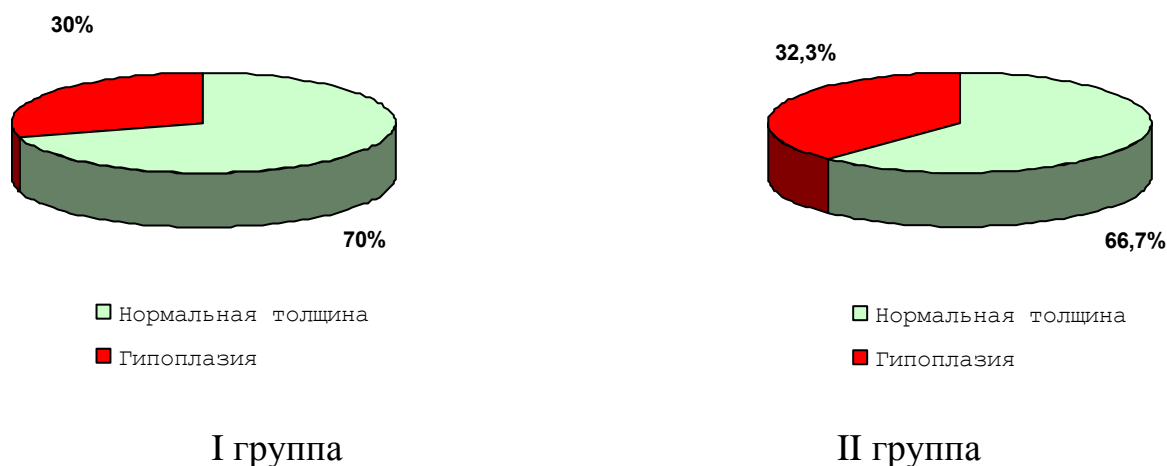


Рис. 31. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и гипопластичным эндометрием после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

При контрольном ультразвуковом исследовании толщины эндометрия в «окно имплантации» в I группе пациенток (рис. 30), было отмечено ее увеличение на 48,2% ($p < 0,01$) с $6,42 \pm 0,04$, до $9,52 \pm 0,05$ мм. В результате у 49 (70%) больных показатель достиг нормативных значения (рис. 31). Во II группе увеличение толщины эндометрия произошло лишь на 17,8% ($p < 0,05$)

с $6,28 \pm 0,04$ до $7,44 \pm 0,05$ мм. У 40 (66,7%) больных после традиционного лечения сохранялись признаки гипоплазии эндометрия.

Таким образом, на фоне озono-бактериофаготерапии имеет место улучшение показателей кровотока в бассейне маточных артерий и достижение эндометрием должной для этой фазы менструального цикла толщины (по данным УЗИ), что является патогенетически важным результатом.

3.3. Влияние озono-бактериофаготерапии на морфологическую структуру и рецепцию эндометрия к половым гормонам у больных хроническим эндометритом.

Обнаруженное свойство озono-бактериофаготерапии улучшать кровотоки в бассейне маточных артерий у пациенток с ХЭ дало нам основание предполагать возможность полного или частичного восстановления морфо-функциональных характеристик эндометриальной ткани.

Гистологическое исследование эндометрия, проведенное в «окно имплантации» перед началом лечения, обнаружило в обеих группах пациенток типичные для ХЭ изменения эндометрия: лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, гиперплазия местной соединительной ткани (фиброз и склероз), отек и уплотнение стромы, ишемия и очаговые кровоизлияния в ткани, неполноценная регенерация.

При повторном анализе гистологической картины эндометрия полученного также путем пайпель-биопсии в «окно имплантации» через 2 месяца после окончания лечения выяснилось, что после озono-бактериофаготерапии имела место выраженная положительная динамика (рис. 32), заключающаяся в следующем - железы имели одинаковую форму, величину, равномерное распределение, полнокровие, воспалительная клеточная инфильтрация отсутствовали.

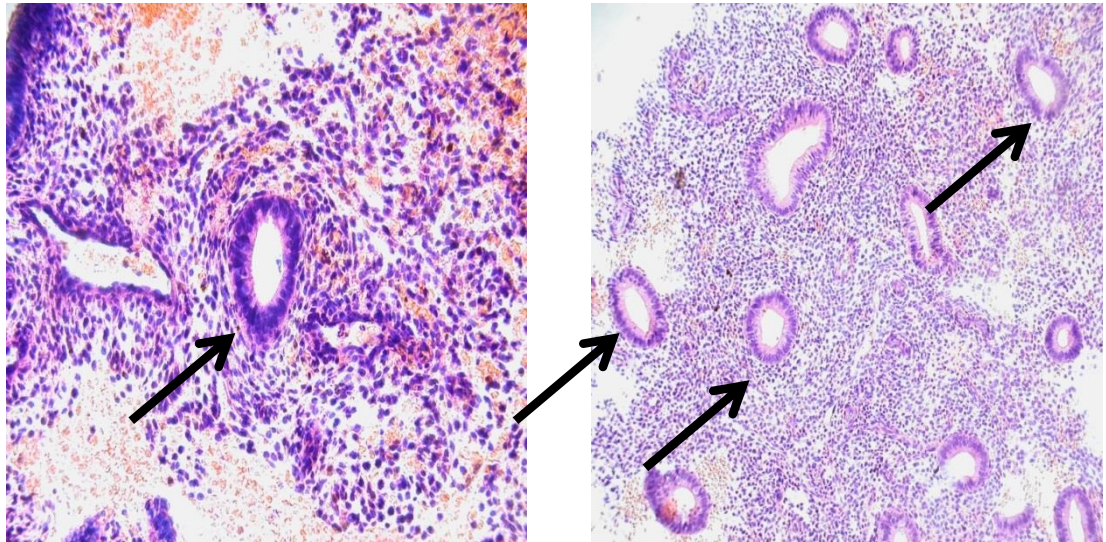


Рис. 32. Слева - фрагмент эндометрия до озono-бактериофаготерапии (вариабельность желез, склероз стромы, в том числе кольцевидный склероз вокруг железы - показан стрелкой, полнокровие, слабая диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация стромы); справа - та же пациентка после лечения - железы имеют одинаковую форму, величину, равномерно распределены, полнокровие, воспалительная клеточная инфильтрация отсутствует. Окр. гематоксилин-эозин. x100.

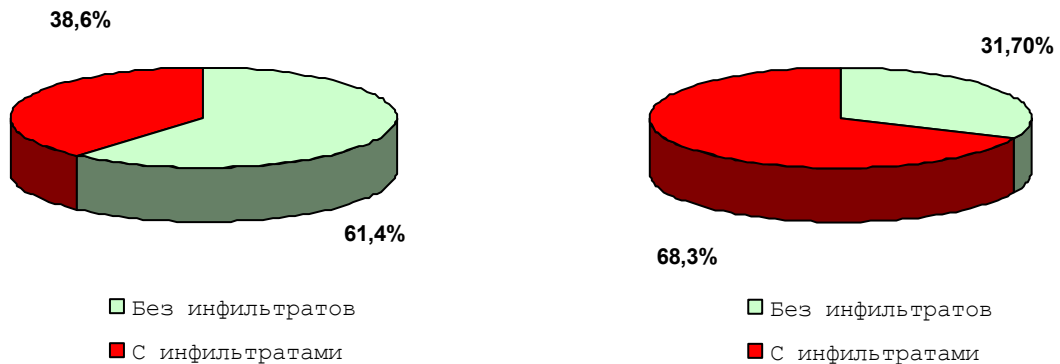


Рис. 33. Количество пациенток с хроническим эндометритом с очаговыми воспалительными инфильтратами в строме эндометрия после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Динамики в отношении фиброза волокнистых структур, склероза стенок спиральных артерий практически не наблюдалось как в I, так и во II группе. При иммуногистохимическом исследовании до начала лечения были

выявлены лимфо-плазмоцитарные инфильтраты стромы с позитивной мембранной экспрессией CD 20 (В-лимфоциты), CD 138 (плазматические клетки) и CD 56 (натуральные киллеры), у 100% больных как I, так и II группы, что типично для ХЭ. Повторное иммуногистохимическое исследование (рис.34) через 2 месяца после окончания лечения показало отсутствие экспрессии CD138 у 46 (65,8%) женщин, получавших озono-бактериофаготерапию, и лишь у 18 (30%) после традиционного лечения, что достоверно реже ($p < 0,05$).

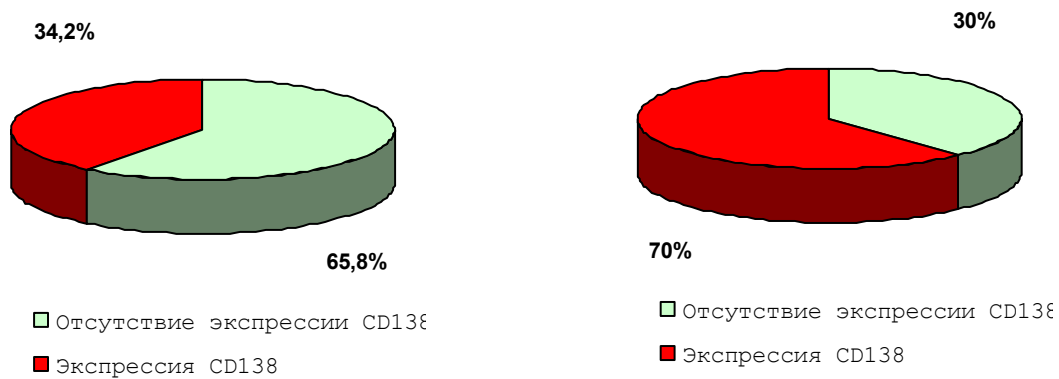


Рис. 34. Количество пациенток с хроническим эндометритом с положительной экспрессией CD138 в строме эндометрия после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Таким образом, на фоне озono-бактериофаготерапии у пациенток с ХЭ снижалась выраженность морфологических признаков воспаления за счет количества лимфо-плазмоцитарных инфильтратов, что свидетельствует об уменьшении интенсивности патологического процесса и подтверждается уменьшением количества пациенток с эндометрием, экспрессирующим CD138.

Однако при всем значении восстановления нормальной гистологической картины эндометрия и исчезновения иммуногистохимических маркеров воспаления критерием истинной нормализации структурно-функциональных показателей данной ткани может

являться только достижение адекватной рецепции к стероидным гормонам яичников (эстрогенам и прогестерону).

Исходно нами было установлено, что у абсолютного большинства больных обеих групп в железах и в строме эндометрия имеет место сниженная экспрессия рецепторов к половым стероидам (табл.10).

Количество пациенток с низкой экспрессией рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия составило в I группе 56 (80%) , во II - 47 (78,3%) ($p>0,05$), низкую экспрессией рецепторов к прогестерону демонстрировали, соответственно, 58 (83%) и 51 (85%) ($p>0,05$) пациенток. Наличие умеренной экспрессия рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия было зафиксировано в I группе больных у 14 (20%), во II – у 13 (21,7%) ($p>0,05$). Умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону, обнаруживалась у 12 (17%) и 9 (15%) женщин ($p>0,05$), соответственно. Ни в одном случае не было обнаружено выраженной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометриальных железах.

Подобная ситуация выявилась и при иммуногистохимическом исследовании стромы. 53 (75,8%) пациентки I группе и 47 (78,3%) - во II группе - показывали в строме низкий уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам ($p>0,05$). Низкая экспрессия к прогестерону была выявлена у 49 (70%) больных I и 44 (73,3%) II группы ($p>0,05$). Умеренную экспрессию рецепторов к эстрогенам в строме демонстрировало исследование эндометрия у 17 (24,3%) больных в I группе и у 13 (21,7%) во II группе ($p>0,05$). Соответственно, у 21 (30%) и 16 (26,7%) пациенток проявлялась умеренная экспрессия к прогестерону ($p>0,05$).

Как и при исследовании желез, в строме выраженной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону обнаружено не было.

Таким образом, в обеих группах больных ключевым нарушением, типичным для пациенток с хроническим эндометритом было нарушение рецепции эндометрия к главным стероидным гормонам яичников, отвечающих за циклическую трансформацию эндометрия и его готовность к

адекватной имплантации бластоцисты. Достоверные различия в этом аспекте между ними отсутствовали.

Таблица. 10. Динамика показателей экспрессии рецепторов в железах эндометрия к половым стероидам на фоне озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) у пациенток с хроническим эндометритом

Показатель экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидам	I группа до лечения (n=70)	I группа после лечения (n=70)	II группа до лечения (n=60)	II группа после лечения (n=60)
Низкая экспрессия к эстрогенам	56 (80%)	23 (33%)*	47 (78,3%)	36 (60%)**
Умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам	14 (20%)	35 (50%)*	13 (21,7%)	18 (30%)**
Выраженная экспрессия рецепторов к эстрогенам	-	12 (17%)*	-	6 (10%)**
Низкая экспрессия к прогестерону	58 (83%)	20 (28,6%)*	51 (85%)	34 (56,7%)* **
Умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону	12 (17%)	38 (54,3%)*	9 (15%)	22 (36,7%)* **
Выраженная экспрессия рецепторов к прогестерону	-	12 (17%)*	-	4 (6,7%)**

*Примечание:**- достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному; ** - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы

Через 2 месяца после окончания терапии в группах обозначились различные результаты в состоянии рецепции половых гормонов яичников (табл.10, 11, рис. 35, 36).

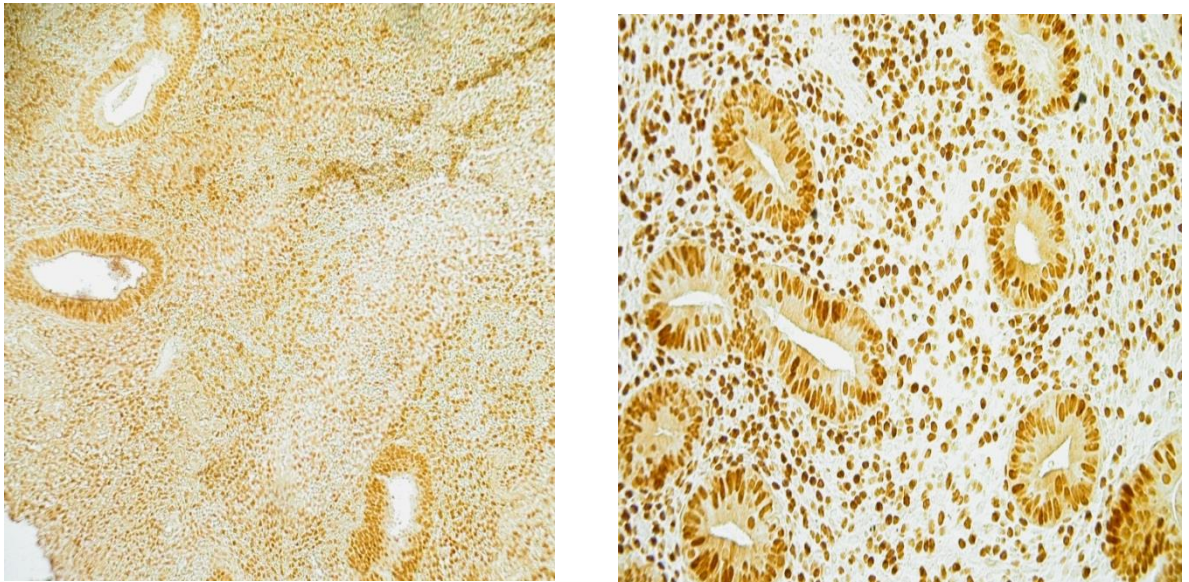


Рис.35. Иммуногистохимическое исследование. Экспрессии рецепторов эстрогена в эндометрии до озono-бактериофаготерапии (слева) и после (справа). Непрямой пероксидазный метод. Окраска DAB. x100.

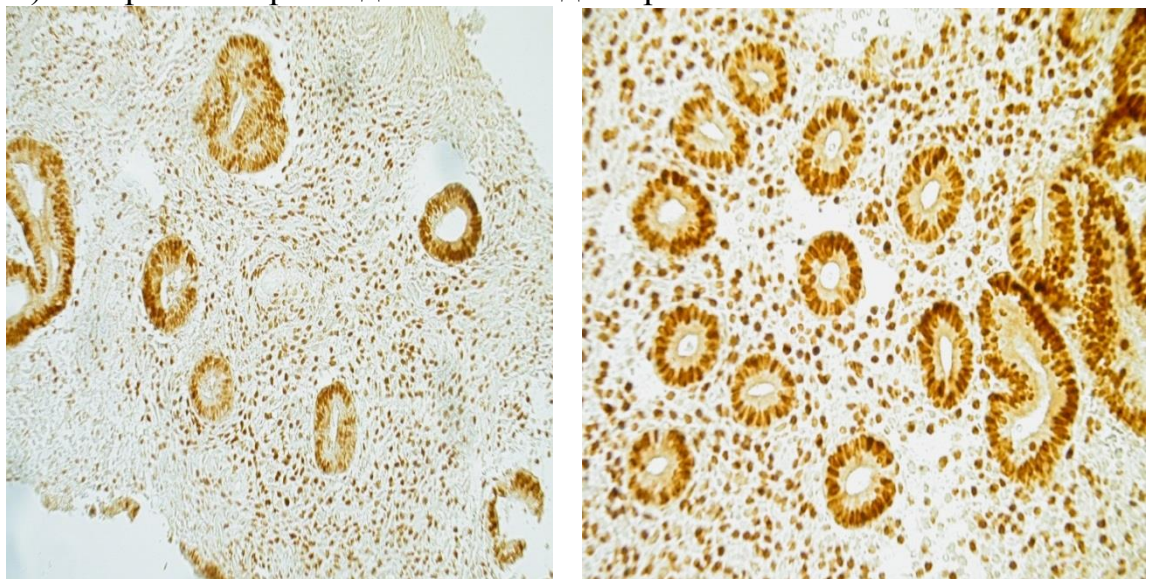


Рис.36. Иммуногистохимическое исследование. Экспрессии рецепторов прогестерона до озono-бактериофаготерапии (слева) и после (справа) Непрямой пероксидазный метод. Окраска DAB. x100.

В результате озono-бактериофаготерапии у 35 (50%) пациенток в железах отмечалась умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам и у 38 (54,3%) к прогестерону. У 12 (17%) пациенток в железах наблюдалась высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам и у стольких же - 12 (17%) к прогестерону.

Низкая экспрессия рецепторов в железах сохранялась у 23 (33%) к эстрогенам и у 20 (28,6%) к прогестерону (табл. 10).

Таблица. 11. Динамика показателей экспрессии рецепторов в строме эндометрия к половым стероидам на фоне озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) у пациенток с хроническим эндометритом

Показатель экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидам	I группа до лечения (n=70)	I группа после лечения (n=70)	II группа до лечения (n=60)	II группа после лечения (n=60)
Низкая экспрессия к эстрогенам	53 (75,8%)	30 (42,9%)*	47 (78,3%)	37 (61,7%)* **
Умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам	17 (24,3%)	30 (42,9%)*	13 (21,7%)	19 (31,7%)
Выраженная экспрессия рецепторов к эстрогенам	-	10 (14,2%)*	-	4 (6,7%)
Низкая экспрессия рецепторов к прогестерону	49 (70%)	27 (38,6%)*	44 (73,3%)	39(65%)* **
Умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону	21 (30%)	32 (45,7%)*	16 (26,7%)	19 (31,7%) **
Выраженная экспрессия рецепторов к прогестерону	-	11 (15,7%)*	-	2 (3,3%)

*Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя по отношению к исходному; ** - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы*

Аналогичными (табл. 11), хотя и несколько менее выраженные, были изменения в строме эндометрия – высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам была отмечена в 10 (14,2%), к прогестерону - в 11 (15,7%) случаях. После озono-бактериофаготерапии у 30 (42,9%) пациенток в строме была обнаружена умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону умеренной экспрессия была у 32 (45,7%) женщин. Доля

пациенток с низкой экспрессией к эстрогенам сократилась в I группе до 30 (42,9%) к прогестерону до 27 (38,6%).

Анализ индивидуальных данных показал, что ожидаемо происходило перераспределение из когорты пациенток с низкой экспрессией к половым стероидам в когорту с умеренной экспрессией, а из когорты с умеренной экспрессией в когорту с высокой.

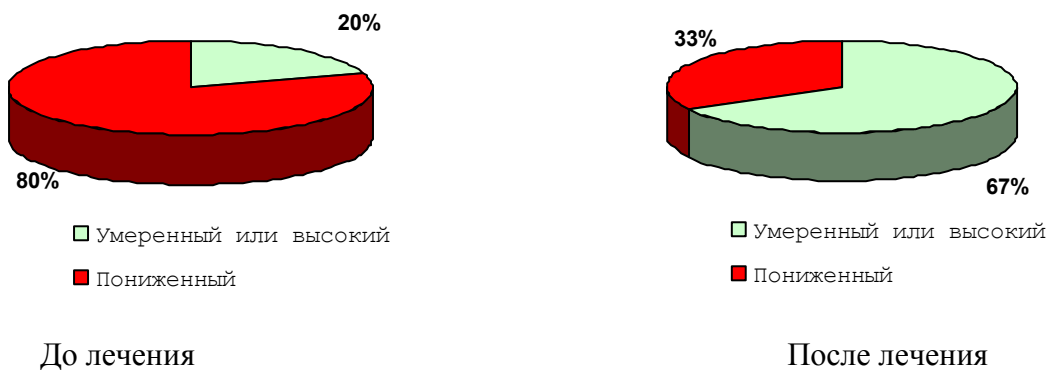


Рис. 37. Влияние озono-бактериофаготерапии на экспрессию рецепторов эстрогенов в железах эндометрия у больных с хроническим эндометритом

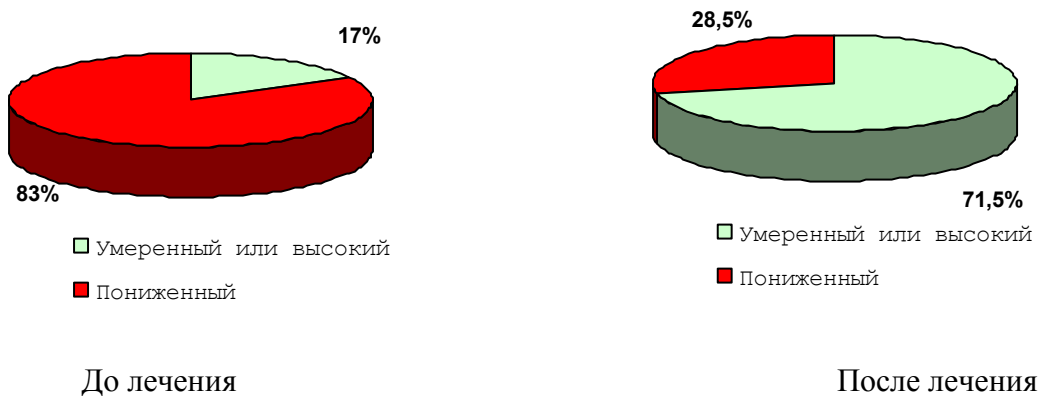


Рис. 38. Влияние озono-бактериофаготерапии на экспрессию рецепторов прогестерона в железах эндометрия у больных с хроническим эндометритом

Объединив когорты женщин в умеренной и высокой экспрессией, как прогностически благоприятные в аспекте восстановления функциональности эндометрия, мы получили отчетливую тенденцию к позитивному результату лечения в I группе (рис. 37, 38, 39, 40).

