

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Нижегородская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Тюнина Алина Владимировна**

**ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕАБОРТНОГО ЭНДОМЕТРИТА С  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНО- И БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

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

Нижегород, 2017 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Содержание.....	2
Перечень условных сокращений.....	4
Введение .....	5
Глава I. ОСЛОЖНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА. ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЗОНОТЕРАПИИ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ БАКТЕРИОФАГОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Организация работы.....	34
2.2. Материал и методы, использованные в экспериментальной части исследования.....	34
2.3. Характеристика методов исследования, использованных в клинических условиях.....	35
Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....	38
Глава IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ОЗОНА И БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН.....	52
Глава V. ВЛИЯНИЕ ОЗОНОБАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ В ПОДГОТОВКЕ К МЕДИЦИНСКОМУ АБОРТУ, НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ АЭРОБНЫМ ВАГИНИТОМ .....	55
5.1. Влияние озono-бактериофаготерапии на микробиоценоз, показатели иммунитета у больных неспецифическим аэробным вагинитом.....	55
5.2. Влияние озonoбактериофаготерапии на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных неспецифическим аэробным вагинитом.....	64

5.3. Клиническая эффективность профилактики острого послеабортного эндометрита с использованием озонобактериофаготерапии у больных неспецифическим аэробным вагинитом.....	74
Глава VI. ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ В ПОДГОТОВКЕ К МЕДИЦИНСКОМУ АБОРТУ, НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ.....	76
6.1. Влияние озонотерапии на микробиоценоз, показатели иммунитета у больных бактериальным вагинозом.....	76
6.2. Влияние озонотерапии на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных бактериальным вагинозом.....	86
6.3. Клиническая эффективность профилактики острого послеабортного эндометрита с использованием озонотерапии у больных бактериальным вагинозом .....	95
Глава VI. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	98
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АОСЗ - антиоксидантная система защиты

БХЛ - биохемилюминетрия

БВ – бактериальный вагиноз

ВЗОМТ - воспалительное заболевание органов малого таза

ДК - диеновый конъюгат

ИЛ-1 - интерлейкин-1

ИЛ - 6 интерлейкин -6

Кат - каталаза

ОБФТ - озонобактериофаготерапия

ОТ - озонотерапия

ОШ - основание Шиффа

ПОЛ - перекисное окисление липидов

СОД - супероксиддисмутаза

ЦИК - циркулирующий иммунный комплекс

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность научного исследования.**

Современная медико-демографическая ситуация в России характеризуется снижением показателей рождаемости, значительным ухудшением состояния репродуктивного здоровья всех категорий населения, в т.ч. женщин [37, 43, 51, 152, 181, 237, 244]. Одним из главных факторов, негативно влияющих на репродуктивный потенциал женщины, является искусственное прерывание беременности [1-3, 43, 49-54, 84, 114, 162, 168-176, 210, 214, 222], поскольку более 50% аборт влечут за собой ранние или поздние осложнения, служат одной из ведущих причин бесплодия, невынашивания и перинатальной патологии [114, 162, 168]. Осложнения от аборта в России занимают третье место (18,8%) в структуре причин материнской смертности [3, 4, 152].

Среди воспалительных осложнений медицинского аборта лидирует острый эндометрит [4, 164, 171], который приобретает особую актуальность в условиях роста инфекций, передаваемых половым путем. Признано, что к группе риска развития инфекционных осложнений аборта относятся пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий, вызванными условно-патогенными аэробными и анаэробными микроорганизмами [134, 146, 237], которые в условиях повреждения тканей и подавления факторов защиты как на системном, так и на местном уровне реализуют свои патогенные свойства. В результате риск возникновения острого эндометрита возрастает [169], а профилактические меры по его предупреждению являются актуальной задачей в акушерско-гинекологической практике [25, 75, 160, 161, 178, 182].

Перспективным для повышения эффективности профилактики данной патологии нам представляется использование разнообразных терапевтических эффектов озono- и бактериофаготерапии.

Как известно, бактериофаги представляют собой вирусные частицы, действие которых против определенных видов бактерий [6, 21, 67, 194]

обусловлено их литической активностью, а также иммуномодулирующим антигенными свойствами находящихся в фаголизатах компонентов разрушенных микробных клеток [55, 147, 170, 173, 194, 211]. Кроме этого, бактериофаги обладают высокой специфичностью по отношению к таргетным бактериям и не оказывают влияния на другие микробы, что важно для поддержания баланса микроэкосистемы полового тракта и организма в целом [123, 147, 169, 170].

Озонотерапия эффективна при гипоксических и иммунодефицитных состояниях, воспалительных процессах, нарушениях периферического кровообращения [40, 111, 112, 227, 248]. Есть данные и о клинической эффективности совместного использования озона и бактериофагов [138, 127, 223].

Экспериментально-клиническому обоснованию целесообразности использования озono- и бактериофаготерапии в профилактике послеабортного эндометрита у пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом посвящено данное исследование.

### **Степень разработанности темы исследования**

Негативное влияние аборта на гомеостаз женщины изучено достаточно подробно [1-4, 16-17, 51, 52]. Решению проблемы профилактики осложнений аборта и, в частности, острого послеабортного эндометрита также посвящено значительное количество работ [52, 172, 228, 238, 259, 261, 274]. Однако следует отметить, что ранее не были сгруппированы клинические, микробиологические, иммунологические и биохимические предпосылки развития данного осложнения у пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом.

Известно, что, несмотря на использование антибактериальных препаратов, частота острого послеабортного эндометрита остается на достаточно высоком уровне, особенно у пациенток с инфекционными процессами нижнего отдела полового тракта [25, 53, 75, 160, 161, 178, 182],

что требует поиска новых возможностей терапии. Ранее с этой целью не использовались возможности озono- и бактериофаготерапии, отсутствуют экспериментальные данные о возможности совместного использования этих двух важных лечебных факторов.

**Цель исследования:** повысить эффективность профилактики острого послеабортного эндометрита у пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом путем использования озono- и озонобактериофаготерапии.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи**:

1. Экспериментально установить возможность сочетанного использования озono- и бактериофаготерапии.
2. Изучить воздействие озонобактериофаготерапии на показатели местного иммунитета влагалища, уровень циркулирующих иммунных комплексов в крови, параметры липопероксидации и антиоксидантной защиты у пациенток с неспецифическим вагинитом в сравнении с традиционной подготовкой к медицинскому абoрту.
3. Установить изменения в вагинальном иммунитете, содержании в крови циркулирующих иммунных комплексов, показателях перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при включении озонотерапии в комплекс подготовки к медицинскому абoрту больных бактериальным вагинозом в сравнении с традиционными профилактическими мероприятиями.
4. Оценить клиническую эффективность озонобактериофаготерапии у больных неспецифическим аэробным вагинитом и озонотерапии у пациенток с бактериальным вагинозом в профилактике острого послеабортного эндометрита в сравнении с традиционной подготовкой.

### **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

В результате проведения эксперимента в условиях *in vitro* впервые установлено, что озонированный физиологический раствор, полученный при использовании насыщающей концентрации озона до 10000 мкг/л включительно, не уменьшает литическую активность препарата комплексного пибактериофага.

Впервые выявлено, что при использовании в подготовке к медицинскому аборту озонобактериофаготерапии у пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом и озонотерапии у больных бактериальным вагинозом в послеабортном периоде имеет место повышение уровней секреторного иммуноглобулина А, лизоцима, снижение содержания ИЛ-1 и ИЛ-6 в вагинальном секрете, отсутствуют увеличение в крови циркулирующих иммунных комплексов, ослабление антиоксидантной защиты и рост интенсивности липопероксидации.

Оптимизирована тактика подготовки к медицинскому аборту у больных неспецифическим аэробным вагинитом с использованием озонобактериофаготерапии и у больных бактериальным вагинозом с применением озонотерапии.

### **Практическая значимость научного исследования**

На основе экспериментальных данных доказана возможность совместного использования озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний женской половой системы. Акушерско-гинекологической практике предложен новый способ профилактики острого послеабортного эндометрита с применением озонобактериофаготерапии и озонотерапии. Полученные результаты позволили снизить частоту данной патологии у пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом.



### **Положения, выносимые на защиту**

Медицинский озон не снижает литическую активность комплексного бактериофага, что делает возможным сочетанное использование озono- и бактериофаготерапии.

Использование озонобактериофаготерапии на этапе подготовки к медицинскому абoрту у больных неспецифическим аэробным вагинитом и озонотерапии у больных бактериальным вагинозом способствует улучшению параметров местного иммунитета влагалища, предотвращает увеличение в крови циркулирующих иммунных комплексов, развитие антиоксидантной недостаточности и оксидативного стресса.

При использовании в подготовке к медицинскому абoрту озонобактериофаготерапии у пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом и озонотерапии у больных бактериальным вагинозом достигается положительный клинический эффект, проявляющийся в снижении частоты острого послеабортного эндометрита, по сравнению с традиционной терапией.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Разработанный способ прошел предрегистрационные испытания в ООО «Сходня» Многопрофильный медицинский центр (г.Химки Московской области). Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГОУ ВО НижГМА Минздрава России.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет количества обследованных женщин, применения адекватных статистических методов. Общее число клинически и лабораторно обследованных женщин – 160.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором лично было проведено комплексное обследование 160 пациенток, планирующих прерывание беременности путем операции медицинского аборта.

Автор самостоятельно проводила процедуры озонобактериофаготерапии больным аэробным вагинитом и озонотерапии пациенткам с бактериальным вагинозом, выполняла манипуляции вакуумного аборта. Автором самостоятельно проводились систематизация, статистическая обработка, анализ полученных результатов, определение научной новизны и практической значимости работы. Лично автором подготовлены и опубликованы научные работы по теме диссертации.

### **Соответствие диссертации паспорту полученной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.01 — «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Апробация работы**

Основные разделы работы представлены на XIV форуме «Неделя женского здоровья (Н.Новгород, 2015г.), 48-й ежегодной научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Н.Новгород, 2015г.), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и неонатологии» (Киров, 2015г.), VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2015 (С.Петербург, 2015г.), Международном интеллектуальном конкурсе студентов и аспирантов – Диплом за I место (Москва, 2016г.), XI Международной XX Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых – Диплом I степени (Москва, 2016г.), III Всероссийской XIV Межрегиональной с

международным участием Научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» - Диплом за II место (Н.Новгород, 2017г.), Региональной образовательной школе Российского общества акушеров-гинекологов (Н.Новгород, 2017г.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 24 таблицами и 35 рисунками. Библиография включает 279 литературный источник, в том числе 206 – на русском и 73 – на английском языках.

# ГЛАВА I. ОСЛОЖНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА. ОЗОНОТЕРАПИЯ. БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ.

## (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Осложнения медицинского аборта.

Современная медико-демографическая ситуация в России характеризуется снижением показателей рождаемости, значительным ухудшением состояния репродуктивного здоровья всех категорий населения, в т.ч. женщин [37, 43, 51, 152, 181, 237, 244]. Одним из главных факторов, негативно влияющих на репродуктивный потенциал женщины, является искусственное прерывание беременности [1-3, 43, 49-54, 84, 114, 162, 168-176, 210, 214, 222].

Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые многими странами по развитию служб планирования семьи, темпы снижения числа абортов еще достаточно низкие, особенно в развивающихся странах и в странах с неустойчивой экономикой [31, 231]. В России в последние годы отмечается стойкая тенденция к уменьшению общего количества абортов, однако эта проблема продолжает оставаться актуальной, аборты все еще являются востребованным методом регуляции рождаемости, хотя их уровень в настоящее время соответствует общемировому [3, 168]. При этом более 50% прерываний беременности влекут за собой ранние или поздние осложнения, являются одной из ведущих причин материнской смертности, бесплодия, невынашивания беременности и перинатальной патологии, ежегодно от небезопасных абортов в мире умирают десятки тысяч женщин и сотни тысяч приобретают различные болезни [1-4, 43, 100]. Ситуация усугубляется тем, что экотоксиканты, техногенные факторы, снижение защитных сил организма и психоэмоциональные перегрузки у женщин также увеличивают риск интраоперационных осложнений и ведут к формированию патологии в послеабортном периоде [17-19, 29].

Медикаментозный аборт является щадящим методом прерывания нежелательной беременности, наиболее способствующим сохранению репродуктивного здоровья женщин, так как при его выполнении частота осложнений в 3 раза меньше, чем в случае устаревшей методики дилатации шейки и кюретажа матки [74, 79, 114, 122, 145, 146]. Медикаментозный аборт, безусловно, обладает рядом преимуществ перед традиционными методами [51, 74, 141, 142, 175], одним из них является меньшая травматизация эндометрия и более низкий риск его инфицирования [74, 122, 145].

Однако, Г.Б.Дикке [49, 51] и другие авторы подчеркивают высокий риск любого вмешательства, направленного на прерывание беременности [11, 17, 19, 137, 139, 166]. Более того, преимущества медикаментозного аборта в основном ограничиваются ближайшим послеабортным периодом, данный метод прерывания беременности может иметь отдаленные негативные последствия в виде аутоиммунного эндометрита, эндокринных нарушений, нередко носящих стойкий характер и снижающих общий репродуктивный потенциал женщины [28, 109].

Кроме того [52], появление современных, относительно безопасных методик искусственного прерывания беременности – вакуумной аспирации и медикаментозного аборта – парадоксальным образом практически не повлияло в России на долю абортов, проводимых традиционными методами (дилатация и кюретаж), в России 71,6% всех беременностей при искусственном аборте прерывают хирургическим методом, и только 3% приходится на медикаментозный способ [222]. Следовательно, по-прежнему высок обусловленный традиционными методами прерывания беременности риск развития угрожающих жизни осложнений и летальных исходов [1 - 3, 100].

Спектр возможных неблагоприятных последствий аборта необычайно широк. Прерывание беременности сопровождается выраженными изменениями в психоэмоциональной сфере в виде: депрессии, снижения

настроения, повышенного уровня тревожности, продолжающимися длительное время, так и вегетативными нарушениями, что диктует необходимость включения в комплекс реабилитации вегетотропных и психокорректирующих средств [22]. Психологические проблемы, связанные с искусственным прерыванием беременности, носят комплексный характер и зачастую требуют вмешательства психотерапевта или психолога [59]. Установлено, что даже неосложненный аборт может иметь следствием железодефицитную анемию, субклинический гипотиреоз [134], эндокринные заболевания могут реализоваться также в виде метаболического синдрома [29, 42], изменения баланса фракций эстрогенов и гиперандрогении [8, 11, 109].

Нарушения, сопровождающие аборт, могут быть не только функциональными [16, 109] - прерывание беременности, особенно первой, травмирование шейки матки в комплексе с гормональными нарушениями приводят к еще более грозным осложнениям: возникновению фоновых и предраковых заболеваний, а наступившая в последующем беременность и роды имеют высокий удельный вес осложнений. Ряд исследователей [17-19, 139, 140, 166] показали, что искусственное прерывание беременности вне зависимости от его характера (хирургический, вакуумный или медикаментозный) увеличивает риск развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода, при этом частота развития тяжелых форм данного осложнения максимальна после хирургического метода. С последним заключением солидарны А.А.Черных и соавт. [114], которые установили связь абортов с формированием гипотрофии плода и повышением уровня летальности среди новорожденных от последующих беременностей.

Неблагоприятные последствия искусственного прерывания беременности затрагивают и сферу иммунитета, поскольку все внутриматочные вмешательства (особенно аборт) – это стресс, оказывающий влияние на соотношение Th1/Th2-клеток и продукцию цитокинов типа 1 и 2,

способный инициировать воспалительные реакции через нейронную активацию периферической цепи кортикотропин–рилизинг–гормон – тучная клетка – гистамин [171]. Последствия аборта могут проявляться в снижении иммунорегуляторного индекса в сочетании с ростом IgM, который носит пролонгированный характер [42, 82, 122]. Иммунологические нарушения касаются и локального уровня. Так в исследованиях Т.С.Качалиной и соавт. [79] было показано, что в результате инструментального аборта наблюдаются изменения уровней IgG, IgM, sIgA, лизоцима, а исходное снижение двух последних компонентов иммунологической защиты предрасполагает к возникновению послеабортного эндомиометрита. Данный вывод представляется вполне обоснованным, поскольку именно секреторный иммуноглобулин А и лизоцим являются наиболее мощными факторами противомикробной защиты на уровне влагалища и цервикального канала и их ослабление, свойственное больным с хроническими воспалительными заболеваниями нижнего отдела полового тракта, является фактором риска восходящей инфекции, реализации которой способствует внутриматочное вмешательство в виде аборта.

Иммунная дезадаптация проявляется и на более тонком уровне - толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) являются основными сигнальными рецепторами и экспрессируются внутриклеточно и на поверхности нейтрофилов, макрофагов, дендритных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также на натуральных киллерах. Связываясь с лигандами патогенных микроорганизмов, TLR индуцируют выброс провоспалительных цитокинов, хемокинов, активируют систему адаптивного иммунитета, запуская и определяя выраженность развития воспаления, в т.ч. и такого, как эндомерит [133, 236].

С учетом всего вышеперечисленного, представляется очевидным, почему в структуре послеабортных осложнений 10-20% составляют воспалительные процессы органов малого таза, возникающие как в раннем, так и позднем послеабортном периодах, которые часто принимают затяжное

хроническое течение, являются причиной выраженных анатомических изменений гениталий, приводят к бесплодию, невынашиванию, неудачным попыткам ЭКО и переноса эмбриона, увеличивают риск внематочной беременности [1, 42, 171].

Среди воспалительных осложнений после медицинского аборта лидируют эндометриты [38], которые имеют особую актуальность в условиях роста инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Признано, что в группу риска развития инфекционных осложнений аборта включаются следующие категории пациенток: женщины, у полового партнера которых выявлена хламидийная инфекция; женщины, у которых хламидийная инфекция выявлялась в течение последних 12 месяцев без подтверждения ее эрадикации; женщины с диагностированным бактериальным вагинозом или кандидозом; женщины, имевшие двух и более половых партнеров в течение последних 6 месяцев; женщины моложе 25 лет, женщины с внутриматочными манипуляциями в анамнезе; женщины с низким социально-экономическим статусом [134, 146, 237]. По данным Ю.Н.Поповой и соавт. [145], после искусственных абортов у 23,1% женщин абортусы были инфицированы, имелась лейкоцитарная инфильтрация, гистиоциты и макрофаги в большом количестве, при определении С-реактивного белка в сыворотке крови на третий день он был повышен, из влагалища высевалась условно-патогенная флора (энтеробактерии, стрептококки, энтерококки, стафилококки, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, гемофилы, коринебактерии, грибы рода *Candida*) в количественном отношении превышающая  $10^4$  КОЕ.

Таким образом, при аборте в условиях повреждения тканей и подавления факторов защиты генитального тракта (общие и местные иммунные механизмы), и наличии в половых путях условно-патогенных микроорганизмов риск возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза и, в частности, острого эндометрита резко возрастает, а



профилактические меры по его предупреждению являются актуальной задачей в акушерско-гинекологической практике [25, 75, 160, 161, 178, 182].

В этих условиях наиболее логичным является профилактическое использование препаратов антибактериальной терапии [38, 52]. Такое инвазивное вмешательство, как аборт, даже при отсутствии других факторов риска относится к группе «условно чистых» операций, при проведении которых целесообразно профилактическое применение антибиотиков. Цель антибиотикопрофилактики состоит в создании необходимых концентраций противомикробного препарата в тканях с момента их возможной контаминации и поддержание этого уровня в течение оперативного вмешательства и в послеоперационный период (в первые 3-4 часа - время генерации бактерий).

Назначение антибактериальных препаратов при медицинском аборте (проведение полноценного 3-5-7-дневного курса терапии), достаточно рутинное в практике акушеров-гинекологов, считается устаревшим и избыточно длительным. Экспериментальные и клинические данные многоцентровых рандомизированных исследований доказывают [207, 209, 268, 273], что периоперационное применение антибиотиков позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера в 2 раза.

Относительно времени назначения антибиотиков показано, что слишком ранний приём лишь увеличивает риск побочных эффектов и может способствовать формированию резистентности микроорганизмов, в то время как задержка приёма препарата даже на 3 ч после хирургического аборта может привести к полному отсутствию эффекта профилактики [259]. Рекомендации, разработанные на основе исследований с использованием доксициклина, свидетельствуют об эффективности и безопасности этого препарата для целей периоперационной профилактики инфекций, его следует назначить в день операции до её начала (возможно, накануне вечером после ужина, но не ранее 12 ч до манипуляции для снижения побочных эффектов

коротким курсом. Назначение антибиотиков после аборта профилактического эффекта не даёт и является нерациональным, поскольку также приводит к росту антибиотикорезистентности и нежелательных побочных реакций [52].

О.А.Тихоновская и соавт. [172] предлагают за 1 час до операции выполнять реинфузию аутоэритроцитов пациентки, инкубированных с 1 г цефамизина и 1,0 АТФ, через три дня после операции начинать использовать оральный контрацептив "Белара" в контрацептивном режиме, с пятого дня после операции вводить Полиоксидоний в виде вагинальных суппозиторий в течение 10 дней. Авторы утверждают, что способ обеспечивает комплексную нормализацию иммунореактивности организма и менструальной функции женщин и, как следствие, существенное сокращение осложнений после аборта.

Последние тенденции, описывающие появление суперустойчивых бактерий, в попытке оптимизировать антибиотикотерапию заставляют искать пути местного применения противомикробных средств [52, 53]. Используют санацию влагалища вагинальными свечами с широким антимикробным спектром действия [165]. Местное использование антисептических растворов для санации считают обычной практикой в попытке уменьшить риск инфекции при хирургическом аборте, предполагая, что влагалищные процедуры эффективны. Тем не менее, доказательных данных, подтверждающих этот вывод, недостаточно [51]. Количество высеваемых видов бактерий во влагалище снижается с 5,6 до 0,1 на одну пациентку, но число видов в канале шейки матки уменьшается с 3,9 лишь до 1,79. Таким образом, угнетение вагинальных видов бактерий не коррелировало с изменением количества бактерий внутри шейки матки. Сравнивали также эффективность повидон-йода с хлоргексидином в пользу последнего (рост вагинальных культур условно-патогенной микрофлоры после обработки влагалища наблюдали соответственно в 62 и 22%), однако при этом риск инфекций не уменьшался.

Таким образом «идеального средства» подготовки к медицинскому аборту не предложено, что заставляет вести в этом направлении активный поиск. Перспективным для профилактики послеабортных воспалительных осложнений представляется использование разнообразных терапевтических эффектов озонотерапии.

### **1.2. Лечебные эффекты озонотерапии.**

Используемый в медицине озон, так называемый “медицинский озон”, - это озонкислородная смесь, получаемая из сверхчистого кислорода путем его разложения в слабом электрическом разряде или под воздействием УФО [7, 40, 78].

Системный эффект индуцируемых озоном в низких концентрациях перекисей, т.е. метаболическое влияние, проявляется в виде:

- активации ферментов антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) организма;
- ускорения гликолиза в эритроцитах;
- стимуляции цикла 2-3 дифосфоглицерата (2-3 ДФГ) и, вследствие этого, обеспечения диссоциации НвО<sub>2</sub>;
- активации цикла лимонной кислоты;
- усиления митохондриальной системы переноса электронов;
- улучшения текучести крови, повышения эластичности эритроцитов, артериального РО<sub>2</sub> [33, 263, 276].

В настоящее время область использования медицинского озона весьма широка [111, 112, 242]. Гинекологические заболевания, а среди них в первую очередь воспалительные заболевания женской половой сферы, являются той сферой, в которой применим самый широкий спектр методик озонотерапии [7, 40, 78, 148].

Использование озонотерапии в комплексном лечении больных с сальпингоофоритом показало высокую эффективность, обусловленную антимикробным, иммуномодулирующим действием озона, реализуемым как при использовании внутривенных капельных инфузий озонированного

физраствора, так и при ректальных инфузиях озонкислородной смеси [156, 241, 266]. Т.В. Овсянникова с успехом использовала в лечении обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин сочетание озонотерапии с лимфогенными технологиями [128]. Енгоянц Г.М. обосновал комплексное лечение данной патологии в амбулаторных условиях, основанное на сочетании вибромассажа и озонотерапии [56]. Н.С.Перетягина и соавт. [259] описывает положительное влияние сочетанного применения местной озонотерапии и СКЕНАР-терапии, делая акцент на улучшении состояния микроциркуляции при воспалительных гинекологических заболеваниях.

А.В. Горшили́н в своей работе раскрывает возможности озонотерапии (препараты Виферон 500000 МЕ и Галавит) гнойных воспалительных заболеваний органов малого таза [39], автор на основании большого клинического материала показал снижение частоты послеоперационных осложнений и улучшение результатов лечения. Ю.А.Григоренко приводит убедительные данные об эффективности озонотерапии в профилактике рецидивов у данной категории больных [41]. Е.В.Василькова [32] патогенетически обосновала применение системной и местной озонотерапии в комплексном лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с точки зрения изменений электрофоретической подвижности эритроцитов, иммунных механизмов на системном и местном уровнях.

Комбинации озонотерапии и различных препаратов, имеющие целью взаимное усиление эффекта представляются вполне оправданными. Так, для лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки предложено использование озонобактериофаготерапии [127]. Авторы вначале достигают обострения воспалительного процесса путем применения высоких концентраций озона для барботирования физраствора и его дальнейшего внутривенного капельного введения. На втором этапе проводятся влагалищные инстилляции озонированной

дистиллированной воды, завершающиеся введением в задний свод влагалища препарата бактериофагов Интести – бактериофаг и стафилококковый бактериофаг. Благодаря такой комбинации методик достигается выраженный и продолжительный клинико-лабораторный эффект, превосходящий результаты традиционной терапии.

Профилактика и лечение послеоперационных осложнений при помощи различных методик озонотерапии является одним из актуальных направлений исследований. И.Ч Дзасохова [47] описывает применение магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных после тубэктомии по поводу внематочной беременности.

По данным Р. Чандра-Д`Мелло [185], Г.О.Гречканева [239], Э.М.Бакуридзе [69, 116], Т.А. Федоровой [149] вероятность наступления маточной беременности после лапароскопического восстановления проходимости маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в сочетании с озонотерапией повышается, что имеет в своей основе комплекс позитивных изменений, включающий коррекцию иммунных, биохимических показателей, нейровегетативной регуляции. И.Г. Юшина [203], разработала этапную послеоперационную реабилитацию больных, перенесших реконструктивно-пластические операции на органах малого таза по поводу трубно-перитонеального бесплодия с комплексным использованием озонотерапии, талассо-, сероводородной, йодо-бромной и КВЧ терапии. Автор показала позитивное влияние данного лечебного комплекса на женскую репродуктивную систему, включая предотвращение спайкообразования, улучшение функционального состояния яичников, иммунного статуса, гемореологии, липопероксидации. С этими выводами совпадают данные Т.В.Королевой [90]. О.Л.Никитин и соавт. [126] на основе анализа воздействия озонированной воды для перорального приема также утверждают о способности данного метода озонотерапии корректировать усиленные процессы перекисного окисления липидов. О.С.Янченко и соавт.

[204] опубликовали результаты исследования основных показателей данной системы до и после хирургического лечения больных миомой матки, сравнив при этом традиционные способы реабилитации и озонотерапию. Авторы сделали вывод о благоприятном влиянии озонированного физраствора на баланс про- и антиоксидантов. Это согласуется с мнением о том, что одной из ключевых «точек приложения» озонотерапии является обеспечение баланса в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты [58, 126, 208, 215, 227, 246, 247, 277]

А.М. Чулкова [186] предложила технологию восстановительной медицины с применением озонотерапии в профилактике бесплодия трубного происхождения у женщин раннего репродуктивного возраста. Ю.И.Козин и соавт. [83] разработали методику поэтапного применения озонотерапии в лечении женского бесплодия, вызванного урогенитально-протозойной инфекцией на основе опыта лечения 150 супружеских пар. Последовательное применение ванночек с озонированной водой и тампонов с озонированным маслом «Озонид» для санации влагалища, инсуффляций озонкислородной смеси в полость матки, и, наконец, гидротубаций с озонированным физраствором в сочетании с большой аутогемотерапией позволили, по заключению авторов, в большинстве случаев (60,7%) добиться положительного результата в виде наступления маточной беременности.