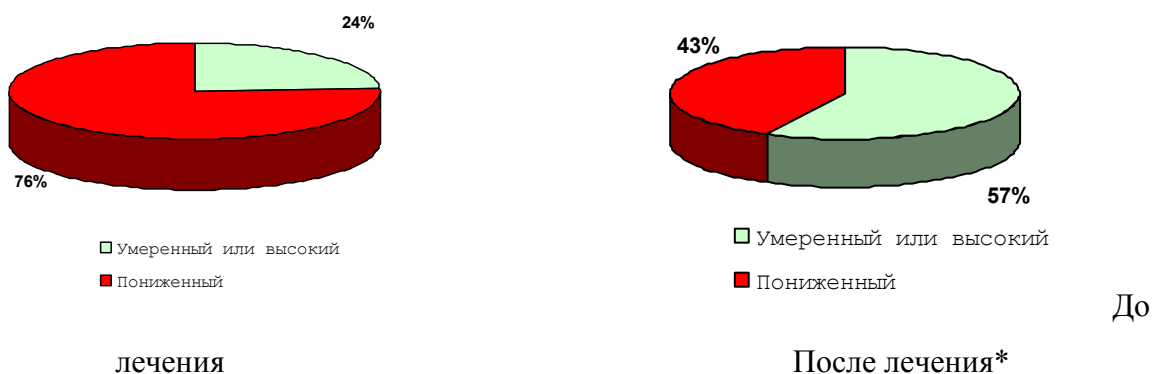


Рис. 39. Влияние озono-бактериофаготерапии на экспрессию рецепторов эстрогенов в строме эндометрия у больных с хроническим эндометритом

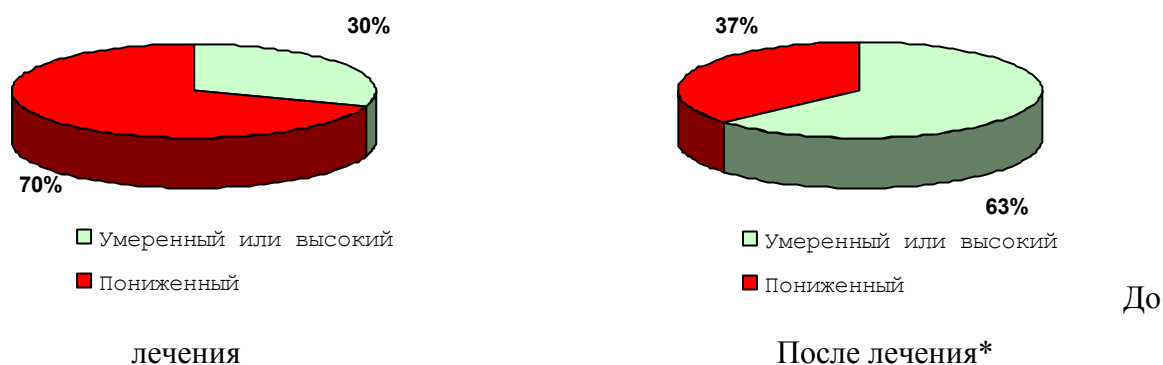


Рис. 40. Влияние озono-бактериофаготерапии на экспрессию рецепторов прогестерона в строме эндометрия у больных с хроническим эндометритом

Во II группе больных динамика исследуемых показателей была слабой. Расширение когорты пациенток с умеренной экспрессией к эстрогенам в железах во II группе больных было менее значительным - до 18 (30%), к прогестерону - до 22 (36,7%) женщин. Пациенток с выраженной экспрессией к эстрогенам и прогестерону в железах стало, соответственно 6 (10%) и 4 (6,7%). Низкая экспрессия рецепторов эстрогенов имела место у 36 (60%) женщин, прогестерона - у 34 (56,7%) больных.

Еще менее выраженной была динамика в строме эндометрия – умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам по окончании лечения была зафиксирована во II группе у 19 (31,7%), к прогестерону у 19 (31,7%)

женщин. Высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам после лечения была в 4 (8%) случаях, к прогестерону – в 2 (3,3%). Наиболее часто фиксировалась сниженная экспрессия рецепторов эстрогенов – 37 (61,7%) случаев и прогестерона – 39 (65%). Объединение этих результатов позволило говорить об удовлетворительной экспрессии после традиционного лечения к рецепторам эстрогенов и прогестерона в железах менее чем у 1/2, а в стромах лишь у 1/3 пациенток. В I группе коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов (рис. 41) в железах эндометрия увеличился с $85,3 \pm 9,6$ до $170,3 \pm 13,7$, т.е. в 2 раза ($p < 0,05$), прогестерона (рис. 39) с $101,3 \pm 8,5$ до $189,7 \pm 14,4$ т.е. в 1,87 раза ($p < 0,05$).

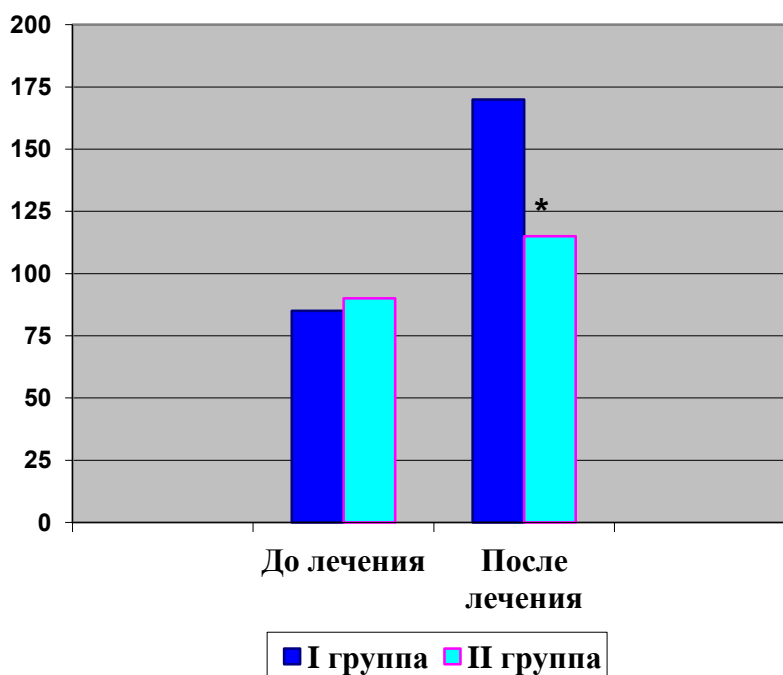


Рис. 41. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на коэффициент экспрессии рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (* - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

При индивидуальном анализе оказалось, что рост экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона имел место только у пациенток с исходно низкой или умеренной экспрессией. Во II группе больных динамика коэффициента экспрессии рецепторов эстрогенов (рис.

41) в железах эндометрия была однонаправленной, на значительно менее выраженной – увеличение произошло с $95,2 \pm 7,4$ до $115,8 \pm 7,0$, т.е на 21% ($p < 0,05$). В результате коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия в I группе оказался выше того же показателя во II группе в 1,48 раза ($p < 0,05$).

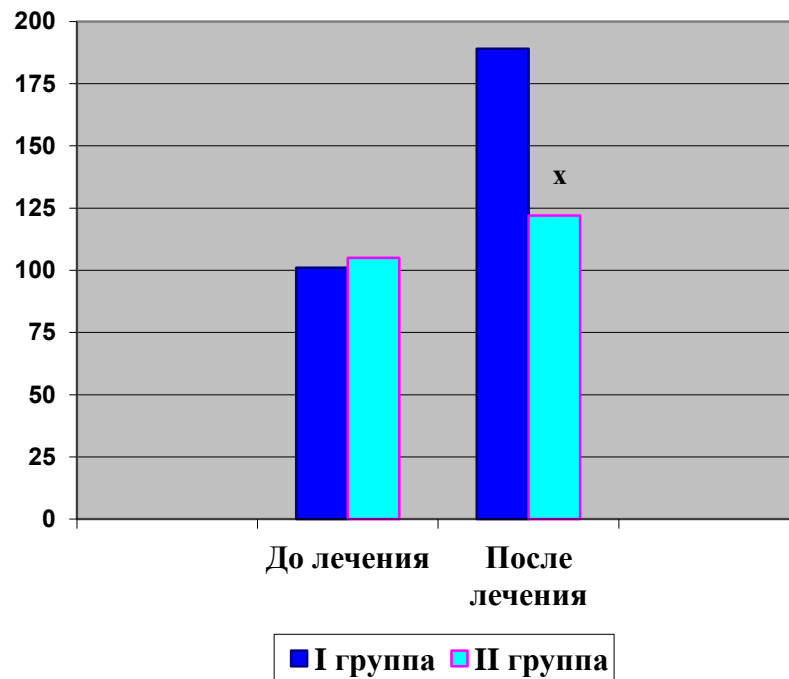


Рис. 42. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на коэффициент экспрессии рецепторов к прогестерону в железах эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

Во II группе изменения коэффициента экспрессии рецепторов к прогестерону в железах также оказались не столь выражены (рис. 42) - с исходных $105,4 \pm 6,2$ до $122,0 \pm 9,3$, т.е. на 21,5% ($p < 0,05$), в результате чего данный показатель в I группе оказался выше, чем во II в 1,55 раза ($p < 0,05$).

Изменения коэффициента экспрессии рецепторов к стероидным гормонам яичников в строме эндометрия были аналогичными (рис. 43, 44). После лечения с использованием озono-бактериофаготерапии в I группе

произошло увеличение коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов на 85,4% с $96,5 \pm 10,2$ до $178,2 \pm 9,9$ ($p < 0,05$). Коэффициент экспрессии рецепторов прогестерона возрос на 77,9% с $104,2 \pm 5,7$ до $185,3 \pm 8,6$ ($p < 0,05$). Анализ индивидуальных показателей выявил, что наибольшей динамика увеличения коэффициента экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона имела место у больных с низкими исходными значениями.

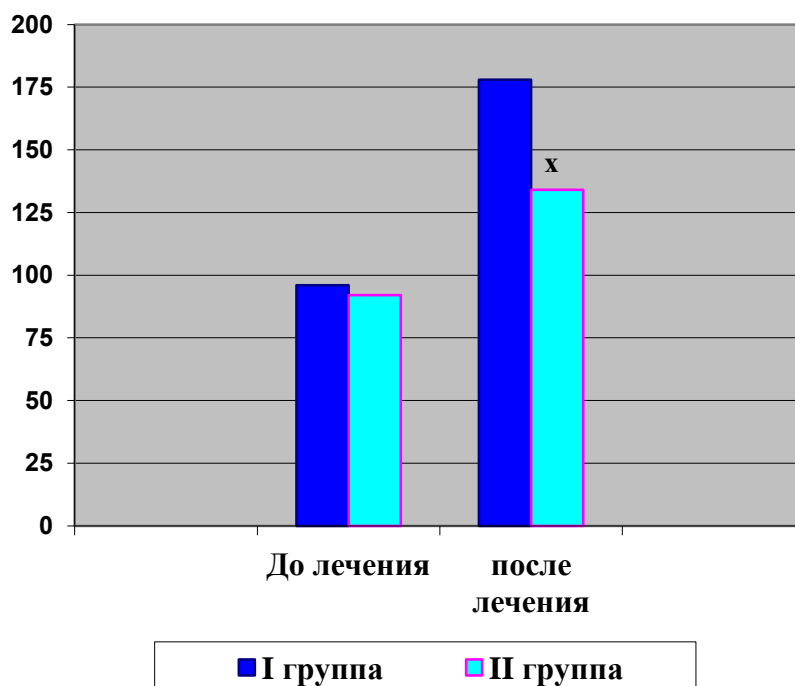


Рис. 43. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на коэффициент экспрессии рецепторов к эстрогенам в строме эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

Во II группе при сходной тенденции изменения коэффициента экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме данные изменения были значительно менее выражены (рис. 43, 44). Так, коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов во II группе увеличился с $92,1 \pm 6,0$ до $134,5 \pm 7,2$, т.е. на 45,7% ($p < 0,05$), что в 1,32 раза ниже результата, достигнутого в I группе пациенток.

Во II группе коэффициент экспрессии рецепторов прогестерона в строме увеличился лишь на 12,6% с $111,3 \pm 2,5$ до $125,6 \pm 3,4$ ($p < 0,05$). Данный показатель оказался в итоге ниже, чем в I группе, в 1,48 раза ($p < 0,05$).

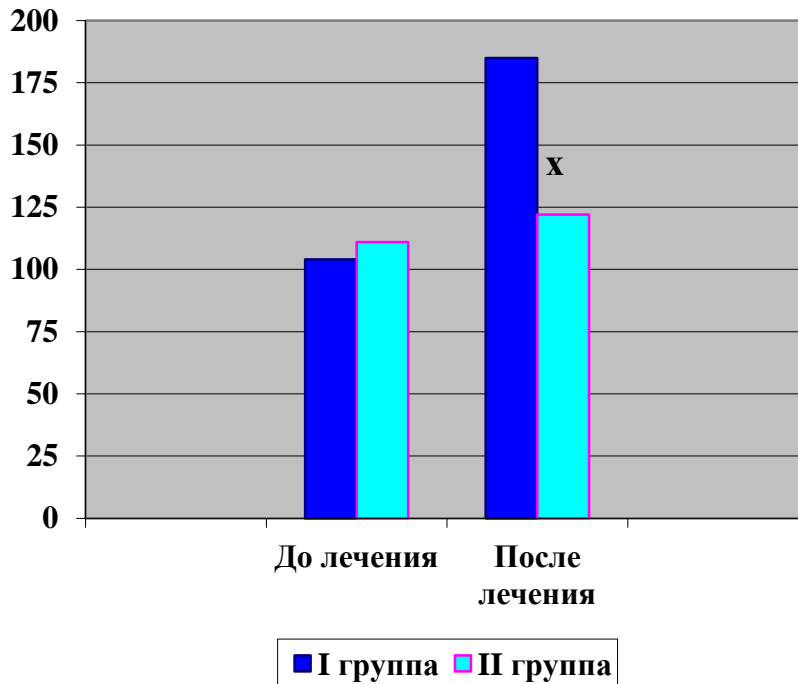


Рис. 44. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на коэффициент экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

Таким образом, на основе сравнительного анализа эффективности в двух видов лечения в отношении восстановления структуры и функциональных свойств эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом можно сделать вывод о преимуществах озono-бактериофаготерапии.

5.4. Воздействие озono-бактериофаготерапии на некоторые иммунологические показатели у больных хроническим эндометритом

Учитывая известные данные о иммунологических аспектах ХЭ,

исследовали ряд показателей общего и локального иммунитета на фоне сравнимых методов лечения. Уровень CD3+ лимфоцитов в крови пациентов до начала как озono-бактериофаготерапии, так и традиционного лечения достоверно не отличался и был снижен, составляя в I группе $50,2 \pm 0,6\%$, во II группе $52,2 \pm 0,7\%$ ($p > 0,05$).

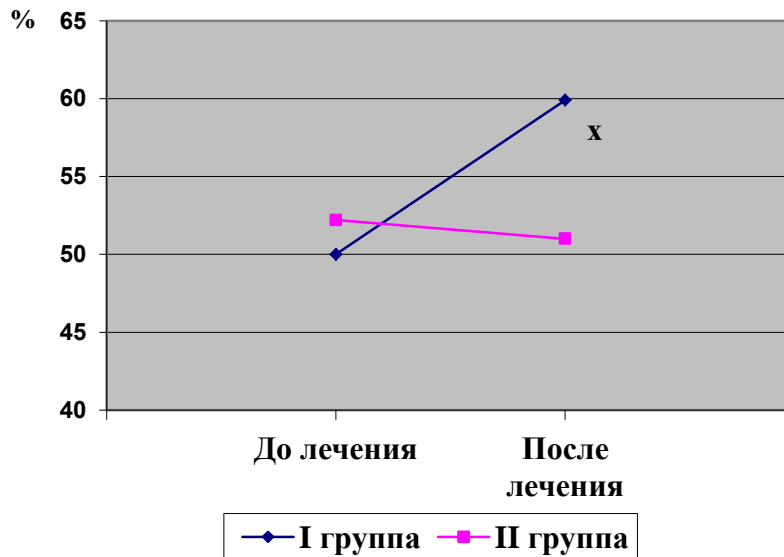


Рис. 45. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень CD3+ лимфоцитов у пациенток с хроническим эндометритом

Соответствующим нормативному содержанию CD3+ лимфоцитов было лишь у 28 (40%) женщин I группы и 21 (35%) - II группы. Озono-бактериофаготерапия привела к увеличению показателя на 20% ($p < 0,05$) - CD3+ лимфоциты составили $59,9 \pm 2,0\%$ (рис. 45). Данный иммунологический показатель пришел к нормальным значениям в I группе у 56 (80%) женщин, в то время как во II группе он не имел заметной динамики и продолжал оставаться сниженным у 37 (63,3%) больных.

До лечения (рис. 46) содержание CD4+ лимфоцитов составило $39,8 \pm 2,2\%$ в I группе и $38,7 \pm 1,4\%$ во II группе ($p > 0,05$). Недостаточный уровень CD4+ при этом наблюдался у 42 (60%) и 30 (50%) пациенток, соответственно. По окончании озono-бактериофаготерапии уровень CD4+

увеличился на 15% ($p < 0,05$), достиг $45,9 \pm 1,2\%$, и соответствовал норме у 70% больных. Во II группе показатель существенно не отличался от исходного уровня, оставаясь сниженным у 28 (46,7%) женщин.

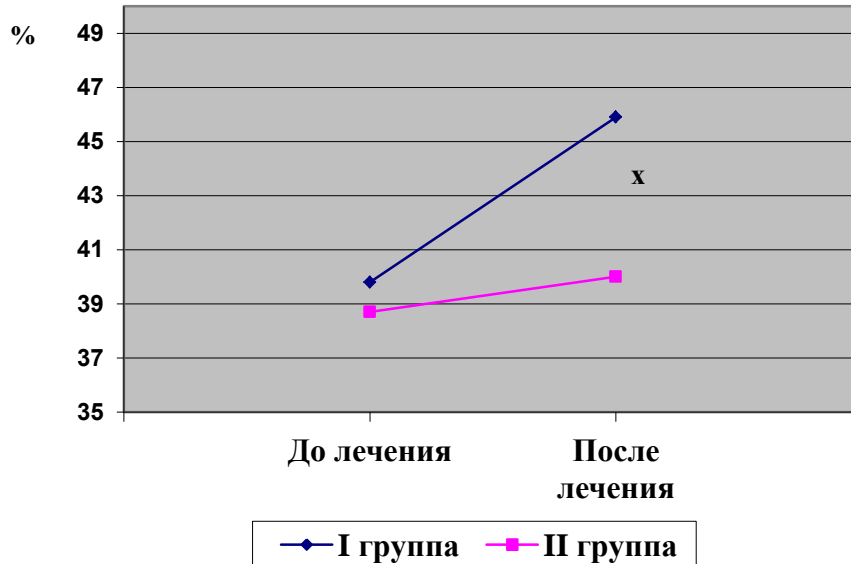


Рис. 46. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень CD4+ лимфоцитов у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы).

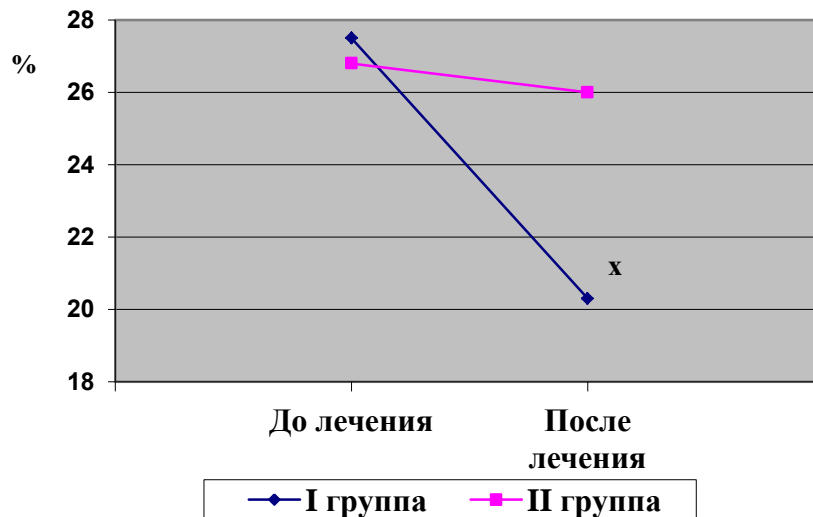


Рис. 47. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень CD8+ лимфоцитов у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы).

Исходное, до начала лечения, исследование выявило, что содержание CD8+ выше по сравнению с нормой у 50 (71,9%) женщин в I группе и 39

(65%) во II группе, составляя , соответственно, $27,5\pm 0,6\%$ и $26,8\pm 0,7\%$ (рис. 47) ($p>0,05$).