Получила научное обоснование реабилитация репродуктивной функции с использованием медицинского озона и после миомэктомии [45, 85]. К.К.Шахова и соавт. [197] обращают внимание на положительный эффект озонотерапии в коррекции иммунологических показателей больных миомой матки в постоперационном периоде – у пациенток наблюдалась нормализация содержания CD8+, CD20+-клеток, а также сывороточного уровня растворимых молекул sHLA-I, sCD95, sCD38 и sHLA-DR.

Комплексное противовоспалительное действие озона как самостоятельно, так и в комбинации с другими методиками, служит эффективной реабилитацией женщин после любого рода инвазивных

вмешательств. Л.Р.Аскина и соавт. [14] обосновывают применение медицинского озона после радиохирургических операций на шейке матки тем обстоятельством, что в условиях местного хронического воспалительного процесса репаративные процессы нарушены и нуждаются в стимулирующих мерах. По мнению авторов, этой задаче способствуют инстилляции во влагалище озонированного оливкового масла, проводимые, начиная со следующего дня после эксцизии ежедневно, всего №14. Эти данные совпадают с результатами Ю.Н.Куликович и соавт. [103], которые подтверждают высокую эффективность инстилляций озонированной дистиллированной воды в качестве средства улучшения репаративных процессов после лазерной вапоризации неопухолевых патологических процессов шейки матки. С этим согласуются сообщения других исследователей. Так, А.Е.Жесткова и соавт. [13] провели анализ эффективности локальной озонотерапии в комбинированном лечении патологии шейки матки хламидийной этиологии и сделали вывод о положительном влиянии постдеструктивного лечения аппликациями озонированного масла - адекватная эпителизация наступала на 8 дней раньше и была достигнута в 95% случаев. Мехедко В.В. и соавт. [119] успешно использовали внутривенные вливания озонированного физраствора и аппликации озонированного масла на шейку матки в сочетании с индукторами интерферона в комплексном лечении доброкачественных процессов шейки матки папилломавирусной этиологии у женщин репродуктивного возраста.

Показано, что за счет использования дезинфицирующего действия озона достигается оптимизация хирургической коррекции пролапса органов малого таза у женщин [110]

Лечебно-восстановительные мероприятия на основе озонотерапии разработаны для послеродового периода - С.Ж.Данелян [44] внедрили профилактику послеродовых инфекционных осложнений. Д.Р.Меджидова описывает возможности лечения послеродового эндометрита [113] с

использованием лимфотропной, озонотерапии и лазерного облучения лимфатической системы. О.Н.Леонова [107] продемонстрировала, что реабилитация пациенток с ранними потерями беременности, основанная на использовании комплекса средств противовоспалительного лечения с использованием в т.ч. озонотерапии позволяет добиться излечения более чем 80% больных, восстановления биоценоза гениталий у 97%, восстановления репродуктивной функции у 74%, наступления планируемой беременности у 67,6%.

Высокий саногенный эффект озона при его локальном воздействии послужил основой широкого применения процедур местной озонотерапии для коррекции инфекционно-воспалительных и дисбиотических процессов нижнего отдела полового тракта у женщин. Ю.С.Кондратьева [88] показала высокую эффективность лечения, включающего этиотропную и патогенетическую терапию (в т.ч. озонотерапию) у женщин с урогенитальной инфекцией, по ее данным, это позволило санировать мочеполовой тракт от возбудителей, купировать клинические проявления заболевания, нормализовать микрогемодинамику в пораженных органах.

И.Б. Полянская [144] разработала комплексный метод лечения генитального кандидоза с использованием низкочастотного ультразвука и озонсодержащих лекарственных веществ на аппарате «Гинетон-ММ/ОЗ» в сочетании с флуконазолом. По данным автора, данное сочетание лечебных методик способствует быстрому восстановлению биоценоза влагалища, оказывает местное фунгицидное, противовоспалительное, бактерицидное действие, улучшает менструальную функцию, стимулирует местный иммунитет.

Эффективным оказалось соединение лечебных свойств озона и препарата на основе гуминовых соединений, содержащихся в подземных водах и иле [241] в группе пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом [91-97], что проявлялось в нормализации микробиоценоза,



усилении локальных иммунных механизмов и нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Сочетание озono- и лазеротерапии дает хорошие результаты при вирусной инфекции, в т.ч. в подготовке эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению. [196].

Различными авторами было показано, что включение в стандартную комплексную терапию бактериального вагиноза влагалищных ванночек с озонированным физиологическим раствором как самостоятельно, так и в комплексе с внутривенным введением озонированного физиологического раствора позволяет значительно повысить эффективность терапии. [102, 129, 193, 205, 206, 279]. Е.Л.Бойко описывает опыт применения медицинского озона в лечении бактериального вагиноза у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе [27].

Антисептические свойства озона возможно использовать не только при наружном, но и при внутривлагалищном способе введения - описаны внутрибрюшинный, внутривлагалищный и внутриматочный способы введения озонированных растворов [40, 78]. А.В. Ширинг и соавт. [191] не только отмечают высокую эффективность вагинальных орошений озонированным физраствором в отношении купирования симптомов воспалительных заболеваний женских половых органов, но и нормализацию у пациенток гормонального статуса, возобновление регулярных менструаций у тех из них, кто имел нарушения до начала лечения.

Е.И.Назаров и соавт. [125] провели сопоставление большой аутогемотерапии, инфузий озонированного физиологического раствора, ректальных и вагинальных инсуффляций озono-кислородной смеси на перекисное окисление липидов крови и скорость капиллярного кровотока в верхних конечностях. Авторы сделали вывод о том, что вагинальная озонотерапия не только представляет собой метод системного воздействия на организм, но и превосходит в этом отношении традиционно применяемую ректальную методику. А.Н.Иванов [68] также считает, что проточные

вагинальные инсуффляции озонокислородной смеси реализуют системный эффект озона и служат альтернативой большой аутогемотерапии и парентеральному введению озонированного физраствора. Исследования Т.А. Катасоновой [77] показали позитивное влияние озонированного физиологического раствора, вводимого с целью лаважа в полость матки на ее сократительную функцию у пациенток с послеродовым эндометритом - инволютивные процессы происходили быстрее в 2,3 раза по сравнению с традиционным лечением.

Медицинский озон применяют и при гормонально обусловленных патологических процессов женской половой сферы. Так, Ю.О. Карачева [76] предложила комплексную реабилитацию больных с дисциркуляторной энцефалопатией и климактерическим синдромом, получив выраженный эффект от сочетания озонотерапии и препарата Климадинон, выражающийся в уменьшении нейро-психологических симптомов, нормализации эндотелия сосудов и мозгового кровотока, параметров липидограммы. Ю.В.Минец [120] разработала способ профилактики рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста на основе методик озонотерапии. Позитивным оказалось использование малой аутогемотерапии с озоном у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции [198.]

По утверждению большинства авторов [40, 78, 111, 112, 148, 242, 263], озонотерапию целесообразно использовать для усиления терапевтического эффекта, уменьшения лекарственной нагрузки на организм, однако это не является поводом для полного отказа от иных, хорошо зарекомендовавших себя средств, в частности, препаратов бактериофагов.

### **1.3. Терапевтические возможности бактериофагов.**

Общепризнано, что в настоящее время условно-патогенные микроорганизмы, наряду с усилением болезнетворных свойств, приобретают факторы устойчивости к противомикробным средствам – антибиотикам, что обусловлено в т.ч. массовым и бесконтрольным назначением антибиотиков

[21, 46, 67, 105, 194]. Лидирующей причиной острого и хронического воспаления, (гнойно-септические осложнения не исключение) становятся полимикробные ассоциации, представленные грамотрицательными аэробными и анаэробными возбудителями, которые взаимно потенцируют свое повреждающее действие [55, 118, 232, 238].

Включение в лечебную схему антибиотиков, полностью перекрывающих весь возможный спектр возбудителей инфекций, не всегда достигает желаемого результата в связи с выработкой факторов устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных средств, образованием биопленок, защищающих микробное сообщество от действия терапевтических средств, нарушением состава нормального биотопа при назначении антибиотиков, высокой частотой аллергических реакций на действие антибиотиков и т.д. [169, 170, 209, 213, 232]. Недостаточный эффект и осложнения антибактериальной терапии, нарушение сроков лечения и использование неадекватных доз антибиотиков сопровождаются развитием дисбактериозов, аутоиммунных заболеваний и хронизации воспалительных процессов, что заставляет искать альтернативные пути решения проблемы. Высоким потенциалом для противомикробной терапии обладают бактериофаги [21, 62, 194, 235, 243].

Бактериофагами названы специфические вирусы, лизирующие бактерии в очаге воспаления («пожиратели бактерий»), по механизму действия их классифицируют на лизирующие (вирулентные) и умеренные [46]. Лизирующие непосредственно вызывают гибель бактериальной клетки, механизм их лечебного действия и самовоспроизводства состоит из нескольких этапов [55, 147, 194, 211]. Вирулентные бактериофаги, адсорбируясь на поверхности гомологичной микробной клетки, инъецируют свой генетический материал в ее цитоплазму и разрушают ее [21]. Зрелые фаговые частицы инфицируют другие бактериальные клетки. Основное преимущество бактериофагов перед антибиотиками заключается в высокой скорости их действия: степень активности репликации бактериофагов и

инфицирования бактериальных клеток может достигать  $10^{23}$  за 1 с. Снижение бактериальной популяции («биологического хозяина») приводит к прогрессивному уменьшению репликаций и элиминации бактериофагов («биологический паразит») [250]. При этом бактериофаги не могут инфицировать генетически чужеродные бактерии, обладая почти абсолютной избирательной селективностью относительно одного вида микроорганизмов - бактериальный вирус обладает тропностью только к «своему» определенному виду бактерий, не затрагивая при этом представителей нормальной микрофлоры и не угнетая физиологический микробиоценоз [62, 105]. Другим важным отличием служит бактерицидное действие бактериофагов, что, с одной стороны, обеспечивает быстрый лечебный эффект, а с другой предотвращает возможность выработки факторов защиты от фагов у бактерий.

В эксперименте убедительно показано, что комбинированное применение антагонистов железа и бактериофага способно нарушать формирование биопленок *Klebsiella pneumoniae* [220]. Бактериофаги не оказывают токсических и тератогенных эффектов, а, следовательно, безопасны во время гестации и хорошо переносятся [169]. Назначение бактериофагов можно без преувеличений назвать высокоспецифичной, таргетной антибактериальной/антимикробной терапией [67, 272].

Кроме литического действия, бактериофаги стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты: активируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, повышают уровень Т-лимфоцитов, что предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивирование [21, 62].

Существуют разнообразные лекарственные формы бактериофагов: жидкие, таблетированные, суппозитории, линименты и мази, что делает их применение практически удобным, позволяет сочетать различные способы введения [34, 211, 223, 235, 243, 250]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы бактериофаги для лечения и профилактики

кишечных инфекций – дизентерийный поливалентный, сальмонеллезный гр. А, В, С, Д, Е, брюшнотифозный; против основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний – стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный, а также комбинированные препараты из нескольких видов бактериофагов: колипротейный, пиобактериофаг поливалентный, содержащий стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный и коли бактериофаги, интести-бактериофаг, включающий дизентерийный, сальмонеллезный, стафилококковый, энтерококковый, протейный, синегнойный и коли бактериофаги [21, 34, 46, 67]. Есть опыт применения бактериофагов против *S. difficile* [212], *Listeria monocytogenes* [271], *Acinetobacter* [260], *H. pylori* [245].

Таким образом, сегодня происходит «второе рождение» бактериальных вирусов для терапии инфекционных осложнений [147, 194, 250, 270]. Оценка клинического значения фагов проводится в ходе экспериментов на животных [243]. Бактериофаги уже нашли свое применение в превентивных мерах по предотвращению бактериального обсеменения, в режимах монотерапии и комплексного лечения [67].

В многочисленных отечественных и зарубежных публикациях продемонстрирована эффективность применения бактериофагов [62]. Доказана их существенная роль в профилактике и лечении респираторных, кишечных инфекций, дисбактериозов, гнойно-воспалительных заболеваний в хирургической, ЛОР- и офтальмологической клинике [65, 192], педиатрии [6]. Отечественными [169, 195] и зарубежными [211, 274] педиатрами доказана высокая эффективность фаготерапии гнойно-септических инфекций у детей как раннего, так и более позднего возраста.

В акушерстве и гинекологии научный и практический интерес к использованию бактериофагов начал проявляться еще в первой половине прошлого века [34]. В настоящее время, учитывая полимикробную этиологию воспалительных процессов женских половых органов, в

основном применяются поливалентные бактериофаги, их используют для коррекции влагалищного дисбиоза, для лечения вагинитов [169, 189]. Проведено сравнительное исследование [170] с участием пациенток с полимикробным характером влагалищного микроценоза - более чем у 80% пациенток была обнаружена колонизация условно-патогенной микрофлорой – стафилококки, кишечная палочка, протей, клебсиелла, синегнойная палочка, штаммы оказались чувствительными к определенным антибиотикам и бактериофагам (пиобактериофаг поливалентный очищенный). Комбинированный пиобактериофаг поливалентный очищенный назначался однократно внутрь в дозе 30 мл или по 20 мл 3 раза в день с одновременным орошением влагалища или на тампонах в течение 5–7 дней. Сравнительная группа больных получала традиционную антибиотикотерапию. Результаты исследования показали преимущество именно комбинированного применения бактериофагов и антибиотиков - клиническое улучшение наступало на 3–5 сут. быстрее, восстановление нормобиоценоза влагалища произошло раньше и имело стойкий эффект, бактериофаги ни в одном случае не вызвали аллергию.

Описан опыт успешного применения бактериофагов в лечении острых и хронических ВЗОМТ [55, 86, 123, 127, 184]. Так, Т.М.Мотовилова и соавт. показали высокую эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными неудачами на фоне хронического неспецифического эндометрита [199].

Логично, что бактериофаготерапия применяется для предупреждения гнойно-воспалительных осложнений при кесаревом сечении и гинекологических операциях [12, 55, 74, 138].

Была изучена эффективность поливалентного пиобактериофага Секстафаг (20 мл стерильного фильтрата фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* spp. (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) в профилактике инфекционных осложнений абдоминального

радоразрешения [169]. Основную группу составили 102 пациентки, которым был назначен Секстафаг®; группу сравнения – 144 роженицы, у которых проводилась традиционная антибиотикопрофилактика (β-лактамы пенициллины и цефалоспорины 1-го поколения). Одним из критериев включения женщин в группу фаготерапии были аллергические реакции на пенициллины. В ходе операции кесарево сечение полость матки орошали препаратом Секстафаг® в количестве 20–30 мл, а ушиваемую рану – 10 мл препарата, кроме того, поливалентный бактериофаг вводили интравагинально в объеме 10 мл. В группе антибиотикопрофилактики у 3 пациенток была выявлена субинволюция матки на 6-е сутки, что потребовало вакуум-аспирации, назначения дополнительных утеротонических и противомикробных средств. У всех пациенток, у которых применяли Секстафаг®, послеоперационный период проходил без осложнений, а заживление шва происходило первичным натяжением.

Применение бактериофагов до родов позволяет профилактировать не только акушерские септические осложнения у матери, но и интранатальное инфицирование ребенка [34].

Опыт эффективного и безопасного применения бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом, включая отдаленные результаты, описывает Ю.А. Захарова и соавт. [63, 64]. В их исследовании беременные в течение 7-14 дней получали вместе с приемом антибиотика комбинированный препарат бактериофагов Секстафаг® в жидком виде по 20,0 мл препарата 2 раза в день натощак и параллельно с этим по 10,0 мл 1 раз в день (на 40–60 мин) вагинально в тампонах, учитывая лимфогенный и восходящий путь поступления бактериофагов в органы мочевой системы и кровь. Проведенные исследования показали преимущества использования препаратов бактериофагов у женщин с пиелонефритом в период беременности – быстрее наступало клиничко-лабораторное выздоровление, количество рецидивов оказалось меньшим в 2 раза, роды происходили в срок, меньшим был безводный период, не было проведено оперативных

родоразрешений по причине тяжелой акушерской патологии (преэклампсия, плацентарная недостаточность). У меньшего числа женщин группы наблюдения была зарегистрирована патология околоплодных вод и плаценты в форме их инфицирования, послеродовой период рожениц протекал с меньшим количеством инфекционных осложнений, у меньшего числа детей, родившихся у женщин из группы фаготерапии, регистрировали соматическую и инфекционную патологии, они в меньшей степени были подвержены гнойно-септическим заболеваниям в течение месяца после родов.

Описано комбинированное лечение хронических воспалительных заболеваний гениталий у женщин с использованием озono- и бактериофаготерапии [86, 127], причем результативность данной комбинации превзошла каждый из методов по отдельности. Особенно это важно у беременных, у которых применение многих химиотерапевтических средств ограничено из-за опасности тератогенного влияния.

Таким образом, к преимуществам фаготерапии, важным для акушерско-гинекологической практики, относят: строгую специфичность, быстрое наступление клинического эффекта, селективное проникновение в инфекционный очаг, в т. ч. защищенный биопленками, способность к самовоспроизводству и саморегуляции бактериофагов, безопасность и отсутствие выявленных к сегодняшнему дню противопоказаний, стимуляцию иммунитета, возможность совместного применения с антибиотиками, иммуномодулирующими препаратами, методами физиолечения. При этом необходимо строгое соблюдение всех правил фаготерапии, в частности, противопоставление бактериофагов любым средствам этиотропной терапии является ошибочным [62].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что использование лечебных эффектов озono- и бактериофаготерапии в профилактике воспалительных осложнений хирургического аборта представляет



практический интерес, имеет определенные теоретические предпосылки и требует клинико-лабораторного обоснования.

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **2.1. Организация работы.**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, на базе ООО «Сходня» Многопрофильный медицинский центр (г.Химки Московской области).

### **2.2. Материал и методы, использованные в экспериментальной части исследования**

1. Препарат «Пиобактериофаг комплексный жидкий» (номер регистрационного удостоверения ЛС-000700, дата регистрации 21.06.2010).
2. Озонатор медицинский «Медозонс БМ» (сертификат соответствия № РОСС. RU.АЯ74.В13882)
3. Оборудование бактериологической лаборатории.

Использованный в нашем опыте пиобактериофаг представляет собой смесь стерильных фильтратов фаголизатов различных микроорганизмов. В эксперименте были использованы производственные штаммы микроорганизмов *Escherichia coli*, *Enterococcus* и *Klebsiella*, использующиеся в контроле серийных препаратов.

В стерильном флаконе с соблюдением правил асептики смешивали пиобактериофаг и свежеприготовленный озонированный физиологический раствор в соотношении 1:1. Для этого последовательно применяли следующие насыщающие концентрации озono-кислородной смеси – 1500, 3000, 5000, 8000 и 100000 мкг/л.

Определение активности смеси проводилось титрованием по методу Аппельмана – немедленно после смешивания, через 30 минут и через 1 час. Степенью активности или «титром» бактериофага является то наибольшее разведение препарата, в котором среда становится прозрачной, т.е. рост культуры не наблюдается и произошел полный лизис микроорганизмов фаговыми частицами.

Готовили ряд последовательных десятикратных разведений серии препарата пиобактериофага и смеси пиобактериофаг (той же серии) + физраствор в питательной среде (бульон мясо-гидролизный) с обязательной сменой пипеток.

В первую пробирку с 4,5 мл питательной среды вносили градуированной пипеткой 0,5 мл препарата (или смеси) – разведение в 10 раз, то есть в  $10^{-1}$ , затем из первой пробирки переносили 0,5 мл содержимого во вторую пробирку, из второй – в третью и т.д., то есть разведения  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  и т.д. Для контроля использовали пробирку с 4,5 мл питательной среды без фага. Для определения активности в отношении *Enterococcus* и *Escherichia coli* готовили разведения  $10^{-1}$  -  $10^{-6}$ , в отношении *Klebsiella* –  $10^{-1}$  -  $10^{-5}$ .

Затем в каждую из пробирок с разведением и в контрольную вносили 0,03 мл взвеси суточной агаровой культуры, содержащей  $10^9$  микробных клеток в 1 мл. Инкубировали при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ .

Степень активности пиобактериофага и смеси его с озонированным физраствором определяли визуально по истечении времени инкубации: для клебсиелл и эшерихий – 4 часа, для энтерококков – 10 часов.

### **2.3. Характеристика методов исследования, использованных в клинических условиях**

Для оценки эффективности лечения всем женщинам, проводилось комплексное клиническое, лабораторное исследование.

#### **Общеклиническое обследование:**

Клиническое обследование женщин включало традиционный сбор анамнеза и гинекологическое исследование. Во время гинекологического осмотра производился забор вагинального секрета для микроскопического, бактериологического исследования и для определения показателей местного иммунитета, а также концентрации цитокинов.

#### **Микробиологические методы исследования**

Микроскопическое исследование секрета влагалища проводили на световом микроскопе Leica DM 1000. Материал наносили на предметное

стекло равномерным слоем и высушивали на воздухе. Препарат фиксировали в течение 3 мин. в 96°C этиловом спирте, высушивали и проводили микроскопическое исследование. Степень выраженности лейкоцитоза в вагинальном секрете оценивали как: значительный - более 50 лейкоцитов в поле зрения, умеренный - от 20 до 50 лейкоцитов в поле зрения, в пределах нормы от 1 до 20 лейкоцитов в поле зрения.

Для идентификации микроорганизмов – возбудителей вагинита и БВ использовали тест-систему «Фемофлор-17» и бактериологическое исследование.

### **Иммунологические методы исследования**

Иммуноферментные и молекулярно-биологические методы исследования (полимеразная цепная реакция) использовались для исключения ИППП.

Для оценки местного иммунитета в вагинальном секрете изучалось содержание секреторного IgA (sIgA), концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, трансферрина (только у больных бактериальным вагинозом) на оборудовании IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем Diagnostic Product Corporation, ЗАО «Вектор-Бест», eBioscience (Bender MedSystems). Лизоцимную активность вагинального секрета определяли нефелометрическим методом на аппарате СФЭК-56, единицы измерения -%.

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

С целью выяснения интенсивности перекисного окисления липидов использовался метод индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови на биохемилюминометре БХЛ-06 по показателям  $I_{max}$  в mv/сек.,  $S$  в mv/сек.,  $tg2 \alpha$ , где:

$I_{max}$  – максимальная интенсивность свечения, соответствует потенциальной способности биологического объекта к свободно-радикальному окислению липидов;

S – светосумма за 30 секунд – отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления, обратно пропорциональна антиоксидантной активности пробы.

$tg^2 \alpha$  – показатель скорости спада процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Параллельно у всех пациенток изучали уровень первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК) и конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа (ОШ), содержание антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Определение содержания ДК проводилось при помощи спектрофотометра СФ-26 в метанол-гексановой липидной фракции (5:1) при длине волны 233 нм, и выражалось в единицах оптической плотности относительно количества общих липидов (ед.опт.пл / мг ОЛ).

ОШ определяли флуориметрическим методом при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм и выражали в условных единицах свечения на мг общих липидов (усл.ед. /мг ОЛ).

Уровень общих липидов в плазме крови определяли с применением диагностических наборов “Lachema”. Активность антиоксидантного фермента каталазы определялась спектрофотометрически по убыли перекиси водорода в среде, единицы измерения – ед./г Нв в мин., супероксиддисмутазы – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения - Ед/г Нв в мин.

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 2010. При этом определялась средняя арифметическая выборки  $M$ , среднее квадратичное отклонение  $\sigma$ , 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. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач было обследовано 240 пациенток (средний возраст  $25,6 \pm 1,4$  лет) с беременностью 5-6 недель, планирующих прерывание беременности путем вакуумного аборта (в связи с трудным материальным положением). У 116 из них был выявлен неспецифический аэробный вагинит, у 124 – бактериальный вагиноз. В соответствии с Приказом Минздрава РФ от 07.04.2016 N 216н пациенткам предоставлялось 7 дней для обдумывания и принятия окончательного решения о прерывании беременности. В течение этого периода им назначали свечи, содержащие хлоргексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозитории на ночь, ввиду возможности отказа от аборта. После подтверждения женщинами желанья прервать беременность были выявлены пациентки, у которых, по данным повторного обследования, включающего микроскопию отделяемого влагалища, была установлена недостаточная эффективность санации влагалища. Среди них случайным образом были выбраны 80 пациенток с диагнозом неспецифический аэробный вагинит (I группа) и 80 с диагнозом бактериальный вагиноз (II группа), которым с целью профилактики послеабортного эндометрита проводили дополнительные лечебные мероприятия.

Диагноз неспецифического аэробного вагинита устанавливался на основании следующих данных: 1) жалобы на слизисто-гнойные выделения из половых путей, ощущение дискомфорта, зуд, жжение во влагалище, диспареунию; 2) наличие гиперемии стенок влагалища, гнойвидных выделений при осмотре в зеркалах; 3) результаты бактериоскопического исследования отделяемого влагалища (лейкоциты  $> 30$  в поле зрения); 4) выявление условно-патогенной микрофлоры, а именно наличие у всех пациенток микробных ассоциации из 2-3-х микроорганизмов - представителей факультативных аэробов (табл. 1.).

Таблица 1.

Микроорганизмы, выявленные у пациенток с неспецифическим вагинитом  
(абс.ч., %)

E.coli	40 (50%)
Staphylococcus aureus	26 (32,5%)
Klebsiella pneumoniae	24 (30%)
Enterococcus faecalis	22 (27,5%)
Stafilococcus epidermidis	18 (22,5%)
Peptostreptococcus Agalactiae	20 (25%)
Streptococcus pyogenes	18 (20%)

Среди них присутствовали различные сочетания E.coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Enterococcus faecalis, Stafilococcus epidermidis, Peptostreptococcus Agalactiae, Streptococcus pyogenes в количествах  $10^6$  -  $10^7$  КОЕ/мл.

В ходе определения чувствительности флоры к антимикробным химиопрепаратам данные микроорганизмы демонстрировали низкую или умеренную чувствительность к основным группам антибиотиков в 40% случаев. Напротив, данные микроорганизмы проявили чувствительность к фагам (пиобактериофаг комплексный жидкий) в процессе проведения соответствующего теста.

Диагноз БВ устанавливался при наличии у больных не менее 3 из 4 признаков Амсея: 1) гомогенные выделения из влагалища при отсутствии признаков воспаления; 2) pH вагинального содержимого более 4,5; 3) положительный аминный тест («рыбный» запах при смешивании влагалищного отделяемого с 10% КОН; 4) выявление «ключевых» клеток при микроскопии неокрашенных мазков.

В результате исследования мы установили, что у больных преимущественно встречались ассоциации микроорганизмов, характерных для БВ (таблица 2).

Таблица 2.

Микроорганизмы, выявленные у пациенток с бактериальным вагинозом  
(абс.ч., %)

<i>Gardnerella vaginalis</i>	46 (57,5%)
<i>Prevotella (Bacteroides)</i>	28 (35%)
<i>Corynebacterium spp</i>	28 (35%)
<i>Mobiluncus spp</i>	24 (30%)
<i>Peptostreptococcus spp</i>	20 (25%)
<i>Atopobium vaginae</i>	20 (25%)
<i>Megasphaera spp</i>	12 (15%)
<i>Clostridium spp</i>	10 (12,5%)
<i>Leptotrichia spp</i>	3 (7,5%)

Таким образом, критерием включения в исследование было: беременность 5-6 недель, желание женщины прервать ее путем операции вакуумного аборта, наличие неспецифического аэробного вагинита, вызванного условно-патогенной микрофлорой или бактериального вагиноза.