Повторный анализ через 2 месяца после озono-бактериофаготерапии показал достоверное снижение CD8+ на 22% до $20,3\pm 1,2\%$ ($p<0,05$). Результатом этого оказалась нормализация показателя у большинства - 56 (80%) пациенток.

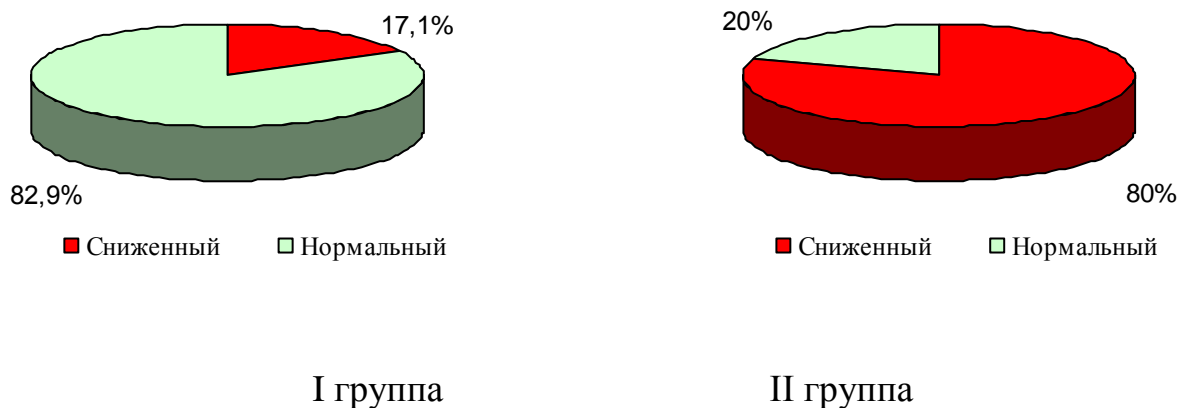


Рис. 48. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и пониженным уровнем ИРИ после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Иммунорегуляторный индекс, до начала лечения был снижен у 62 (88,6%) женщин в I группе и 48 (80%) во II группе, составляя, соответственно, $1,43\pm 0,05$ и $1,44\pm 0,06$ ($p>0,05$). Озono-бактериофаготерапия привела к его увеличению на 56,6% до $2,26\pm 0,04$ ($p<0,05$), нормальный уровень показателя был достигнут в I группе у 58 (82,9%) пациенток (рис. 48), традиционная же терапия не привела к значимым изменениям данного показателя.

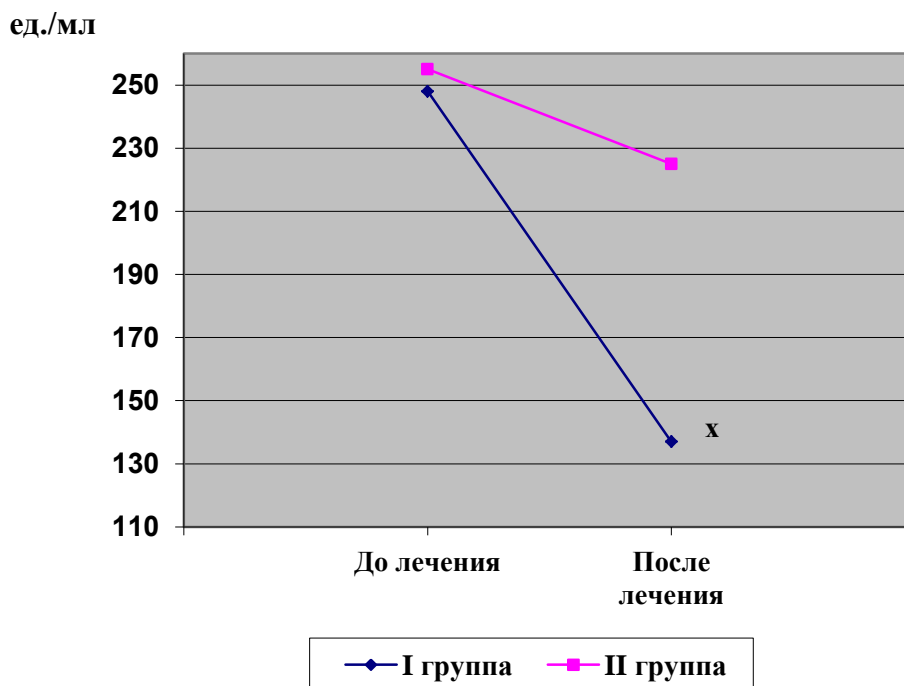


Рис. 49. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровни циркулирующих иммунных комплексов в крови пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы).

Уровни ЦИК у больных с ХЭ до начала терапии были повышены (рис. 49), составляя в I группе $248,2 \pm 9,3$ Ед/мл и $255,4 \pm 11,0$ Ед/мл во II группе, соответственно ($p > 0,05$). Повышенный уровень ЦИК был отмечен у 54 (77,2%) женщин I и 49 (81,7%) II группы.

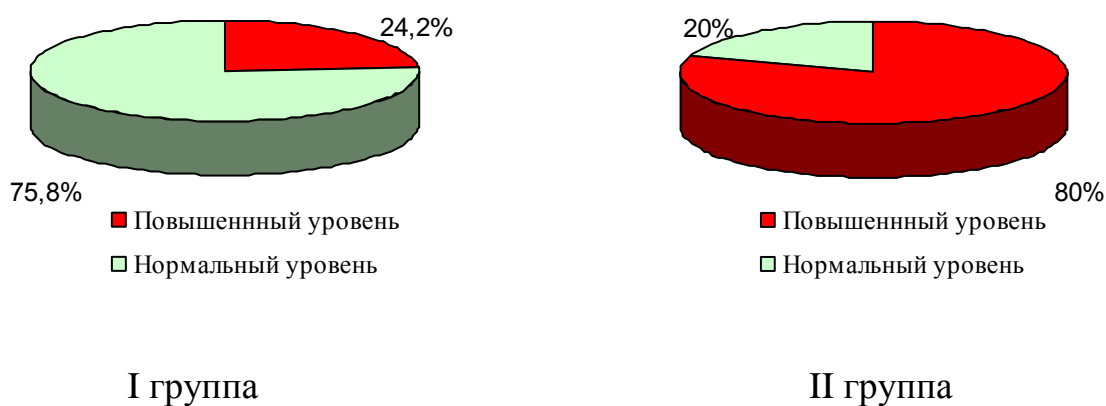


Рис. 50. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным уровнем ЦИК в крови после окончания терапии

Озоно-бактериофаготерапия в I группе привела к сокращению уровня ЦИК в крови на 33% до $137,1 \pm 10,5$ Ед/мл ($p < 0,05$) (рис.49), в результате этого показатель достиг нормы у 53 (75,8%) женщин (рис.50). Во II группе уменьшение ЦИК было незначительным, только на 11% до $225,9 \pm 14,7$ Ед/мл. В результате показатель женщин II группы оказался выше, чем в I группе в 1,64 раза ($p < 0,05$).

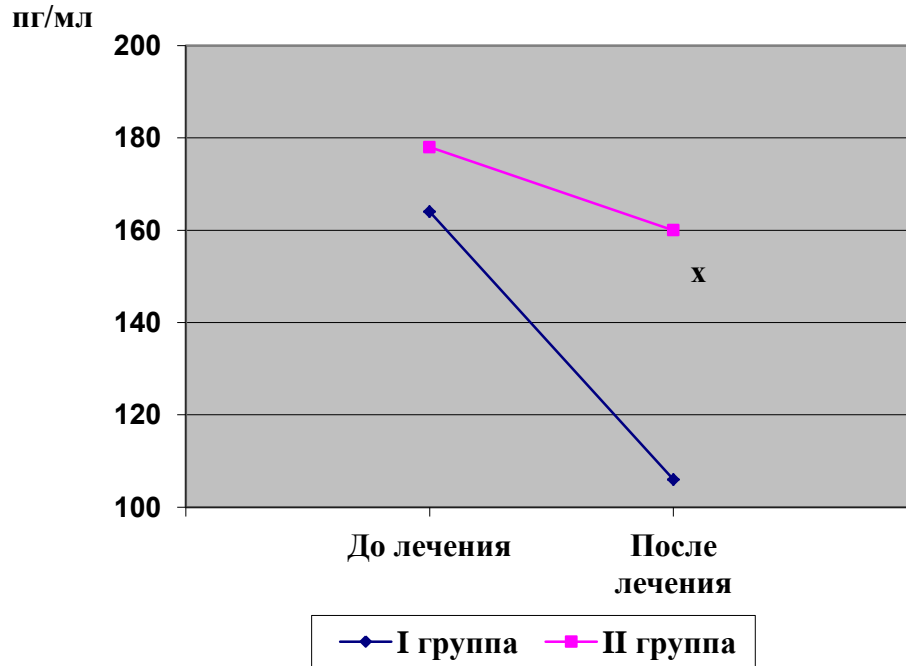


Рис. 51. Влияние озоно-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень ИЛ-6 в цервикальной слизи у пациенток с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы).

Изучение ИЛ-6 в цервикальной слизи показало, что его уровень в I группе составил $164,0 \pm 8,7$ пг/мл, во II - $178,5 \pm 6,2$ пг/мл ($p > 0,05$) и был повышен у 45 (65,8%) больных I и 36 (60%) II группы. По завершении курсов сравниваемых методов лечения показатель снизился в I группе на 54,8%, составляя лишь $106,4 \pm 9,3$ пг/мл (рис. 49), что ($p < 0,05$) ниже исходного уровня. Нормализация данного иммунологического показателя произошла в итоге у 58 (82,9%) женщин (рис. 52).

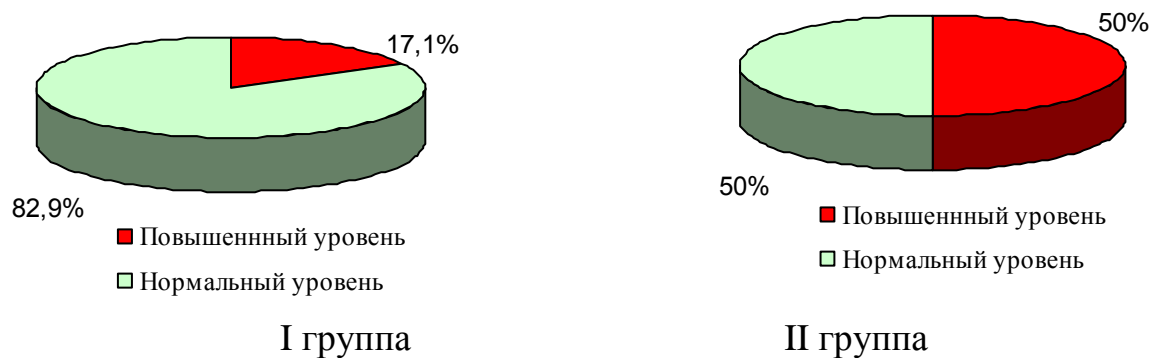


Рис. 52. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальным и повышенным уровнем ИЛ- 6 в цервикальной слизи после окончания озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Традиционное лечение оказалось не в состоянии значительно повлиять на содержание ИЛ-6 в цервикальной слизи, он по-прежнему был выше нормы у 30 (50%) больных (рис. 52).

Таким образом, в результате применения озono-бактериофаготерапии наблюдались позитивные изменения сразу нескольких параметров иммунитета – клеточного, гуморального его звеньев, а также одного из локальных показателей. По-видимому, ведущая роль в этом принадлежит действию медицинского озона, как за счет местного (внутриматочного орошения озонированным физиологическим раствором), так и системного применения (внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора).

3.5. Клиническая эффективность озono-бактериофаготерапии у пациенток с хроническим эндометритом

Сопоставление характера жалоб пациенток через 2 месяца после окончания озono-бактериофаготерапии и традиционного лечения показало следующее. Если первоначально 45 (64,3%) женщин I группы страдали гипоменструальным синдромом (рис. 53), то после лечения характеризовали менструации как скудные только 20 (28,6%), что достоверно ($p < 0,05$) реже.

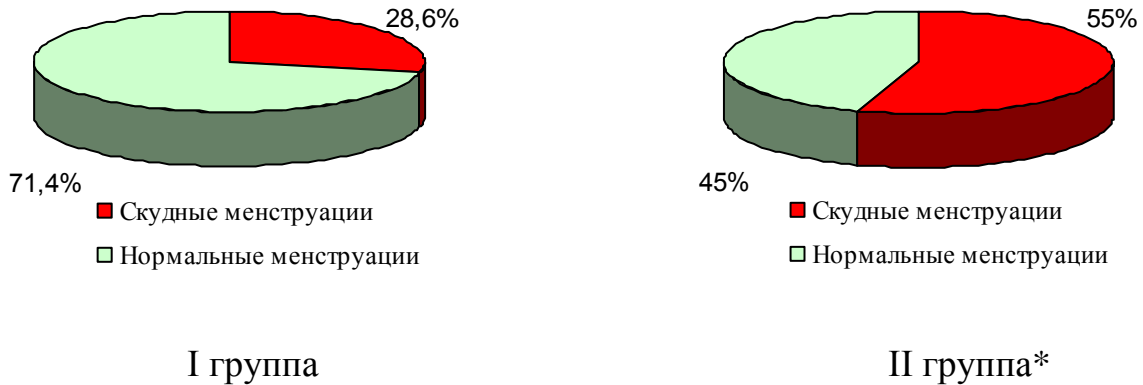


Рис. 53. Количество пациенток с хроническим эндометритом с нормальными и скудными менструациями после окончания озонобактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа)

Во II группе до лечения скудными были менструации у 36 (60%) пациенток, после его окончания существенно количество таких больных не уменьшилось, их оставалось 33 (55%), что достоверно больше, чем в I группе ($p < 0,05$). Таким образом, пациенток с гипоменструальным синдромом во II группе после лечения оказалось.

Патологические выделения из влагалища, носившие периодический характер, исходно отмечались у 23 (32,9%) больных I группы, после озонобактериофаготерапии выделения сохранялись только у 5 (7,2%) пациенток, т.е. достоверно реже ($p < 0,05$). Во II группе исходно эти жалобы имели место и 21 (35%) больной II группы, после традиционного лечения они сохранялись у 18 женщин (30%), т.е. достоверно ($p < 0,05$) чаще чем в I группе (рис. 54).

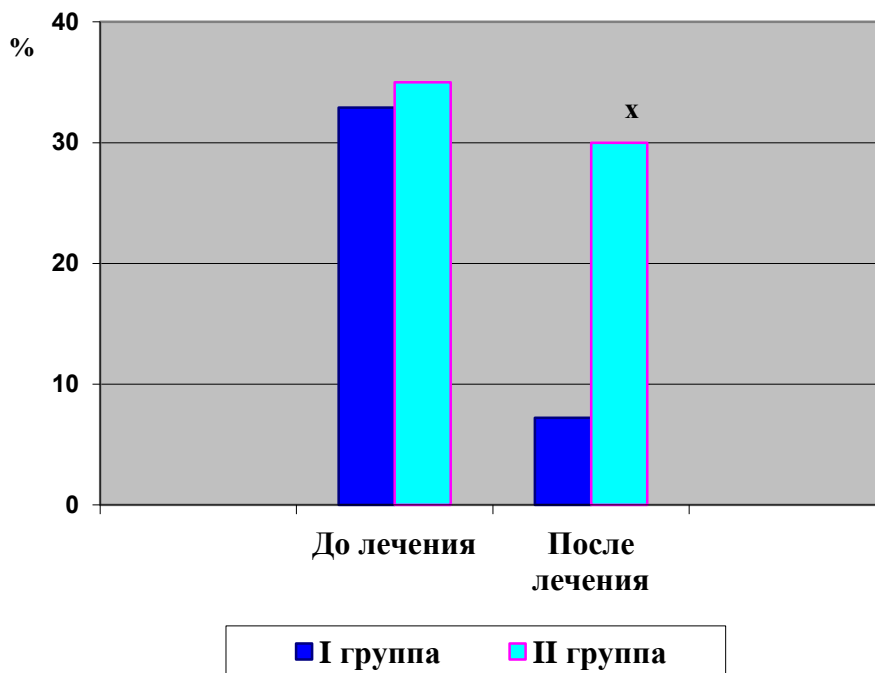


Рис. 54. Влияние озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на симптом патологических выделений у женщин с хроническим эндометритом (x - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя I группы по отношению к показателю II группы)

Очевидно, что наиболее значимым для пациенток с ХЭ в детородном возрасте является восстановление репродуктивной функции.

В обеих группах у пациенток с привычным невынашиванием беременность наступила с одинаковой частотой - из 40 пациенток I группы после озono-бактериофаготерапии беременность наступила у 36 (90%) женщин, во II группе - у 27 (90%) пациенток. У 22 женщин I группы (55%) к настоящему моменту произошли срочные роды, во II группе этот показатель составил 14 (46,7%) больных. У 8 (20%) женщин I группы беременность прогрессирует (III триместр), во II группе на данный момент беременность в III триместре имеет место у 3 (10%) пациенток, что достоверно ($p < 0,05$) реже.

У 6 пациенток I группы (15%) произошел самопроизвольный выкидыш в конце I - начале II триместра. Во II группе обращает на себя внимание большая частота самопроизвольного прерывания беременности - выкидыши произошли у 10 из 30 больных (33,3%), что достоверно ($p < 0,05$) чаще.

У 4 больных I группы беременность не наступила (была по личным причинам отложена), во II группе таких женщин оказалось 3 (10%).

Таблица. 12. Клинические результаты озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) у пациенток с привычным невынашиванием (абс.ч., %).

Статус	I группа (n=40)	II группа (n=30)
Роды	22 (55%)	14 (46,7%)
Беременность (III триместр)	8 (20%)	3 (10%)*
Самопроизвольный выкидыш	6 (15%)	10 (33,3%)*
Беременность не наступила	4 (10%)	3 (10%)

*Примечание:** - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы

Таблица. 13. Клинические результаты озono-бактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) у пациенток с бесплодием (абс.ч., %)

Статус	I группа (n=30)	II группа (n=30)
Беременность наступила	13 (43,3%)	8 (26,7%)*
Роды	7 (23,3%)	5 (16,7%)
Беременность (III триместр)	5 (16,7%)	2 (6,7%)*
Самопроизвольный выкидыш	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Беременность не наступила	17 (56,7%)	22 (73,3%)*

*Примечание:** - достоверность различий ($p < 0,05$) показателя II группы по отношению к показателю I группы

У 30 пациенток I группы с бесплодием (табл.13) беременность в течение года после терапии наступила у 13 (43,3%), во II группе беременность наступила у 8 (26,7%), что достоверно реже ($p < 0,05$). В I

группе беременность закончилась срочными родами у 7 (23,3%), во II - у 5 (16,7%) женщин. Беременность прогрессирует в I группе (III триместр) у 5 (16,7%), во II - у 2 (6,7%), что достоверно реже ($p < 0,05$). У 1 больной (3,3%) I и 1 пациентки (3,3%) II группы беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 10-11 недель. У 17 больных (56,7%) I группы беременность не наступила, во II группе беременность не наступила у 22 (73,3%), что достоверно ($p < 0,05$) чаще.

Таким образом, можно заключить, что озono-бактериофаготерапия приводит к исчезновению патологических выделений из влагалища и уменьшению частоты жалоб на скудные менструации у больных хроническим эндометритом. В результате ее применения частота самопроизвольных выкидышей при привычном невынашивании в анамнезе составляет 15%, частота наступления беременности при бесплодии - 43,3%, что свидетельствует о преимуществах данной методики по сравнению с традиционным лечением.

Глава VI. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронический эндометрит является своеобразным клинικο-морфологическим синдромом, при котором значение инфекционного фактора утрачивает первостепенное значение, патологический процесс приобретает затяжной характер с вовлечением различных параметров гомеостаза, включая антиоксидантную недостаточность, оксидативный стресс, иммунологические изменения на системном и местном уровнях [59, 80, 147, 150]. Первостепенную роль при этом играют гемодинамические нарушения субэндометриального кровотока, альтерация слизистой матки, утрата эндометрием рецепции к половым стероидам [23, 24, 58, 115, 197-200]. Именно этот патогенетический комплекс имеет следствием невынашивание беременности, бесплодие, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, столь типичные для больных хроническим эндометритом репродуктивного возраста [1, 27, 128, 132, 133, 201, 212].

Для коррекции столь разноплановых аспектов патогенеза ХЭ используют широкий спектр разнонаправленных лекарственных препаратов, физиотерапевтических методик, бальнеологических факторов, которые, не всегда достигая цели, оказывают значительную нагрузку на организм женщины и связаны с немалыми материальными издержками. В связи с этим нам представлялось целесообразным использовать сочетание лечения медицинским озоном, который обладает многофакторным воздействием на различные параметры гомеостаза [13, 17, 31, 55, 68, 71, 72, 75, 92-94, 108, 122, 188, 240, 291] и бактериофаготерапии, незаменимой в условиях резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам [6, 15, 21, 30, 37, 45, 141, 156, 157, 159, 183, 184]. Возможность сочетанного использования данных двух методов лечения была ранее обоснована экспериментально [113, 169], а клиническая эффективность продемонстрирована на примере лечения воспалительных процессов нижнего отдела полового тракта и хронического сальпингоофорита [101, 104-107].

Для выполнения поставленных в работе цели и задач было обследовано 130 пациенток с ХЭ, в возрасте от 24 до 42 лет (средний возраст $28,4 \pm 1,2$ лет, средняя продолжительность заболевания - $4,3 \pm 0,4$ года), при микробиологическом изучении флоры полости матки которых были обнаружены микробные ассоциации из 2-3-х микроорганизмов, представленных: *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, *E.coli*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл.