Критерием исключения было: наличие гонококковой, хламидийной, уреаплазменной, микоплазменной, вирусной (герпес, ВПЧ), трихомонадной, грибковой инфекции. Дизайн исследования представлен на рис.1.

Женщины I группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от проводимого лечения: в I основную подгруппу вошли 40 женщин, которым с их информированного согласия проводился курс озонотерапии в виде вагинальных инсуффляций озонкислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л.



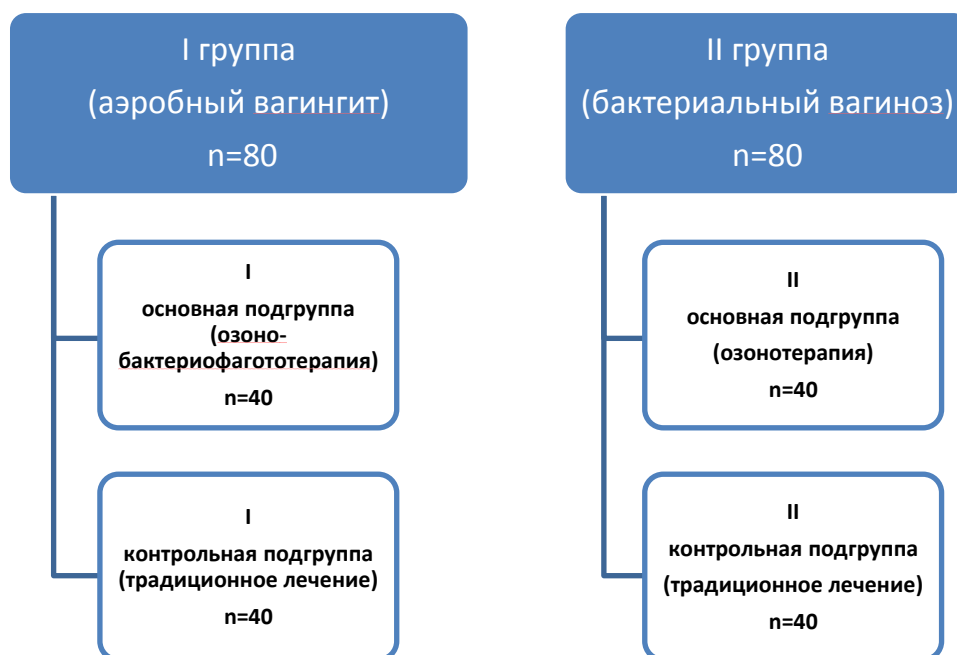


Рис. 1. Дизайн исследования

Процедуры вагинальной озонотерапии включали следующие этапы:

- 1) обработка стенок влагалища дистиллированной водой для предупреждения высыхания его стенок потоком озонкислородной смеси;
- 2) введение во влагалище зеркала Куско соответствующего номера со специальной насадкой и наконечником из поливинилхлорида, обеспечивающих циркуляцию озонкислородной смеси (рис. 2).

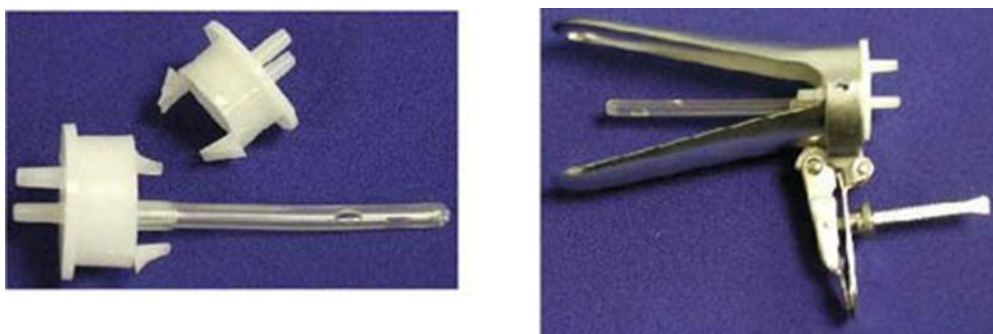


Рис. 2. Устройство для вагинальной озонотерапии.

В работе использовался отечественный аппарат озонотерапии «Медозонс БМ» производства Арзамасского приборостроительного завода «Медозонс БМ» (сертификат соответствия № РОСС. RU.АЯ74.В13882).

Озонокислородную смесь с концентрацией озона 5000 мкг/л подавали во влагалище в течение 5 - 7 минут от озонатора через трубки из поливинилхлорида. Для отведения озонокислородной смеси использовали вакуумный насос, ее направляли в деструктор, обеспечивающий каталитическое разложение озона. Процедуры проводились ежедневно в течение 7 дней.

После завершения процедуры озонотерапии процедуры в задний свод влагалища на 3-4 часа вводился тампон, смоченный препаратом Пиобактериофаг комплексный жидкий (номер регистрационного удостоверения ЛС-000700, дата регистрации 21.06.2010), с целью оказания местного антимикробного действия. Активность данный препарат проявляет в отношении стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл (пневмонии и окситока), синегнойной и кишечной палочек.

40 пациенток I контрольной подгруппы озонобактериофаготерапию не получали – им с целью лечения неспецифического вагинита проводилось лечение свечами, содержащими неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ (Полижинакс, номер регистрационного удостоверения РК-ЛС-5№015850, дата регистрации: 22.07.2015) в течение 7 дней.

Все больные II группы получали внутрь метронидазол (номер регистрационного удостоверения ЛС-001286, дата регистрации: 08.12.2011) по 500 мг 2 раза в день курсом 7 дней.

40 женщин (II основная подгруппа) параллельно получали вагинальные инсуффляции озонокислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л продолжительностью 5-7 минут №7 ежедневно. Препарат пиобактериофага у этой подгруппы больных в комплексное лечение БВ не включался по причине ранее доказанной устойчивости анаэробов к фагам. 40 пациенток II контрольной подгруппы озонотерапию не получали.

Операция медицинского аборта осуществлялась путем вакуум-аспирации (срок беременности к моменту выполнения аборта составлял 6-7 недель) и сопровождалась в/м введением 500мг Цефтриаксона

Больные I и II групп были сопоставимы по возрасту - средний возраст больных составил, соответственно,  $27,4 \pm 1,9$ , во II –  $28,2 \pm 1,8$  лет (таблица 3).

Таблица 3.

## Распределение больных по возрасту

Пациентки	20-25 лет	25-30 лет	30-35 лет
I основная подгруппа (n=40)	7 (17,5%)	20 (50%)	13 (32,5%)
I контрольная подгруппа (n=40)	8 (20%)	20 (50%)	12 (30%)
II основная подгруппа (n=40)	7 (17,5%)	18 (45%)	15 (37,5%)
II контрольная подгруппа (n=40)	8 (20%)	19 (47,5%)	13 (32,5%)

Также не было возрастных различий между пациентками I основной и I контрольной, II основной и II контрольной подгрупп.

Социальное положение пациенток (таблица 4) свидетельствует о том, что среди них преобладали рабочие: 20 (50%) в I основной подгруппе, 24 (60%) в I контрольной подгруппе, 20 (50%) во II основной и 18 (45%) во II контрольной подгруппе.

Служащие были второй по распространенности социальной категорией: 13 (32,5%) в I основной подгруппе, 15 (37,5%) и в I контрольной

подгруппе, 12 (40%) и 9 (30%) во II основной и II контрольной подгруппах, соответственно.

Примерно с одинаковой частотой встречались домохозяйки, соответственно 4 (10%), 3 (7,5%), 3 (7,5%), 4 (10%) и учащиеся - 3 (7,5%), 2 (5%), 3 (7,5%) и 3 (7,5%) от общего числа обследованных.

Таблица 4.

## Социальный статус пациенток (абс.ч., %)

Социальное положение	I	I	II	II
	основная подгруппа (n=40)	контрольная подгруппа (n=40)	основная подгруппа (n=40)	контрольная подгруппа (n=40)
Рабочие	20 (50%)	24 (60%)	22 (55%)	19 (47,5%)
Служащие	13 (32,5%)	11 (27,5%)	12 (32,5%)	14 (35%)
Домохозяйки	4 (10%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	4 (10%)
Учащиеся	3 (7,5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)

Изучение менструальной функции больных показало следующее (таблица 5). В I группе средний возраст менархе составил  $12,9 \pm 0,9$  года, во II -  $13,1 \pm 0,8$  года, что не имеет достоверных отличий ( $p > 0,05$ ). Своевременное наступление первой менструации (от 11 до 14 лет) отмечалось у 38 (95%) больных I группы, и 37 (92,5%) II группы. У 2 (5%) больных I группы, и 3 (7,5%) II группы, менархе было поздним (от 15-18 лет).

У большинства пациенток - 34 (85%) I группы и 36 (90%) II группы нарушения становления ритма менструаций отсутствовали. Длительно менструальный цикл устанавливался у 6 (15%) женщин I группы и 4 (10%) II группы. В дальнейшем, т.е. после установления ритма менструаций, у большинства пациенток: 34 (85%) I группы и 37 (92,5%) II группы нарушений цикла не отмечалось. Умеренные менструации отмечали 33

(82,5%) женщин I и 36 (90%) II группы, как скудные их характеризовали 3 (7,5%) и 4 (10%) женщин. Нарушений менструального цикла по типу гиперполименореи не было. Болезненные менструации были у 6 (15%) пациенток I группы и 7 (17,5%) II группы. Таким образом, различий в характеристиках менструального цикла между группами не было, как не было их и внутри групп, т.е. между подгруппами.

Таблица 5.

## Менструальная функция пациенток (абс.ч., %)

Характеристика менструального цикла	I группа (n=80)	II группа (n=80)
<b>Менархе</b>		
11-14 лет	38 (95%)	37 (92,5%)
>15 лет	2 (5%)	3 (7,5%)
<b>Становление менструального цикла</b>		
Менее 1 года	34 (85%)	36 (90%)
Более 1 года	6 (15%)	4 (10%)
<b>Характер менструальных выделений</b>		
Обильные	3 (7,5%)	2 (5%)
Умеренные	33 (82,5%)	36 (90%)
Скудные	4 (10%)	2 (5%)
<b>Нарушение менструальной функции</b>		
Дисменорея	6 (15%)	7 (17,5%)

Анализ семейного статуса (таблица 6) показал, что среди пациенток преобладали женщины, состоящие в зарегистрированном браке - 28 (70%) в I основной подгруппе, 26 (65%) в I контрольной подгруппе, 29 (72,5%) во II основной подгруппе и 30 (75%) во II контрольной подгруппе.

Соответственно, 6 (15%), 5 (12,5%), 4 (10%) и 4 (10%) состояли в гражданском браке.

В разводе находились в I основной подгруппе 4 (10%), в I контрольной подгруппе 6 (15%), во II основной подгруппе 6 (15%) и во II контрольной подгруппе 4 (10%). Соответственно, 2 (5%), 3 (7,5%), 1 (2,5%) и 2 (5%) в браке ранее не состояли.

Таблица 6.

## Семейный статус пациенток (абс.ч., %)

Семейный статус	I основная подгруппа (n=40)	I контрольная подгруппа (n=40)	II основная подгруппа (n=40)	II контрольная подгруппа (n=40)
Брак зарегистрирован	28 (70%)	26 (65%)	29 (72,5%)	30 (75%)
Гражданский брак	6 (15%)	5 (12,5%)	4 (10%)	4 (10%)
В разводе	4 (10%)	6 (15%)	6 (15%)	4 (10%)
Замужем не была	2 (5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)

С учетом значения особенностей сексуального поведения у женщин с воспалительными и дисбиотическими процессами нижнего отдела полового тракта, мы выяснили, что возраст сексуального дебюта составил в I основной подгруппе  $15,3 \pm 2,2$  года, в I контрольной подгруппе  $14,9 \pm 2,1$  года, во II основной подгруппе  $15,7 \pm 2,1$  года, во II контрольной подгруппе -  $15,5 \pm 2,0$  года, что достоверно не отличается ( $p > 0,05$ ).

Начало половой жизни до 18 лет выявлено, соответственно, у 34 (85%), 36 (90%), 34 (85%) и у 32 (80%) пациенток. Один половой партнер был, соответственно, у 8 (20%), 6 (15%), 6 (15%) и 7 (17,5%) обследованных, два-

три - у 26 (65%), 27 (67,5%), 28 (70%) и 29 (72,5%) женщин, более трех половых партнеров - у 7 (15%), 6 (15%), 7 (15%) и 4 (10%) женщин.

Таким образом, у большинства больных были выявлены поведенческие особенности, являющиеся предпосылками инфицирования гениталий, нарушений микробиоценоза, что в свою очередь является неблагоприятным фоном для развития осложнений инвазивных, особенно, внутриматочных вмешательств.

Внимание к контрацептивному анамнезу пациенток объясняется теми же причинами. В таблице 7 суммированы данные, касающиеся этого аспекта и описывающие предпочитаемые больными способы предохранения от беременности как в данный момент, так и в ближайшем анамнезе.

Таблица 7.

Контрацептивный анамнез пациенток (абс.ч., %)

Способ контрацепции	I	I	II	II
	основная подгруппа (n=40)	контрольная подгруппа (n=40)	основная подгруппа (n=40)	контрольная подгруппа (n=40)
Презерватив	6 (15%)	7 (17,5%)	8 (20%)	6 (15%)
ВМК	2 (5%)	3 (7,5%)	2 (5%)	4 (10%)
Химическая контрацепция	4 (10%)	6 (15%)	6 (15%)	4 (10%)
Оральные контрацептивы	6 (15%)	8 (20%)	8 (20%)	7 (7,5%)
Прерванный половой акт, календарный метод	30 (75%)	28 (70%)	29 (72,5%)	31 (77,5%)
Не использовали	4 (10%)	5 (12,5%)	6 (15%)	4 (10%)

Необходимо заметить, что I основной подгруппе группе 4 (10%), в I контрольной подгруппе 5 (12,5%), во II основной подгруппе 6 (15%), во II

контрольной подгруппе 4 (10%), контрацепцию при регулярной половой жизни вообще не использовали, что очевидно повышает риск как незапланированной беременности, так и инфекционных заболеваний. Столь же рискованным является и использование такого ненадежного способа предотвращения беременности как прерванный половой акт и календарный метод, которым отдавали предпочтение 30 (75%), 28 (70%), 29 (72,5%) и 31 (77,5%) женщин, соответственно. Приблизительно с одинаковой частотой пациентки использовали оральные контрацептивы и химическую контрацепцию (таблица 4). Презерватив, как относительно эффективный способ предупреждения инфицирования и зачатия, применяли в I основной подгруппе только 6 (15%), в I контрольной подгруппе 7 (17,5%), во II основной подгруппе 8 (20%), во II контрольной подгруппе 6 (15%).

Наименьшей популярностью пользовались ВМК, что связано с наличием у больных вагинита или бактериального вагиноза, являющихся противопоказанием для данного способа контрацепции (ранее его использовали в единичных случаях).

Таким образом, значимых различий в использовании средств контрацепции у обследованных пациенток найдено не было.

Репродуктивный анамнез пациенток представлен в таблице 8.

Обращает на себя внимание тот факт, что абсолютное большинство пациенток - в I основной подгруппе 32 (80%), в I контрольной подгруппе 35 (87,5%), во II основной подгруппе 33 (82,5%), во II контрольной подгруппе 31 (77,5%) - имели в анамнезе медицинские аборт, количество их варьировало от 1 до 5. Более того, в I основной подгруппе 8 (20%), в I контрольной подгруппе 6 (15%), во II основной подгруппе 5 (12,5%), во II контрольной подгруппе 6 (15%) больные указывали на наличие в анамнезе острого послеабортного эндометрита, потребовавшего госпитализации и стационарного лечения. На самопроизвольные выкидыши ранее указывали 6 (15%), 3 (7,5%), 3 (7,5%) и 4 (10%) больных, соответственно. Первородящих среди пациенток, вошедших в исследование, не было.



## Репродуктивный анамнез (абс.ч., %)

Репродуктивный анамнез	I основная подгруппа (n=40)	I контрольная подгруппа (n=40)	II основная подгруппа (n=40)	II контрольная подгруппа (n=40)
Роды	24 (60%)	27 (67,5%)	25 (62,5%)	26 (65%)
Медицинские аборты	32 (80%)	35 (87,5%)	33(82,5%)	31 (77,5%)
Самопроизвольные выкидыши (ранние)	6 (15%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	4 (10%)
Внематочная беременность	2 (5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)

Таким образом, у большинства больных имелись указания на неоднократные выскабливания полости матки в связи с искусственными или самопроизвольными абортами, при этом известно, что травма эндометрия влечет за собой нарушение иннервации, рецепции и трофики органа, что является серьезным фактором риска для развития хронического эндометрита, осложненного течения послеабортного периода при последующих искусственных прерываниях беременности.

Было также установлено, что в I основной подгруппе у 24 (60%), в I контрольной подгруппе у 27 (67,5%), во II основной подгруппе у 25 (62,5%), во II контрольной подгруппе у 26 (65%) в анамнезе были роды через естественные родовые пути, что также служит фактором риска инфицирования полового тракта. Внематочная беременность в анамнезе встретилась у 2 (5%), 2 (5%), 3 (7,5%) и 3 (7,5%).

Изучение данных о имеющейся в анамнезе гинекологической патологии (табл. 9) показало, что острый сальпингоофорит встретился в

анамнезе в I основной подгруппе у 8 (20%), в I контрольной подгруппе у 7 (17,5%), во II основной подгруппе у 9 (22,5%), во II контрольной подгруппе у 8 (20%). Гормонально зависимые нарушения встречались в единичных случаях.

Таблица 9.

## Гинекологические заболевания пациенток (абс.ч., %)

Гинекологические заболевания	I основная подгруппа (n=40)	I контрольная подгруппа (n=40)	II основная подгруппа (n=40)	II контрольная подгруппа (n=40)
Острый сальпингоофорит	8 (20%)	7 (17,5%)	9 (22,5%)	8 (20%)
СПКЯ	1 (2,5%)	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Миома матки	2 (5%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)

Сведения об экстрагенитальной патологии приведены в таблице 10.

Анализ этих данных позволил установить, что наиболее распространенной патологией были различные хронические инфекционные заболевания, среди которых хронический тонзиллит был выявлен в I основной подгруппе у 24 (60%), в I контрольной подгруппе у 23 (57,5%), во II основной подгруппе у 20 (50%), во II контрольной подгруппе у 24 (60%). Он оказался наиболее частым заболеванием, хронический гастродуоденит, соответственно был отмечен у 13 (32,5%), 12 (30%), 15 (37,5%) и 14 (35%). Хронический бронхит, гайморит, холецистит встречались значительно реже.

Таким образом, у обследованных женщин отмечалась значительная частота сопутствующей воспалительной экстрагенитальной патологии, что служит дополнительным, хотя и не ведущим фактором риска развития послеабортных инфекционных осложнений.

Экстрагенитальные заболевания пациенток (абс.ч., %)

Экстрагенитальные заболевания	I	I	II	II
	основная подгруппа (n=40)	контрольная подгруппа (n=40)	основная подгруппа (n=40)	контрольная подгруппа (n=40)
Хронический тонзиллит	24 (60%)	23 (57,5%)	20 (50%)	24 (60%)
Хронический гастродуоденит	13 (32,5%)	12 (30%)	15 (37,5%)	14 (35%)
Хронический бронхит	4 (10%)	5 (12,5%)	2 (5%)	4 (10%)
Хронический гайморит	4 (10%)	3 (7,5%)	4 (10%)	5 (12,5%)
Хронический холецистит	1 (2,5%)	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)

Таким образом, пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, социальному, семейному статусу, менструальной, репродуктивной функциям, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, не было различий и в подгруппах пациенток.

Совокупность данных об образе жизни пациенток (ранний половой дебют, большое число половых партнеров), способах контрацепции (низкая частота использования барьерных методов), заболеваемости (высокая распространенность в группе инфекционных процессов нижнего отдела гениталий, хронических воспалительных соматических заболеваний, значительная частота инвазивных внутриматочных вмешательств в связи с искусственным и самопроизвольным прерыванием беременности) свидетельствует о высоком риске у них воспалительных осложнений медицинского аборта.

## **ГЛАВА IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОЗОНА И БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН**

Для достижения поставленной цели исследования на доклиническом (экспериментальном) этапе работы были подобраны штаммы микроорганизмов, этиологически значимые в плане развития воспалительных заболеваний гениталий и изучено влияние озонированного физраствора, полученного при различных насыщающих концентрациях медицинского озона на лизирующие свойства бактериофагов. Тем самым воспроизводилась планируемая к практическому применению методика лечения – орошение различных отделов полового тракта озонированным физ. раствором и/или препаратами бактериофагов.

При планировании данного эксперимента, предполагалось несколько возможных вариантов взаимодействия данных лечебных факторов:

- дозозависимое подавление литической активности бактериофагов озонированным раствором *in vitro*, которое обосновывало бы отдельное использование данных лечебных факторов,
- стимулирующее действие озона на фаги, что позволило бы применять их одновременно (сочетанно).
- отсутствие влияния озонированного физраствора на литическую активность бактериофагов, что также давало бы возможность сочетанного их применения

Обратное влияние фагов на какие-либо свойства озонированного физраствора теоретически невозможно, поэтому не рассматривалось в принципе.

В таблицах 11 и 12 представлены результаты тестирования литической активности фаговых частиц как в контроле (без воздействия озонированного физ. раствора), так и в ответ на воздействие озонированного физиологического раствора.

По данным тестирования контрольных образцов, препарат вызвал лизис энтерококков в разведении  $10^{-6}$ , кишечных палочек в разведении  $10^{-5}$  -  $10^{-6}$ , клебсиелл – в разведении  $10^{-5}$ .

Таблица 11.

## Активность фаговых частиц пиобактериофага в эксперименте

Микроорганизм	Активность пиобактериофага	Активность смеси пиобактериофаг + озонированный физ. раствор с насыщающей концентрацией 5000 - 8000 мкг/л		
		Сразу после смешивания	Через 30 мин после смешивания	Через 1 час после смешивания
Enterococcus	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
Klebsiella oxytoca	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$
Klebsiella pneumonia	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$
E. coli O <sub>26</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
E. coli O <sub>33</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
E. coli O <sub>124</sub>	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$

Препарат той же серии после смешивания и контакта с озонированным физ. раствором с концентрациями озона 1500, 3000, 5000 и 8000 мкг/л не показал снижения активности ни в одном из образцов – непосредственно после смешивания, через 30 минут и через 1 час ( $p > 0,05$ ).

Как следует из таблицы 2, при воздействии озонированного физраствора, полученного с использованием насыщающей концентрации озона 10000 мкг/л озонкислородной смеси, было отмечено некоторое

снижение литической активности фаговых частиц на один порядок от первоначального титра (с  $10^{-6}$  до  $10^{-5}$ ) в отношении штамма *E. coli* O<sub>26</sub>.

Таблица 12

## Активность фаговых частиц Пиобактериофага в эксперименте

Микроорганизм	Активность пиобактериофага	Активность смеси пиобактериофаг + озонированный физ. раствор с насыщающей концентрацией 10000 мкг/л		
		Сразу после смешивания	Через 30 мин после смешивания	Через 1 час после смешивания
<i>Enterococcus</i>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$
<i>Klebsiella pneumonia</i>	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$
<i>E. coli</i> O <sub>26</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	<b><math>1 \times 10^{-5}</math></b>
<i>E. coli</i> O <sub>33</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
<i>E. coli</i> O <sub>124</sub>	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$

На основании экспериментальной части исследования мы сделали вывод о том, что сочетанное применение бактериофаго- и озонотерапии при условии использования насыщающей концентрации озона до 10000 мкг/л включительно возможно и перспективно для лечения инфекционно-воспалительных процессов женской половой сферы, поскольку позволяет объединить терапевтические эффекты двух методик. Данное обстоятельство позволило нам перейти к клинической части исследования в части лечения неспецифического бактериального вагинита у пациенток, готовящихся к прерыванию беременности путем вакуумного аборта.

## **ГЛАВА V. ВЛИЯНИЕ ОЗОНОБАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ В ПОДГОТОВКЕ К МЕДИЦИНСКОМУ АБОРТУ, НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ АЭРОБНЫМ ВАГИНИТОМ**

### **5.1. Влияние ознообактериофаготерапии на микробиоценоз, показатели иммунитета у больных неспецифическим аэробным вагинитом.**

В процессе ознообактериофаготерапии нами не было выявлено каких либо побочных действий или осложнений (т.ч. случаев индивидуальной непереносимости как озона, так и препарата пиобактериофага), процедуры переносились больными хорошо.

Клинический анализ результативности применения ознообактериофаготерапии и традиционного лечения продемонстрировал, что оба метода достаточно эффективно снимают явления воспаления - уменьшались вплоть до исчезновения жалобы на патологические выделения из влагалища, ликвидировались явления зуда, жжения, диспареунии, исчезала гиперемия влагалища.

Данные бактериоскопического исследования (табл. 13) свидетельствовали о купировании проявлений неспецифического вагинита в обеих подгруппах больных, однако микроскопическая картина нормоценоза была достигнута у 36 (90%) пациенток после ознообактериофаготерапии (ОБФТ) и только у 28 (70%) - после традиционного лечения.

У 30% больных, получавших традиционную терапию вагинита, в мазке отмечался промежуточный тип микробиоценоза, характеризующийся умеренным или незначительным количеством лактобактерий, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, при котором; обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. В подгруппе пациенток, лечившихся с использованием ОБФТ, такой пограничный тип мазка был отмечен лишь в 10% случаев.

Таблица 13

Влияние озонобактериофаготерапии (I основная подгруппа) и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на показатели микроскопии вагинального мазка у больных с неспецифическим вагинитом

Типы биоценоза влагалища	Подгруппы пациенток	До лечения	После лечения
Нормоценоз	I основная (n=40)	0%	90%
	I контрольная (n=40)	0%	70%
Промежуточный тип	I основная (n=40)	0%	10%
	I контрольная (n=40)	0%	30%
Вагинит неспецифический	I основная (n=40)	100%	0%
	I контрольная (n=40)	100%	0%

Сравнительный анализ данных бактериологического исследования до и после лечения показали, что степень воздействия ОБФТ значительно выше (таблица 14). Так, обсемененность влагалища *E.coli* уменьшилось с  $9,7 \pm 0,5 \times 10^7$  до  $2,3 \pm 0,3 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 421 раз, *Staphylococcus aureus* – с  $3,7 \pm 0,5 \times 10^7$  до  $1,8 \pm 0,6 \times 10^4$ , т.е. в 2000 раз, *Stafilococcus epidermidis* уменьшилось с исходных  $8,2 \pm 0,7 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $1,6 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 510 раз, *Klebsiella pneumoniae* – с  $6,2 \pm 0,4 \times 10^6$  до  $6,7 \pm 0,5 \times 10^4$ , т.е. в 92 раза, *Streptococcus pyogenes* – с  $7,7 \pm 0,6 \times 10^6$  до  $4,1 \pm 0,4 \times 10^4$ , т.е. 180 раз, *Peptostreptococcus Agalactiae* - с  $7,3 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $3,2 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 230 раз, *Enterococcus faecalis* – с  $9,1 \pm 0,6 \times 10^6$  до  $1,7 \pm 0,8 \times 10^4$ , т.е. в 535 раз ( $p < 0,05$  во всех случаях).



Таблица 14

Влияние озонобактериофаготерапии (I основная подгруппа) и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на выявляемость микроорганизмов во влагалище у больных с неспецифическим вагинитом (абс.ч).

Вид микроорганизма	I основная подгруппа		I контрольная подгруппа	
	До лечения, КОЕ/мл	После лечения, КОЕ/мл	До лечения, КОЕ/мл	После лечения, КОЕ/мл
E.coli	$9,7 \pm 0,5 \times 10^7$	$2,3 \pm 0,3 \times 10^4$ *	$8,3 \pm 0,6 \times 10^7$	$4,5 \pm 0,7 \times 10^5$ * **
Staphylococcus aureus	$3,7 \pm 0,5 \times 10^7$	$1,8 \pm 0,6 \times 10^4$ *	$8,2 \pm 0,4 \times 10^7$	$2,2 \pm 0,5 \times 10^5$ * **
Stafilococcus epidermidis	$6,9 \pm 0,5 \times 10^6$	$2,4 \pm 0,6 \times 10^3$ *	$7,3 \pm 0,4 \times 10^6$	$5,2 \pm 0,3 \times 10^4$ * **
Klebsiella pneumoniae	$2,8 \pm 0,3 \times 10^6$	$1,3 \pm 0,6 \times 10^3$ *	$6,2 \pm 0,4 \times 10^6$	$6,7 \pm 0,5 \times 10^4$ * **
Streptococcus pyogenes	$7,7 \pm 0,6 \times 10^6$	$4,1 \pm 0,4 \times 10^4$ *	$4,6 \pm 0,3 \times 10^6$	$2,0 \pm 0,3 \times 10^5$ * **
Peptostreptococcus Agalactiae	$7,3 \pm 0,4 \times 10^6$	$3,2 \pm 0,2 \times 10^4$ *	$6,0 \pm 0,5 \times 10^6$	$4,1 \pm 0,2 \times 10^5$ * **
Enterococcus faecalis	$9,1 \pm 0,6 \times 10^6$	$1,7 \pm 0,8 \times 10^4$	$8,5 \pm 0,3 \times 10^6$	$4,0 \pm 0,9 \times 10^4$

*Примечание:*

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы

Сравнительный анализ данных бактериологического исследования до и после лечения показали, что степень воздействия ОБФТ значительно выше (таблица 14). Так, обсемененность влагалища E.coli уменьшилось с  $9,7 \pm 0,5 \times 10^7$  до  $2,3 \pm 0,3 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 421 раз, Staphylococcus aureus – с  $3,7 \pm 0,5 \times 10^7$  до  $1,8 \pm 0,6 \times 10^4$ , т.е. в 2000 раз, Stafilococcus epidermidis уменьшилось с исходных  $8,2 \pm 0,7 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $1,6 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 510 раз, Klebsiella pneumoniae – с  $6,2 \pm 0,4 \times 10^6$  до  $6,7 \pm 0,5 \times 10^4$ , т.е. в 92 раза,

*Streptococcus pyogenes* – с  $7,7 \pm 0,6 \times 10^6$  до  $4,1 \pm 0,4 \times 10^4$ , т.е. 180 раз, *Peptostreptococcus Agalactiae* - с  $7,3 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $3,2 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 230 раз, *Enterococcus faecalis* – с  $9,1 \pm 0,6 \times 10^6$  до  $1,7 \pm 0,8 \times 10^4$ , т.е. в 535 раз ( $p < 0,05$  во всех случаях).

В подгруппе, получавшей традиционное лечение, снижение обсемененности эпителия влагалища условно-патогенными микроорганизмами было не столь значительным. Так, содержание *E.coli* уменьшилось с  $8,3 \pm 0,6 \times 10^7$  до  $4,5 \pm 0,7 \times 10^5$  КОЕ/мл, т. е. в 184 раза, *Staphylococcus aureus* – с  $8,2 \pm 0,4 \times 10^7$  до  $2,2 \pm 0,5 \times 10^5$ , т.е. в 370 раз, *Stafilococcus epidermidis* - с  $5,8 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $2,7 \pm 0,3 \times 10^5$  КОЕ/мл, т. е. в 21 раз, *Klebsiella pneumoniae* – с  $2,8 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $1,3 \pm 0,6 \times 10^4$ , т.е. в 215 раз, *Streptococcus pyogenes* – с  $4,6 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $2,0 \pm 0,3 \times 10^5$ , т.е. в 23 раза, *Peptostreptococcus Agalactiae* - с  $6,0 \pm 0,5 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $4,1 \pm 0,2 \times 10^5$  КОЕ/мл, т. е. в 14,6 раза, *Enterococcus faecalis* – с  $8,5 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $4,0 \pm 0,9 \times 10^5$ , т.е. в 210 раз.

Полученные результаты свидетельствуют о саногенном действии сочетанного применения озона и бактериофагов, что подтверждается как позитивными изменениями в показателях микроскопии, так и количественных характеристиках условно-патогенных микроорганизмов, имеющих потенциальное значение для этиологии послеабортного эндометрита.

Исследование параметров местного иммунитета влагалища не выявило исходно достоверных различий в подгруппах наблюдения (таблица 15).

При повторном анализе у пациенток I основной подгруппы было установлено, что имеет место рост содержания sIgA с  $0,012 \pm 0,002$  до  $0,21 \pm 0,003$  г/л, т.е. на 75% ( $p < 0,05$ ). В I контрольной подгруппе данный показатель достоверно не менялся (табл.15, рис.3).

Таблица 15

Влияние озонобактериофаготерапии (I основная подгруппа) и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на некоторые показатели местного иммунитета влагалища у больных с неспецифическим аэробным вагинитом

Показатель	I основная подгруппа (n=40)			I контрольная подгруппа (n=40)		
	До лечения	После аборта	Через 1 месяц	До лечения	После аборта	Через 1 месяц
sIgA, г/л	0,012± 0,002	0,021± 0,003	0,023± 0,004*	0,017± 0,002	0,015± 0,004	0,008± 0,001**
IgG, г/л	0,065± 0,002	0,071± 0,004	0,076± 0,004	0,069± 0,007	0,055± 0,006	0,061± 0,008
ИЛ-1, пг/мл	420,7± 6,3	310,1± 3,0*	300,6± 9,4*	399,5± 5,6	436,1± 2,2 **	442,5± 3,1* **
ИЛ-6, пг/мл	279,4± 8,9	185,5± 9,7*	174,6± 7,7*	291,3± 11,0	340,1± 8,5**	356,4± 9,9**
Лизоцим мкг/мл	18,3±0,5	25,5±0,7*	26,3±0,8*	19,6±0,4	19,1±0,3 **	11,2±0,5**

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы

Значительными оказались отличия в результатах воздействия ОБФТ и традиционного лечения на уровень лизоцима в вагинальном секрете (рис. 4).

Исходно значения данного показателя не отличались, составляя в I основной подгруппе  $18,3 \pm 0,5$  мкг/мл, в I контрольной подгруппе  $19,6 \pm 0,4$  мкг/мл ( $p > 0,05$ ). При анализе динамики уровня лизоцима оказалось, что ОБФТ способствовала его росту до  $25,5 \pm 0,7$  мкг/мл, т.е. на 39,3% ( $p < 0,05$ ). Традиционное лечение не имело подобного эффекта – концентрация лизоцима в вагинальном секрете осталась на прежнем уровне. В результате уровень данного иммунологического параметра в I основной подгруппе оказался выше, чем в контрольной в 1,33 раза.

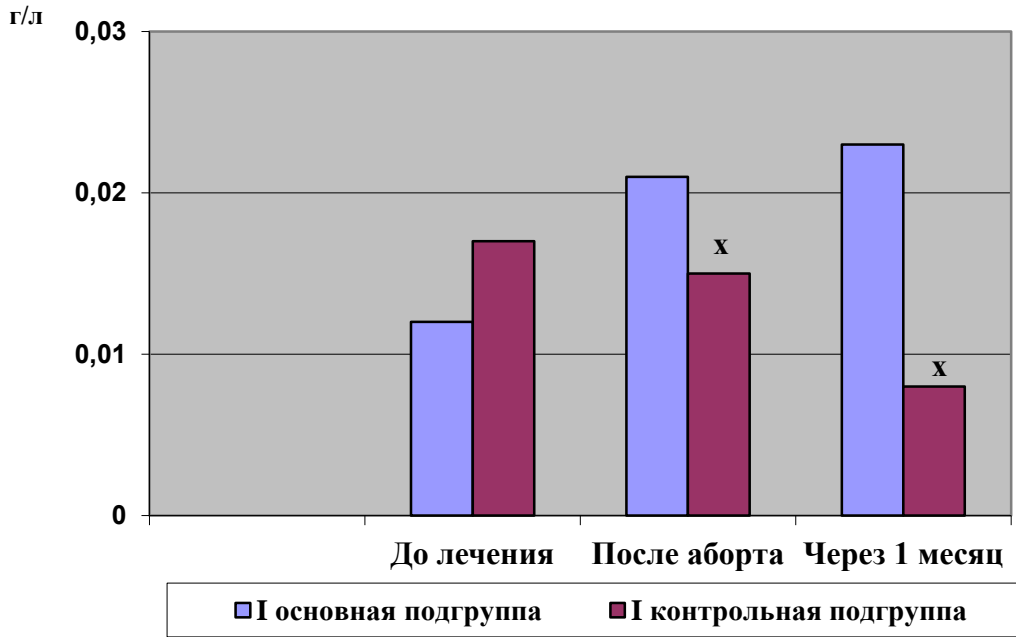


Рис. 3. Влияние ознобациофаготерапии (I основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень sIg A в секрете влагалища пациенток с неспецифическим вагинитом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы).

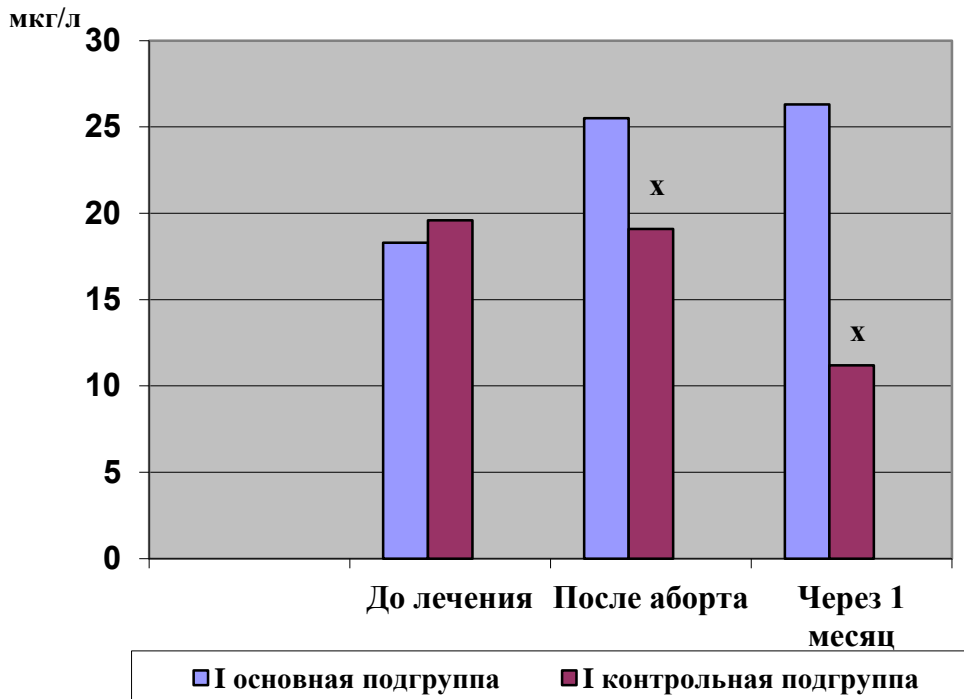


Рис. 4. Влияние ознобациофаготерапии (I основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень лизоцима в секрете влагалища пациенток с неспецифическим вагинитом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы).

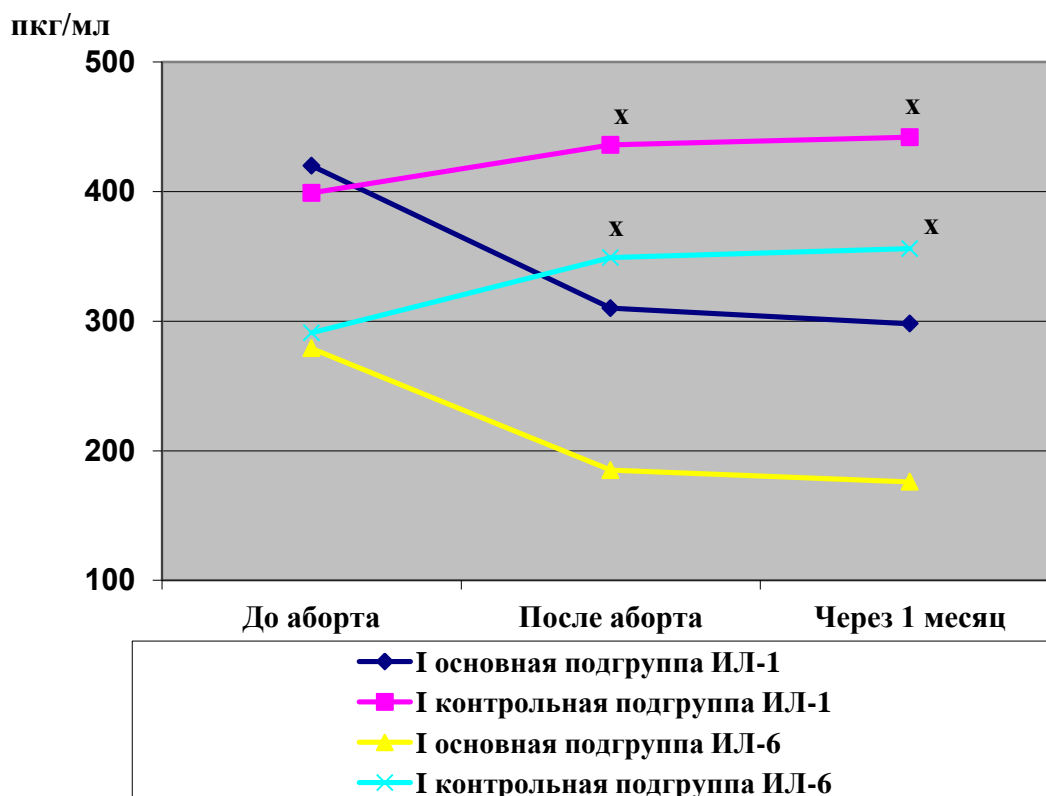


Рис.5. Влияние озонобактериофаготерапии (I основная подгруппа), и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на уровень ИЛ-1 и ИЛ-6 в секрете влагалища пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы).

Первоначальные уровни ИЛ-1 и ИЛ-6 в I основной и I контрольной подгруппах достоверно не отличались (табл. 15). ИЛ-1 был, соответственно,  $420,7 \pm 6,3$  и  $399,5 \pm 5,6$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ); ИЛ-6 находился на уровне  $279,4 \pm 8,9$  и  $291,3 \pm 11,0$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ).

На фоне лечения в I основной подгруппе уровень ИЛ-1 снизился (рис. 5) до  $310,1 \pm 3,0$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 26,2%, содержание ИЛ-6 уменьшилось до  $185,5 \pm 9,7$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 33,7%. В I контрольной подгруппе тенденции были противоположными. Так, уровень ИЛ-1 увеличился с  $399,5 \pm 5,6$  до  $436,1 \pm 2,2$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 9,2%, содержание ИЛ-6 возросло с  $291,3 \pm 11,0$  до  $340,1 \pm 8,5$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 16,8%.

При этом уровень IgG не изменился на фоне лечения в обеих подгруппах.

Дальнейшее наблюдение выявило следующее. Через 1 месяц в подгруппе больных, получавших ОБФТ, sIgA не менялся (рис. 3). В I контрольной подгруппе данный показатель дополнительно снизился до  $0,008 \pm 0,001$  г/л ( $p < 0,05$ ), т.е. в 2,1 раза от исходного.

Содержание лизоцима (рис. 4) в I основной подгруппе сохранялось на тех же цифрах, составив  $26,3 \pm 0,8$  мкг/мл, в I контрольной – снизилось до  $11,2 \pm 0,5$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, уровень лизоцима в I контрольной подгруппе оказался через месяц в 1,75 раза ниже исходного ( $p < 0,05$ ).

Уровень обоих интерлейкинов в дальнейшем не менялся как в основной, так и в контрольной подгруппах (рис. 5).

С целью оценки влияния аборта на состояние общего иммунитета изучали динамику в крови больных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Выяснилось (рис. 6), что исходных отличий в подгруппах наблюдения не было - в I основной подгруппе ЦИК соответствовали  $52,0 \pm 1,7$  ед./мл, в I контрольной  $48,5 \pm 1,3$  ед./мл ( $p > 0,05$ ). После выполнения аборта в I контрольной подгруппе наблюдался резкий рост уровня ЦИК с  $48,5 \pm 1,3$  ед./мл, до  $190,0 \pm 5,8$  ед./мл., т.е. в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ), в I основной подгруппе показатель оставался на прежнем уровне.

При повторном анализе через 1 месяц оказалось, что в I контрольной подгруппе ЦИК снизились до  $120,3 \pm 6,2$  ед./мл. ( $p < 0,05$ ), но оставались выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ). В I основной подгруппе ЦИК составляли  $44,1 \pm 3,3$  ед./мл., что ниже показателя контрольной в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ).

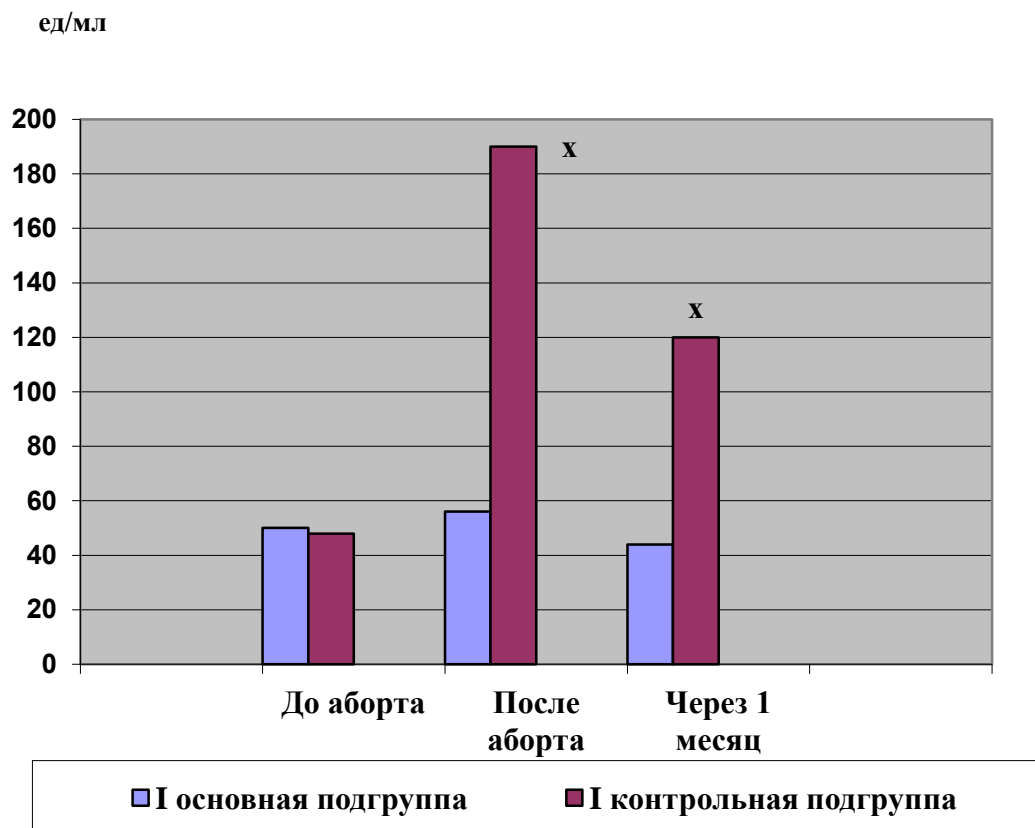


Рис. 6. Влияние ознобациофаготерапии (I основная подгруппа), и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных неспецифическим вагинитом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы).

IgG оставался на первоначальном уровне в обеих подгруппах больных.

Таким образом, ОБФТ оказала корригирующее воздействие на параметры локального иммунитета, способствуя усилению протективных механизмов (sIgA и лизоцим) и снижению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6), предотвращая рост количества циркулирующих иммунных комплексов в крови. Очевидно, что коррекция иммунных нарушений любого уровня у пациенток с неспецифическим вагинитом патогенетически значима и, напротив, отсутствие положительного влияние на изучаемые параметры, служит неблагоприятным прогностическим

признаком в отношении воспалительных осложнений инвазивных гинекологических манипуляций, в т.ч., медицинского аборта.

## **5.2. Влияние озонобактериофаготерапии на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных неспецифическим аэробным вагинитом.**

Наряду с иммунологическими составляющими патогенеза воспалительных осложнений, в т.ч. аборта, важную роль играют неблагоприятные сдвиги в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита».

Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемилюминометрии обеих подгрупп женщин исходно достоверно не различались (табл. 16).

Так, показатель  $I_{\max}$ , отражающий активность ПОЛ, был равен  $2,22 \pm 0,05 \text{ mV/сек}$  – в I основной подгруппе, и  $2,35 \pm 0,06 \text{ mV/сек}$  в I контрольной подгруппе ( $p > 0,05$ ). В норме данный показатель составляет  $1,75 \pm 0,15 \text{ mV/сек}$ . Показатель  $S$ , соответственно, был  $14,86 \pm 0,19 \text{ mV/сек}$  и  $15,07 \pm 0,08 \text{ mV/сек}$  ( $p > 0,05$ ). Норматив -  $14,0 \pm 0,75 \text{ mV/сек}$ .

Характеризующий антиоксидантную защиту показатель  $\text{tg } 2 \text{ альфа}$ , в I основной подгруппе составлял в среднем  $0,40 \pm 0,05$ , в I контрольной подгруппе  $0,39 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ), при норме  $0,38 \pm 0,03$ .

Выяснилось, что после мед. аборта произошло существенное усиление активности липопероксидации в I контрольной подгруппе пациенток.

Так,  $I_{\max}$  в I контрольной подгруппе увеличился в среднем с  $2,35 \pm 0,06$  до  $3,84 \pm 0,07 \text{ mV/сек.}$ , т.е. на 63,0% ( $p < 0,05$ ). При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что  $I_{\max}$  превышал норму у 70% женщин данной подгруппы (рис. 7).



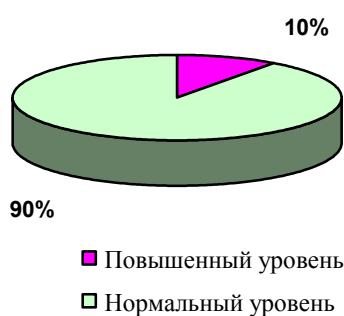
Таблица 16.

Влияние ознобактериофаготерапии (I основная подгруппа) и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на показатели биохемилюминометрии у больных неспецифическим аэробным вагинитом

Под- груп- пы паци- енток	I max, mv/сек			S, mv/сек			tg2 α		
	До абор- та	После абор- та	Через 1 месяц	До абор- та	После абор- та	Через 1 месяц	До абор- та	После абор- та	Через 1 месяц
I основ ная (n=40)	2,22± 0,05	2,19± 0,09	1,54± 0,08	14,86± 0,19	14,52± 0,12	14,39± 0,15	0,40± 0,05	0,41± 0,03	0,41 ± 0,04
I контр ольная (n=40)	2,35± 0,06	3,84± 0,07* **	3,62 ± 0,14* **	15,07± 0,08	20,45± 0,09* **	19,34± 0,11* **	0,38± 0,03	0,69± 0,02* **	0,71± 0,03* **

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы.



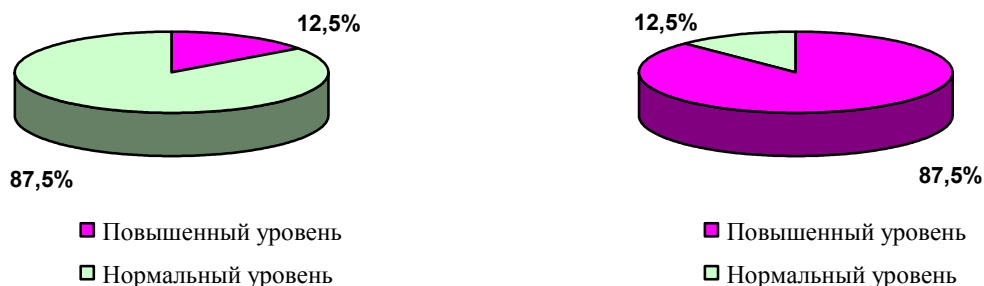
I основная подгруппа



I контрольная подгруппа

Рис. 7. Доля пациенток с неспецифическим вагинитом с нормальным и повышенным уровнем I max после аборта

Уровень S в I контрольной подгруппе увеличился с  $15,07 \pm 0,08$  до  $20,45 \pm 0,09$  мВ/сек ( $p < 0,05$ ), т.е. на 36% ( $p < 0,05$ ) и превышал норму у 87,5% женщин.

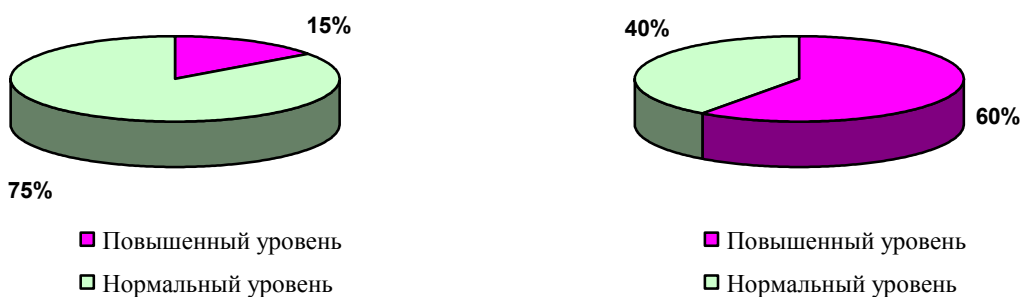


I основная подгруппа

I контрольная подгруппа

Рис. 8. Доля пациенток, получавших ознобациофаготерапию (I основная подгруппа), и традиционное лечение (I контрольная подгруппа) неспецифического аэробного вагинита с нормальным и повышенным уровнем S после аборта

Показатель tg 2 альфа также достоверно увеличился в I контрольной подгруппе с  $0,38 \pm 0,03$  до  $0,69 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), т.е. на 81,5%, превысив норму у 60% пациенток.



I основная подгруппа

I контрольная подгруппа

Рис. 9. Доля пациенток, получавших ознобациофаготерапию (I основная подгруппа), и традиционное лечение (I контрольная подгруппа) неспецифического аэробного вагинита с нормальным и повышенным уровнем tg 2 альфа после аборта

В I основной подгруппе все исследуемые показатели после проведения аборта оставались стабильными (табл. 16, рис. 7, 8, 9),  $I_{\text{max}}$  соответствовал норме у 90%, S – у 87,5%, tg 2 альфа - у 75% женщин. Такими они оставались и через 1 месяц после манипуляции.

Таким образом, по данным биохемиллюминиметрии, хирургическое вмешательство в виде мед.аборта вызывало у большинства пациенток резкий сбой в системе «перекисное окисление липидов - антиоксидантная система защиты». Напротив, подготовительные мероприятия с использованием озонотерапии предотвратили рост интенсивности липопероксидации.

Данное утверждение полностью подтверждается мониторингом состояния ПОЛ по уровню первичных и конечных молекулярных продуктов (таблица 17).

Исходный уровень всех продуктов ПОЛ в подгруппах не имел отличий и соответствовал нормативным значениям. Так в I основной подгруппе ДК составляли  $0,227 \pm 0,014$  ед.опт.пл./мг ОЛ, в I контрольной  $0,223 \pm 0,009$  ( $p > 0,05$ ) при норме  $0,22 \pm 0,02$  ед.опт.пл./мг общ. липидов.

Основания Шиффа в I основной подгруппе находились на уровне  $12,3 \pm 0,5$  усл.ед./мг ОЛ, в I контрольной  $11,9 \pm 0,2$  усл.ед./мг ОЛ. (Норма составляет  $15,3 \pm 0,12$  отн. ед./мг ОЛ).