На первом плане у пациенток фигурировали репродуктивные нарушения. В I группе привычное невынашивание беременности встретилось у 40 (57,2%) женщин, во II у 30 (50%) группы ($p > 0,05$). Вторичное бесплодие отмечалось в I группе у 30 (42,8%), во II – у 30 (50%) больных ($p > 0,05$). Скудные менструации, как ведущий симптом заболевания, был отмечен у 45 (64,3%) женщин I и 36 (60%) II группы. Следующим по частоте и со значительным отрывом был симптом патологических выделений из влагалища, на который указывали 13 (18,7%) пациенток I и 10 (16,7%) – II группы. Практически с той же частотой, соответственно 12 (17,2%) и 10 (16,7%), встречались в группах периодические тянущие боли в нижних отделах живота. На последнем месте 10 (14,3%) и 8 (13,3%), соответственно, фигурировали перименструальные кровянистые выделения.

Наиболее типичными у обследованных пациенток были хронические инфекционно-воспалительные заболевания как соматические, так и гинекологические, что является свидетельством несостоятельности защитных механизмов и предпосылкой упорного течения ХЭ [146-148, 150, 151]. Репродуктивные нарушения, выявленные у больных, имеют очевидную связь с высокой распространенностью в анамнезе искусственных прерываний беременности, в т.ч. осложненных острым эндометритом, а также использованием ВМК, в т.ч. длительным [111].

Все обследованные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого лечения: в I группу вошли 70 пациенток, которым с их информированного согласия проводилась озono-

бактериофаготерапия. У этих пациенток бактериологическое исследование выявило отсутствие чувствительности к антибиотикам, однако они были чувствительны к фагам.

I группа (70 пациенток) получала процедуры озонотерапии в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором в количестве 400 мл (концентрация озона в озono-кислородной смеси - 5000 мкг/л). После окончания орошения в полость матки вводили 5 мл препарата комплексного пиобактериофага. Для предотвращения вытекания раствора и дополнительного антимикробного воздействия на слизистую влагалища в задний его свод на 3-4 часа устанавливали тампон, смоченный этим же препаратом. В те же дни проводили внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора, полученного при использовании насыщающей концентрации озона 1200 мкг/л озonoкислородной смеси. Данные процедуры сочетанной озонобактериофаготерапии осуществляли через день №7.

II группа пациенток получала комплексное лечение - на первом этапе использовались антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью к ним выявленных в полости матки микроорганизмов, как правило назначалось сочетание офлоксацина (400 мг дважды в день в течение 14 дней) и метронидазола (500 мг дважды в день в течение 14 дней). Параллельно пациентки получали препарат лонгидаза 3000ЕД в/м 1 раз в 5 дней №10, свечи галавит 100мг по схеме: 1-й и 2-й день по 1 св. х 2р., затем по 1 св. через день № 20.

Обследование пациенток проводили до начала лечения и через 2 месяца после его окончания, в целом, длительность наблюдения составляла 1-1,5 года в зависимости от реализации репродуктивных планов.

Итак, как известно, большую роль в патогенезе воспалительных заболеваний гениталий и ХЭ в частности играет оксидативный стресс, проявляющийся на фоне сниженной антиоксидантной защиты [32, 69, 73, 74, 131, 175, 241]. Образующиеся в условиях как острого, так и хронического

воспаления активные формы кислорода химически очень агрессивны: они повреждают белки ДНК, а главное, усиливают перекисное окисление липидов (ПОЛ) – процесс, ведущий к тяжелому повреждению мембран клеток эндометрия, иммунокомпетентных клеток» [79, 111, 276]. В случае длительно проводимой повторяющимися курсами антибиотикотерапии, как это часто бывает у пациенток с ХЭ, фармакологическая нагрузка оказывает дополнительное воздействие на системы детоксикации, что усугубляет перекисный стресс [28, 29, 31]. Избыточное в условиях неадекватного контроля антиоксидантными механизмами образование свободных радикалов ведет к утрате мембранами клеток их свойств, кроме того дезинтегрируются околосмембранные процессы, что сопровождается нарушениями энергетического обеспечения, тканевой дезадаптацией, в т.ч. и в эндометрии [276]. Усиленная липопероксидация, как полагают, является одним из факторов хронизации воспалительных процессов [74], а, следовательно, его коррекция патогенетически значима для ХЭ.

Оказалось, что биохемилюминометрические показатели, использующиеся как скрининг неблагополучия в системе ПОЛ, в обеих группах до лечения имели отклонения у большей части женщин, что характерно для больных с различной в т.ч. воспалительной гинекологической патологией [33, 34, 73, 154, 155].

Параметр I max, характеризующий степень интенсификации ПОЛ (нормативные значения - $1,33 \pm 0,08$ mv/сек), составил $2,52 \pm 0,13$ mv/сек – в I группе и $2,76 \pm 0,07$ во II группе ($p > 0,05$) и был выше нормы соответственно у 65 (93%) и 58 (96,7%) женщин.

Параметр S (нормативные значения - $13,2 \pm 0,7$ mv/сек) в I группе составлял $15,32 \pm 0,08$ mv/сек, во II $14,87 \pm 0,08$ mv/сек ($p > 0,05$) и был, соответственно, повышен у 60 (85,8%) и 55 (91,7%) женщин.

tg 2 альфа (нормативные значения - $0,32 \pm 0,05$) в I группе оказался на уровне $0,62 \pm 0,03$, во II группе $0,58 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) и был, соответственно, выше нормы у 59 (84,4%) и 54 (90%) больных.

Для формирования расширенного представления о глубине дезорганизации ПОЛ исследовали содержания молекулярных продуктов переоисления. Выяснилось, что ДК (нормативные значения $0,22 \pm 0,02$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) у пациенток в I группе составили $0,39 \pm 0,01$ ед.опт.пл./мг ОЛ, во II - $0,41 \pm 0,03$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p > 0,05$). Повышенное содержание ДК фиксировалось, соответственно, у 63 (90%) и 55 (91,7%) больных.

Содержание ТК (нормативные значения - $0,027 \pm 0,002$ ед.опт.пл./мг общ. липидов) в крови составило, соответственно, $0,049 \pm 0,003$ ед.опт.пл./мг ОЛ и $0,052 \pm 0,004$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p > 0,05$). Превышение нормы было обнаружено у 49 (81,7%) женщин I группы и 33 (82,5%) II группы.

Содержание ОШ (нормативные значения - $15,3 \pm 0,12$ отн. ед./мг общ.липидов) в I группе было отмечено на уровне $20,47 \pm 0,12$ усл.ед./мг ОЛ, во II - $22,32 \pm 0,11$ усл.ед./мг ОЛ ($p > 0,05$). Чрезмерное количество этого конечного продукта ПОЛ с наиболее агрессивными свойствами было выявлено у 66 (94,3%) пациенток I группы и 55 (91,7%) II группы.

При изучении ферментного звена АОС было установлено, что до лечения активность СОД и Кат не отличалась в группах пациенток.

Активность СОД (нормативные значения - $586,0 \pm 22,4$ Ед/г Нв в мин) в I группе составила $392,2 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II - $386,5 \pm 9,1$ Ед/г Нв в мин, ($p > 0,05$). Сниженный уровень данного фермента был определен, соответственно, у 66 (94,4%) и 52 (86,7%) больных. Уровень Кат (нормативные значения - $508,0 \pm 18,6$) в I группе был $412,0 \pm 5,7$ Ед/г Нв в мин, во II - $403,4 \pm 6,3$ Ед/г Нв в мин ($p > 0,05$), пониженная активность данного антиоксидантного фермента выявлялась, соответственно, у 68 (97,2%) пациенток I группы и 57 (95%) женщин II группы.

Эти результаты разносторонне характеризуют тот дисбаланс в системе ПОЛ – АОС, который является важным фактором патогенеза не только воспалительных заболеваний острого течения, но хронически протекающего инфекционного процесса. Очевидно, что в этих условиях любой внешний

фактор, голодовой, стрессовой и т.п. может спровоцировать как клиническое обострение, так и углубление деструктивных процессов в эндометрии, что в свою очередь будет сопровождаться усилением образования свободных радикалов в тканях [18, 276]. Согласно некоторым исследованиям, эндометрий является одной из важнейших мишеней для свободных радикалов, обладая недостаточной защищенностью эндогенными антиоксидантами [29, 79, 138, 228, 276].

Как показало наблюдение, влияние на показатели ПОЛ-АОС определялось характером лечения и было различным в группах наблюдения.

Поскольку одним из ключевых эффектов озона является усиление активности антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и каталазы, которые оказывают сдерживающее влияние на ПОЛ [5], они были исследованы в динамике. Как оказалось в I группе активность СОД возросла на 32% до $517,44 \pm 12,0$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$), а уровень Кат повысился на 27% до $524,5 \pm 9,6$ Ед/г Нв в мин ($p < 0,05$). Во II группе изучаемые параметры АОС достоверно не менялись, логично оказавшись после лечения ниже чем у больных I группы ($p < 0,05$ во всех случаях).

В результате озono-бактериофаготерапии количество больных, имеющих пониженные уровни СОД и Кат, оказалось в I группе незначительным, составив, соответственно, 10 (14,2%) пациенток и 9 (12,8%) женщин. За счет роста активности СОД в I группе нормализация показателя была достигнута у 60 (85,8%), Кат - у 61 (87,2%) а женщин.

Во II группе после лечения пониженная активность ферментов АОС по-прежнему отмечалась у большинства пациенток - СОД у 50 (83,3%), Кат - у 53 (88,3%), пациенток.

Полученные эффекты не явились неожиданными, поскольку известно, что терапевтические дозы озона способны через дополнительный окислительный микро-стресс стимулировать различные звенья антиокислительной системы, в т.ч., повышать уровень церулоплазмина в

крови, усиливать активность СОД, КАТ [8, 13, 17, 31, 55, 71, 72, 75, 92-94, 122, 188, 240, 264, 277, 279, 291].

Логичным следствием обнаруженных различий в воздействии озонобактериофаготерапии и традиционного лечения на антиоксидантную систему стали и выявленные изменения в интенсивности ПОЛ на фоне двух видов лечения. Уже скрининговое исследование выявило, что I_{\max} в I группе уменьшился на 50,1% до $1,25 \pm 0,04$ мВ/сек ($p < 0,05$).

Результатом такой динамики стала нормализация после лечения I_{\max} у 59 (84,4%) женщин. Во II группе изменения показателя были недостоверными, I_{\max} по-прежнему превышал нормативный уровень у 47 (78,3%) больных.

Параметр S после озонобактериофаготерапии при контрольном исследовании оказался ниже первоначального на 33,9% ($p < 0,05$) и составил $10,12 \pm 0,04$ мВ/сек, Во II группе данный биохемилюминометрический параметр не изменился

В связи с различной динамикой данного показателя по окончании терапии уровень S нормализовался у 56 (80%) пациенток I группы и остался повышенным у 45 (75%) пациенток II группы.

Параметр биохемилюинометрии $\text{tg } 2 \alpha$ в I группе на фоне лечения с использованием озона и фагов уменьшился на 45% ($p < 0,05$) до $0,34 \pm 0,01$, что привело к его нормализации у 61 (87,2%) женщин.

У пациенток II группы вследствие отсутствия значимых изменений параметра, $\text{tg } 2 \alpha$ повышенным по-прежнему был высоким у 48 (80%) больных.

Молекулярные продукты ПОЛ в своей динамике выявили очевидную зависимость от типа терапии. Оказалось, что содержание ДК после озонобактериофаготерапии сократилось на 35,9% до $0,25 \pm 0,02$ ед.опт.пл./мг ОЛ ($p < 0,05$) и пришло к нормативным значениям у 55 (78,7%) женщин. Во II группе изменений показателя не было, он остался повышенным у 54 (90%) женщин.

Сходным образом менялись на фоне двух методов лечения и ТК, содержание которых в I группе сократилось на 32,7% до $0,033 \pm 0,002$ ед.опт.пл./мг ОЛ, т.е. ($p < 0,05$), при этом нормальными показатели оказались у 45 (75%) женщин, получавших озонобактериофаготерапию. Во II группе уровень ТК не изменился и по-прежнему превышал нормативный у 46 (76,7%) больных.

Содержание ОШ после озонобактериофаготерапии уменьшились на 45% до $11,16 \pm 0,08$ усл.ед./мг ОЛ ($p < 0,05$), результатом этого явилась нормализация данного параметра показателя у 47 (78,3%) пациенток.

Во II группе больных за счет отсутствия достоверного снижения уровень ОШ по-прежнему превышал норму (по данным анализа индивидуальных показателей) у 54 (90%) пациенток.

Таким образом, при условии использования озонобактериофаготерапии достигается выраженный эффект стимуляции активности антиоксидантных ферментов Кат и СОД, что имеет следствием подавление синтеза свободных радикалов. Об этом свидетельствуют как данные мониторинга биохемилюминометрических показателей, так и молекулярных продуктов липопероксидации. Данный эффект очевидно обусловлен, системным влиянием озона (как при внутривенном введении озонированного физраствора, так и трансэндометриально), поскольку фаги подобными свойствами не обладают.

Традиционное лечение без использования средств коррекции липопероксидации сопровождалось сохранением стабильно низких уровней АОЗ и высоких величин ПОЛ.

Таким образом, предложенное нами лечение продемонстрировало один из фундаментальных механизмов эффективности озонотерапии низких концентраций, восстанавливая баланс в системе «прооксиданты-антиоксиданты» за счет стимулирующего влияния на активность антиоксидантных ферментов [13, 17, 55, 122, 188, 291]. Подобное действие отмечают и другие авторы, использовавшие озонотерапию как в виде

монолечения, так и в сочетании с другими методиками, в т.ч. с плазмаферезом [108]. В частности, применение озонированного физиологического раствора у больных облитерирующим атеросклерозом [68], обеспечивало эффективное восстановление антиоксидантной активности за счет активации глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что сопровождалось уменьшением в крови токсичного малонового диальдегида. Аналогичные данные были получены и в группе с хронической обструктивной болезнью легких [105].

Данный эффект, очевидно, обусловлен, системным влиянием озона (как при внутривенном введении озонированного физиологического раствора, так и трансэндометриально) [17, 238-240], поскольку фаги подобными свойствами не обладают [6, 10, 15, 37, 139, 159, 257]. Присущее озону позитивное влияние на столь значимый фактор рецидивирования воспалительных процессов, позволяет считать его одним из кардинальных в спектре клинико-лабораторных эффектов озонотерапии [12, 70, 71, 101, 139, 264, 282, 295, 296].

В числе патогенетических механизмов ХЭ, безусловно, лежат гемодинамические расстройства в бассейне маточных артерий [20, 22, 89, 132, 137, 147-151], что нередко становится основой для формирования гипо- и атрофического процесса, для обозначения которого широко используется термин «тонкий эндометрий» [23, 27, 87, 123, 124, 149, 172, 217, 236, 307]. При этом большинство исследователей данной проблемы полагают, что толщина эндометрия 7 мм и менее в период «окна имплантации» ассоциирована с минимальными шансами на наступление и полноценное прогрессирование беременности [89, 132, 137, 147]. Показано, что патофизиологические особенности тонкого эндометрия проявляются пролиферативной недостаточностью железистого эпителия, оскудением маточного кровотока и повышением сосудистого сопротивления и снижением чувствительности стероидных рецепторов. Повышенный индекс резистентности в мелких сосудах субэндометриальной зоны может быть

триггером неполноценного развития железистого эпителия [20].

Описаны различные, в т.ч. физиотерапевтические, способы коррекции этих нарушений, среди них использование кавитированных ультразвуком растворов, лазеротерапия, магнитотерапия, электротерапия, их сочетания [20, 39, 118, 162, 163, 165, 170]. Предполагалось, что озон с его известными вазотропными и гемореологическими эффектами [35, 50, 81, 92, 93, 140, 239, 242, 264, 291] окажет позитивное воздействие на кровоток в бассейне маточных артерий.

Как показало УЗИ перед началом лечения, пациентки обеих групп характеризовались наличием гипопластичного эндометрия во время «окна имплантации» его толщина составила $6,42 \pm 0,04$ мм в I группе и $6,28 \pm 0,04$ во II группе ($p > 0,05$). Исходно при ЦДК базальные артерии визуализировались у 53 (75,8%) женщин I и 47 (78,3%) - II группы, спиральные артерии, соответственно, у 17 (24,3%) и 17 (28,3%) пациенток. Сниженная васкуляризация одной из стенок матки была отмечена у 35 (50%) женщин I и 33 (55%) - II группы. Известно, что обеднение сосудистого рисунка и асимметричное распределение цветовых сигналов являются маркерами неадекватной перфузии матки, что ухудшает прогноз наступления беременности и ее вынашивания [20].

По нашим данным, гемодинамические характеристики кровотока в маточных артериях у пациенток не имели существенных отклонений. Напротив, в артериях более мелкого калибра показатели кровотока имели несоответствие нормативам у 90% больных обеих групп. В частности, в аркуатных артериях в I группе PI составил $1,53 \pm 0,08$, RI – $0,87 \pm 0,01$, S/D – $4,3 \pm 0,02$; в радиальных артериях - PI – $1,42 \pm 0,03$, RI – $0,75 \pm 0,02$, S/D – $3,8 \pm 0,05$; в базальных артериях PI – $1,03 \pm 0,01$, RI – $0,61 \pm 0,01$, S/D – $2,6 \pm 0,01$.

Во II группе в аркуатных артериях PI оказался равен $1,64 \pm 0,03$, RI – $0,85 \pm 0,02$, S/D – $4,4 \pm 0,03$; в радиальных PI был на уровне $1,46 \pm 0,02$, RI – $0,73 \pm 0,02$, S/D – $3,7 \pm 0,02$; в базальных артериях PI составлял $0,98 \pm 0,01$, RI – $0,63 \pm 0,01$, S/D – $2,7 \pm 0,02$.

Исследование в динамике (через 2 месяца после окончания терапии) показало значительные отличия двух сравниваемых способов лечения на кровотока. В результате озono-бактериофаготерапии у пациенток было обнаружено увеличение частоты визуализации концевых артерий матки и восстановление симметричного кровотока в миометрии. Во II группе изученные при ЦДК параметры гемодинамики изменились в меньшей степени.

В маточных артериях в I группе было выявлено снижение PI до $2,10 \pm 0,04$, т.е. на 23,4%, RI уменьшился до $0,81 \pm 0,01$, т.е. на 12%, S/D составило $5,1 \pm 0,08$, что ниже исходного на 29% ($p < 0,05$ во всех случаях).

Еще более значительными были изменения на уровне аркуатных артерий PI снизился на 32,5% до $0,86 \pm 0,04$, т.е. на 43,7%, RI до $0,72 \pm 0,03$, т.е. на 17,2%, S/D на 34% – до $2,9 \pm 0,03$, т.е. на 34% ($p < 0,05$ во всех случаях).

В результате произошедших изменений нормализация PI в аркуатных артериях была отмечена у 54 (77,8%), IR у 52 (74,4%), S/D у 53 (75,8%) пациенток I группы.

На уровне радиальных артерий кровотока также демонстрировал выраженное улучшение на фоне использования озono-бактериофаготерапии. PI в I группе сократился на 40% до $0,85 \pm 0,03$, RI – на 16% до $0,63 \pm 0,02$, S/D – на 47,4% до $2,0 \pm 0,02$ ($p < 0,05$ во всех случаях).

Во II группе изменения изучаемых показателей были незначительны, в результате чего они остались отличными от нормативных у большинства женщин. Напротив, после озono-бактериофаготерапии нормализация имела место у большинства пациенток.

Изменения на уровне базальных артерий были следующими. В I группе PI снизился до $0,72 \pm 0,03$, т.е. на 30%, RI – до $0,51 \pm 0,02$, т.е. на 14,8% ($p < 0,05$), S/D – до $1,7 \pm 0,02$ т.е. на 34,6% ($p < 0,05$ во всех случаях), что имело следствием нормализацию параметров кровотока у большинства пациенток в отличие от II группы, где они менялись мало.

Кровоток в спиральных артериях при стандартном усилении доплеровского сигнала 0,13 визуализировался после лечения у 59 (84,4%) пациенток I и только у 24 (40%) - II группы, что достоверно, в 4,36 раза реже ($p < 0,05$).

В случае выявления спиральных артерий динамика рассматриваемых параметров оценивалась и на этом уровне. В I группе PI снизился в них до $0,52 \pm 0,03$, т.е. на 30,6%, RI – до $0,48 \pm 0,02$, т.е. на 22,6%, S/D – до $1,67 \pm 0,08$ т.е. на 20,9% ($p < 0,05$ во всех случаях).

При контрольном ультразвуковом исследовании толщины эндометрия в «окно имплантации» в I группе пациенток, было отмечено ее увеличение на 48,2% ($p < 0,01$) с $6,42 \pm 0,04$, до $9,52 \pm 0,05$ мм. В результате у 49 (70%) больных показатель достиг нормативных значения. Во II группе увеличение толщины эндометрия произошло лишь на 17,8% ($p < 0,05$) с $6,28 \pm 0,04$ до $7,44 \pm 0,05$ мм. У 40 (66,7%) больных после традиционного лечения сохранялись признаки гипоплазии эндометрия.

Таким образом, на фоне озono-бактериофаготерапии имело место улучшение показателей кровотока в бассейне маточных артерий и достижение эндометрием должной для этой фазы менструального цикла толщины (по данным УЗИ), без чего невозможно ремоделирование этой ткани и восстановление ее функционала. Подобные свойства озона хорошо известны [94, 96, 122, 290] и широко применяются в частности при коррекции плацентарной недостаточности [52].

Включение в состав озono-бактериофаготерапии внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора как раз и преследовало эту цель, поскольку только системное воздействие озона могло эффективно корректировать сосудистый фактор ХЭ, по-видимому, через механизм индукции оксида азота в эндотелии [17, 55, 82, 94, 164].

Литературные источники [50, 81, 82] подтверждают, что использование озонотерапии как в виде аппликационных методик, так и системных вариантов лечения, способно модулировать вазомоторные колебания,

оказывать дезагрегантное влияние, улучшая реологию крови, корректировать гемодинамические показатели на всех уровнях. При этом очевидным является факт, что комбинированное воздействие озона (местно и системно) обладает более мощным действием. Особенно важно это в ситуации с далеко зашедшими сосудистыми нарушениями, например у больных с выраженной диабетической ангиопатией, при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей [68]. Данные результаты раскрывают значительный потенциал медицинского озона в отношении коррекции трофических нарушений путем восстановления микроциркуляции, оксигенации тканей.