Повторный анализ выявил (рис. 10), что после проведенного аборта в крови больных I основной подгруппы ДК оставались на прежнем уровне, а у больных контрольной подгруппы наблюдалось увеличение ДК с исходных с  $0,223 \pm 0,009$  ед.опт.пл./мг ОЛ до  $0,374 \pm 0,016$  ед.опт.пл./мг ОЛ, или на 68,0% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 17

Влияние ознобактериофаготерапии (I основная подгруппа) и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов у больных неспецифическим вагинитом

Под- группы паци- ентов	ДК, ед.опт.пл./мг ОЛ			ОШ, усл.ед./мг ОЛ		
	До аборта	После аборта	Через 1 месяц	До аборта	После аборта	Через 1 месяц
I основная (n=40)	0,227± 0,014	0,244± 0,009	0, 231 ± 0,011	12,3± 0,5	13,2± 0,1	13,6± 0,4
I контроль ная (n=40)	0,223± 0,009	0,374± 0,016 * **	0, 381 ± 0,011* **	11,9±0,2	19,4± 0,1 * **	20,3± 0,4* **

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы.

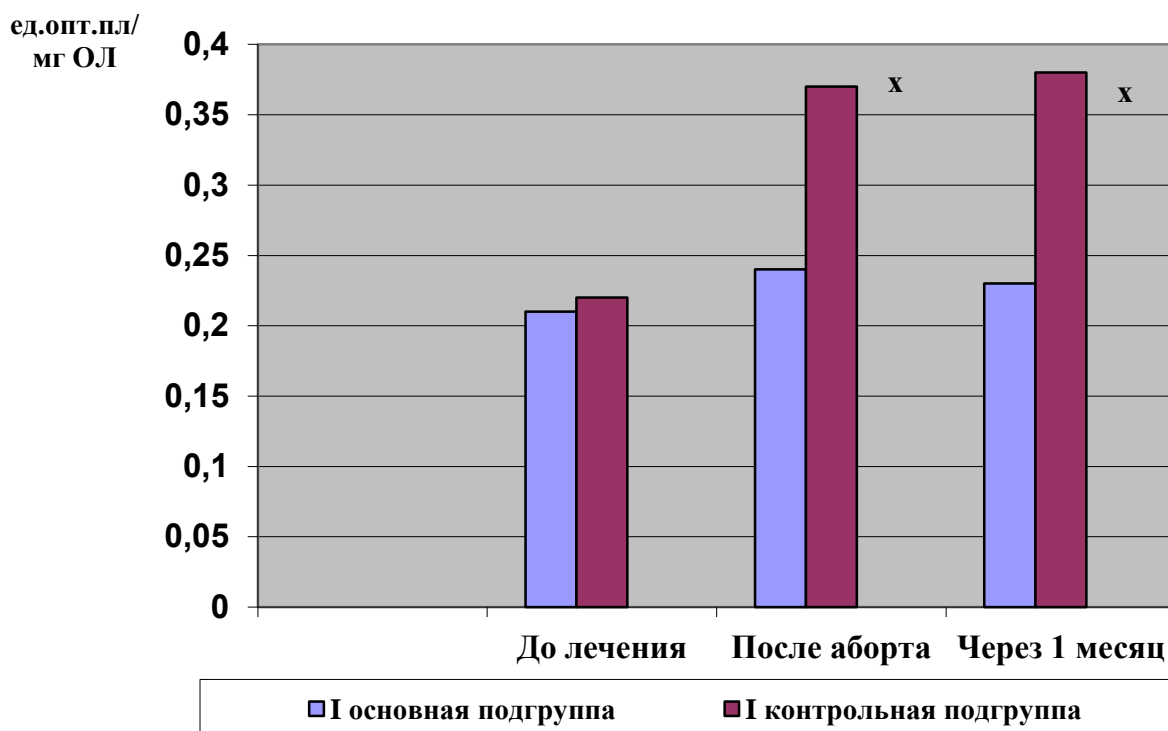


Рис. 10. Влияние озонобактериофаготерапии (I основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень ДК в крови пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы).

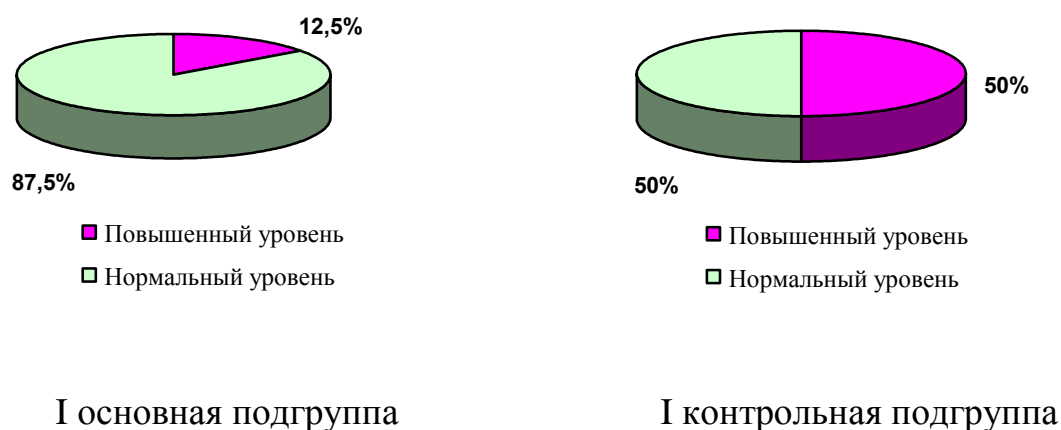


Рис. 11. Доля пациенток, получавших озонобактериофаготерапию (I основная подгруппа), и традиционное лечение (II контрольная подгруппа) неспецифического аэробного вагинита с нормальным и повышенным уровнем ДК после аборта

Анализ индивидуальных показателей позволил установить, что половина больных этой подгруппы имела после аборта повышенный уровень

ДК. В I основной подгруппе подобного не отмечалось, превышение нормальных значений было лишь у 12,5% больных (рис. 11).

Аналогично, в I основной подгруппе ОШ значимо не менялись, но был выявлен рост их содержания в крови у пациенток I контрольной подгруппы (табл. 17, рис. 12), произошедший в ответ на операцию медицинского аборта – он произошел с  $11,9 \pm 0,2$  усл.ед./мг ОЛ до  $19,4 \pm 0,1$  усл.ед./мг ОЛ, или на 76,3% ( $p < 0,05$ ).

Доля женщин с повышенным содержанием ОШ в крови составила в I основной подгруппе 10%, в контрольной – 40% (рис. 13).

При повторном исследовании через 1 месяц картина не менялась – в I основной подгруппе у большинства пациенток молекулярные продукты ПОЛ оставались в пределах нормы, в контрольной, напротив, у значительной части были по-прежнему повышены.

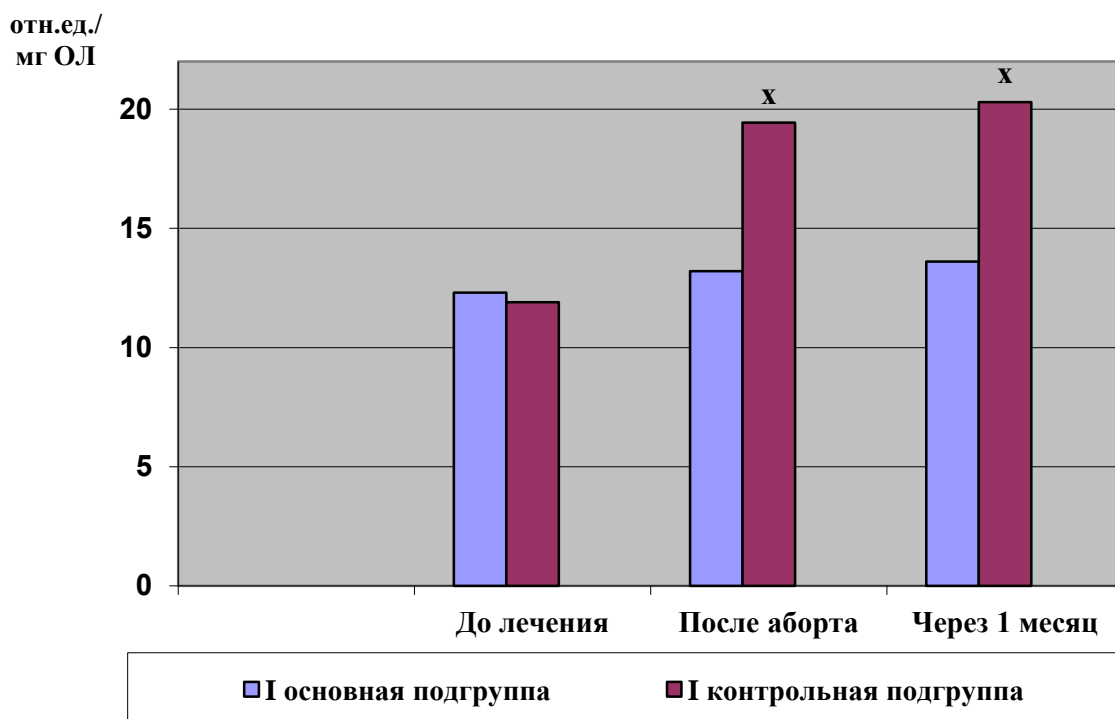
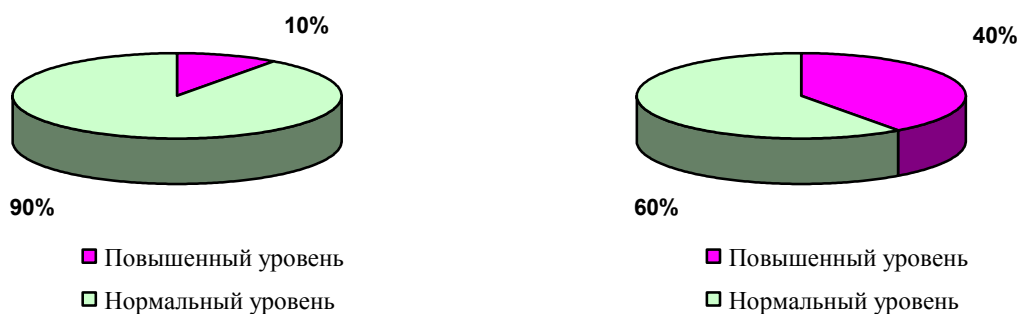


Рис. 12. Влияние ознобациофаготерапии (I основная подгруппа), и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на уровень ОШ в крови пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы).



I основная подгруппа

I контрольная подгруппа

Рис.13. Доля пациенток, получавших озонобактериофаготерапию (I основная подгруппа), и традиционное лечение (I контрольная подгруппа) неспецифического аэробного вагинита с нормальным и повышенным уровнем ОШ после аборта

Таблица 18.

Влияние озонотерапии (I основная подгруппа) и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов у больных неспецифическим вагинитом

Подгруппы пациенток	Каталаза, Ед/г Нв в мин			СОД, Ед/г Нв в мин.		
	До аборта	После аборта	Через 1 месяц	До аборта	После аборта	Через 1 месяц
I основная (n=40)	525,1± 8,2	535,2± 9,1	539,4± 6,9	670,5± 11,3	675,4± 14,0	681,9± 15,6
I контрольная (n=40)	519,4± 6,5	325,7± 3,3 * **	328,5 ± 9,9* **	655,7± 6,2	490,8± 11,2 * **	460,3± 20,1* **

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы

Для выяснения механизмов данного эффекта исследовали в динамике активность двух антиоксидантных ферментов, играющих важную ограничительную роль в регуляции перекисного окисления липидов.

Оказалось, что данные показатели исходно не имели отличий в подгруппах пациенток (табл. 18). После аборта в I контрольной подгруппе активность каталазы резко уменьшилась с  $515,5 \pm 4,9$  Ед/г Нв в мин до  $325,7 \pm 9,8$  Ед/г Нв в мин ( $p < 0,05$ ), т.е. на 36,8% и оказалась сниженной у 75% женщин (рис. 14).

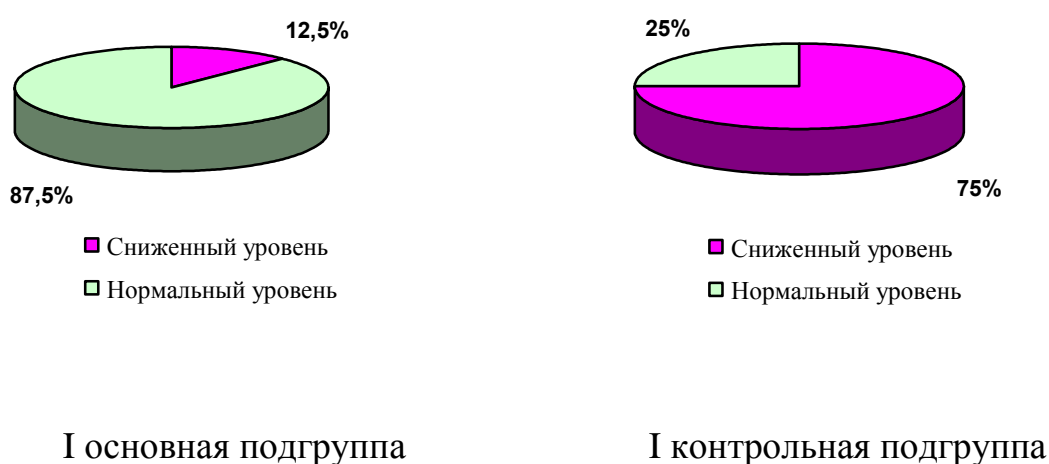


Рис. 14. Доля пациенток, получавших озонобактериофаготерапию (I основная подгруппа), и традиционное лечение (I контрольная подгруппа) неспецифического аэробного вагинита с нормальным и пониженным уровнем каталазы после аборта

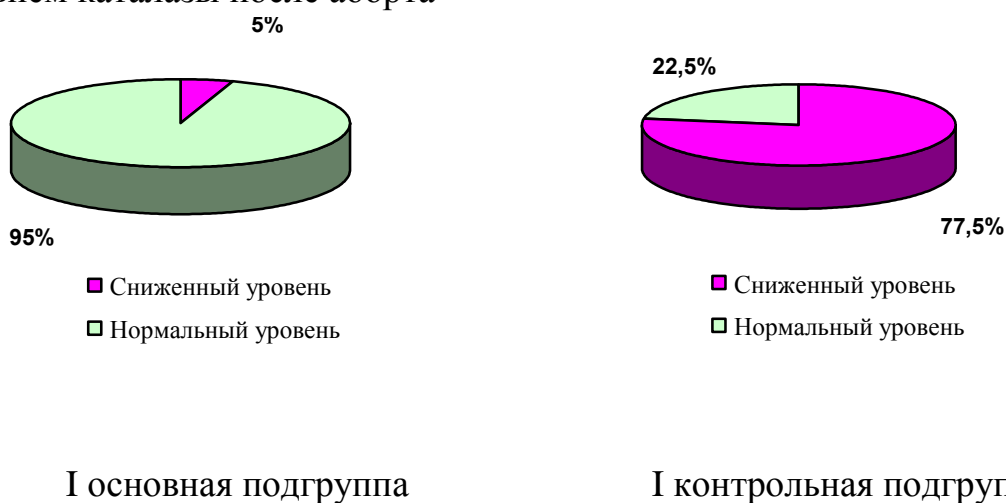


Рис. 15. Доля пациенток, получавших озонобактериофаготерапию (I основная подгруппа), и традиционное лечение (I контрольная подгруппа) неспецифического аэробного вагинита с нормальным и пониженным уровнем супероксиддисмутазы после аборта



В I основной подгруппе значимые изменения данного показателя по сравнению с исходным уровнем отсутствовали, благодаря чему уровень Кат оказался выше, чем в контроле в 1,64 раза ( $p < 0,05$ ).

В I контрольной подгруппе было отмечено значительное снижение активности супероксиддисмутазы с  $655,7 \pm 6,2$  Ед/г Нв в мин до  $490,8 \pm 11,2$  Ед/г Нв в мин., т.е. на 25% ( $p < 0,05$ ), в результате чего показатель оказался пониженным у 77,5% женщин (рис. 15) и был ниже, чем в I основной подгруппе в 1,38 раза ( $p < 0,05$ ).

Ед/г Нв/мин

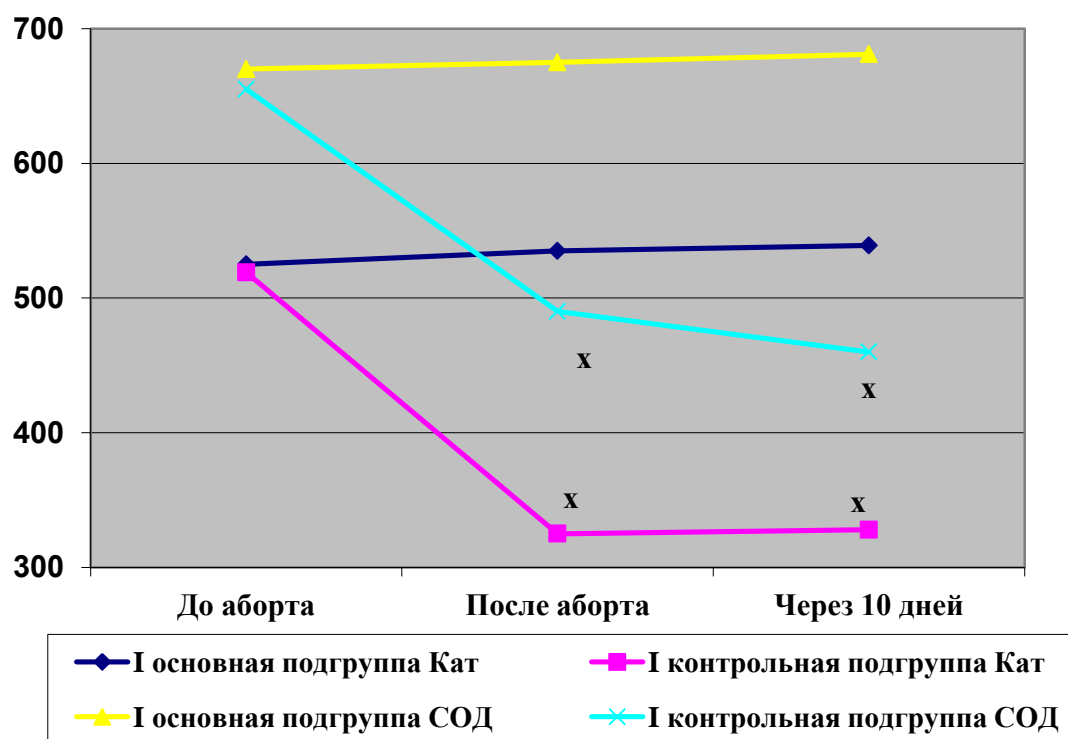


Рис. 16. Влияние ознобациофаготерапии (I основная подгруппа), и традиционного лечения (I контрольная подгруппа) на уровень Кат и СОД в крови больных неспецифическим аэробным вагинитом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя I контрольной подгруппы по отношению к показателю I основной подгруппы).

Исследование, выполненное через 1 месяц после мед. аборта (рис. 16), выявило у женщин I основной подгруппы стабильно высокие показатели активности обоих ферментов. В I контрольной подгруппе активность Кат и

СОД по-прежнему оставалась сниженной, вследствие чего эти параметры был ниже, чем в I основной подгруппе, соответственно, в 1,46 и 1,36 раза ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

### 5.3. Клиническая эффективность профилактики острого послеабортного эндометрита у больных неспецифическим аэробным вагинитом с использованием ознобациофаготерапии.

Клиническое наблюдение в послеабортном периоде (рис. 17) показало, что в I основной подгруппе острый эндометрит имел место в 1 случае (2,5%), во II контрольной подгруппе женщин в 5 случаях (12,5%), что потребовало госпитализации и стационарного лечения.

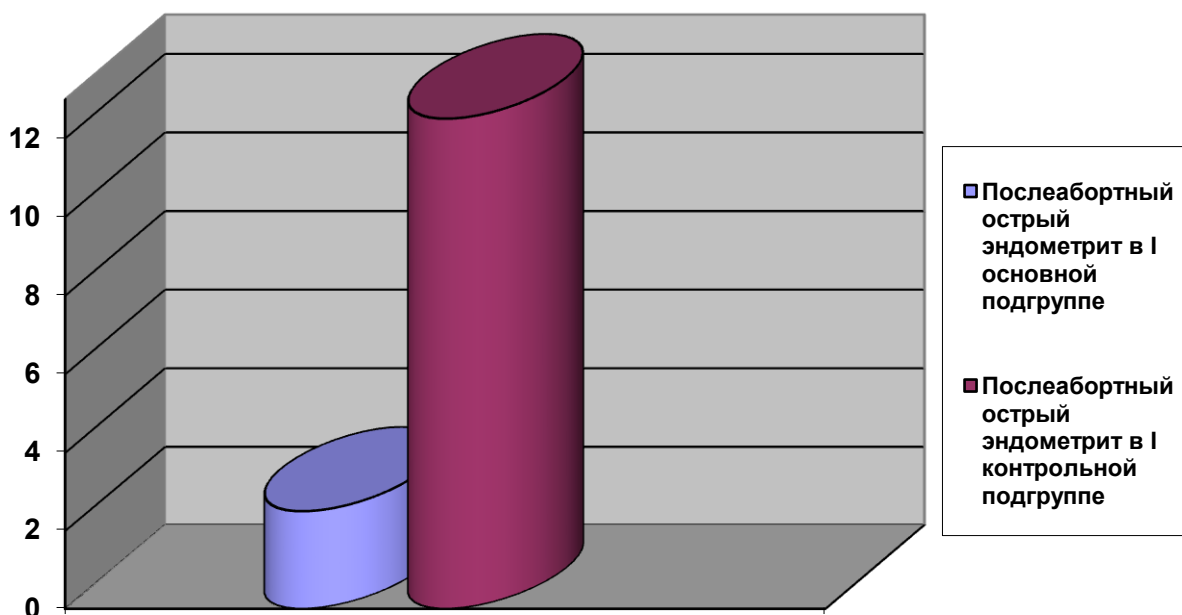


Рис. 17. Частота острого послеабортного эндометрита (%) у пациенток с неспецифическим вагинитом в зависимости от подготовки к аборту (I основная подгруппа – ознобациофаготерапия, II контрольная подгруппа – традиционное лечение).

Таким образом, на основании комплекса проведенных исследований можно заключить, что пациентки с неспецифическим бактериальным вагинитом имеют совокупность предпосылок для развития у них послеабортных воспалительных осложнений, и, в первую очередь, острого

эндометрита – этому способствует микробная обсемененность влагалища, изменения в показателях местного и системного иммунитета, медицинский стресс от аборта, проявляющийся в т.ч. интенсификацией перекисного окисления липидов и ослаблением антиоксидантной системы защиты.

Традиционная терапия, оказывая saniрующее воздействие, не влияет на общие и локальные иммунные механизмы, не уменьшает перекисный стресс, что ограничивает возможности предупреждения послеабортного эндометрита.

Напротив, озонобактериофаготерапия, проводимая с целью подготовки к аборту у пациенток с вагинитом, оказывает не только нормализующее действие на микробиоценоз влагалища, снижая колонизацию вагинального эпителия условно-патогенными микроорганизмами, но и усиливает защитный потенциал организма, корректируя ряд параметров локального и общего иммунитета, повышая антиокислительный потенциал, стабилизируя липопероксидацию. В результате такого комплексного воздействия достигается меньшая частота послеабортного эндометрита, что делает озонобактериофаготерапию значимым компонентом профилактики этой патологии у больных хроническим неспецифическим вагинитом.

## ГЛАВА VI. ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ В ПОДГОТОВКЕ К МЕДИЦИНСКОМУ АБОРТУ, НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

### 6.1. Влияние озонотерапии на микробиоценоз, показатели иммунитета у больных бактериальным вагинозом.

Клиническое наблюдение показало, что оба метода достаточно эффективно ликвидируют клинические проявления БВ: жалобы на ощущение жжения, дискомфорт во влагалище, обильные выделения с «рыбным» запахом, диспареунию купировались у всех больных в обеих подгруппах. При этом данные микроскопии влагалищного мазка и бактериологического исследования вагинальной микрофлоры выявили определенные отличия. Как во II основной, так и во II контрольной подгруппах больных признаки бактериального вагиноза по окончании лечения не были выявлено ни в одном случае, однако после проведенной ОТ у 100% женщин отмечался нормоценоз, после традиционного лечения нормоценоз был зафиксирован у 80% больных, а у 20% - промежуточный тип биоценоза (таблица 19, рис. 18).

Таблица 19.

Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на показатели микроскопии вагинального мазка у больных бактериальным вагинозом

Типы биоценоза влагалища	Подгруппы пациенток	До лечения	После лечения
Нормоценоз	II основная (n=40)	0%	100%
	II контрольная (n=40)	0%	80%
Промежуточный тип	II основная (n=40)	0%	0%
	II контрольная (n=40)	0%	20%
Бактериальный вагиноз	II основная (n=40)	100%	0%
	II контрольная (n=40)	100%	0%

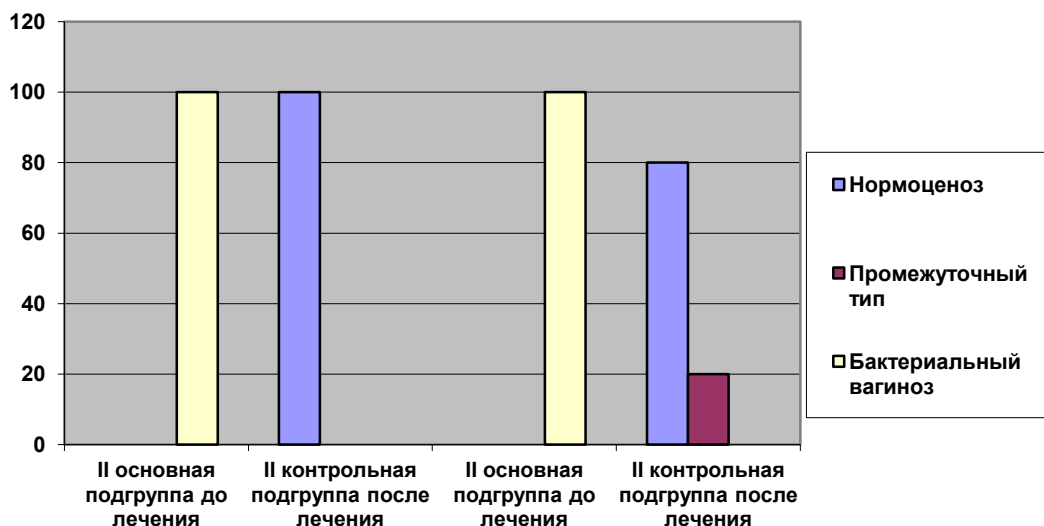


Рис.18. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на показатели микроскопии вагинального мазка у больных бактериальным вагинозом (%).

Более выраженным оказалось действие озонотерапии и по данным бактериологического исследования (табл. 20). Так, во II основной подгруппе колонизация влагалища *Gardnerella vaginalis* сократилась с  $5,2 \pm 0,3 \times 10^5$  до  $1,2 \pm 0,2 \times 10^3$ , т.е. в 43 раза, *Prevotella* (*Bacteroides*) с  $2,6 \pm 0,2 \times 10^5$  до  $2,1 \pm 0,5 \times 10^3$ , т.е. в 123 раза, *Corynebacterium* spp. с  $7,0 \pm 0,4 \times 10^4$  до  $3,1 \pm 0,2 \times 10^3$ , т.е. 22,5 раз, *Mobiluncus* spp. с  $6,3 \pm 0,2 \times 10^6$  до  $2,7 \pm 0,3 \times 10^4$ , т.е. 233 раза, *Peptostreptococcus* spp с  $4,2 \pm 0,4 \times 10^6$  до  $2,0 \pm 0,3 \times 10^3$ , т.е. в 210 раз, *Atopobium vaginae* с  $8,2 \pm 0,3 \times 10^5$  до  $4,7 \pm 0,4 \times 10^3$ , т.е. в 174 раза, *Megasphaera* spp с  $7,6 \pm 0,8 \times 10^6$  до  $2,5 \pm 0,2 \times 10^3$ , т.е. в 3000 раз, *Clostridium* spp с  $2,2 \pm 0,1 \times 10^6$  до  $1,4 \pm 0,3 \times 10^3$ , т.е. 1570 раз, *Leptotrichia* spp с  $6,0 \pm 0,4 \times 10^7$  до  $2,9 \pm 0,44 \times 10^5$ , т.е. в 206 раз ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Во II контрольной подгруппе обсемененность влагалища анаэробами уменьшилась, но в меньшей степени. Так, колонизация влагалища *Gardnerella vaginalis* сократилась с  $6,6 \pm 0,2 \times 10^5$  до  $3,5 \pm 0,2 \times 10^4$ , т.е. в 18,8 раза, *Prevotella* (*Bacteroides*) с  $5,3 \pm 0,3 \times 10^5$  до  $6,2 \pm 0,7 \times 10^4$ , т.е. в 8,5 раз, *Corynebacterium* spp. с  $4,9 \pm 0,5 \times 10^5$  до  $8,1 \pm 0,4 \times 10^4$ , т.е. в 6 раз, *Mobiluncus* spp. с  $8,1 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $5,2 \pm 0,5 \times 10^5$ , т.е. в 15,5 раз, *Peptostreptococcus* spp с  $2,5 \pm 0,2 \times 10^7$  до  $1,4 \pm 0,1 \times 10^6$ , т.е. в 17,8 раза, *Atopobium vaginae* с  $6,0 \pm 0,5 \times 10^5$  до  $5,3 \pm 0,7 \times 10^4$ , т.е. в

11,3 раз, *Megasphaera* spp. с  $4,6 \pm 0,3 \times 10^7$  до  $5,9 \pm 0,3 \times 10^6$ , т.е. в 7,8 раза, *Clostridium* spp с  $8,0 \pm 0,6 \times 10^7$  до  $6,1 \pm 0,3 \times 10^6$ , т.е. 13 раз, *Leptotrichia* spp с  $9,4 \pm 0,7 \times 10^8$  до  $8,4 \pm 0,6 \times 10^7$ , т.е. в 112 раз ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Таблица 20.

Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на выявляемость микроорганизмов во влагалище у больных с бактериальным вагинозом (абс.ч).

Вид микроорганизма	II основная подгруппа (n=40)		II контрольная подгруппа (n=40)	
	До лечения, КОЕ/мл	После лечения, КОЕ/мл	До лечения, КОЕ/мл	После лечения, КОЕ/мл
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$5,2 \pm 0,3 \times 10^5$	$1,2 \pm 0,2 \times 10^3$ *	$6,6 \pm 0,2 \times 10^5$	$3,5 \pm 0,2 \times 10^4$ * **
<i>Prevotella (Bacteroides)</i>	$2,6 \pm 0,2 \times 10^5$	$2,1 \pm 0,5 \times 10^3$ *	$5,3 \pm 0,3 \times 10^5$	$6,2 \pm 0,7 \times 10^4$ * **
<i>Corynebacterium</i> spp	$7,0 \pm 0,4 \times 10^4$	$3,1 \pm 0,2 \times 10^3$ *	$4,9 \pm 0,5 \times 10^5$	$8,1 \pm 0,4 \times 10^4$ * **
<i>Mobiluncus</i> spp	$6,3 \pm 0,2 \times 10^6$	$2,7 \pm 0,3 \times 10^4$ *	$8,1 \pm 0,3 \times 10^6$	$5,2 \pm 0,5 \times 10^5$ * **
<i>Peptostreptococcus</i> spp	$4,2 \pm 0,4 \times 10^6$	$2,0 \pm 0,3 \times 10^3$ *	$2,5 \pm 0,2 \times 10^7$	$1,4 \pm 0,1 \times 10^6$ * **
<i>Atopobium vaginae</i>	$8,2 \pm 0,3 \times 10^5$	$4,7 \pm 0,4 \times 10^3$ *	$6,0 \pm 0,5 \times 10^5$	$5,3 \pm 0,7 \times 10^4$ * **
<i>Megasphaera</i> spp	$7,6 \pm 0,8 \times 10^6$	$2,5 \pm 0,2 \times 10^3$	$4,6 \pm 0,3 \times 10^7$	$5,9 \pm 0,3 \times 10^6$
<i>Clostridium</i> spp	$2,2 \pm 0,1 \times 10^6$	$1,4 \pm 0,3 \times 10^3$ *	$8,0 \pm 0,6 \times 10^7$	$6,1 \pm 0,3 \times 10^6$ * **
<i>Leptotrichia</i> spp	$6,0 \pm 0,4 \times 10^7$	$2,9 \pm 0,44 \times 10^5$ *	$9,4 \pm 0,7 \times 10^8$	$8,4 \pm 0,6 \times 10^7$ * **

*Примечание:*

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы

Полученные данные убедительно говорят о саногенном действии озона, который, дополняя базисную терапию метронидазолом, уменьшает

колонизацию влагалища условно-патогенными анаэробными микроорганизмами, что играет роль в снижении вероятности развития послеабортного эндометрита.

Одним из факторов, определяющих иммунологические свойства и биохимический состав вагинального секрета при БВ, считают трансферрин.

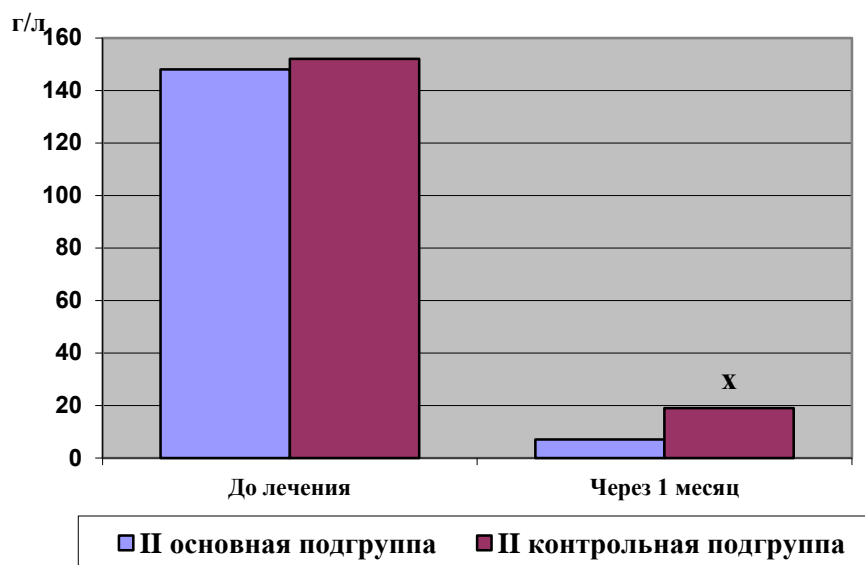
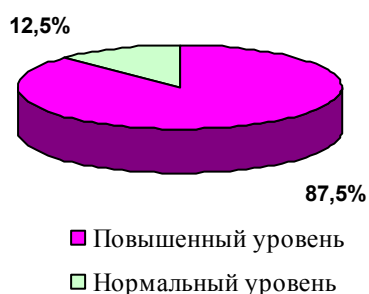


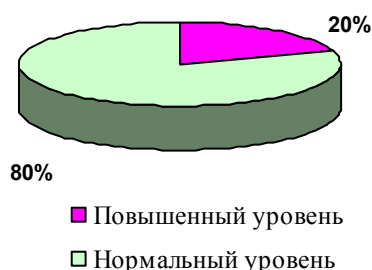
Рис. 19. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень трансферрина в вагинальном секрете больных бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы)

По нашим данным, уровень трансферрина составил во II основной подгруппе  $148,3 \pm 12,7$  г/л, во II контрольной подгруппе  $152,0 \pm 9,4$  г/л (рис. 19), что характерно для данной патологии. В процессе терапии мы выяснили, что при однонаправленной динамике изменений (снижение данного показателя имело место в обеих подгруппах) степень его была большей при условии использования озонотерапии. Так, во II основной подгруппе трансферрин уменьшился до  $7,3 \pm 0,2$  г/л, т.е. в 20,3 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как во II контрольной подгруппе он достиг уровня  $18,6 \pm 1,2$  г/л, т.е. снижение показателя произошло только в 8,2 раза ( $p < 0,05$ ), а сам он оказался выше, чем во II основной подгруппе в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Учитывая, что известный норматив концентрации трансферрина в вагинальном секрете ( $2,9 \pm 0,6$  г/л)

нами было проведено сравнение индивидуальных его показателей у больных обеих подгрупп до и через 1 месяц после терапии (рис. 20).



II основная подгруппа до лечения



II основная подгруппа после лечения



II контрольная подгруппа до лечения



II контрольная подгруппа после лечения

Рис. 20. Доля пациенток с бактериальным вагинозом с нормальным и повышенным уровнем трансферрина до и после лечения (II основная подгруппа – озонотерапия, II контрольная подгруппа – традиционное лечение)

Выяснилось, что несмотря на то, что во II основной подгруппе уровень трансферрина в среднем не достиг нормы, доля больных с повышенным его содержанием снизилась с 87,5% до 20%, во II контрольной подгруппе пациенток с превышением нормативного уровня оказалось в 3 раза больше – 60%.



При изучении других исходных параметров местного иммунитета влагалища также не выявилось достоверных различий в подгруппах наблюдения (таблица 21).

Таблица 21.

Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на некоторые показатели местного иммунитета влагалища у больных бактериальным вагинозом

Показатель	II основная подгруппа (n=40)			II контрольная подгруппа (n=40)		
	До лечения	После аборта	Через 1 месяц	До лечения	После аборта	Через 1 месяц
sIgA, г/л	0,011± 0,003	0,021± 0,002	0,022± 0,003*	0,012± 0,002	0,013± 0,002	0,006± 0,001**
IgG, г/л	0,065± 0,002	0,071± 0,004	0,076± 0,004	0,069± 0,007	0,055± 0,006	0,061± 0,008
ИЛ-1, пг/мл	250,4± 9,0	182,6± 5,0*	175,3± 7,6*	243,2± 4,8	288,6± 7,1 **	292,3± 4,8* **
ИЛ-6, пг/мл	178,3± 7,5	130,2± 8,0*	125,4± 6,2*	165,7± 8,0	198,0± 6,1**	196,2± 6,4**
Лизоцим мкг/мл	20,2±0,6	40,0±0,5*	39,4±0,5*	18,1±0,4	20,2±0,3 **	8,9±0,2**

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы

Показательными были различия в динамике sIgA, одного из важнейших факторов местной иммунной защиты, в вагинальном секрете в зависимости от вида терапии. Исходно различий в уровнях sIgA в подгруппах не было (табл. 21).

Повторное исследование (табл. 21, рис. 21), проведенное после аборта показало увеличение показателя на 85,7%, с  $0,011 \pm 0,003$  г/л до  $0,021 \pm 0,002$  г/л ( $p < 0,05$ ), во II контрольной подгруппе данный показатель не изменился.

При повторном определении уровня sIgA через 1 месяц оказалось, что во II основной подгруппе он оставался на том же уровне, составляя  $0,022 \pm 0,003$  г/л ( $p > 0,05$ ).

Во II контрольной подгруппе содержание sIgA достоверно снизилось до  $0,006 \pm 0,001$  г/л, что ниже исходного в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). В результате уровень данного иммунологического параметра оказался в контроле в 3,6 раза ниже, чем в I основной подгруппе ( $p < 0,05$ ). Данное обстоятельство, по-видимому, связано с одной стороны с пролонгированным действием медицинского озона, с другой – с повреждающим влиянием аборта на местный иммунитет, противостоять которому традиционное лечение в полной мере не в состоянии.

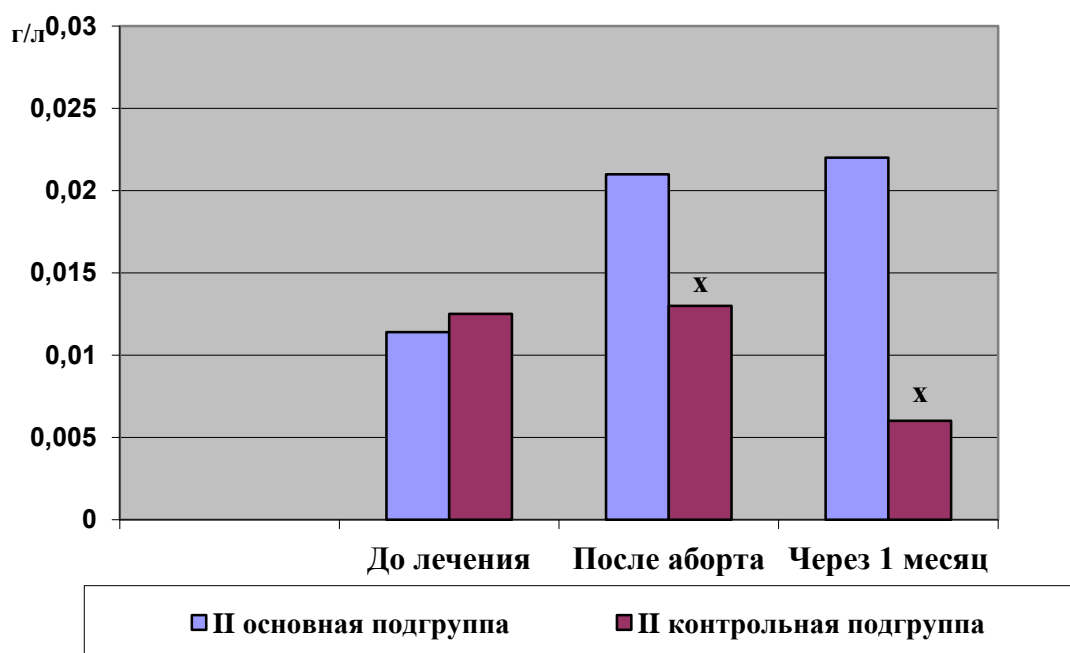


Рис. 21. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень sIg A в секрете влагалища пациенток с бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы)

Аналогичными были различия и в векторе изменений уровней лизоцима в вагинальном секрете в зависимости от метода лечения (табл. 21, рис. 22).

Озонотерапия способствовала росту содержания лизоцима с  $20,2 \pm 0,6$  мкг/л до  $40,0 \pm 0,7$  мкг/л, или на 98% ( $p < 0,05$ ), во II контрольной подгруппе изменения данного показателя достоверными не были.

Через 1 месяц после окончания лечения (рис. 23) в II основной подгруппе лизоцим оставался стабильным, составляя  $39,4 \pm 0,5$  мкг/л, зато во II контрольной подгруппе он сократился до  $8,9 \pm 0,2$  мкг/л, что меньше исходного в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) и ниже показателя II основной подгруппы в 4 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, и этот защитный фактор испытывает серьезное негативное влияние медицинского аборта, что в целом ослабляет защиту полового тракта от инвазии микроорганизмов и развития воспалительных осложнений.

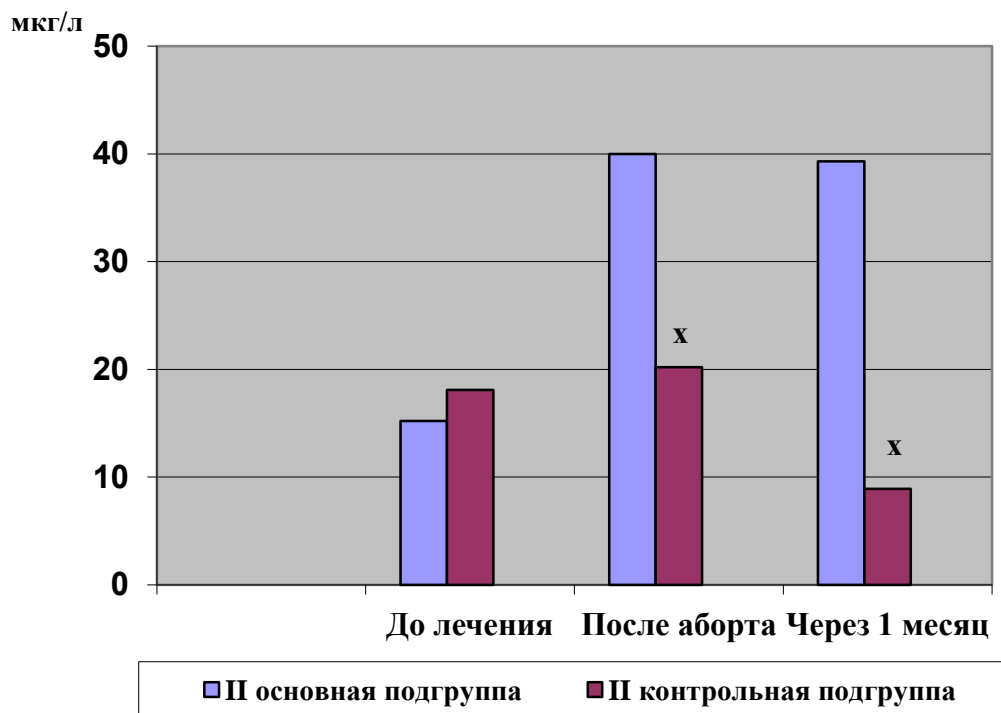


Рис. 22. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень лизоцима в секрете влагалища пациенток с бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II основной подгруппы по отношению к показателю II контрольной подгруппы).

Одновременно с этим (табл. 21, рис. 23) во II основной подгруппе уровень ИЛ-1 снизился с  $250,4 \pm 9,0$  до  $182,6 \pm 5,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 27,2%, содержание ИЛ-6 уменьшилось с  $178,3 \pm 7,5$  до  $130,2 \pm 8,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е.

на 26,9%. Во II контрольной подгруппе тенденции оказались прямо противоположными – уровень ИЛ-1 увеличился с  $243,2 \pm 4,8$  до  $288,6 \pm 7,1$  пг/мл, т.е. на 18,5% ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6 возрос с  $165,7 \pm 8,0$  до  $198,0 \pm 6,1$  пг/мл, т.е. на 20% ( $p < 0,05$ ). Повторное исследование, проведенное через 1 месяц, показало, что уровень провоспалительных интерлейкинов остались на том же уровне в обеих подгруппах.

Результатом этого стало то, что ИЛ-1 оказался во II контрольной подгруппе в 1,47 раза, а ИЛ-6 в 1,86 раза выше, чем соответствующие показатели во II основной подгруппе ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

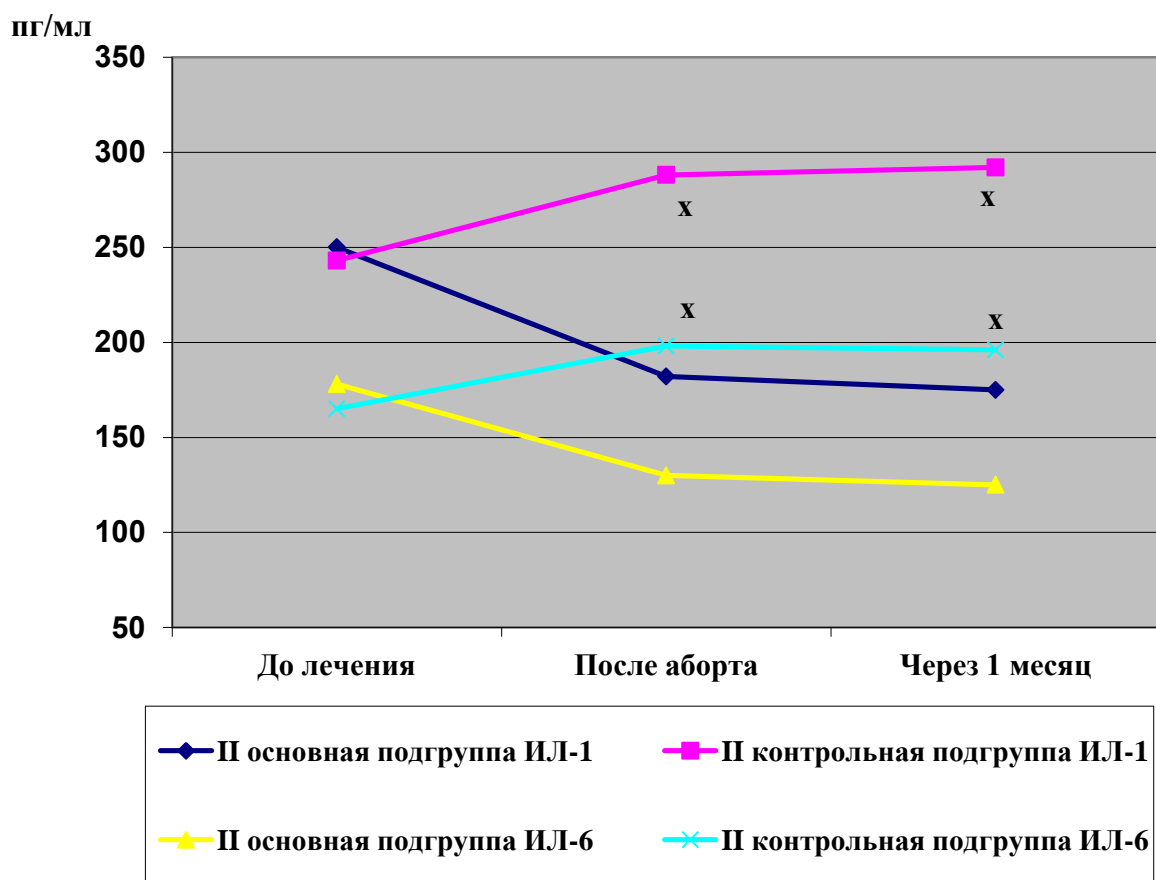


Рис. 23. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень ИЛ-1 и ИЛ-6 в вагинальном секрете больных бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы).

Также определяли динамику в крови больных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

ед./мл

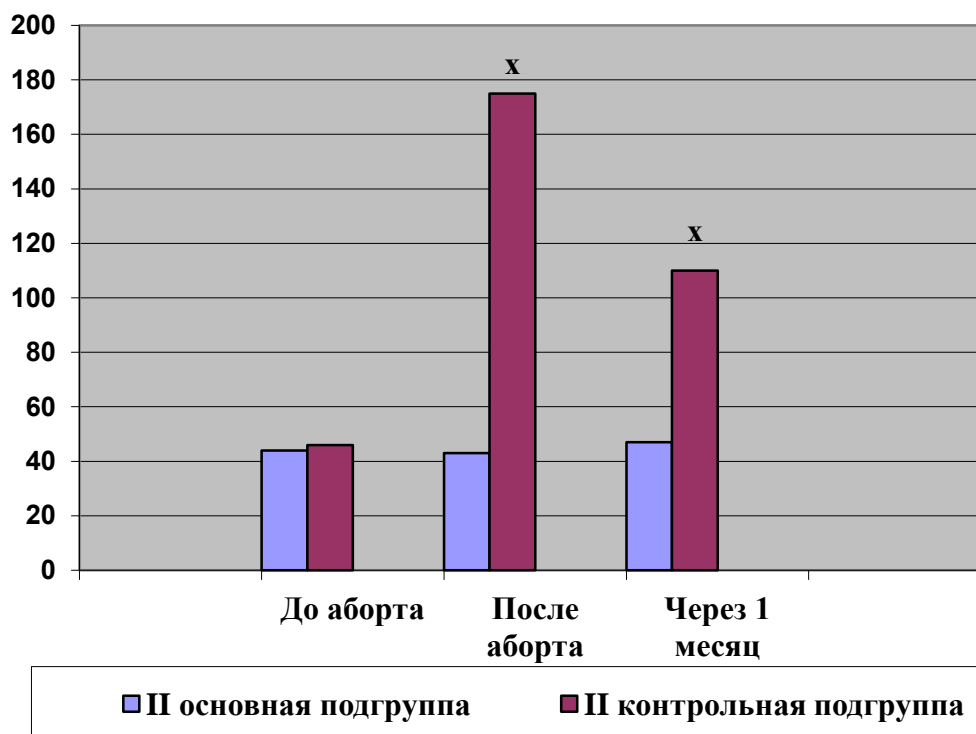


Рис. 24. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа), и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы).

Выяснилось (рис. 24), что исходно отличий в подгруппах наблюдения не было - во II основной подгруппе ЦИК соответствовали  $44,3 \pm 2,2$  ед./мл, во II контрольной  $46,1 \pm 2,5$  ед./мл ( $p > 0,05$ ). После аборта во II контрольной подгруппе имел место значительный рост уровня ЦИК с  $46,1 \pm 2,5$  ед./мл, до  $175,3 \pm 2,9$  ед./мл., т.е. в 3,8 раза ( $p < 0,05$ ), во II основной подгруппе ЦИК оставались на начальном уровне.

При повторном анализе через 1 месяц выяснилось, что во II контрольной подгруппе произошло снижение ЦИК до  $110,4 \pm 6,5$  ед./мл. ( $p < 0,05$ ), но они оставались выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ). Во II основной подгруппе ЦИК составляли  $47,2 \pm 2,2$  ед./мл., что ниже показателя II контрольной подгруппы в 2,34 раза ( $p < 0,05$ ).

IgG оставался неизменным в обеих подгруппах больных.

Таким образом, ОТ оказала позитивное воздействие на ряд параметров иммунитета влагалища, способствуя увеличению уровней sIgA и лизоцима, являющихся важными антимикробными и противовоспалительными факторами и снижению провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, а также предупреждая рост содержания в крови ЦИК. Причем данные эффекты имели пролонгированный характер, что повышает резистентность полового тракта к микробной инвазии. Напротив, использование только традиционного лечения не способствовало укреплению протективных механизмов, которые испытывали неблагоприятное влияние медицинского аборта.

## **6.2. Влияние озонотерапии на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных бактериальным вагинозом.**

Наряду с иммунологическими составляющими патогенеза воспалительных осложнений, в т.ч. аборта, важную роль играют неблагоприятные сдвиги в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита».

Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемилюминесценции обеих подгрупп женщин исходно достоверно не различались (табл. 22).

Так, показатель I max, отражающий активность ПОЛ, был равен  $1,97 \pm 0,11$  mv/сек – во II основной подгруппе, и  $2,04 \pm 0,09$  mv/сек во II контрольной подгруппе ( $p > 0,05$ ). В норме данный показатель составляет  $1,75 \pm 0,15$  mv/сек. Показатель S, соответственно, был  $13,94 \pm 0,16$  mv/сек и  $14,28 \pm 0,19$  mv/сек ( $p > 0,05$ ). Норматив составляет  $14,0 \pm 0,75$  mv/сек.

Таблица 22

Влияние озонотерапии (Основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на показатели биохемиллюминиметрии у больных бактериальным вагинозом

Под- груп- пы паци- енток	I max,mv/сек			S,mv/сек			tg2 $\alpha$		
	До аборта	После аборта	Через 1 месяц	До аборта	После аборта	Через 1 месяц	До аборта	После аборта	Через 1 месяц
II основ- ная (n=40)	1,97± 0,11	2,29± 0,15	1,89± 0,12	13,94± 0,16	14,32± 0,18	14,00± 0,09	0,36± 0,04	0,41± 0,04	0,38 ± 0,02
II конт- роль- ная (n=40)	2,04± 0,09	3,35± 0,11* **	3,59 ± 0,14* **	14,28± 0,19	19,22± 0,06* **	16,19± 0,08* **	0,39± 0,05	0,72± 0,04* **	0,78± 0,07 * **

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы.

Характеризующий антиоксидантную защиту показатель tg 2 альфа, во II основной подгруппе составлял в среднем  $0,36 \pm 0,04$ , во II контрольной подгруппе  $0,39 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ), при норме  $40,0 \pm 1,5$ .

Выяснилось, что после мед. аборта произошло существенное усиление активности липопероксидации во II контрольной подгруппе пациенток, в то время как во II основной подгруппе все исследуемые показатели оставались стабильными (табл. 22).