В настоящее время детально описаны типичные для ХЭ изменения, которые представляют собой морфологический субстрат и фон для последующих проявлений функциональной недостаточности эндометрия: лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, гиперплазия местной соединительной ткани (фиброз и склероз), сосудистые микроциркуляторные нарушения, отек и уплотнение стромы, ишемия и очаговые кровоизлияния в ткани, неполноценная регенерация [148-151, 125, 313]. Одним из важнейших аспектов хронического эндометрита, приводящим зачастую к стойким нарушениям менструальной и репродуктивной функции женщины является нарушение рецепции по отношению к стероидным гормонам яичников [117, 125, 147, 201, 260].

Для эффективного решения данной проблемы предлагаются различные методики лечения, как местного, так и системного, как на основе комбинаций фармакологических препаратов, так и физиотерапевтических воздействий [78, 80, 42-44, 235]. Обнаруженное свойство озono-бактериофаготерапии улучшать кровоток в бассейне маточных артерий у пациенток с ХЭ дало основание предполагать возможность полного или частичного восстановления морфо-функциональных характеристик эндометриальной ткани.

Обнаруженное свойство озono-бактериофаготерапии улучшать кровоток в бассейне маточных артерий у пациенток с ХЭ дало нам основание

предполагать возможность полного или частичного восстановления морфо-функциональных характеристик эндометриальной ткани.

Гистологическое исследование эндометрия, проведенное в «окно имплантации» перед началом лечения, обнаружило в обеих группах пациенток типичные для ХЭ изменения эндометрия: лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, гиперплазия местной соединительной ткани (фиброз и склероз), отек и уплотнение стромы, ишемия и очаговые кровоизлияния в ткани, неполноценная регенерация.

При повторном анализе гистологической картины эндометрия полученного также путем пайпель-биопсии в «окно имплантации» через 2 месяца после окончания лечения выяснилось, что после озонобактериофаготерапии имела место выраженная положительная динамика, заключающаяся в следующем - железы имели одинаковую форму, величину, равномерное распределение, полнокровие, воспалительная клеточная инфильтрация отсутствовали.

Динамики в отношении фиброза волокнистых структур, склероза стенок спиральных артерий практически не наблюдалось как в I, так и во II группе. При иммуногистохимическом исследовании до начала лечения были выявлены лимфо-плазмоцитарные инфильтраты стромы с позитивной мембранной экспрессией CD 20 (B-лимфоциты), CD 138 (плазматические клетки) и CD 56 (натуральные киллеры), у 100% больных как I, так и II группы, что типично для ХЭ [53].

Учитывая наиболее существенную роль иммуногистохимической диагностики ХЭ с использованием маркера CD138 [194], уделяли внимание динамике его экспрессии в процессе двух сравниваемых видов лечения. Повторное иммуногистохимическое исследование через 2 месяца после окончания лечения показало отсутствие экспрессии CD138 у 46 (65,8%) женщин, получавших озонобактериофаготерапию, и лишь у 18 (30%) после традиционного лечения, что достоверно реже ($p < 0,05$).

Таким образом, на фоне озонобактериофаготерапии у пациенток с ХЭ

снижалась выраженность морфологических признаков воспаления за счет количества лимфо-плазмоцитарных инфильтратов, что свидетельствует об уменьшении интенсивности патологического процесса и подтверждается уменьшением количества пациенток с эндометрием, экспрессирующим CD138. Очевидно, что в этом играют роль как антисептические свойства озона [13, 31, 69-72, 106, 107, 122, 240, 295, 296], так и противомикробный потенциал бактериофагов [10, 15, 21, 157, 159].

Однако при всем значении восстановления нормальной гистологической картины эндометрия и исчезновения иммуногистохимических маркеров воспаления критерием истинной нормализации структурно-функциональных показателей данной ткани может являться только достижение адекватной рецепции по отношению к стероидным гормонам яичников (эстрогенам и прогестерону). Без этого полная или частичная утрата важнейших функций (менструальной и репродуктивной) системы не может быть скорректирована [132, 148, 149, 158].

Исходно нами было установлено, что у абсолютного большинства больных обеих групп в железах и в строме эндометрия имеет место сниженная экспрессия рецепторов к половым стероидам.

Количество пациенток с низкой экспрессией рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия составило в I группе 56 (80%) , во II - 47 (78,3%) ($p>0,05$), низкую экспрессией рецепторов к прогестерону демонстрировали, соответственно, 58 (83%) и 51 (85%) ($p>0,05$) пациенток. Наличие умеренной экспрессия рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия было зафиксировано в I группе больных у 14 (20%), во II – у 13 (21,7%) ($p>0,05$). Умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону, обнаруживалась у 12 (17%) и 9 (15%) женщин ($p>0,05$), соответственно. Ни в одном случае не было обнаружено выраженной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометриальных железах.

Подобная ситуация выявилась и при иммуногистохимическом исследовании стромы. 53 (75,8%) пациентки I группе и 47 (78,3%) - во II

группе - показывали в строме низкий уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам ($p>0,05$). Низкая экспрессия к прогестерону была выявлена у 49 (70%) больных I и 44 (73,3%) II группы ($p>0,05$). Умеренную экспрессию рецепторов к эстрогенам в строме демонстрировало исследование эндометрия у 17 (24,3%) больных в I группе и у 13 (21,7%) во II группе ($p>0,05$). Соответственно, у 21 (30%) и 16 (26,7%) пациенток проявлялась умеренная экспрессия к прогестерону ($p>0,05$).

Как и при исследовании желез, в строме выраженной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону обнаружено не было.

Таким образом, в обеих группах больных ключевым нарушением, типичным для пациенток с хроническим эндометритом было нарушение рецепции эндометрия к главным стероидным гормонам яичников, отвечающих за циклическую трансформацию эндометрия и его готовность к адекватной имплантации бластоцисты. Достоверные различия в этом аспекте между ними отсутствовали.

Через 2 месяца после окончания терапии в группах обозначились различные результаты в состоянии рецепции половых гормонов яичников.

В результате озono-бактериофаготерапии у 35 (50%) пациенток в железах отмечалась умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам и у 38 (54,3%) к прогестерону. У 12 (17%) пациенток в железах наблюдалась высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам и у стольких же - 12 (17%) к прогестерону.

Низкая экспрессия рецепторов в железах сохранялась у 23 (33%) к эстрогенам и у 20 (28,6%) к прогестерону.

Аналогичными, хотя и несколько менее выраженными, были изменения в строме эндометрия – высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам была отмечена в 10 (14,2%), к прогестерону - в 11 (15,7%) случаях. После озono-бактериофаготерапии у 30 (42,9%) пациенток в строме была обнаружена умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону умеренной экспрессия была у 32 (45,7%) женщин. Доля пациенток с низкой экспрессией

к эстрогенам сократилась в I группе до 30 (42,9%) к прогестерону до 27 (38,6%).

Анализ индивидуальных данных показал, что ожидаемо происходило перераспределение из когорты пациенток с низкой экспрессией к половым стероидам в когорту с умеренной экспрессией, а из когорты с умеренной экспрессией в когорту с высокой.

Объединив когорты женщин в умеренной и высокой экспрессией, как прогностически благоприятные в аспекте восстановления функциональности эндометрия, мы получили отчетливую тенденцию к позитивному результату лечения в I группе.

Во II группе больных динамика исследуемых показателей была слабой. Расширение когорты пациенток с умеренной экспрессией к эстрогенам в железах во II группе больных было менее значительным - до 18 (30%), к прогестерону - до 22 (36,7%) женщин. Пациенток с выраженной экспрессией к эстрогенам и прогестерону в железах стало, соответственно 6 (10%) и 4 (6,7%). Низкая экспрессия рецепторов эстрогенов имела место у 36 (60%) женщин, прогестерона - у 34 (56,7%) больных.

Еще менее выраженной была динамика в строме эндометрия – умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам по окончании лечения была зафиксирована во II группе у 19 (31,7%), к прогестерону у 19 (31,7%) женщин. Высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам после лечения была в 4 (8%) случаях, к прогестерону – в 2 (3,3%). Наиболее часто фиксировалась сниженная экспрессия рецепторов эстрогенов – 37 (61,7%) случаев и прогестерона – 39 (65%). Объединение этих результатов позволило говорить об удовлетворительной экспрессии после традиционного лечения к рецепторам эстрогенов и прогестерона в железах менее чем у 1/2, а в строме лишь у 1/3 пациенток. В I группе коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия увеличился с $85,3 \pm 9,6$ до $170,3 \pm 13,7$, т.е. в 2 раза ($p < 0,05$), прогестерона с $101,3 \pm 8,5$ до $189,7 \pm 14,4$ т.е. в 1,87 раза ($p < 0,05$).

При индивидуальном анализе оказалось, что рост экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона имел место только у пациенток с исходно низкой или умеренной экспрессией. Во II группе больных динамика коэффициента экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия была однонаправленной, на значительно менее выраженной – увеличение произошло с $95,2 \pm 7,4$ до $115,8 \pm 7,0$, т.е. на 21% ($p < 0,05$). В результате коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия в I группе оказался выше того же показателя во II группе в 1,48 раза ($p < 0,05$).

Во II группе изменения коэффициента экспрессии рецепторов к прогестерону в железах также оказались не столь выражены - с исходных $105,4 \pm 6,2$ до $122,0 \pm 9,3$, т.е. на 21,5% ($p < 0,05$), в результате чего данный показатель в I группе оказался выше, чем во II в 1,55 раза ($p < 0,05$).

Изменения коэффициента экспрессии рецепторов к стероидным гормонам яичников в строме эндометрия были аналогичными. После лечения с использованием озono-бактериофаготерапии в I группе произошло увеличение коэффициента экспрессии рецепторов эстрогенов на 85,4% с $96,5 \pm 10,2$ до $178,2 \pm 9,9$ ($p < 0,05$). Коэффициент экспрессии рецепторов прогестерона возрос на 77,9% с $104,2 \pm 5,7$ до $185,3 \pm 8,6$ ($p < 0,05$). Анализ индивидуальных показателей выявил, что наибольшей динамика увеличения коэффициента экспрессии рецепторов как эстрогенов, так и прогестерона имела место у больных с низкими исходными значениями.

Во II группе при сходной тенденции изменения коэффициента экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме данные изменения были значительно менее выражены. Так, коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов во II группе увеличился с $92,1 \pm 6,0$ до $134,5 \pm 7,2$, т.е. на 45,7% ($p < 0,05$), что в 1,32 раза ниже результата, достигнутого в I группе пациенток.

Во II группе коэффициент экспрессии рецепторов прогестерона в строме увеличился лишь на 12,6% с $111,3 \pm 2,5$ до $125,6 \pm 3,4$ ($p < 0,05$). Данный показатель оказался в итоге ниже, чем в I группе, в 1,48 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, на основе сравнительного анализа эффективности в двух видов лечения в отношении восстановления структуры и функциональных свойств эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом можно сделать вывод о преимуществах озонобактериофаготерапии.

Различные авторы подчеркивают, что озонотерапия особенно эффективна в условиях гипоксии, поскольку она активизирует процессы метаболизма, приводя к аккумуляции в клетках, в т.ч. эритроцитарных, высокоэнергетических соединений (АТФ и АМФ), восстанавливает нормальное функционирование калий-натриевой помпы, обеспечивая катионный баланс и физиологическое состояние мембраны [108]. Озон улучшает реологические свойства крови путем влияния на способность эритроцитов изменять свою форму при неизменных объеме и площади поверхности [210], а также улучшает доставку кислорода в ишемизированные ткани обеспечивая должную продукцию белков клетками печени. В исследовании на животных при проведении трансфузии озонированной эритроцитарной массы продемонстрирована способность озона улучшать кислородтранспортную функцию эритроцитов за счет влияния на их метаболизм посредством повышения активности фермента АТФ-азы и увеличения количества АТФ [126]. В условиях *in vitro* воздействие на донорскую кровь активных форм кислорода (АФК), в том числе O_3 , вызывает состояние метаболического алкалоза и выраженную оксигенацию крови, а также снижение уровня глюкозы [140]. Кроме того, как уже было показано, озон (как за счет внутриматочного применения, так и внутривенных инфузий), улучшая кровообращение в бассейне маточных артерий, способствует тем самым обеспечению эндометрия пластическим материалом. Это является условием его полноценной регенерации и

функционирования, включая улучшение рецепции гормонов яичников. Более того, считают [243], что основная функция озона - цитопротективная, он участвует в процессах репарации и инактивации поврежденных белков внутри клетки, а также в синтезе белка *de novo*, что особенно важно при гипопластическом варианте ХЭ. Сходные с нашими данные получены I. Calderonet al. [302], которые показали положительное влияние на эндометрий внутриматочных ирригаций озонированным физиологическим раствором, проявившееся, в том числе, увеличением количества сосудов и стромальных клеток.

Достижение описанных эффектов является чрезвычайно значимым с точки зрения этиопатогенеза ХЭ и достижения клинического эффекта, а именно, восстановления репродуктивной функции [22, 23, 58, 117, 123, 125, 150, 227, 230, 249, 307].

Учитывая известные данные об иммунологических аспектах ХЭ [19, 48, 51, 118, 301], исследовали ряд показателей общего и локального иммунитета на фоне сравниваемых методов лечения.

В частности, принимая во внимание роль дисбаланса Т-клеточного иммунитета [168], определяли уровни CD3+ CD4+ CD8+ лимфоцитов в крови, соотношение CD4+/CD8+. Уровень CD3+ лимфоцитов в крови пациентов до начала как озono-бактериофаготерапии, так и традиционного лечения достоверно не отличался и был снижен, составляя в I группе $50,2 \pm 0,6\%$, во II группе $52,2 \pm 0,7\%$ ($p > 0,05$).

Соответствующим нормативному содержанию CD3+ лимфоцитов было лишь у 28 (40%) женщин I группы и 21 (35%) - II группы. Озono-бактериофаготерапия привела к увеличению показателя на 20% ($p < 0,05$) - CD3+ лимфоциты составили $59,9 \pm 2,0\%$. Данный иммунологический показатель пришел к нормальным значениям в I группе у 56 (80%) женщин, в то время как во II группе он не имел заметной динамики и продолжал оставаться сниженным у 37 (63,3%) больных.

До лечения содержание CD4+ лимфоцитов составило $39,8 \pm 2,2\%$ в I группе и $38,7 \pm 1,4\%$ во II группе ($p > 0,05$). Недостаточный уровень CD4+ при этом наблюдался у 42 (60%) и 30 (50%) пациенток, соответственно. По окончании озono-бактериофаготерапии уровень CD4+ увеличился на 15% ($p < 0,05$), достиг $45,9 \pm 1,2\%$ и соответствовал норме у 70% больных. Во II группе показатель существенно не отличался от исходного уровня, оставаясь сниженным у 28 (46,7%) женщин.

Исходное, до начала лечения, исследование выявило, что содержание CD8+ выше по сравнению с нормой у 50 (71,9%) женщин в I группе и 39 (65%) во II группе, составляя, соответственно, $27,5 \pm 0,6\%$ и $26,8 \pm 0,7\%$ ($p > 0,05$).

Повторный анализ через 2 месяца после озono-бактериофаготерапии показал достоверное снижение CD8+ на 22% до $20,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Результатом этого оказалась нормализация показателя у большинства - 56 (80%) пациенток.

Иммунорегуляторный индекс до начала лечения был снижен у 62 (88,6%) женщин в I группе и 48 (80%) во II группе, составляя, соответственно, $1,43 \pm 0,05$ и $1,44 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Озono-бактериофаготерапия привела к его увеличению на 56,6% до $2,26 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), нормальный уровень показателя был достигнут в I группе у 58 (82,9%) пациенток традиционная же терапия не привела к значимым изменениям данного показателя.

Уровни ЦИК у больных с ХЭ до начала терапии были повышены, составляя в I группе $248,2 \pm 9,3$ Ед/мл и $255,4 \pm 11,0$ Ед/мл во II группе, соответственно ($p > 0,05$). Повышенный уровень ЦИК был отмечен у 54 (77,2%) женщин I и 49 (81,7%) II группы.

Озono-бактериофаготерапия в I группе привела к сокращению уровней ЦИК в крови на 33% до $137,1 \pm 10,5$ Ед/мл ($p < 0,05$), в результате этого показатель достиг нормы у 53 (75,8%) женщин. Во II группе уменьшение ЦИК было незначительным, только на 11% до $225,9 \pm 14,7$ Ед/мл. В результате

показатель женщин II группы оказался выше, чем в I группе в 1,64 раза ($p < 0,05$).

Изучение ИЛ-6 в цервикальной слизи показало, что его уровень в I группе составил $164,0 \pm 8,7$ пг/мл, во II - $178,5 \pm 6,2$ пг/мл ($p > 0,05$) и был повышен у 45 (65,8%) больных I и 36 (60%) II группы. По завершении сравниваемых методов лечения показатель снизился в I группе на 54,8%, составляя лишь $106,4 \pm 9,3$ пг/мл, что ($p < 0,05$) ниже исходного уровня. Нормализация данного иммунологического показателя произошла в итоге у 58 (82,9%) женщин.

Традиционное лечение оказалось не в состоянии значительно повлиять на содержание ИЛ-6 в цервикальной слизи, он по-прежнему был выше нормы у 30 (50%) больных.

Таким образом, в результате применения озono-бактериофаготерапии наблюдались позитивные изменения сразу нескольких параметров иммунитета – клеточного, гуморального его звеньев, а также одного из локальных показателей. По-видимому, ведущая роль в этом принадлежит действию медицинского озона, как за счет местного (внутриматочного орошения озонированным физиологическим раствором), так и системного применения (внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора). Известно, что озон, взаимодействуя с полиненасыщенными жирными кислотами, способствует образованию перекиси водорода, которая, диффундируя в клетки, в т.ч. иммунные, вызывает их модификацию и модулирует активность [35, 155, 187, 261, 264, 278, 279]. Коррекция местного иммунного статуса под влиянием озонотерапии также хорошо изучена. В частности, было показано, что у больных с обострением рецидивирующего кандидозного вульвовагинита комбинированное лечение с использованием озона и препарата на основе гуминовых кислот нормализует нарушенный баланс субпопуляций Т-лимфоцитов [70 - 72]. Те же авторы выявили и модуляцию на фоне описанного способа лечения местных защитных иммунных факторов - sIgA, лизоцима, IFN- γ , а также повышение

функциональных характеристик фагоцитарного процесса. Последнее обстоятельство, только применительно к нейтрофилам и макрофагам крови, имеет важное значение в достижении эффекта снижения уровней ЦИК, которое было зафиксировано в нашем исследовании [35]. Обнаруженное нами снижение в процессе озono-бактериофаготерапии содержания ИЛ-6 в слизи цервикального канала важно с точки зрения общности этиопатогенеза эндометрита и эндоцервицита [144] и общих целей патогенетической терапии. Все вышперечисленное говорит о мультимодальном действии озона, влиянии его на различные иммунологические параметры. Кроме того вполне можно говорить о взаимопотенцирующих эффектах озono- и бактериофаготерапии, поскольку озон, как известно, усиливает противомикробный и противовоспалительный эффект антибиотиков [35, 187, 204, 219, 238, 242, 264, 279, 282]. То же, по-видимому, можно отнести и к фагам. В частности в исследования А.В.Тюниной [104-107], именно сочетание озono- и бактериофаготерапии позволило в послеабортном периоде достигнуть увеличения содержания в вагинальном секрете sIgA, лизоцима при значимом снижении уровней ИЛ-1 и ИЛ-6, что оказалось важным фактором профилактики послеабортного эндометрита. При внутривполостном (как вагинальном, так и внутриматочном) орошения озонированным физиологическим раствором выполняют как роль механической очистки, так и оказывают противомикробное действие, которое усиливается за счет применения бактериофагов.

Клиническая эффективность двух методов лечения была следующей. Сопоставление характера жалоб пациенток через 2 месяца после окончания озono-бактериофаготерапии и традиционного лечения показало следующее. Если первоначально 45 (64,3%) женщин I группы страдали гипоменструальным синдромом, то после лечения характеризовали менструации как скудные только 20 (28,6%), что достоверно ($p < 0,05$) реже.

Во II группе до лечения скудными были менструации у 36 (60%) пациенток, после его окончания существенно количество таких больных не

уменьшилось, их оставалось 33 (55%), что достоверно больше, чем в I группе ($p < 0,05$). Таким образом, пациенток с гипоменструальным синдромом во II группе после лечения оказалось.

Патологические выделения из влагалища, носившие периодический характер, исходно отмечались у 23 (32,9%) больных I группы, после озono-бактериофаготерапии выделения сохранялись только у 5 (7,2%) пациенток, т.е. достоверно реже ($p < 0,05$). Во II группе исходно эти жалобы имели место и 21 (35%) больной II группы, после традиционного лечения они сохранялись у 18 женщин (30%), т.е. достоверно ($p < 0,05$) чаще чем в I группе.

Очевидно, что наиболее существенным при оценке того или иного способа лечения хронического эндометрита является восстановление репродуктивной функции. Значимость озонотерапии с точки зрения восстановления фертильности у пациенток с воспалительным генезом бесплодия подчеркивается различными авторами [13, 31, 242]. Они связывают это как с мощным антимикробным действием озона [17, 291, 308, 322], так и с антифиброзирующими, иммуномодулирующими его свойствами, способностью улучшать кровообращение [204, 242, 277, 278]. Есть многочисленные данные и о результативности озонотерапии в комплексном лечении невынашивания беременности инфекционно-воспалительного генеза [219], при разнообразных осложнениях гестационного процесса [31, 52, 109].

По нашим данным, в обеих группах у пациенток с привычным невынашиванием беременность наступила с одинаковой частотой - из 40 пациенток I группы после озono-бактериофаготерапии беременность наступила у 36 (90%) женщин, во II группе - у 27 (90%) пациенток. У 22 женщин I группы (55%) к настоящему моменту произошли срочные роды, во II группе этот показатель составил 14 (46,7%) больных. У 8 (20%) женщин I группы беременность прогрессирует (III триместр), во II группе на данный

момент беременность в III триместре имеет место у 3 (10%) пациенток, что достоверно ($p < 0,05$) реже.