Так, I max во II контрольной подгруппе увеличился на 64,2% ( $p < 0,05$ ) раза и составил  $3,35 \pm 0,11$  mv/сек. При анализе индивидуальных показателей

выяснилось, что  $I_{\max}$  во II контрольной подгруппе превышал норму у 80% женщин, во II основной - только у 15% (рис. 25).

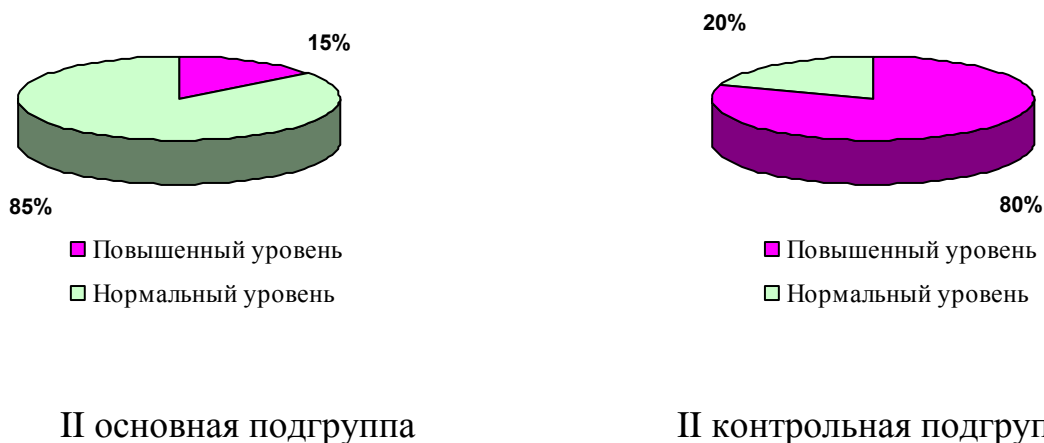


Рис. 25. Доля пациенток с бактериальным вагинозом с нормальным и повышенным уровнем  $I_{\max}$  после аборта

Уровень S во II контрольной подгруппе увеличился до  $19,22 \pm 0,06 \text{mv/сек}$  ( $p < 0,05$ ), т.е. на 35,7% ( $p < 0,05$ ) и превышал норму у 60% женщин, во II основной он был повышен у 10% женщин (рис. 26).

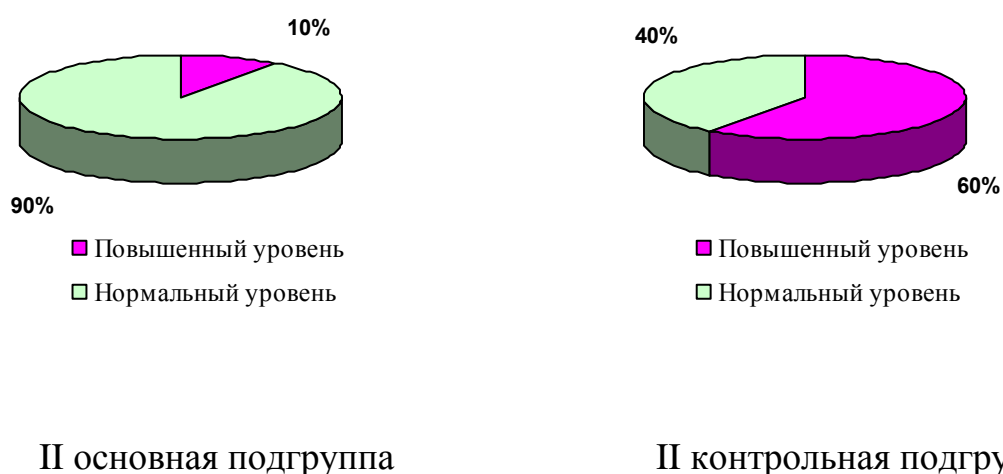


Рис. 26. Доля пациенток с бактериальным вагинозом с нормальным и повышенным уровнем S после аборта



Показатель tg 2 альфа в данной подгруппе также достоверно увеличился до  $0,72 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ), т.е. на 84,6%, превысив норму у 72,5% пациенток, во II основной подгруппе – только у 15% (рис. 27).

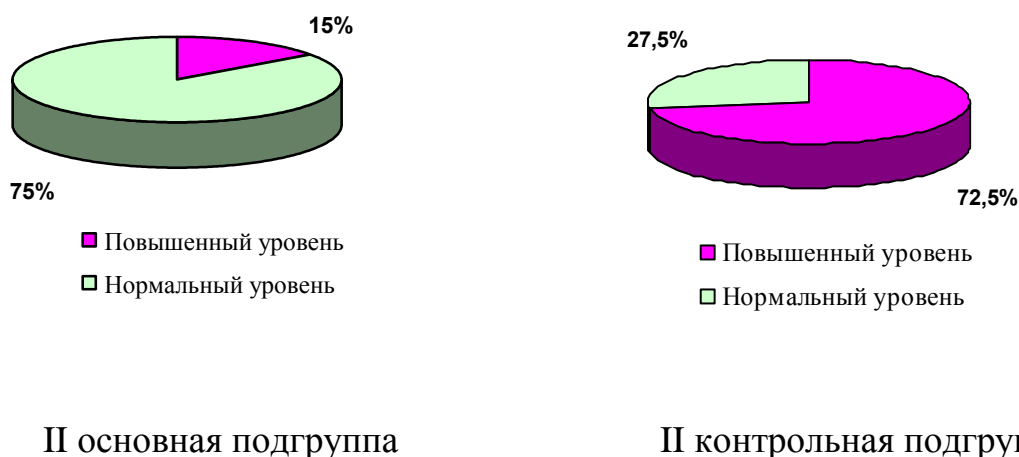


Рис. 27. Доля пациенток с бактериальным вагинозом с нормальным и повышенным уровнем tg 2 альфа после аборта

Таким образом, по данным биохемиллюминиметрии, медицинский аборт вызывал существенный сбой в системе «перекисное окисление липидов - антиоксидантная система защиты», характеризующийся ростом всех показателей биохемиллюминиметрии. Напротив, подготовительные мероприятия с использованием озонотерапии предотвратили рост интенсивности липопероксидации – он оказался минимальным.

Анализ уровня молекулярных продуктов ПОЛ в динамике продемонстрировал аналогичные тенденции (табл. 22). Исходно содержание ДК и ОШ в плазме крови пациенток обеих подгрупп не отличалось и не выходило за рамки нормы.

Таблица 23.

Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень молекулярных продуктов ПОЛ у больных бактериальным вагинозом

Под- группы паци- енток	ДК, ед.опт.плотн./мг ОЛ			ОШ, отн.ед./мг ОЛ		
	До аборта	После аборта	Через 1 месяц	До аборта	После аборта	Через 1 месяц
II основ- ная (n=40)	0,22 ±0,03	0,21 ±0,02	0,22 ±0,02	16,22 ±0,14	15,47 ±0,19	16,32 ±0,11
II конт- рольная (n=40)	0,21 ±0,03	0,32 ±0,02* **	0,35 ±0,02* **	15,07 ±0,06	28,25 ±0,08* **	26,13 ±0,12 * **

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы.

При повторном исследовании после выполнения медицинского аборта оказалось, что во II контрольной подгруппе в ответ отмечался резкий рост обоих показателей. Так, ДК увеличились на 52,4% до  $0,32 \pm 0,02$  ед.опт.плотн./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ), превышение нормативных значений имело место у 80% женщин, во II основной – только у 12,5% (рис. 28, 29).

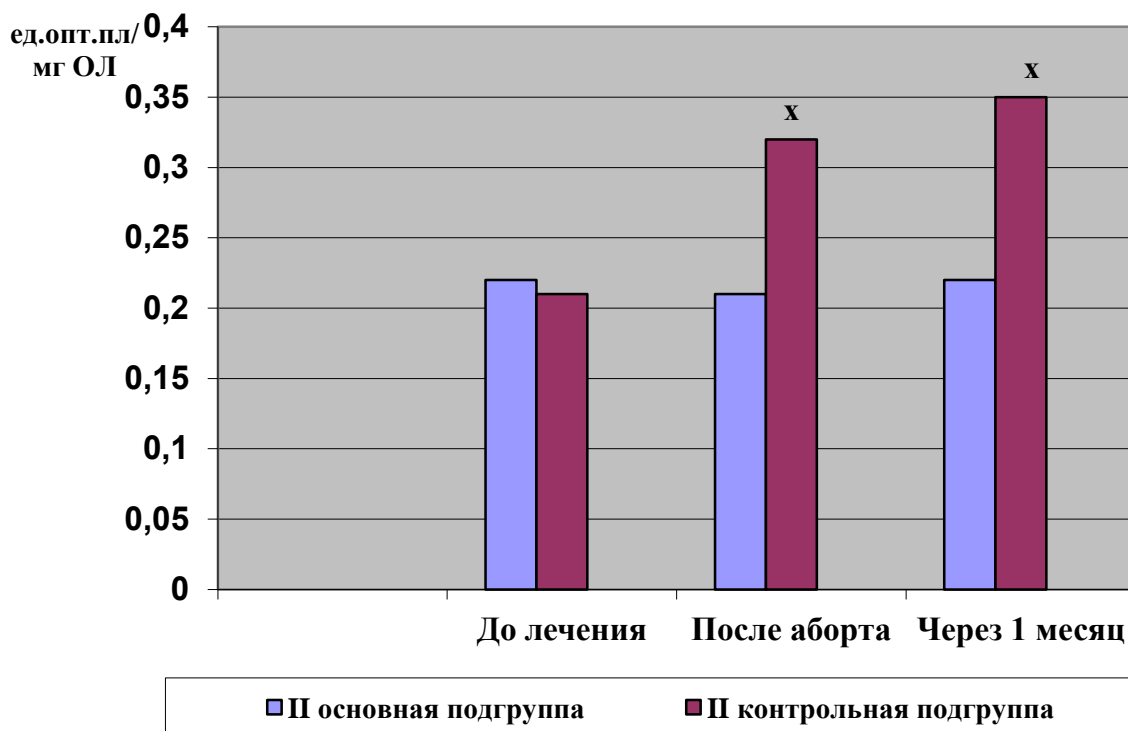


Рис. 28. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень ДК в крови пациенток с бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы).

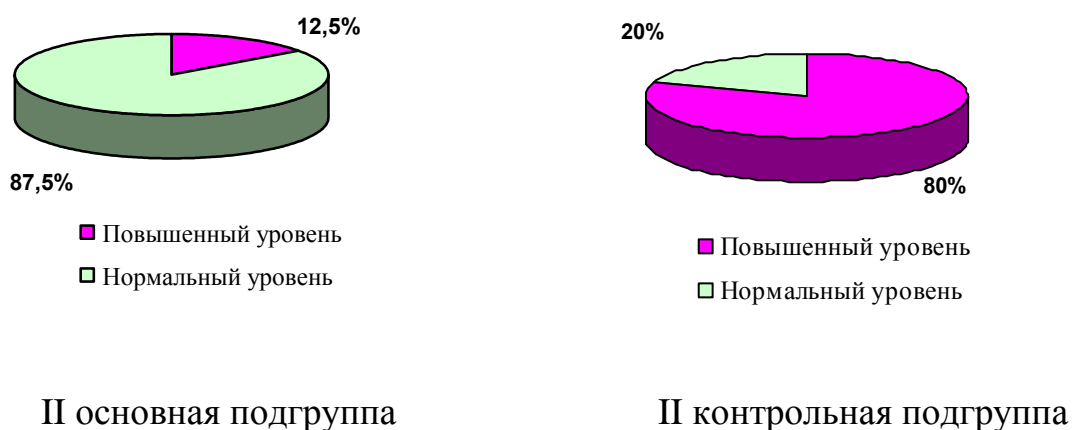


Рис. 29. Доля пациенток с бактериальным вагинозом с нормальным и повышенным уровнем ДК после аборта

ОШ во II контрольной подгруппе после аборта увеличились на 86,7% до  $28,25 \pm 0,08$  отн.ед./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ), превышение нормативных значений

имело место у 85% женщин, во II основной подгруппе – только у 7,5% (рис. 30, 31).

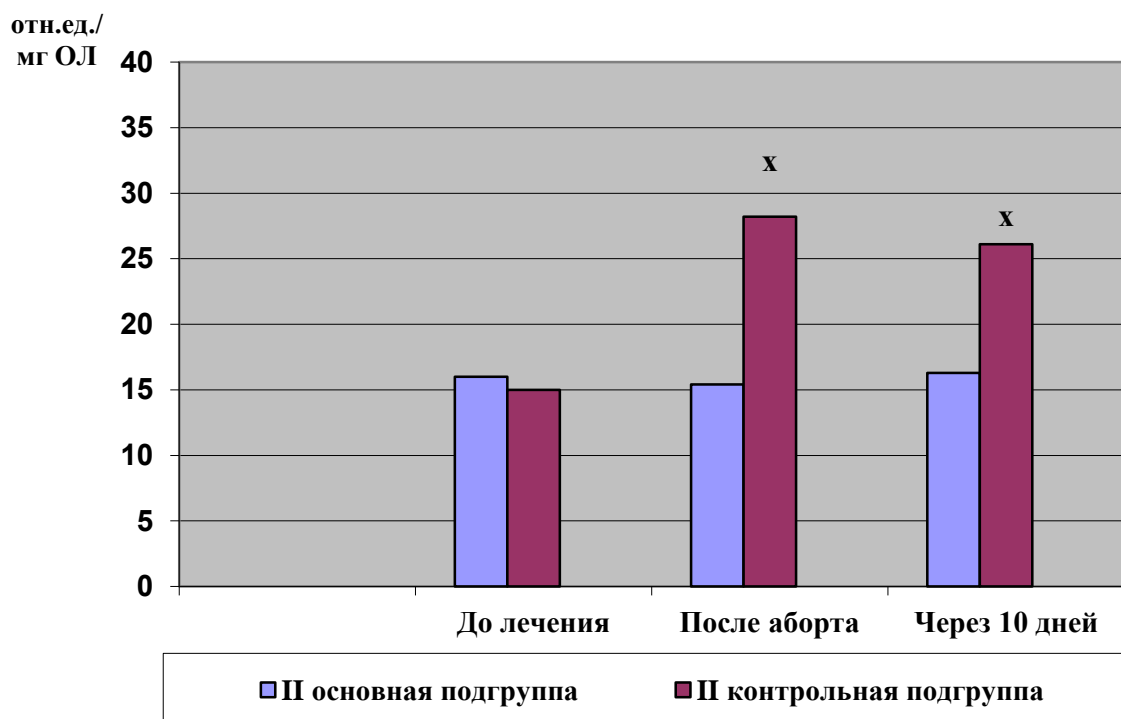


Рис. 30. Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная группа) на уровень ОШ в крови пациенток с бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы).

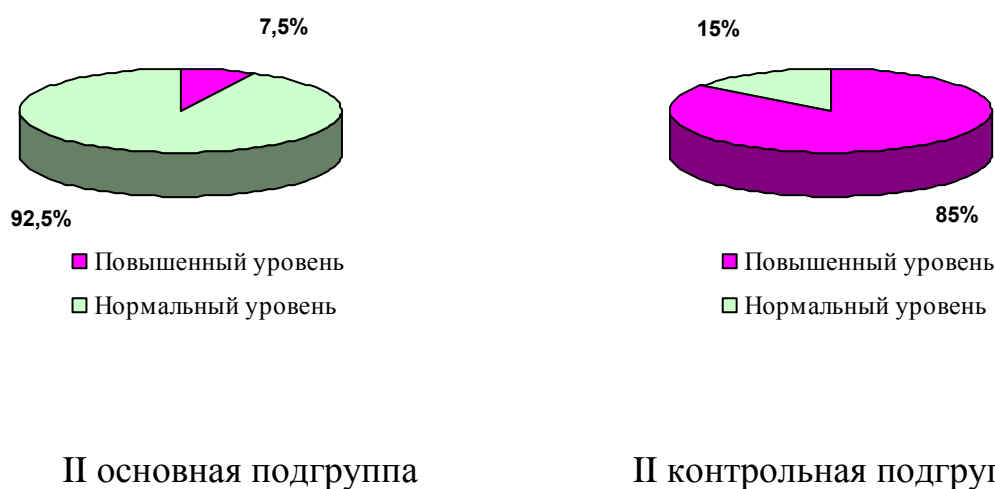


Рис. 31. Доля пациенток с бактериальным вагинозом с нормальным и повышенным уровнем ОШ после аборта

Через 1 месяц мониторинг молекулярных продуктов ПОЛ показал, что их содержание не изменялось, во II основной подгруппе, как и ранее, оно не выходило за рамки нормальных значений.

Для выяснения состояния антиоксидантной системы исследовали в динамике активность двух ферментов, обладающих антиоксидантной активностью – каталазы и супероксиддисмутазы.

Оказалось, что данные показатели исходно не имели отличий в подгруппах пациенток (табл. 24).

Таблица 24.

Влияние озонотерапии (II основная подгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов у больных бактериальным вагинозом

Подгруппы пациенток	Каталаза, Ед/г Нв в мин			СОД, Ед/г Нв в мин.		
	До аборта	После аборта	Через 1 месяц	До аборта	После аборта	Через 1 месяц
II основная (n=40)	518,6± 12,3	505,3± 12,7	530,2± 17,3	680,3± 22,8	662,5± 29,3	670,7± 25,4
II контрольная (n=40)	519,8± 10,6	368,8± 15,9* **	349,2 ± 18,3* **	691,3± 18,5	549,2± 19,8 * **	560,3± 20,1* **

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

\*\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы

После выполнения вакуумного аборта активность каталазы во II основной подгруппе пациенток изменилась недостоверно, в то время, как во II контрольной подгруппе она снизилась на 29%, достигнув  $368,8 \pm 15,9$  Ед/г Нв в мин. ( $p < 0,05$ ) и оказалась сниженной у 67,5% женщин, во II основной подгруппе – только у 10% (рис. 32).

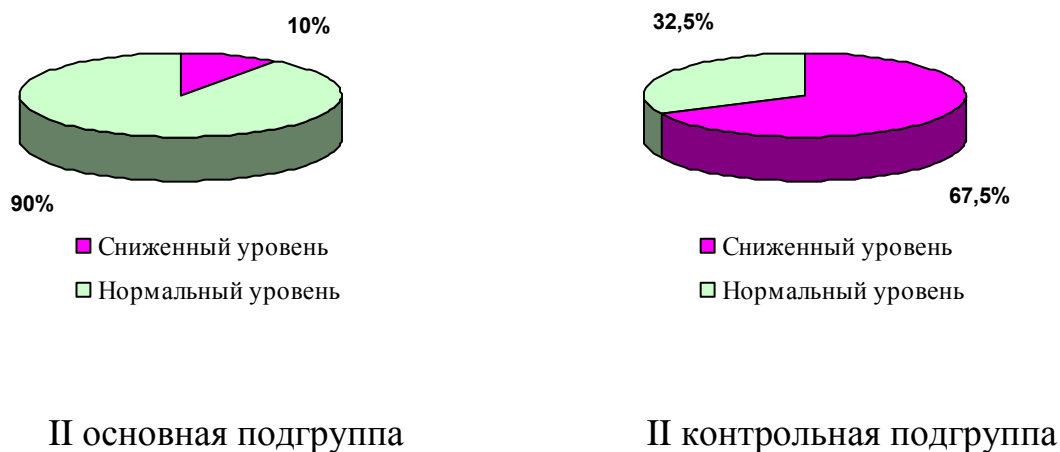


Рис. 32. Доля пациенток с неспецифическим вагинитом с нормальным и пониженным уровнем каталазы после аборта  
Ед/г Нв/мин

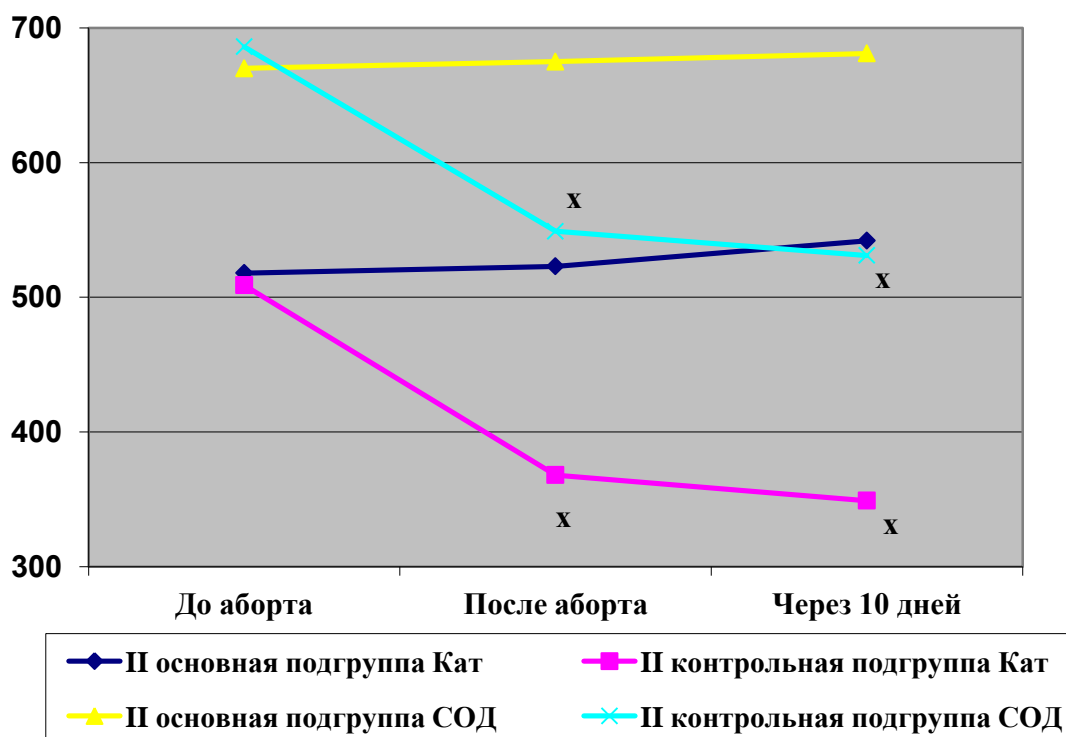


Рис. 33. Влияние озонотерапии (II основная подподгруппа) и традиционного лечения (II контрольная подгруппа) на уровень Кат и СОД в крови больных бактериальным вагинозом (x - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя II контрольной подгруппы по отношению к показателю II основной подгруппы).

После аборта во II контрольной подгруппе наблюдался и спад активности супероксиддисмутазы до  $549,2 \pm 19,8$  Ед/г Нв в мин., т.е. на 20,5%

раза ( $p < 0,05$ ), сниженными оказались показатели у 77,5% женщин, во II основной – только у 5% (рис. 33, 34).

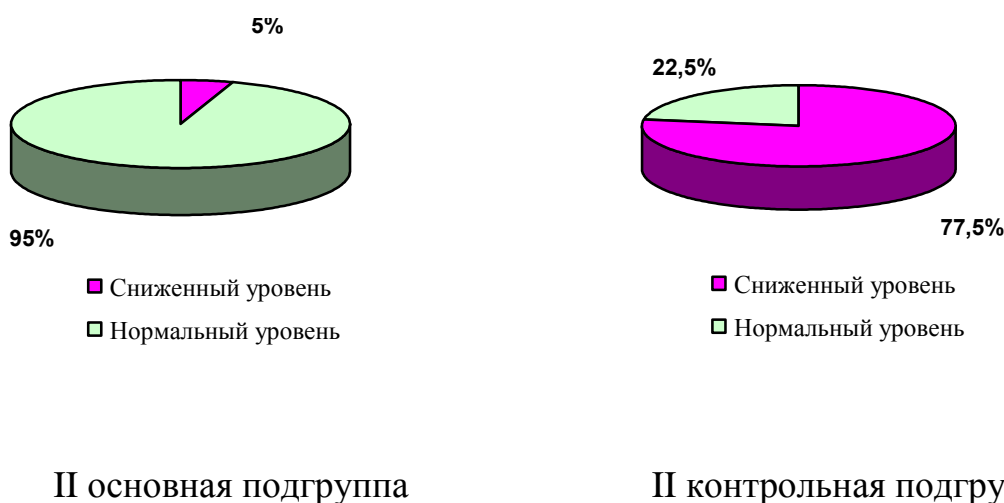


Рис. 34. Доля пациенток с бактериальным вагинозом с нормальным и пониженным уровнем супероксиддисмутазы после медицинского аборта

Через 1 месяц после операции мед. аборта во II основной подгруппе активность каталазы составила  $530,2 \pm 17,3$  Ед/г Нв в мин, СОД -  $670,7 \pm 25,4$  Нв в мин, что не отличается от исходных значений (рис. 34).

Во II контрольной подгруппе уровень каталазы продолжал оставаться на низких цифрах  $401,5 \pm 18,3$  Ед/г Нв в мин, что меньше, чем в I группе в 1,32 раза ( $p < 0,05$ ). Активность СОД также оставалась сниженной и была меньше, чем во II основной подгруппе в 1,2 раза, составляя  $560,3 \pm 20,1$  Ед/г Нв в мин ( $p < 0,05$ ).

### **6.3. Клиническая эффективность профилактики острого послеабортного эндометрита с использованием озонотерапии у больных бактериальным вагинозом.**

Клиническое наблюдение в послеабортном периоде (рис. 36) показало, что во II основной подгруппе острый послеабортный эндометрит имел место

в 1 случаях (2,5%), во II контрольной подгруппе женщин в 4 случаях (10%), что потребовало госпитализации и стационарного лечения.

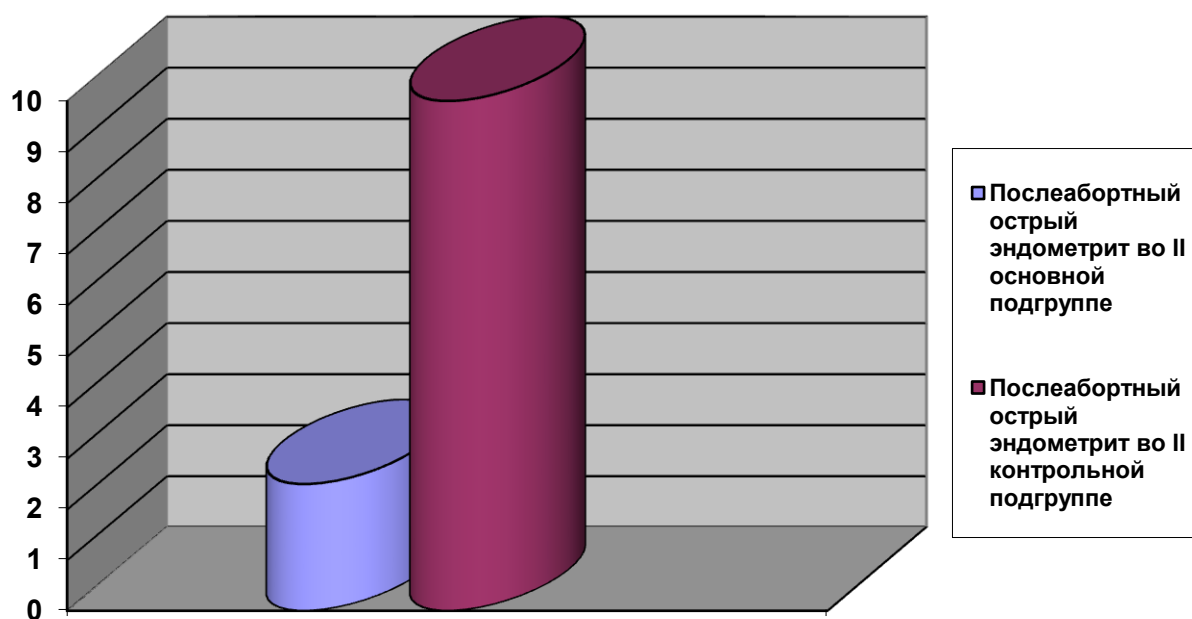


Рис. 35. Частота острого послеабортного эндометрита (%) у пациенток с бактериальным вагинозом в зависимости от подготовки к аборту (II основная подгруппа – озонотерапия, II контрольная подгруппа – традиционное лечение).