У 6 пациенток I группы (15%) произошел самопроизвольный выкидыш в конце I – начале II триместра. Во II группе обращает на себя внимание большая частота самопроизвольного прерывания беременности – выкидыши произошли у 10 из 30 больных (33,3%), что достоверно ($p < 0,05$) чаще.

У 4 больных I группы беременность не наступила (была по личным причинам отложена), во II группе таких женщин оказалось 3 (10%).

У 30 пациенток I группы с бесплодием беременность в течение года после терапии наступила у 13 (43,3%), во II группе беременность наступила у 8 (26,7%), что достоверно реже ($p < 0,05$). В I группе беременность закончилась срочными родами у 7 (23,3%), во II - у 5 (16,7%) женщин. Беременность прогрессирует в I группе (III триместр) у 5 (16,7%), во II - у 2 (6,7%), что достоверно реже ($p < 0,05$). У 1 больной (3,3%) I и 1 пациентки (3,3%) II группы беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 10-11 недель. У 17 больных (56,7%) I группы беременность не наступила, во II группе беременность не наступила у 22 (73,3%), что достоверно ($p < 0,05$) чаще.

Таким образом, можно заключить, что озono-бактериофаготерапия приводит к исчезновению патологических выделений из влагалища и уменьшению частоты жалоб на скудные менструации у больных хроническим эндометритом. В результате ее применения частота самопроизвольных выкидышей при привычном невынашивании в анамнезе составляет 15%, частота наступления беременности при бесплодии - 43,3%, что свидетельствует о преимуществах данной методики по сравнению с традиционным лечением.

ВЫВОДЫ

1. Использование озono-бактериофаготерапии в лечении больных с хроническим эндометритом, способствует активизации антиоксидантной защиты организма, о чем свидетельствует рост уровня супероксиддисмутазы на 32%, каталазы на 27%, и снижению интенсивности перекисного окисления липидов, проявляющемуся в уменьшении I_{max} на 50,1%, S - на 33,9%, $\text{tg } 2 \alpha$ - на 45%, диеновых конъюгатов - на 35,9%, триеновых конъюгатов - на 32,7%, оснований Шиффа - на 45%.
2. Озоно-бактериофаготерапия оказывает позитивное воздействие на кровообращение в бассейне маточных артерий, приводя к снижению RI на 32,5% в аркуатных, на 40% в радиальных, на 30% в базальных артериях. RI при этом уменьшается, соответственно, на 17,2%, на 16% и на 14,8%. S/D на фоне озono-бактериофаготерапии снижается в аркуатных артериях на 34%, в радиальных на 47,4%, в базальных - на 34,6%
3. Лечение с использованием озono-бактериофаготерапии оказывает положительное влияние на морфофункциональные характеристики эндометрия больных хроническим эндометритом: толщина эндометрия увеличивается на 35,7%, при этом коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов в железах эндометрия увеличивается в 2 раза, рецепторов прогестерона - на 87%. В строме эндометрия коэффициент экспрессии рецепторов эстрогенов увеличивается на 85,4%, рецепторов прогестерона на 77,9%.
4. Иммунотропное действие озono-бактериофаготерапии проявляется увеличением содержания в крови CD3+ лимфоцитов на 20%, CD4+лимфоцитов - на 15%, снижением CD8+лимфоцитов на 22%, ростом иммунорегуляторного индекса на 56,6%, уменьшением уровня ЦИК на 33%, снижением уровня интерлейкина-6 в цервикальной слизи на 54,8%.

5. В результате комплексного лечения хронического эндометрита с использованием озono-бактериофаготерапии уменьшается частота жалоб на скудные менструации, патологические выделения из влагалища, частота самопроизвольных выкидышей при привычном невынашивании в анамнезе составляет 15%, частота наступления беременности при бесплодии - 43,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у больных хронического эндометрита (гипопластического варианта) и выявлении в полости матки флоры, устойчивой к антибактериальным препаратам рекомендуется использование процедур озono-бактериофаготерапии №7 через день. Лечение осуществляют после окончания менструации.

2. Внутриматочные орошения озонированным физиологическим раствором проводят в количестве 400 мл (концентрация озона в озono-кислородной смеси - 5000 мкг/л). После окончания орошения в полость матки вводят 5 мл препарата комплексного пиобактериофага. В задний свод влагалища на 3-4 часа устанавливают тампон, смоченный этим же препаратом.

3. В те же дни проводят внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора по 200мл, полученного при использовании насыщающей концентрации озона 1200 мкг/л озono-кислородной смеси.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, В.Н. Значение иммуногистохимического исследования при патологии эндометрия у пациенток с неудачами в программах вспомогательных репродуктивных технологий / В.Н. Абрамова, С.Н. Гайдуков, А.Н. Тайц // Педиатр. - 2017. - Т.VIII, № 1. - С. 82-88.
2. Авраменко, Н.В. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин / Н.В. Авраменко, И.Б. Гридина, Е.А. Ломейко // Запорожский медицинский журнал. - 2015. - № 6 (93). - С. 93-97.
3. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Г.О. Кливленд, И.В. Ключаров, Р.А. Дзамуков, В.Н. Цибулькина // Практическая медицина. – 2016. - Т. 2, № 4 (96). - С. 41-46.
4. Анализ фаго- и антибиотикочувствительности бактерий семейства enterobacteriaceae, выделенных у женщин репродуктивного возраста / Е.В. Григорова [и др.] // Бюллетень восточно-сибирского научного центра сибирского отделения российской академии медицинских наук. - 2016. - Том 1. - №5 (111). - С.150-154.
5. Антиоксидантная терапия — важнейший компонент патогенетического лечения воспалительных заболеваний / Г.О. Гречканев [и др.] //Врач. - 2015. - №3.- С. 54-59.
6. Асланов, Б.И. Бактериофаги - эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам /Б.И. Асланов //Медицинский совет. - 2015. - №13. - С.106-111.
7. Ахмеров, Р.Р. Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы. Технология Плазмолифтинг / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудия; М., 2014. 43 с.
8. Багдасарян Л.А. Озонотерапия в акушерстве и гинекологии: достижения и перспективы / Л.А. Багдасарян, Э.М. Бауридзе //Акушерство и гинекология. - 2019. - №1. - 20-26.

9. Бадалов, Н.Г. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития / Н.Г.Бадалов, С.А. Крикорова //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2012. - №3. - С.50 - 54.
10. Бактериофаги: биология и практическое применение / под ред. Э. Каттер, А. Судакелидзе. М.: Научный мир, 2012. - 640 с.
11. Богданова, А.М. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита / А.М. Богданова, Е.Ю. Глухов, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. - №2. - С.90 - 96 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2>.
12. Бойко, Е.Л. Опыт применения медицинского озона в лечении бактериального вагиноза у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Е.Л. Бойко, Л.В. Кулида //Медицинский альманах. - 2013. - № 4. - С. 150.
13. Бойко, Е.Л. Пятнадцатилетний опыт использования озонотерапии в акушерско-гинекологической практике //В сборнике: Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии Сборник научных трудов. Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова. Иваново, 2015. - С. 68-73.
14. Боярский, К.Ю. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ /К. Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Н.А. Пальченко //Проблемы репродукции. - 2013. - № 4. - С.51–60.
15. Быков, А.С. Бактериофаги и их клиническое значение /А.С. Быков, С.А.Быков //Фарматека. - 2011. - №5. - С.67-72.
16. Вагинальная озонотерапия и препарат Томед-аква в комплексном лечении хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита /Т.В. Котова, Г.О. Гречканев, Р. Чандра-Д'Мелло, М.Б. Овденко //Медицинский альманах. -2013. - №3(27). - С.155-157.
17. Виебахн-Хенслер, Р. Хронические воспалительные процессы и использование низких доз озона в соответствии с международным

положением о применении медицинского озона: сигнальная трансдукция и биорегуляция с помощью пероксидов озона в качестве вторичных мессенджеров /Р. Виебахн-Хенслер // Медицинский альманах. - 2013. - Т. 27, № 3. - С.33.

18. Виноградова, О.П. Компоненты антиоксидантной защиты при воспалительных заболеваниях органов малого таза в гинекологии / О.П.Виноградова, М.Н.Кузнецова //Мать и дитя: Матер. VII Регионального научного форума. - Геленджик, 2014. - С.192-193.

19. Влияние лонгидазы на микробный пейзаж цервикального канала и полости матки при лечении женщин с хроническим неспецифическим эндометритом и миомой матки / Н.А. Трошина [и др.] //Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. - 2015. - №4. - С.71-74.

20. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием /Е.Ю. Волкова [и др.] //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. -№3. - С.50-54.

21. Возможности фаговой терапии гинекологической инфекции / Х.А.Белопольская, И.С. Сидорова, Л.С. Шахгиреева, А.А. Белопольский //Трудный пациент. - 2014. - №8-9. - С.6-10.

22. Волкова, Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Проблемы репродукции. - 2012. - Т. 18, № 2. - С. 57-62.

23. Гайдуков, С.Н. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы) // С.Н. Гайдуков, Ю.К. Боярский, Н.А. Пальченко // Проблемы репродукции. - 2013. - № 4. - С. 51-60.

24. Гладкая, В.С. Этиологические факторы хронического эндометрита, ассоциированного с бесплодием у женщин / В.С. Гладкая, Е.С. Агеева // Мать и Дитя в Кузбасе. - 2016. - № 3. - С. 52-55.

25. Глухова, Е.В. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите /Е.В. Глухова, И.Н. Шаховская //Тольяттинский медицинский консилиум. - 2011. - Т.1, №2. - С.38-44.
26. Гомболевская, Н.А. Современные методы лечения пациенток с хроническим эндометритом /Н.А.Гомболевская, Л.А.Марченко, В.В. Муравьева //Акушерство и гинекология. - 2015. - №12. - С.39-45.
27. Гомболевская, Н.А., Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) /Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2012. - Т. 18, № 1. - С.42-46.
28. Городецкая О.С. Влияние общей магнитотерапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему защиты у больных с хроническим эндометритом /О.С. Городецкая, Р.Чандра-Д`Мелло //Медицинский альманах. - 2012. - №5. - С. 87-90.
29. Городецкая, О.С. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим неспецифическим эндометритом /О.С. Городецкая, Р.Чандра-Д`Мелло //Современные технологии в медицине. - 2011. - №2. - С.150 - 151.
30. Горшилин, А.В. Возможности озono - и иммунотерапии в комплексном лечении больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.01 / Горшилин Алексей Владимирович - Москва, 2010. - 22 с.
31. Гречканев Г.О. Нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим эндометритом и возможности его коррекции / Г.О. Гречканев, И.В. Пономарева, Т.М. Мотовилова //Биорадикалы и антиоксиданты. - 2016. - Т. 3, № 2. - С. 7-8.
32. Гречканев, Г.О. Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих

- антибактериальную терапию /Г.О. Гречканев, М.С. Чурикова //Поликлиника. - 2012. - №4-1. - С.67-70.
33. Гречканев, Г.О. Коррекция параметров перекисного окисления липидов у больных с климактерическим синдромом при воздействии озонотерапии / Г.О. Гречканев, О.С. Губкевич //Медицинский альманах. - 2013. - № 3(27). - С.152-154.
34. Гречканев, Г.О. Нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим эндометритом и возможности его коррекции / Г.О. Гречканев, И.В. Пономарева, Т.М. Мотовилова //Вестник физиотерапии и курортологии. - 2016. - Т.22, №2. - С. 85.
35. Гречканев, Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии /Г.О. Гречканев. Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2016. - 384с.
36. Грищенко, Н.Г. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия / Н.Г. Грищенко, Ю.А. Котлик, Т.Л. Весич //Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т.15, №2. - С.80 - 82.
37. Делягин, В.М. Бактериофаготерапия на современном этапе /В.М. Делягин //РМЖ. - 2015. - Т.23. - № 3. - С. 132-136.
38. Дикке, Г.Б. Повышение эффективности лечения женщин с нарушением репродуктивной функции при использовании лечебных грязей Мертвого моря во внекурортных условиях / Г.Б. Дикке //Акушерство и гинекология. - 2015. - №12. - С.31 - 38.
39. Динамика функциональных характеристик микроциркуляторного русла у пациенток позднего репродуктивного возраста с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа / А.Х. Гайдарова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2014. - №4. - С.33 - 37.

40. Додова, Е.Г. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия / Е.Г. Додова, Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина // Медицинский совет. - 2015. - №11. - С.49-53.
41. Еланцев, А.Б. К вопросу о механизме иммуномодулирующего влияния лазерного света / А.Б. Еланцев, А.А. Маутенбаев //Аллергология и иммунология. - 2014. - Т. 15, №3. - С.227 - 228.
42. Замыслова, В.П. Влияние традиционных методов лечения и электромагнитной терапии на репродуктивную функцию, состояние новорожденных, органометрические показатели и морфологическую структуру плацент пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности / В.П. Замыслова, Л.В. Боровкова, Т.М. Мотовилова //Проблемы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, 2017.- С.9-17.
43. Замыслова, В.П. Влияние электромагнитной терапии на ультразвуковые, доплерометрические и иммунологические показатели пациенток с хроническим / В.П. Замыслова, Л.В. Боровкова, Т.М. Мотовилова //Проблемы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, 2017.- С.17-23.
44. Замыслова, В.П. Электромагнитная терапия в комплексном лечении женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой / В.П. Замыслова, Л.В. Боровкова, Т.М. Мотовилова //Проблемы медицины в современных условиях: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, 2017. - С. 23-30.
45. Захаренко, С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее /С.М. Захаренко //Медицинский совет. - 2013. - №10. - С.72-75.

46. Захарова, Ю.А. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты / Ю.А. Захарова, А.М. Николаева, М.М. Падруль // Медицинский совет. - 2013. - № 8. - С.56-61.
47. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия / С.Н.Прошин [и др.] // Гены и клетки. - 2011. - Т.6, №1. - С.91-97.
48. Золотов, И.С. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов / И.С.Золотов, В.В.Остроменский // Гинекология. - 2011. - Т.13, №3. - С. 54 - 60.
49. Зоркин, С.Н. Возможности бактериофаготерапии при лечении больных с осложненной инфекцией мочевых путей /С.Н. Зоркин, Д.С. Шахновский // Педиатрическая фармакология. - 2013. - Т. 10. - № 4. - С. 132-138.
50. Иванов, Е.М. Озонотерапия в гериатрии /Е.М. Иванов, О.Ю. Кытикова, А.Д. Новгородцев Владивосток. - 2014., 256 с.
51. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции (обзор литературы) /М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова, А.К. Кириченко // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. - №2. - С. 62-66.
52. Иутинский, Э.М. Фетоплацентарная недостаточность (клиника, диагностика, лечение, исход) /Э.М. Иутинский, С.А. Дворянский, Г.О.Гречканев // Монография. Издание второе, дополненное и переработанное. - Изд-во ООО «ВЕСИ», Киров, 2015. - 139с.
53. Калинина, Н.М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии / Н.М.Калинина //CONSILIUM MEDICUM. - 2015. - Т.17, №6. - С.77-80.
54. Каткова, Н.Ю. Дифференцированные подходы к лечению пациенток с разными вариантами хронического эндометрита / Н.Ю. Каткова, Е.С. Купцова //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - Т.13, №6. - С.25 - 28.

55. Кесова, Е.Н. Озонотерапия в комплексном лечении беременных с тромбофилическим синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.11 / Кесова Ева Николаевна - Пятигорск, 2012. - 23с.
56. Кисель, Е.И. Современные возможности оценки состояния эндометрия при хроническом эндометрите (обзор литературы) /Е.И. Кисель // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - № 4. - С. 698-702.
57. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией / С.Н.Прошин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. - Т.76, № 3. – С.27 - 30.
58. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом / Л. М. Михалева, М.Н. Болтовская, С.А.Михалев, И.И. Бабиченко, Р.А. Вандышева //Архив патологии. – 2017. - Т.79, №6. - С. 22-29.
59. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Э.К. Айламазян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. LXIV, № 6. - С. 17-25.
60. Клиническая эффективность вагинальной озонотерапии и раствора гуминовых соединений в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита /Т.В. Котова, Г.О. Гречканев, Р. Чандра-Д'Мелло //Медицинский альманах. - 2013. - Т.30, №6. - С.75-78.
61. Клиническая эффективность электромагнитной терапии в лечении хронического эндометрита / Л.В. Боровкова, Т.В. Сумина, Т.М. Мотовилова, В.П. Замыслова // Медицинский альманах. - 2015. - Т. 39, № 4. - С.103 - 104.
62. Ковалева, Ю.В. Применение низкочастотного ультразвука в комплексной терапии и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом / Ю.В. Ковалева //Вопросы курортологии, физиотерапии и

лечебной физической культуры. - 2017. - Т.94, №3. - С.32-38
DOI:10.17116/kurort201794332-38

63. Козырева, Е.В. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы) / Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2015. - №4 (36). - С. 124-136.

64. Козырева, Е.В. Современные методы лечения хронического эндометрита (обзор литературы) /Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян // Лечащий врач. - 2015. - №12. - С. 8-12.

65. Козырева, Е.В. Современный подход к комплексному лечению хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности /Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян, В.В. Кометова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Т.18. - №9. - С.11-14.

66. Козырева, Е.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности /Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян, В.В. Кометова // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2017. - №2. - С.56-62.

67. Комбинированное лечение хронических воспалительных заболеваний гениталий у женщин с использованием озono- и бактериофаготерапии /Н.Н. Никишов, Г.О. Гречканев, Р. Чандра Д`Мелло, Х.М. Клементе //Вестник физиотерапии и курортологии. - 2008. - №5. - С.149 - 150.

68. Коррекция антиоксидантного и реологического статуса при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей в старших возрастных группах /И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.В. Лукашова, Е.С. Лопухов // Наука молодых. - 2015. - №3. - С.51 - 56.

69. Котова, Т.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациенток с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом / Т.В. Котова, М.А. Юдина, Г.О. Гречканев //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - Т.13, №4. - С. 31-33

70. Котова, Т.В. Использование различных методик озонотерапии у больных рецидивирующим генитальным кандидозом /Т.В. Котова

//Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии.-
Нижний Новгород. - 2013г. - №5. - С.271-277.

71. Котова, Т.В. Оптимизация лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита: автореф. дис... канд. мед. наук.: 14.01.01 / Котова Татьяна Владимировна - Иваново, 2013. - 22с.

72. Котова, Т.В. Рациональный выбор методики озонотерапии у больных рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом / Т.В. Котова, Р. Чандра-Д Мелло //Эфферентная и физико-химическая медицина. - 2012. - №3.- С.50-53.

73. Котова, Т.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациенток с бактериальным вагинозом и кандидозным вульвовагинитом /Т.В. Котова, М.А. Юдина, Г.О. Гречканев //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - Т. 13, № 4. - С. 31–33.

74. Котова, Т.В. Усиление перекисного окисления липидов как фактор патогенеза рецидивирующего генитального кандидоза /Т.В. Котова, Г.О. Гречканев //Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии. - Нижний Новгород, 2013г. - С.277-281.

75. Кошелева, И.В. Динамика показателей свободнорадикального окисления и эффективности микроциркуляции в процессе озонотерапии / И.В. Кошелева, А.В. Майорова //Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2014. - №3. - С.4-14.

76. Круглова, М. Применение йогатерапии в лечении гемодинамических нарушений при хроническом эндометрите / М.Круглова. - М., 2014. - 21с.

77. Кузнецова, И.В. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза /Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. //Гинекология. - 2016. - Т. 18, №5. - С.26-31.

78. Кузнецова, И.В. Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, М.А. Коваленко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. -№9. - С.22 - 24.

79. Кузнецова, И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека / И.В. Кузнецова //Акушерство и гинекология. - 2016. - №3. - С. 116-121.
80. Кузнецова, И.В. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки / Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. //Гинекология. - 2016. - Т. 18. - № 2. - С. 44-50.
81. Куликов, А.Г. Заболевания органов пищеварения и возможности озонотерапии /А.Г. Куликов //Физиотерапия, бальнеологии и реабилитация. - 2011.- №4.- С. 36-45.
82. Куликов, А.Г. Озонотерапия: микрогемодинамические эффекты /А.Г. Куликов //Физиотерапия, бальнеологии и реабилитация. - 2012.- №3.- С.3-8.
83. Кытикова, О.Ю. Возможные негативные реакции организма в ходе проведения озонотерапии / О.Ю.Кытикова, Т.А.Гвозденко //Научный альманах. - 2015. - Т.10, № 8. - С.959 - 961.
84. Лазарева, Е.Б. Бактериофаги - история вопроса и современное состояние фаготерапии / Е.Б. Лазарева, Д.Д. Меньшиков //Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1. - №4. - С. 43-48.
85. Лебедев, В.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом /В.А.Лебедев, В.М.Пашков, И.А. Клиндухов //Трудный пациент. - 2012. - Т.10, №5. - С. 38-43.
86. Лызикова, Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин / Ю.А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. - 2015. - № 3 (45). – С. 9-16.
87. Лысенко, О.В. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий / О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - № 4. - С. 46-50.

88. Макаров, И.О. Возможности применения фторхинолонов в комплексном лечении хронического эндометрита / И.О Макаров, Н.А. Шешукова //Трудный пациент. - 2012. - Т.10, №(2-3). - С.12-5.
89. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит и тазовая боль /Л.И Мальцева, Г.Р. Смолина, Е.Ю. Юпатов //Здоровье женщины. - 2014. - №7. – С. 24.
90. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите /И.О.Маринкин [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2018. - №2. - С. 65-73. doi.org/10.18565/aig.2018.2.65-73
91. Марченко, Л.А. Недостаточность лютеиновой фазы (критерии диагностики и методы коррекции) /Л.А.Марченко, Л.М. Ильина //Здоровье женщины. - 2011. -№2. - С. 61 - 64.
92. Масленников, О.В. Практическая озонотерапия. Пособие. /О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова - Н.Новгород. Изд-во «Вектор-ТиС», 2011. – 136 с.
93. Масленников, О.В. Руководство по озонотерапии. Пособие./ О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, Б.Е. Шахов - Н.Новгород., Изд-во «Вектор-ТиС», 2012. – 332с.
94. Медицинский озон и плазмаферез в реабилитации пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия /Э.М. Бакуридзе [и др.] //Медицинский альманах, 2015. - № 4 (39). - С. 98-101.
95. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения /П.В. Буданов, Ж.Д. Новахова., М.К. Кабисашвили, Т.И. Шубина //Медицинский совет. - 2015. - №20. - С.78-81.
96. Микроциркуляторные эффекты ингаляций активных форм кислорода / А.К. Мартусевич, П.В. Перетягин, А.А. Мартусевич, С.П. Перетягин // Биорадикалы и антиоксиданты. - 2018. - Т.5, №3. - С. 49-52.
97. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом / Л.И. Мальцева, Р.И. Шарипова, Д.Э.

Цыплаков, М.Е. Железова // Практическая медицина. - 2017. - № 7 (108). - С. 87-91.

98. Мотовилова, Т.М. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом /Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Т.А. Аникина // РМЖ. - 2013. - Т.21, №14. – С.751-754.

99. Мотовилова, Т.М. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста. /Т.М.Мотовилова, Т.С.Качалина, Т.А. Аникина //Трудный пациент. - 2013. - №8-9. - С.21-24.

100. Мотовилова, Т.М. Перспективы использования альтернативного этиопатогенетического подхода к лечению хронического неспецифического эндометрита /Т.М.Мотовилова, Т.С.Качалина //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2013. - №S5. - С.210-218.

101. Никишов, Н.Н. Сочетание озono- и бактериофаготерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки / Н.Н. Никишов, Г.О. Гречканев, Р. Чандра Д`Мелло //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Т. 8. - № 4. - С.66 - 70.

102. Новые направления в диагностике и лечении эндометрита /Ж.А. Каграманова, В.В. Малиновская, Е.Н. Выжлова, П.Е. Ланцакова //Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2016. - №1. - С.64 -77.
DOI: 10.14427/jirai.2016.1.64

103. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению /М.Г. Шнейдерман [и др.] //Акушерство и гинекология. - 2015. - №1. - С. 51 - 57.

104. Озоно-бактериофаготерапия в профилактике воспалительных осложнений медицинского аборта у больных неспецифическим вагинитом / А.В. Тюнина [и др.] //Медицинский альманах. - 2017. - №2. - С.155-158.

105. Озонотерапия - как метод окислительной регуляции процессов липопероксидации у больных хронической обструктивной болезнью легких /

- О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Т.И. Виткина, А.Д. Новгородцев //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2015. - Т. 133, №2. - С. 38-41.
106. Озонотерапия в профилактике осложнений медицинского аборта (патогенетические аспекты) / А.В.Тюнина [и др.] //Медицинский альманах. - 2016. - №5. - С.72-75.
107. Озонотерапия в профилактике осложнений медицинского аборта у больных бактериальным вагинозом / А.В.Тюнина [и др.] //Медицинский альманах. - 2015. - Т39, №4. - С.43-45.
108. Озонотерапия и показатели перекисного окисления липидов в комплексном лечении беременных с железодефицитной анемией / Т.А. Федорова [и др.] //Медицинский альманах. - 2013. - Т.27, №3. - С.159-160.
109. Олемпиева, Е.В. Особенности перестройки метаболизма газотранспортной функции крови у беременных при применении медицинского озона в акушерской практике / Е.В. Олемпиева, Т.Д. Коваленко, И.А. Логинов //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2011. - №6. - Р. 33 - 35.
110. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе /М.М.Лелиашвили, Т.А.Демура, Н.Г.Мишнева [и др.] //Акушерство и гинекология. - 2012. - №4/1. - С.65-69.
111. Патогенетическое обоснование иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков /Ж.А. Каграманова, А.Н. Стрижаков, В.В. Малиновская, В.С. Сускова //VIII Межд. конгресс по репродуктивной медицине. - М., 2014. - С.42-44.
112. Патогенетическое обоснование комбинированного использования озона и препарата "Вагиферон" у больных бактериальным вагинозом / А.В. Тюнина [и др.] //Биорадикалы и антиоксиданты. - 2016. - Т.3, № 3. - С.148-149.

113. Перспективы совместного применения озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий / Т.М. Мотовилова [и др.] //Медицинский альманах. - 2014. - № 5 (35). - С. 91-93.
114. Петров, С.В Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В.Петров, Н.Т.Райхлин. - Казань, 2012 - 624с.
115. Петров, Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита /Ю.А. Петров //Фундаментальные исследования. - 2011. - №11-3. - С. 563 -565.
116. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием / К.Г. Серебренникова [и др.] //Проблемы репродукции. - 2014. - №4. - С.62 - 67.
117. Пономаренко, К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / К.Ю. Пономаренко // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, № 4. - С. 90–97.
118. Прегравидарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фотоиммунной терапии/ В.М.Зуев [и др.] // Гинекология. - 2014. - Т.16,№5. - С. 67-72.
119. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 213с.
120. Прилепская, В.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / В.Н.Прилепская, Т.Н. Бебнева //РМЖ, Акушерство и гинекология. - 2013. - №1. - С.31 - 39.
121. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом /А.А. Конопля, С.А. Гавриш, А.И. Конопля, А.Л. Локтионов //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2016. - №5. – С.19-22. DOI:10.17116/kurort2016519-22

122. Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Информационное письмо. / В.Н. Серов [и др.] - Москва. - 2013. - 35 с.
123. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. - 2015. - №1 (5). - С.42-49.
124. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения / М.Г. Шнейдерман [и др.] //Гинекология. - 2014. - №3. - С.67-71.
125. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова, А.В. Морозкая, К.Ю. Пономаренко // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, № 3. - С. 135-142.
126. Роль озона в изменении активности Na-K-АТФазы и содержании АТФ И. 2,3-ДФГ в эритроцитах крови при моделировании острой кровопотери у крыс / А.В. Дерюгина //Биорадикалы и антиоксиданты. - 2016. - Т.3, №3. – С.33 - 35.
127. Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста /В.В.Муравьева [и др.] //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия - 2015. – Т.17, №4. - С.318-327.
128. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита / В.А.Кулавский, Ю.Д.Мехдиева, Е.В.Кулавский, А.Л.Фролов //Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. - Т.10. - №4. - С.96 -101.
129. Сочетанное местное применение медицинского озона и бактериофагов в лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий (экспериментальное обоснование) / Г.О. Гречканев [и др.] //Российский вестник акушера-гинеколога, 2016, №1. - С.17-20.

130. Степанова Н.Р. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии /Н.Р. Степанова, М.А. Геворкян //Медицинский совет. - 2015. - №9. - С.10-14.
131. Столярова, У.В. Особенности иммунных и оксидантных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза /У.В. Столярова, И.Е. Рогожина, Н.Ф. Хворостухина //Мать и дитя: Матер. V Регионального научного форума. - Геленджик, 2011. - С.269-270.
132. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство. / Г.Т.Сухих, А.В. Шуршалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 64.
133. Таболова, В.К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности / В.К. Таболова, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 10. - С. 17–22.
134. Тапильская Н. И., Карпеев С. А., Кузнецова И. В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014. – Т.16, №1. –С.104 - 109.
135. Топчий, Н.В. Бактериофаги в лечении острых кишечных инфекций / Н.В. Топчий, А.С. Топорков //Медицинский совет. - 2015. - № 8. - С. 74-81.
136. Улащик, В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов /В.С. Улащик //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2013. - №1. - С.60-69.
137. Унанян, А.Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии /А.Л.Унанян, Ю.М.Коссович //Лечащий врач. - 2012. - №11. - С.35-39.
138. Унанян, А.Л. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом /А.Л.Унанян, Ю.М.Коссович //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2016. - Т.3, №3. - С.141- 148.
139. Фармакологический профиль озона в процедурах большой аутогемоозонотерапии и внутривенной инфузии озонированного

физиологического раствора / Е.И. Назаров [и др.] // Вестн. физиотерапии и курортологии. - 2012. - №5. - С. 6-9.

140. Физико-химические свойства консервированной крови на фоне воздействия активных форм кислорода / Н.В. Диденко, А.Г. Соловьева, К.Л. Беляева, А.Н. Ширшин //Биорадикалы и антиоксиданты. - 2016. - Т.3, №3. - С.39 - 41.

141. Филиппова, И. Бактериофаги - работа над ошибками антибиотикотерапии /И. Филиппова //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. - 2015. - № 6. - С.36-39.

142. Хамадьянов, У.Р. Значение комплексной оценки и коррекции состояния эндометрия в повышении эффективности ЭКО /У.Р.Хамадьянов, Э.М.Камалов, Т.В.Субанова //Медицинский вестник Башкортостана. - 2011. Т.2, №6. - С. 310 - 314.

143. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными потерями беременности в анамнезе / З.С.Ходжаева, Е.В. Мусиенко // Акушерство и гинекология. - 2011. - №8. - С.61 - 65.

144. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии / Унанян А.Л. [и др.] //Медицинский совет. - 2013. - Т.4, №2. - С.88-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2013-4-2-88-95>

145. Хронический эндометрит и невынашивание беременности / И.Б.Манухин, Н.А.Семенцова, Ю.Ю.Митрофанова, Л.Ю.Лившиц //Медицинский совет. - 2018. - № 7. - С.46-49.

146. Хронический эндометрит - субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза /Гапильская, Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. //Гинекология. - 2014. - Т.16. - №1. - С.104 - 109.

147. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л.И.Мальцева [и др.] //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15., № 5. - С. 102-105.

148. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и принципах лечения. Новые подходы к терапии /Мотовилова Т.М. [и др.]. - Нижний Новгород, 2015. - 88с.
149. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: ультразвуковые и гистологические корреляции /И.О. Маринкин [и др.] //Проблемы репродукции. - 2017. - Т.23, №1. - С.29-36. doi:10.17116/repro201723129-36.
150. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия / Э.А. Казачкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2014. - № 4 (118). - С. 47-52.
151. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №5. – С.21 - 27.
152. Царькова, М.А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия /М.А.Царькова, Н.А. Семенцова //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - №5. - С.50 - 53.
153. Чандра Д`Мелло, Р. Влияние озono- и бактериофаготерапии на показатели общего и местного иммунитета у больных хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки / Р.Чандра Д`Мелло //Современные технологии в медицине. - 2011. - №3. - С. 163-167.
154. Чурикова, М.С. Коррекция перекисного стресса как важный элемент патогенетического лечения воспалительных заболеваний органов малого таза /М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - Т.13, №5. - С.8-11.
155. Чурикова, М.С. Оценка воздействия тиотриазолина на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза /М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев //Молодежный инновационный вестник. - 2013. - Т.2, №1. - С. 93.

156. Чушков, Ю.В. Бактериофаги в лечении и профилактике инфекционных заболеваний /Ю.В.Чушков //Фарматека. - 2011. - № 6. - С.34-41.
157. Шорманов, И.С. Клиническая и микробиологическая эффективность фаготерапии в лечении хронического бактериального простатита / И.С. Шорманов, А.С. Соловьев //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2016. - № 3 (39). - С. 69-77.
158. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему / А.В. Шуршалина //Consilium Medicum (женское здоровье). - 2011. – Т.13, №6. - С.36 - 39.
159. Щербенков, И.М. Бактериофаги. Что мы знаем о них? /И.М. Щербенков //Медицинский совет. - 2013. - № 2-3. - С. 56-63.
160. Экспериментальное обоснование сочетанного использования озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий. /Гречканев Г.О. [и др.] //Биорадикалы и антиоксиданты. -2015. - Т.2, № 2. - С.19-26.
161. Эндометриальная дисфункция у женщин с репродуктивными проблемами / Н.В. Вознесенская, Е.В. Козырева, Д.Р. Гафурова, Л.Ф. Галиуллина //В мире научных открытий. - 2017. - Т.9, №2. - С.96-105.
162. Энергия низкочастотного ультразвука в терапии и профилактике хронического эндометрита как патогенетического фактора неразвивающейся беременности / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, О.В. Пацюк, Д.В. Погорелко //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012, №5. - С.31 - 34.
163. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями Мертвого моря у женщин с бесплодием /Т.Е. Белокриницкая [и др.] //Акушерство и гинекология. - 2014. - №7. – С. 68-73.
164. Эффективность комбинированной озono- и лазерной терапии в подготовке эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с хронической вирусной инфекцией / В.М. Зуев [и др.] //Репродуктивная медицина. - 2015. - Т.20, № 1-2. - С. 20 - 24.

165. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом / А.Х. Гайдарова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - №2. – С. 80 - 83.
166. Эффективность озонотерапии в коррекции иммунологических показателей больных миомой матки в постоперационном периоде /К.А. Шахова [и др.]//Медицинский альманах. - 2013. - № 3 (27). - С. 157-158.
167. Эффективность озонотерапии в ранней реабилитации женщин после самопроизвольного прерывания беременности /Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина, Е.В. Полюбина //Медицинский альманах. - 2015. - Т.39, №4. - С.108 - 112.
168. Эффективность препарата Вирутер®в лечении хронического эндометрита /Н.И. Тапильская, А.М. Савичева, О.С. Рыжкова, О.В. Сеницына //Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 1, №7. - С.10-14.
169. Эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными потерями на фоне хронического неспецифического эндометрита /Мотовилова Т.М. [и др.] //Гинекология. - 2015. - Т.17, №4. - С.59-63.
170. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: динамика активности воспалительного процесса / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, А.А. Феоктистов, В.И. Шардаков //Медицинская иммунология. - 2014. - Т.16, №6. - С.587-592.
171. Ярустовская, О.В. Озонотерапия как эффективный компонент комплексного лечения больных бактериальным вагинозом / О.В. Ярустовская, А.Г. Куликов, Л.П. Штро //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015. - Т.92, №5. - С.45-49.
172. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies / N. Gleicher [et al.] // Hum Reprod. - 2013. - №28. – P.172-177. doi: 10.1093/humrep/des370.

173. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates / D.H. Barad [et al.] // *Fertil Steril*. 2014. - Vol. 101, №3. - P.710 - 715. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.016.
174. Abu-Al-Basal, M.A. Histological evaluation of the healing properties of Dead Sea black mud on full-thickness excision cutaneous wounds in BALB/c mice / M.A. Abu-Al-Basal // *Pak. J. Biol. Sci.* - 2012. - Vol.15, №7. – P.306 - 315. PMID: 24163956
175. Alfadda, A.A. Reactive oxygen species in health and disease / A.A.Alfadda, R.M. Sallam // *J Biomed Biotechnol* 2012; 936486. PMID: 22927725
176. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* - 2013. - №69. - P.509-517. doi: 10.1111/aji.12076.
177. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility / J. Bosteels [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2017. - Vol.27, №11:CD011110. doi: 10.1002/14651858.CD011110.pub3.
178. Arginine enhances embryo implantation in rats through PI3K/PKB/mTOR/NO signaling pathway during early pregnancy / X. Zeng [et al.] // *Reproduction.* - 2013. - Vol.145, №1. - P.1-7. doi: 10.1530/REP-12-0254 PMID: 23081893
179. Assisted reproductive technologies and uterine factors influencing their success / V. Savasi [et al.] // *Minerva Ginecol.* - 2013. - Vol.65, №5. – P.505 - 524. PMID: 24096288
180. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study / S.R. Tandulwadkar [et al.] // *J Hum Reprod Sci.* - 2017. - Vol.10, №3. - P.208-212. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_28_17.
181. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization / Y. Chang [et al.] // *Int J Clin Exp*

Med. - 2015. - Vol.8, №1. - P.1286 - 1290. PMID: 25785127 PMCID: PMC4358582

182. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy / N. Singh [et al.] // J Hum Reprod Sci. - 2014. - Vol.7, №2. – P.93 - 98. doi: 10.4103/0974-1208.138864.

183. Bacteriophage therapy in children. Facts and prospects / W. Fortuna, R. Miedzybrozki, B. Weber-Dambrowska, A. Gorski //Med Sci Monit. - 2008. - Vol. 14 (8). - P.126-132.

184. Bacteriophage treatment significantly reduces viable *Clostridium difficile* and prevents toxin production in an in vitro model system / E. Meader [et al.] //Anaerobe. - 2010. - №16 (6). - P.549-54.

185. Baker, J.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? / J.M.Baker, D.M.Chase, M.M.Herbst-Kralovetz //Front Immunol. - 2018. - №9. - P.208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208. eCollection 2018.

186. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps /R.L. Fang [et al.] //Am J Transl Res. - 2016. - Vol.8, №3. - P.1581-1592.

187. Bocci, V. A new medical drug, 2nd ed. Italy, 2011. - 315 p.

188. Cakir, R. Clarifying oxidative stress and antioxidant potentials assays / R. Cakir //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011. - P.59.

189. Casper, R.F. It's time to pay attention to the endometrium / R.F. Casper //Fertil. Steril. - 2011. - Vol.96, №3. - P.519-521. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096.

190. Cazanave, C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. /C. Cazanave, L.E. Manhart, C. Bébéar //Med Mal Infect. – 2012. – Vol.42, №9. - P.381-392.

191. Chan, M. Antimicrobial resistance in the European Union and the world / M. Chan

192. Check, J.H. Failure to improve a thin endometrium in the late proliferative phase with uterine infusion of granulocyte-colony stimulating factor. / J.H. Check, R.Cohen, J.K. Choe // *Clin Exp Obstet Gynecol.* - 2014. - Vol. 41, №4. – P.473 - 475. PMID: 25134304
193. Check, J.H. Failure to increase the thickness of thin endometria with intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). / J.H. Check, J.K. Choe, D. Summers-Chase // *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016. - Vol. 43, №3. - P.332-333. PMID: 27328485
194. Chen, Y.Q. 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 / Y.Q. Chen // *BMC Womens Health.* - 2016. - Vol. 16, № 1. – P. 60.
195. Chiesa-Vottero, A.G. Actinomycotic Endometritis / A.G.Chiesa-Vottero // *Int J Gynecol Pathol.* – 2019. – Vol.38, №2. – P.138-142. doi.org/10.1097/PGP.0000000000000476
196. Chronic endometritis and infertility /H.J.Park, Y.S.Kim, Y T.K.oon, W.S. // *Clin Exp Reprod Med.* - 2016. - Vol.43, №4. - P.185-192. doi: 10.5653/term.2016.43.4.185.
197. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli [et al.] // *Reproductive Sciences.* - 2014. - Vol. 21, № 5. - P. 640-647.
198. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* - 2018. - Vol.79, №1. doi: 10.1111/aji.12782.
199. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis /P.E.Bouet [et al.] // *Fertil Steril.* 2016;105:106-110. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.

200. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K.Kitaya, [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2016. - №75. – P.13–22. doi: 10.1111/aji.12438.
201. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E.Cicinelli [et al.] // *Hum Reprod.* - 2015. - №30. - P.323-330. doi: 10.1093/humrep/deu292.
202. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure / R.Nissi [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* - 2013. - Vol.11, №2. doi: 10.1186/1477-7827-11-2.
203. Clinical background affecting pregnancy outcome following local endometrial injury in infertile patients with repeated implantation failure / K.Kitaya [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* - 2016. - Vol.32, №7. - P.587-590. doi: 10.3109/09513590.2016.1144742.
204. Clinical observation of fallopian tube obstruction recanalization by ozone / N. Sun [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* - 2017. - Vol. 33, №2. - P.290 - 294.
205. Clinical observations of sequential therapy with Chinese medicine and hysteroscopic mechanical stimulation of the endometrium in infertile patients with repeated implantation failure undergoing frozen-thawed embryo transfer / X.L. Zhang [et al.] // *Chin J Integr Med.* - 2015. - Vol.21, №4. – P.249 - 253. doi: 10.1007/s11655-014-1843-1.
206. Coughlan, C. Recurrent implantation failure: definition and management / C. Coughlan [et al.] // *Reprod Biomed Online.* - 2014. - Vol.28, №1. - P.14-38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011.
207. Das, B.B. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment / B.B. Das, J. Ronda, M. Trent // *Infect Drug Resist.* - 2016. - Vol.19, №9. - P.191-197. doi: 10.2147/IDR.S91260.
208. Dead Sea mud packs for chronic low back pain / M. Abu-Shakra, A. Mayer, M. Friger, M. Harari // *Isr. Med. Assoc. J.* - 2014. - Vol.16, №9. - P.574 - 577. PMID: 25351016

209. Deane, J.A. Regenerating endometrium from stem/progenitor cells: is it abnormal in endometriosis, Asherman's syndrome and infertility? / J.A. Deane, R.C. Gualano, C.E. Gargett // *Curr Opin Obstet Gynecol.* - 2013. - Vol.25, №3. – P.193-200. doi: 10.1097/GCO.0b013e32836024e7.
210. Diabetes and chronic oxidative stress. A perspective based on the possible usefulness of ozone therapy / V. Bocci [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* - 2011. - Vol.5, №1. - P.45 - 49.
211. Diagnosis of Endometrial-Factor Infertility: Current Approaches and New Avenues for Research / N. Katzorke [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkunde.* – 2016. - № 76. - P. 699-703.
212. Early recurrent miscarriage: Evaluation and management. / V. Gallot [et al.] // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* - 2014. - Vol.43., №10. - P.812-841.
213. Effect of granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) on IVF outcomes in infertile women: An RCT / M. Eftekhar, R. Hosseinisadat, R. Baradaran , E.Naghshineh // *Int J Reprod Biomed (Yazd).* - 2016. - №14. - P.341- 346.
214. Effect of immunomodulatory therapy on the endometrial inflammatory response to induced infectious endometritis in susceptible mares / M.Christoffersen [et al.] // *Theriogenology.* - 2012. - Vol. 78, №5. - P.991-1004. doi: 10.1016/j.theriogenology.2012.04.016.
215. Effects of modified Shoutaiwai recipe on integrin $\beta 3$ and leukemia-inhibitory factor in endometrium of controlled ovarian hyperstimulation mice during the implantation window /X.Y. Chen [et. al.] // *Genet Mol Res.* - 2015. - Vol.14, №2. - P.2970-2977. doi: 10.4238/2015.
216. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis / A. Di Spiezio Sardo [et al.] // *Hum Reprod Update.* - 2016. - Vol.22, №4. - P.479 - 496. doi: 10.1093/humupd/dmw008.
217. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and

- meta-analysis / Y. Xie [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. 2017. - Vol. 78, №2. doi: 10.1111/aji.12701.
218. El-Toukhy, T. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis / T. El-Toukhy, S. Sunkara, Y. Khalaf // *Reprod Biomed Online*. - 2012. - Vol.25, №4. - P.345-354. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.06.012.
219. Elvis, A.M. Ozone therapy: a clinical review / A.M. Elvis, J.S.Ekta // *J. Nat. Sci. Biol. Med*. - 2011. - Vol.2, №1. - P. 66-70.
220. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques /C.O. Nastri. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev* 2012. Jul 11(7):CD009517. doi: 10.1002/14651858.CD009517.pub3.
221. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment / A.Gibreel [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. - 2015. - Vol.31, №4. - P.313-316. doi: 10.3109/09513590.2014.994603.
222. Endometritis in infertile couples: the role of hysteroscopy and bacterial endotoxin. / G.A. Viana [et al.] // *JBRA Assist Reprod*. - 2015. - №19. – P.21-23. doi: 10.5935/1518-0557.20150006.
223. Evaluation of bacteriophage therapy to control *Clostridium difficile* and toxin production in an in vitro human colon model system / E. Meader [et al.] // *Anaerobe*. - 2013. - №22. - P.25-30.
224. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization / M. Kunicki [et al.] // *Biomed Res Int*. - 2014:913235. doi: 10.1155/2014/913235
225. Evans-Hoeker, E.A. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease / E.A. Evans-Hoeker, S.L. Young // *Semin Reprod Med*. – 2014. - Vol.32, №5. –P.392-401. doi: 10.1055/s-0034-1376358.
226. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. - 2016. - Vol.215. - №6. P.684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
227. Factors Associated with Effectiveness of Treatment and Reproductive Outcomes in Patients with Thin Endometrium Undergoing Estrogen Treatment /

S.M. Liu [et al.] // Chinese Medical Journal. - 2015. - Vol. 128, № 23. - P. 3173-3177.

228. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility / E.H. Ruder, T.J. Hartman, R.H. Reindollar, M.B. Goldman // Fertil Steril. - 2014. - Vol.101, №3. – P.759-766. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.008.

229. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery / V.Cela [et al.] // Minerva Ginecol. – 2016. - Vol.68. -№2. – P.167-174. Review. PMID: 26928416

230. Follicular HCG endometrium priming for IVF patients experiencing resisting thin endometrium. A proof of concept study / E. G. Papanikolaou [et al.] // The Journal of Assisted Reproduction and Genetics. - 2013. - Vol. 30, № 10. - P. 1341-1345.

231. Gargett, C.E. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells / C.E. Gargett, H.P.T. Nguyen, L. Ye // Rev Endocr Metab Disord. - 2012. - Vol.13, №4, - P.235 - 251. doi: 10.1089/scd.2015.0078

232. Gargett, C.E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / C.E. Gargett, K.E.Schwab, J.A. Deane // Hum Reprod Update. 2016. - Vol. 22, №2. – P.137 - 163. doi: 10.1093/humupd/dmv051.

233. Gaydos, C.A. Mycoplasma genitalium: Accurate Diagnosis Is Necessary for Adequate Treatment / C.A. Gaydos // J Infect Dis. – 2017. - №216(suppl_2). - P.406-411. doi: 10.1093/infdis/jix104.

234. Gleicher, N. Successful treatment of unresponsive thin endometrium / N. Gleicher, A. Vidali, D.H. Barad // Fertil Steril. - 2011. - № 95:2123.e13-17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143.

235. Grajecki, D. The effect of micronutrient supplements on female fertility: a systematic review / D.Grajecki, B.-C.Zyriax, K.J. Buhling // Archives of Gynecology and Obstetrics 2012. – Vol.285, №5. - P.1463-1471. doi: 10.1007/s00404-012-2237-2.

236. Granulocyte colony — stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program. / Y. Li [et al.] //

Reprod. Sci. 2014. - Vol. 21, №3. - P.381 - 385. doi: 10.1177/1933719113497286
PMID: 23885097

237. Granulocyte-Colony Stimulating Factor related pathways tested on an endometrial ex-vivo model /M. Rahmati [et al.] //PLoS One. 2014 Vol.9(9):e102286. doi: 10.1371/journal.pone.0102286.

238. Grechkaney, G.O. Ozonotherapy in a complex treatment of tubal peritoneal sterility / G.O. Grechkaney, R. Chandra-D`Mello, A. Schwartz Tapia //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress. - IMEOF and III Mexican Ozonotherapy Association Congress., AMOZON, 2011. - P.37.

239. Grechkaney, G.O. Treatment of dystrophic diseases of the vulva with use of the ozonized olive oil «Superozonid»/ G.O. Grechkaney, R. Chandra-D`Mello, G.G. Fatalieva //International Journal of Gynecology & Obstetrics. - 2009. -Vol. 107. - P.555.

240. Grechkaney, G.O. Vaginal ozone therapy and medication TOMED-AQUA in the complex treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis / G.O. Grechkaney, T.V. Kotova, R. Chandra-D`Mello //Abstract Book IX International scientific conference of Russian Association of Ozone Therapy «Ozone, reactive oxygen species, nitric oxide and high-intensive physical factors in biology and medicine» - N.Novgorod. - 11-13 September. - 2013. - P.46-48.

241. Hart Antioxidants for female subfertility / M.G. Showell, R. Mackenzie-Proctor, V. Jordan //Cochrane Database Syst Rev. 2017. Jul 28 (7):CD007807. PMID: 28752910 DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub3

242. He, C. Distal fallopian tube recanalization using ozone treatment: a clinical study in two hundred tubal obstruction Chinese patients / C. He, X. Ma [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. - 2015. - Vol. 8, №2. - P.2958 - 2961.

243. Heat shock proteins and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases /S.Dattilo [et al.] // Immun. Ageing. – 2015. - №12. -P 20.

244. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure / M.Gao [et

- al.] // J Obstet Gynaecol Res. - 2015. - Vol.41, №10. - P. 1569 - 1576. doi: 10.1111/jog.12773.
245. Identification of perivascular and stromal mesenchymal stem/progenitor cells in porcine endometrium / J. Wiater [et al.] // Reprod Domest Anim. – 2018. - Vol.53, №2. - P.333 - 343. doi: 10.1111/rda.13109.
246. In Vitro Efficacy of Nonantibiotic Treatments on Biofilm Disruption of Gram-Negative Pathogens and an In Vivo Model of Infectious Endometritis Utilizing Isolates from the Equine Uterus / R.A. Ferris [et al.] // J Clin Microbiol. – 2016. - Vol. 54, №3. - P.631 - 639. doi: 10.1128/JCM.02861-15
247. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis / M.Christoffersen [et al.] //BMC Vet. Res. – 2012. – Vol. 8, №41. doi: 10.1186/1746-6148-8-41. PMID: 22458733
248. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles / B.J. Rudick [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. - Vol.101, №2. – P.447-52.
249. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? / J. Alfer [et al.] // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. - 2017. – Vol. 77, № 7. - P. 756-764.
250. Intercoat (Oxiplex/AP gel) for preventing intrauterine adhesions after operative hysteroscopy for suspected retained products of conception: double-blind, prospective, randomized pilot study / N. Fuchs [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. 2014. - Vol.21, №1. - P.126 - 130. doi: 10.1016/j.jmig.2013.07.019.
251. Intrauterine adhesions after hysteroscopic treatment for retained products of conception: what are the risk factors? / O. Barel [et al.] //Fertil Steril. - 2015 Vol. 103(3):775-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.016.
252. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) improves endometrial receptivity in mice with embryonic implantation dysfunction / N.Yu [et al.] // Am J Reprod Immunol. - 2014. - Vol.71, №1. - P24-33. doi: 10.1111/aji.12150. PMID: 21740961

253. Kannar, V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding / V. Kannar, H.K. Lingaiah, V. Sunita // *J Lab Physicians*. - 2012. - T.4, №2. - P.69-73. doi: 10.4103/0974-2727.105584.
254. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T.Yasuo // *Am J Reprod Immunol*. - 2011. - Vol.66, №5. - P.410-415. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x. PMID: 21749546
255. Kitaya, K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // *Fertil Steril*. - 2011. - Vol.95, №3. - P.1156-1158. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.061.
256. Kumar, A. Hysteroscopic findings of starry sky appearance and impregnated cobwebs in endometrial tuberculosis / A. Kumar, A. Kumar // *Int J Gynaecol Obstet*. - 2014. - Vol.126 - №3. - P.280-281. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.03.027
257. Kurtboke, L. Bacteriophages / L. Kurtboke. - InTech, 2012. - 268 p.
258. Lebovitz, O. Treating patients with “thin” endometrium — an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // *Gynecol Endocrinol*. - 2014. - Vol.30, №6. – P.409 - 414. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
259. Lensen, S. Endometrial scratching for subfertility: everyone’s doing it / S.Lensen, L.Sadler, C.Farquhar // *Hum Reprod*. - 2016. - №31. - P.1241-1244. doi: 10.1093/humrep/dew053.
260. Li, J. The effect of G-CSF on infertile women undergoing IVF treatment: A meta-analysis / J. Li, S.Mo, Y.Chen // *Syst Biol Reprod Med*. 2017. - Vol. 63, №4. - P.239-247. doi: 10.1080/19396368.2017.1287225.
261. Lima Hernández, L.B. Nutritional supplements and ozone therapy: a preliminary study / L.B. Lima Hernández, V.B. Rodríguez // *Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress. IMEOF and III Mexican Ozonotherapy Association Congress. AMOZON*, 2011. - P.17
262. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure / K.Kitaya [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. - 2017. - Vol.78, №5. doi: 10.1111/aji.12719.

263. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review / A.B. Hooker, H. Aydin, H.A. Brölmann, J.A. Huirne //Fertil Steril. - 2016. - Vol.105, №1. - P.156 -164. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.021.
264. Madrid declaration on ozone therapy (Мадридская декларация по озонотерапии) 2-е изд. 2015г. Официальный документ Международного научного комитета по озонотерапии (ISCO3) от 12 июня 2015г. Availableat: [http://www. ISCO3.org](http://www.ISCO3.org)/и Международной федерации специалистов по озонотерапии. Available at: <http://www.IMEOF.org>
265. Malinova, M. The effect of vaginal sildenafil citrate on uterine blood flow and endometrium in the infertile women /M.Malinova, T.Abouyta, M.Krasteva //Akush. Ginekol. (Sofia). - 2013. - Vol.52, №1. – P.26 - 30.
266. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Selected U.S. Sexually Transmitted DiseaseClinics: Sexually Transmitted Disease Surveillance Network, January 2010-December 2011. / E.Llata [et al.] //Sex Transm Dis. - 2015. - Vol. 42, №8. - P. 429-433. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000309.
267. March, C.M. Asherman's syndrome /C.M. March //Semin Reprod Med. – 2011. - Vol.29. - №2. - P.83-94. doi: 10.1055/s-0031-1272470.
268. March, C.M. Management of Asherman's syndrome /C.M. March //Reprod Biomed Online. - 2011. - Vol.23. - №1. – P.63-76. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.11.018.
269. Maruyama, T. Endometrial stem/progenitor cells / T. Maruyama // J Obstet Gynaecol Res. 2014. - Vol.40, №9. - P.2015 - 2022. doi: 10.1111/jog.12501.
270. Matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 functional single-nucleotide polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortion / N. Perezza [et al.] // Reprod Biomed Online. - 2012. - Vol.24, №5. - P.567-575. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.01.008.
271. McQueen, D.B. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise /D.B. McQueen, L.A. Bernardi, M.D.

- Stephenson //Fertil Steril. - 2014. - №101. - P.1026–1030. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031 PMID: 24462055
272. Meta-analysis on efficacy of Fuke Qianjin tablets (capsules) combined with antibiotics in treatment of endometritis [Article in Chinese] / Wang L. [et. al.] //Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2016. - Vol.41, №16. - P.3090 - 3095. doi: 10.4268/cjcmm20161625.
273. Mouhayar, Y. G-CSF and stem cell therapy for the treatment of refractory thin lining in assisted reproductive technology / Y. Mouhayar, F.I. Sharara //J Assist Reprod Genet. - 2017. - Vol.34, №7. - P.831 - 837. doi: 10.1007/s10815-017-0922-6.
274. Mycoplasma genitalium, an agent of reemerging sexually transmitted infections. S. Edouard [et al.] //APMIS. - 2017. - Vol.125, №10. - C.916-920. doi: 10.1111/apm.12731.
275. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation /M.S. Shen, C.W. Wang, C.H. Chen, C.R. Tzeng //J Obstet Gynaecol Res. - 2013. - Vol.39, №5. - P.1092 - 1094. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02070.x.
276. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders /C. Nayki [et al.] // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2017. - Vol.46. - №3. - P.243-247. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.002.
277. Ozone oxidative preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury: the role of nitric oxide /H. Chen [et al.] // J. Surg. Res. – 2008. - Vol.149, №2. – P.287 - 295.
278. Ozone therapy prevents renal inflammation and fibrosis in a rat model of acute pyelonephritis / B. Caliskan [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. Vol.71, №6. - P.473 - 480.
279. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility / N.L. Smith [et al.] //Med. Gas. Res. - 2017. - Vol.7, №3 - P.212 - 219.

280. Panagiotopoulou, N. Endometrial injury prior to assisted reproductive techniques for recurrent implantation failure: a systematic literature review / N. Panagiotopoulou, S. Karavolos, M. Choudhary //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2015. - №193. - P.27-33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.026.
281. Patients with secondary amenorrhea due to tuberculosis endometritis towards the induced anti-tuberculosis drug category 1 / R. Perdhana [et al.] //Pan Afr Med J. - 2016. - №24. - P.121. doi: 10.11604/pamj.2016.24.121.9709
282. Peretyagina, N.S. Effectiveness of combination of local ozone therapy and reflex zones transcutaneous stimulation by apparatus «Chance-02» («SKENAR») at genitalia phlogistic diseases / N.S. Peretyagina, G.O. Grechkanov //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011. - P.67.
283. Perspectives of complementary and alternative medicine (CAM) practitioners in the support and treatment of infertility / E.O'Reilly, M.Sevigny, K.A.Sabarre, K.P. Phillips //BMC Complement Altern Med. - 2014 Oct 14;14:394. doi: 10.1186/1472-6882-14-394.
284. PI3K, AKT, and P-AKT levels in thin endometrium / A.W. Le [et al.] // Genetics and Molecular Research. - 2016. - Vol. 15, № 1. – P.1-10.
285. Postmenopausal tuberculous endometritis simulating endometrial cancer: report of a case / H.Elbahraoui [et al.] //Pan Afr Med J. - 2012. - №11. - P.7. PMID: 22368750 PMCID: PMC3283015
286. Potdar, N. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis / N. Potdar, T. Gelbaya, L.G. Nardo //Reprod Biomed Online. - 2012. - №25. - P.565-571. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.08.005.
287. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D.B. McQueen, C.O. Perfetto, F.K. Hazard, R.B. Lathi //Fertil Steril 2015.- №104. - P.927 -931. doi: 10.1016/j.f

288. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A.Swidwinski [et al.] // PLoS One. - 2013. – Vol.8, №1. doi: 10.1371/journal.pone.0053997.
289. Prevalence and Impact of Chronic Endometritis in Patients With Intrauterine Adhesions: A Prospective Cohort Study /Y. Chen [et al.] //J Minim Invasive Gynecol. – 2017. - Vol.24, №1. - P.74-79. doi: 10.1016/j.jmig.2016.09.022.
290. Rauber, B. Ozonated marine plasma as a key element in the restoration and regeneration of functions and / or tissues / B. Rauber // Биорадикалыиантиоксиданты. - 2018. - Т.5, №3. - С.98
291. Re, L. Ozone therapy and clinical trials, status and perspectives / L. Re, G. Martínez-Sánchez //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011. - P.74.
292. Reconstructing Lineage Hierarchies of Mouse Uterus Epithelial Development Using Single-Cell Analysis / B. Wu [et al.] // R Stem Cell Reports. – 2017. - Vol.9, №1. - P.381-396. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.05.022.
293. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? / A.E.Tersoglio [et al.] //JBRA Assist Reprod. - 2015. - №19. - P.44-52. doi: 10.5935/1518-0557.20150012 PMID: 27206087
294. Revel, A. Defective endometrial receptivity / A.Revel // Fertil Steril. – 2012. - №97. - P.1028 - 1032. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039.
295. Schwartz Tapia, A. Ozone therapy in recurrent vulvovaginal Candida albicans infections / A. Schwartz Tapia //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011.- P.36.
296. Schwartz Tapia, A. Ozone therapy in the treatment of recurrent vulvovaginitis by Candida albicans / A. Schwartz // Rev. Esp. Ozonoter. - 2015. - Vol. 5, №1. - P.99 -107.
297. Short-term copper intrauterine device placement improves the implantation and pregnancy rates in women with repeated implantation failure / X. Mao [et al.]

- // Fertil Steril. - 2017. - Vol.108, №1. - P.55-61. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.014.
298. Stem Cells in Endometrial Physiology / S. Gurung [et al.] // Semin Reprod Med. - 2015. - Vol.33, №5. – P.326 - 332. doi: 10.1055/s-0035-1558405. PMID: 26251119
299. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity / N. Yoshii [et al.] //Reprod Biol Endocrinol. - 2013. - №11. - P.37. doi: 10.1186/1477-7827-11-37.
300. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome / A.B. Hooker [et al.] //Hum Reprod Update. 2014. - Vol.20, №2. - P.262-78. doi: 10.1093/humupd/dmt045. Epub 2013 Sep 29.
301. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis / Kushnir V.A. [et al.] // Am J Reprod Immunol. - 2016. - №75. - P.672-677. doi: 10.1111/aji.12508.
302. The effect of ozonated sterile saline irrigation on the endometrium - A preliminary study / I. Calderon [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. — 2016. - Vol. 36, №5. - P.635 - 640.
303. The effect of treatment with immune modulators on endometrial cytokine expression in mares susceptible to persistent breeding-induced endometritis / E.M.Woodward [et al.] //Equine Vet J. - 2015. - Vol.47, №2. – P.235-239. doi: 10.1111/evj.12266.
304. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R.Yang [et al.] // Arch Gynecol Obstet. 2014;289:1363–1369. doi: 10.1007/s00404-013-3131-2.
305. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius [et al.] //Fertil Steril. - 2011. - №96. P.1451-1456. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
306. The Importance of the Canonical Wnt Signaling Pathway in the Porcine Endometrial Stromal Stem/Progenitor Cells: Implications for Regeneration / J

Bukowska [et al.] // *Stem Cells Dev.* 2015. - №24. - P.2873 - 2885. doi: 10.1089/scd.2015.0078. Epub 2015 Oct 28.

307. Through thick and thin: a pictorial review of the endometrium / M.P. Caserta [et al.] // *Abdominal Radiology (NY)*. - 2016. - Vol. 41, № 12. – P. 2312-2329.

308. Topical ozone application: An innovative therapy for infantile atopic dermatitis / G. Qin [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* - 2018. - Vol. 43, №2. - P.163 - 167.

309. Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster/ J. Huang [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* - 2018. - Vol. 43, №2. - P.168 - 172.

310. Total adhesions treated by hysteroscopy: must we stop at two procedures? / H.Fernandez [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. - Vol.98, №4. - P. 980-985.

311. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study / S. Zadehmodarres, S. Salehpour, N. Saharkhiz, L. Nazari // *JBRA Assist Reprod.* – 2017. - Vol.21, №1. - P.54-56. doi: 10.5935/1518-0557.20170013.

312. Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony stimulating factor during frozen embryo transfer cycles / B. Xu [et al.] // *Reprod Biomed Online.* 2015. - №30. - P.349–358.

313. Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity / K.Kitaya [et al.] // *Histol Histopathol.* - 2014. - Vol.29. - №9. - P.1113-1127. doi: 10.14670/HH-29.1113.

314. Vasodilators for women undergoing fertility treatment / R.B. Gutarra-Vilchez [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. - Vol.13, №10:CD010001. doi: 10.1002/14651858.CD010001.pub2.

315. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? / M.M. Pacis [et al.] // *A systematic review. J Assist Reprod Genet.* - 2015. - Vol.32, №3. - P.323-335. doi: 10.1007/s10815-014-0407-9.

316. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI / N.P. Polyzos [et al.] //

Hum. Reprod. 2014. - Vol.29, №9. - P. 2032 - 2040. doi: 10.1093/humrep/deu156
PMID: 24951484

317. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial / M. Asadi [et al.] // Arch Gynecol Obstet. - 2014. - Vol.289, №4. – P.865-870. doi: 10.1007/s00404-013-3055-x.

318. Wang, X. Emerging roles of ozone in skin diseases / X. Wang //Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2018. - Vol. 43, №2. - P.114 - 123.

319. Weinstein, S.A. Recent perspectives in the diagnosis and evidence-based treatment of Mycoplasma genitalium / S.A. Weinstein, B.G. Stiles //Expert Rev Anti Infect Ther. - 2012. - Vol.10, №4. - P.487-499. doi: 10.1586/eri.12.20.

320. Wen-Jie, Y. Effects of zhuyun recipe on the endometrial receptivity in mice with blastocyst implantation dysfunction and ovulation stimulation / Y. Wen-Jie, Y. Jing, Y. Tai-Lang //Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2012. - Vol.32, №11. –P.1554 - 1557. PMID: 23359985

321. Yu, N. Extracts from a traditional Chinese herbal remedy (Zhuyun recipe) improve endometrial receptivity in mice with embryonic. / N. Yu, J. Yang, T. Yin // J Ethnopharmacol. – 2011. - Vol. 137, №1. - P.389 - 395. doi: 10.1016/j.jep.2011.05.037.

322. Zargarán, M. The efficacy of gaseous ozone against different forms of Candida albicans / M. Zargarán, M. Fatahinia, A. Zarei Mahmoudabadi //Curr. Med. Mycol. - 2017. - Vol. 3, №2. - P.26 - 32.