Данное обстоятельство, во-первых подтверждает системный характер воздействия вагинальной озонотерапии – высокая всасывающая способность эпителия влагалища позволяет озону быстро попадать в кровоток, следствием чего и является коррекция ПОЛ-АОЗ. Во-вторых, этот факт имеет значение для снижения интенсивности перекисного стресса, как одного из факторов патогенеза воспалительных осложнений.

Таким образом, нами установлено, что под влиянием сочетания медикаментозного лечения и озонотерапии в виде вагинальных инсуффляций озонкислородной смеси наблюдается не только клиническое выздоровление, но в вагинальном секрете нормализуется микробиоценоз, корректируется местный иммунитет, усиливается антиоксидантная защита. В совокупности эти механизмы имеют существенную роль в предупреждении



воспалительных осложнений медицинского аборта. Оказалось, что во II основной подгруппе послеабортный период протекал с осложнениями в виде острого эндометрита в 1 случае (2,5%), во II контрольной подгруппе в 4 случаях (10%) ( $p < 0,05$ ).

## ГЛАВА VII. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сложная медико-демографическая ситуация в современной России обусловлена различными причинами [37, 43, 51, 152, 181, 237, 244], однако очевидно, что ухудшение состояния репродуктивного здоровья женщин во многом обусловлено негативными последствиями аборта, который продолжает оставаться одним из распространенных методов контроля рождаемости [1-3, 43, 49-54, 114, 162, 168-176, 210, 214, 222]. Доказано, что более 50% абортотворят влекут за собой ранние или поздние осложнения, являются одной из ведущих причин материнской смертности, бесплодия, невынашивания и перинатальной патологии, ежегодно от небезопасных абортов в мире умирают десятки тысяч женщин и сотни тысяч приобретают различные заболевания [114, 162, 168].

Среди воспалительных осложнений медицинского аборта лидируют эндометриты [4, 15, 164, 171, 225], которые имеют особую актуальность в условиях роста инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Признано, что в группу риска развития инфекционных осложнений аборта включаются следующие категории пациенток: женщины, у полового партнера которых выявлена хламидийная инфекция; женщины, у которых хламидийная инфекция выявлялась в течение последних 12 месяцев без подтверждения ее эрадикации; женщины с диагностированным бактериальным вагинозом или кандидозом; женщины, имевшие двух и более половых партнеров в течение последних 6 месяцев; женщины моложе 25 лет, женщины с внутриматочными манипуляциями в анамнезе; женщины с низким социально-экономическим статусом [134, 146, 237]. Г.Б. Дикке отмечает, что предсуществующие инфекции гениталий существенно повышают риск неблагоприятных исходов аборта [54]. Большое влияние на структуру осложнений после абортов оказывают хронические воспалительные заболеваний гениталий, вызванные в т.ч. энтеробактериями, стрептококками, энтерококками, стафилококками [145, 154, 225]. Последние являются для

нижнего отдела полового тракта комменсалами, однако в условиях повреждения тканей и подавления факторов защиты как на системном, так и на местном уровне реализуют свои патогенные свойства. В результате риск возникновения воспалительных осложнений аборта и, в частности, острого эндометрита резко возрастает, а профилактические меры по его предупреждению являются актуальной задачей в акушерско-гинекологической практике [25, 75, 160, 161, 178, 182].

Для ее выполнения предлагают такие меры, как периоперационное применение антибиотиков [38, 207, 209, 268, 273], реинфузия аутоэритроцитов пациентки, инкубированных с антибиотиками и АТФ [172]. Абсолютно логична санация влагалища для устранения патогенных микроорганизмов и снижения колонизации условно-патогенной флорой слизистой оболочки влагалища с использованием вагинальных свечей с широким антимикробным спектром действия [165].

Однако частота острого послеабортного эндометрита остается на достаточно высоком уровне, особенно среди пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом [54, 169]. Перспективным для повышения эффективности профилактики данной патологии нам представляется использование разнообразных терапевтических эффектов озono- и бактериофаготерапии.

Как известно, бактериофаги представляют собой вирусные частицы, активные против определенных видов бактерий [21, 62, 194, 235, 243]. Препараты на основе вирулентных бактериофагов — это стерильные фильтраты бактериальных фаголизатов, которые назначают для применения внутрь и местно для орошения ран, слизистых, введения в полости [67]. Лечебно-профилактическое действие фагов обусловлено их литической активностью, а также иммуномодулирующим антигенными свойствами находящихся в фаголизатах компонентов разрушенных микробных клеток [55, 147, 194, 211].

Бактериофаговая терапия обладает рядом важных свойств [34, 211, 223, 235, 243, 250], она эффективна против лекарственно-устойчивых микроорганизмов и может использоваться в качестве альтернативной терапии пациентов, имеющих аллергию к антибиотикам [147, 194, 250, 270]. Кроме этого, бактериофаги обладают высокой специфичностью по отношению к таргетным бактериям и не оказывают влияния на другие микробы [151], что важно для поддержания баланса микрэкосистемы полового тракта и организма в целом [6, 21, 31, 46, 62, 67, 105].

Озонотерапия эффективна при гипоксических и иммунодефицитных состояниях, воспалительных процессах, нарушениях периферического кровообращения [7, 40, 78, 148]. Разработано множество путей введения озона в организм человека с лечебной целью: парентеральные — внутривенный, внутриартериальный, эндолимфатический, внутримышечный, подкожный, внутрисуставный; локальные — интраназальный, интравагинальный, накожный, колоректальный и т.д. [111, 112, 242].

Есть данные и о клинической эффективности совместного использования озона и бактериофагов [127], однако широкое внедрение комбинации этих технологий требовало проведения эксперимента *in vitro* для выявления особенностей их взаимовлияния.

На первом этапе работы нами было предпринято экспериментальное исследование, целью которого было выяснение возможностей сочетанного использования озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин. Для достижения обозначенной цели исследования были подобраны штаммы микроорганизмов, этиологически значимые в плане развития воспалительных заболеваний гениталий [209, 213, 219] и изучено влияние озонированного физраствора, полученного при различных насыщающих концентрациях медицинского озона на лизирующие свойства бактериофагов.

При планировании данного эксперимента, предполагалось несколько возможных вариантов взаимодействия данных лечебных факторов:

дозозависимое подавление литической активности бактериофагов озонированным раствором *in vitro*, которое обосновывало бы отдельное (комбинированное) использование данных лечебных факторов;

стимулирующее действие озона на фаги, что позволило бы применять их одновременно (сочетанно);

отсутствие влияния озонированного физраствора на литическую активность бактериофагов, также предполагающее сочетанное применение.

Обратное влияние фагов на какие-либо свойства озонированного физраствора теоретически невозможно, поэтому не рассматривалось в принципе.

Согласно современным требованиям, фиобактериофаг должен лизировать бактерии в разведении не менее  $10^{-5}$  для *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *E.coli*, *Proteus* и не менее  $10^{-4}$  для *P.aeruginosa*, *Klebsiella*. В ходе эксперимента нами не было выявлено снижения лизирующей способности фагов в отношении соответствующих культур после добавления к ним озонированного физраствора, приготовленного при использовании насыщающей концентрации вплоть до 10.000 мкг/л озона, а имевшее место ее снижение на 1 порядок по одному из штаммов *E. coli* O<sub>26</sub> не было критичным.

Рядом исследований показано, что при воздействии озона на микроорганизмы происходят сдвиги в количественном соотношении фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот в их мембранах с полной дезорганизацией оболочки [33, 251, 254]. Это приводит к гибели микробов, невозможности размножаться и адсорбироваться на клетках макроорганизма. В экспериментах показано, что озон способен подавлять различные виды бактерий, вирусов, грибов и простейших в зависимости от его концентрации, а также качественного состава и количества микробов. Тем не менее, установлено, что сложно организованные инкапсулированные вирусы (например, группа герпес-вирусов) и Грам «-» бактерии наиболее

чувствительны к действию озона, что обусловлено высоким содержанием липидов в мембране оболочки, легко взаимодействующих с ним [263].

Несмотря на свою чрезвычайную вариабельность, в целом бактериофаги являются достаточно простыми по строению вирусными частицами [6, 21, 45, 62, 105, 147]. В составе капсидов бактериофагов содержится очень незначительное количество липидных структур, что может определять их низкую взаимосвязь с озоном в диапазоне общепринятых терапевтических концентраций.

Предполагаем, что отсутствие значимого влияния озонированного физраствора на функциональные свойства фагов обусловлено их вирусной природой, поскольку лишенные липидсодержащей оболочки фаги не представляют собой мишень для озона, что позволяет планировать совместное применение озонотерапии и фагов без угрозы снижения активности последних. Использование более высоких насыщающих концентраций озона в сочетании с бактериофагами потребует проведения дополнительной серии экспериментов, однако, исходя из потребностей гинекологической практики вряд ли целесообразно.

Таким образом, нами было установлено, что сочетанное применение бактериофаго- и озонотерапии при условии использования насыщающей концентрации озона до 10000 мгк/л включительно возможно и перспективно для лечения инфекционно-воспалительных процессов женской половой сферы, поскольку позволит объединить терапевтические эффекты двух методик.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач было обследовано 240 пациенток (средний возраст  $25,6 \pm 1,4$  лет) с беременностью 5-6 недель, планирующих прерывание беременности путем операции медицинского аборта, у 116 из них был выявлен неспецифический аэробный вагинит, у 124 – бактериальный вагиноз. В соответствии с Приказом Минздрава РФ от 07.04.2016 N 216н пациенткам предоставлялось 7 дней для обдумывания и принятия окончательного решения о прерывании беременности. В течение

этого периода им назначали свечи, содержащие хлоргексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозитории на ночь, ввиду возможности отказа от аборта. После подтверждения женщинами желанья прервать беременность были выявлены пациентки, у которых, по данным повторного обследования, включающего микроскопию отделяемого влагалища, была установлена недостаточная эффективность санации влагалища. Среди них случайным образом были выбраны 80 пациенток с диагнозом неспецифический аэробный вагинит (I группа) и 80 с диагнозом бактериальный вагиноз (II группа), которым с целью профилактики послеабортного эндометрита проводили дополнительные лечебные мероприятия.

Бактериологическое исследование выявило у больных I группы наличие микробных ассоциаций из 2-3-х микроорганизмов - представителей условно-патогенной микрофлоры (факультативных аэробов), что типично для данной патологии [130, 131, 190, 221, 226, 233, 255, 257, 261]. Среди них присутствовали различные сочетания *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Peptostreptococcus Agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* в количествах  $10^6$  -  $10^7$  КОЕ/мл. Наличие инфекционного процесса потребовало проведения пациенткам противовоспалительной терапии для профилактики воспалительных осложнений аборта.

В зависимости от проводимого лечения женщины I группы были разделены на 2 подгруппы: в I основную группу вошли 40 пациенток, которым с их информированного согласия проводился 7-дневный курс озонотерапии в виде вагинальных инсуффляций озонкислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л - данная концентрация обоснована в ряде исследований как эффективная для санации влагалища и коррекции местного иммунитета [40, 78, 148]. В конце процедуры озонотерапии процедуры в задний свод влагалища на 3-4 часа вводился тампон, смоченный препаратом Пиобактериофаг комплексный жидкий (номер регистрационного удостоверения ЛС-000700, дата регистрации 21.06.2010), с целью

реализации антимикробного действия на слизистую оболочку влагалища. Данный биопрепарат активен в отношении стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл (пневмонии и окситока), синегнойной и кишечной палочек и его активность, по нашим данным, не снижается при взаимодействии с озоном.

40 пациенток I контрольной подгруппы озонобактериофаготерапию не получали – им с целью лечения неспецифического вагинита проводилось лечение свечами Полижинакс (номер регистрационного удостоверения РК-ЛС-5№015850, дата регистрации: 22.07.2015) в течение 7 дней.

Бактериологическое исследование II группы больных выявило ассоциации микроорганизмов, характерных для БВ [153, 154, 188, 218, 224, 229, 230, 252, 253, 267, 268].

Все больные II группы на первом этапе лечения получали внутрь метронидазол по 500 мг 2 раза в день курсом 7 дней [158, 179, 229, 230].

40 женщин (II основная подгруппа) параллельно получали курс озонотерапии в виде вагинальных инсуффляций озонкислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л продолжительностью 5-7 минут №7 ежедневно. Бактериофаготерапия не использовалась ввиду устойчивости анаэробов к фагам.

40 пациенток II контрольной подгруппы озонотерапию не получали.

Больные I и II групп были сопоставимы по всем основным социальным и медицинским показателям, не было отличий и в подгруппах внутри каждой из групп. Совокупность данных об образе жизни пациенток (большое число половых партнеров), способах контрацепции (низкая частота использования барьерных методов), заболеваемости (высокая распространенность в группе инфекционных процессов нижнего отдела гениталий, хронических воспалительных соматических заболеваний, значительная частота инвазивных внутриматочных вмешательств в связи с искусственным и самопроизвольным прерыванием беременности) свидетельствовала о



высоком риске у них воспалительных осложнений медицинского аборта [87, 104, 160, 161, 182].

Анализ результативности применения озono-бактериофаготерапии и традиционного лечения у больных неспецифическим аэробным вагинитом продемонстрировал, что оба метода достаточно эффективно снимают явления воспаления - уменьшались вплоть до исчезновения жалобы на патологические выделения из влагалища, ликвидировались явления зуда, жжения, диспареунии.

Данные бактериоскопического исследования свидетельствовали о купировании проявлений неспецифического вагинита в обеих группах больных, однако микроскопическая картина нормоценоза была достигнута у 36 (90%) пациенток после озонобактериофаготерапии (ОБФТ) и только у 28 (70%) - после традиционного лечения (ТЛ). У 40% больных, получавших традиционную терапию вагинита, в мазке отмечался промежуточный тип микробиоценоза, характеризующийся умеренным или незначительным количеством лактобактерий, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, при котором обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. В подгруппе пациенток, лечившихся с использованием ОБФТ такой пограничный тип мазка был отмечен лишь в 10% случаев.

Сравнительный анализ данных бактериологического исследования до и после лечения показали, что степень воздействия ОБФТ значительно выше. Так, обсемененность влагалища *E.coli* уменьшилось с  $9,7 \pm 0,5 \times 10^7$  до  $2,3 \pm 0,3 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 421 раз, *Staphylococcus aureus* – с  $3,7 \pm 0,5 \times 10^7$  до  $1,8 \pm 0,6 \times 10^4$ , т.е. в 2000 раз, *Stafilococcus epidermidis* уменьшилось с исходных  $8,2 \pm 0,7 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $1,6 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ/мл, т. е. в 510 раз, *Klebsiella pneumoniae* – с  $6,2 \pm 0,4 \times 10^6$  до  $6,7 \pm 0,5 \times 10^4$ , т.е. в 92 раза, *Streptococcus pyogenes* – с  $7,7 \pm 0,6 \times 10^6$  до  $4,1 \pm 0,4 \times 10^4$ , т.е. 180 раз, *Peptostreptococcus Agalactiae* - с  $7,3 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $3,2 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ/мл, т.

е. в 230 раз, *Enterococcus faecalis* – с  $9,1 \pm 0,6 \times 10^6$  до  $1,7 \pm 0,8 \times 10^4$ , т.е. в 535 раз ( $p < 0,05$  во всех случаях).

В подгруппе, получавшей традиционное лечение, снижение обсемененности эпителия влагалища условно-патогенными микроорганизмами было не столь значительным. Так, содержание *E.coli* уменьшилось с  $8,3 \pm 0,6 \times 10^7$  до  $4,5 \pm 0,7 \times 10^5$  КОЕ/мл, т. е. в 184 раза, *Staphylococcus aureus* – с  $8,2 \pm 0,4 \times 10^7$  до  $2,2 \pm 0,5 \times 10^5$ , т.е. в 370 раз, *Stafilococcus epidermidis* - с  $5,8 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $2,7 \pm 0,3 \times 10^5$  КОЕ/мл, т. е. в 21 раз, *Klebsiella pneumoniae* – с  $2,8 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $1,3 \pm 0,6 \times 10^4$ , т.е. в 215 раз, *Streptococcus pyogenes* – с  $4,6 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $2,0 \pm 0,3 \times 10^5$ , т.е. в 23 раза, *Peptostreptococcus Agalactiae* - с  $6,0 \pm 0,5 \times 10^6$  КОЕ/мл до  $4,1 \pm 0,2 \times 10^5$  КОЕ/мл, т. е. в 14,6 раза, *Enterococcus faecalis* – с  $8,5 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $4,0 \pm 0,9 \times 10^5$ , т.е. в 210 раз.

Полученные результаты свидетельствуют о саногенном действии сочетанного применения озона и бактериофагов, что подтверждается как позитивными изменениями в показателях микроскопии, так и количественных характеристиках условно-патогенных микроорганизмов, имеющих потенциальное значение для этиологии послеабортного эндометрита.

Наши наблюдения не противоречат данным литературы, свидетельствующим о высоком саногенном действии бактериофагов, которые при наличии к ним чувствительности являются образцом таргетной терапии [6, 31, 170, 194, 270].

Безусловно, озонотерапия, используемая локально, как в виде инсуффляций озонкислородной смеси, так и озонированного масла сама по себе оказывает дозозависимое антимикробное действие [13, 40, 68, 78, 241, 263, 266, 269], однако сжатые сроки, диктуемые необходимостью срочной подготовки к аборту, обуславливают целесообразность использования взаимодополняющих методов лечения вагинита. Реализация потенцирующего действия озона и бактериофагов, как нам представляется,

происходит за счет известного усиления кровообращения во влагалище, увеличения всасывающей способности его эпителия [101 - 103.]. Ранее было показано, что эффективность бактериофаготерапии усиливается предварительной обработкой влагалища озоном [86, 127], а полученные нами ране экспериментальные данные лишь подтвердили обоснованность данной комбинации.

Патогенетически обосновывая применение озона и фагов в терапии вагинита, мы предполагали, что известный антимикробный потенциал этих двух методов [6, 33, 34, 40, 194, 254, 266, 269, 275] может быть реализован в т.ч. и за счет иммуномодулирующего воздействия как на местном, так, возможно, и на системном уровне.

Исследование параметров местного иммунитета влагалища не выявило исходно достоверных различий в подгруппах наблюдения. При повторном анализе после аборта у пациенток I основной подгруппы было установлено, что имеет место рост содержания sIgA  $0,012 \pm 0,002$  г/л, т.е. на 75% ( $p < 0,05$ ), уровень лизоцима увеличился до  $25,5 \pm 0,7$  мкг/мл, т.е. на 39,3% ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим в I основной подгруппе уровень ИЛ-1 снизился с  $420,7 \pm 6,3$  до  $310,1 \pm 3,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 26,2%, содержание ИЛ-6 уменьшилось до  $185,5 \pm 9,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 33,7%. При этом уровень IgG в данной подгруппе не изменился.

В I контрольной подгруппе тенденции были противоположными. Так, уровень ИЛ-1 увеличился с  $399,5 \pm 5,6$  до  $436,1 \pm 2,2$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 9,2%, содержание ИЛ-6 возросло с  $291,3 \pm 11,0$  до  $340,1 \pm 8,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 16,8%.

Дальнейшее наблюдение выявило следующее. В подгруппе больных, получавших ОБФТ, sIgA не менялся, в I контрольной подгруппе данный показатель снизился до  $0,008 \pm 0,001$  г/л ( $p < 0,05$ ), т.е. в 2,1 раза.

Содержание лизоцима в I основной подгруппе сохранялось на тех же цифрах, составив  $26,3 \pm 0,8$  мкг/мл, в I контрольной – снизилось до  $11,2 \pm 0,5$  мкг/мл, что в 2,35 раза ниже ( $p < 0,05$ ). Таким образом, уровень лизоцима в I

контрольной подгруппе оказался через месяц в 1,75 раза ниже исходного ( $p < 0,05$ ).

Уровень обоих интерлейкинов в дальнейшем не менялся как в основной, так и в контрольной подгруппах.

IgG оставался на первоначальном уровне в обеих подгруппах больных.

С целью оценки влияния аборта на состояние общего иммунитета изучали динамику в крови больных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Выяснилось, что исходных отличий в подгруппах наблюдения не было - в I основной подгруппе ЦИК соответствовали  $52,0 \pm 1,7$  ед./мл, в I контрольной  $48,5 \pm 1,3$  ед./мл ( $p > 0,05$ ). После выполнения аборта в I контрольной подгруппе наблюдался резкий рост уровня ЦИК с  $48,5 \pm 1,3$  ед./мл, до  $190 \pm 5,8$  ед./мл., т.е. в 3,95 раза ( $p < 0,05$ ), в I основной подгруппе показатель оставался на прежнем уровне.

При повторном анализе через 1 месяц оказалось, что в I контрольной подгруппе ЦИК снизились до  $120,3 \pm 6,2$  ед./мл. ( $p < 0,05$ ), но оставались выше как исходного уровня ( $p < 0,05$ ). В основной подгруппе ЦИК составляли  $44,1 \pm 3,3$  ед./мл ед./мл., что ниже показателя контрольной в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Очевидно, что стабильный уровень ЦИК в крови является именно результатом действия озона [40, 48, 276], и служит благоприятным признаком отсутствия аутоиммунных нарушений, вполне вероятных на фоне медицинского аборта.

Тесную связь антимикробного и иммуномодулирующего действия озона, которая реализуется при использовании различных методик озонотерапии, отмечают многие авторы [7, 49, 78, 111, 112, 148, 156, 242, 263]. Ярко эффект коррекции факторов местного иммунитета описан при лечении вагинальными инсуффляциями озонкислородной смеси упорно текущего рецидивирующего кандидозного вульвовагинита [93-98].

Таким образом, ОБФТ оказала корригирующее воздействие на параметры локального иммунитета, способствуя усилению протективных механизмов (sIgA и лизоцим) и снижению уровня провоспалительных

цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6). Очевидно, что коррекция иммунных нарушений любого уровня у пациенток с неспецифическим вагинитом патогенетически значима и, напротив, отсутствие положительного влияния на изучаемые параметры, служит неблагоприятным прогностическим признаком в отношении воспалительных осложнений инвазивных гинекологических манипуляций, в частности, медицинского аборта.

Наряду с иммунологическими составляющими патогенеза воспалительных осложнений, в т.ч. аборта, важную роль играют неблагоприятные сдвиги в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» [60, 99, 122].

Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемилюминометрии обеих подгрупп женщин исходно достоверно не различались.

Выяснилось, что после мед. аборта произошло существенное усиление активности липопероксидации в I контрольной подгруппе пациенток.

Так,  $I_{\max}$  в I контрольной подгруппе увеличился в среднем с  $2,35 \pm 0,06$  до  $3,84 \pm 0,07 \text{ mV/сек.}$ , т.е. на 63% ( $p < 0,05$ ). При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что  $I_{\max}$  превышал норму у 70% женщин данной подгруппы.

Уровень S в I контрольной подгруппе увеличился с  $15,07 \pm 0,08$  до  $20,45 \pm 0,09 \text{ mV/сек}$  ( $p < 0,05$ ), т.е. на 36% ( $p < 0,05$ ) и превышал норму у 87,5% женщин.

Показатель  $\text{tg } 2 \text{ альфа}$  также достоверно увеличился в I контрольной подгруппе с  $0,38 \pm 0,03$  до  $0,69 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), т.е. на 81,5%, превысив норму у 60% пациенток.

В I основной подгруппе все исследуемые показатели после проведения аборта оставались стабильными,  $I_{\max}$  соответствовал норме у 90%, S – у 87,5%,  $\text{tg } 2 \text{ альфа}$  – у 75% женщин. Такими они оставались и через 1 месяц после манипуляции, т.е. в течение времени, типичного для манифестации острого послеабортного эндометрита.

Таким образом, по данным биохемиллюминиметрии, вмешательство в виде вакуумного аборта вызывало у большинства пациенток резкий сбой в системе «перекисное окисление липидов - антиоксидантная система защиты». Напротив, подготовительные мероприятия с использованием озонотерапии предотвратили рост интенсивности липопероксидации.

Данное утверждение полностью подтверждается мониторингом состояния ПОЛ по уровню молекулярных продуктов (первичных и конечных).

При исходном отсутствии отличий в уровнях ДК повторный анализ выявил, что после проведенного аборта в крови больных I контрольной подгруппы наблюдалось увеличение данного показателя с исходных с  $0,223 \pm 0,009$  ед.опт.пл./мг ОЛ до  $0,374 \pm 0,016$  ед.опт.пл./мг ОЛ, т.е. на 68% ( $p < 0,05$ ).

Анализ индивидуальных показателей позволил установить, что половина больных этой подгруппы имела после аборта повышенный уровень ДК. В I основной подгруппе подобного не отмечалось, превышение нормальных значений было лишь у 12,5% больных.

Аналогично был выявлен и рост содержания в крови ОШ, произошедший в ответ на операцию медицинского аборта – он произошел с  $11,9 \pm 0,2$  усл.ед./мг ОЛ до  $19,4 \pm 0,1$  усл.ед./мг ОЛ, или на 63% ( $p < 0,05$ ).

Для выяснения механизмов данного эффекта исследовали в динамике активность двух антиоксидантных ферментов, играющих важную ограничительную роль в регуляции перекисного окисления липидов.

Оказалось, что данные показатели исходно не имели отличий в группах пациенток. После операции мед. аборта в I контрольной подгруппе активность каталазы резко уменьшилась с  $519,5 \pm 4,9$  Ед/г Нв в мин до  $325,7 \pm 9,8$  Ед/г Нв в мин ( $p < 0,05$ ), т.е. на 36,8% и оказалась сниженной у 75% женщин.

В I основной подгруппе значимые изменения данного показателя по сравнению с исходным уровнем отсутствовали, благодаря чему уровень Кат оказался выше, чем в контроле в 1,64 раза ( $p < 0,05$ ).

В I контрольной подгруппе было отмечено значительное снижение активности супероксиддисмутазы с  $655,7 \pm 6,2$  Ед/г Нв в мин до  $490,8 \pm 11,2$  Ед/г Нв в мин., т.е. на 25% ( $p < 0,05$ ) раза, в результате чего показатель оказался уменьшенным у 77,5% женщин и был ниже, чем в основной подгруппе в 1,38 раза ( $p < 0,05$ ).

Исследование, выполненное через 1 месяц после мед.аборта, выявило у женщин I основной подгруппы стабильно высокие показатели активности обоих ферментов. В I контрольной подгруппе активность Кат и СОД по-прежнему оставалась сниженной, вследствие чего эти параметры были ниже, чем в основной подгруппе, соответственно, в 1,46 и 1,36 раза ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Полученные нами данные вполне соотносятся с литературными – многочисленные источники свидетельствуют о стимулирующем воздействии озонотерапии на эндогенную антиоксидантную систему защиты, что имеет следствием коррекцию оксидативного стресса [99, 125, 126, 215, 216]. Очевидно, что в данном аспекте ведущую роль играет именно озонотерапия, поскольку у бактериофагов подобные эффекты отсутствуют [105, 147, 173].

Дальнейшее наблюдение в послеабортном периоде показало, что в I основной подгруппе острый эндометрит имел место в 1 случае (2,5%), в I контрольной подгруппе женщин в 5 случаях (12,5%), что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на основании комплекса проведенных исследований можно заключить, что пациентки с неспецифическим бактериальным вагинитом имеют совокупность предпосылок для развития у них послеабортных воспалительных осложнений, и, в первую очередь, острого эндометрита – этому способствует микробная обсемененность влагалища, снижение показателей местного и системного иммунитета, стресс от аборта,

проявляющийся в т.ч. интенсификацией перекисного окисления липидов и ослаблением антиоксидантной системы защиты.

Традиционная терапия, оказывая saniрующее воздействие, не влияет на общие и локальные иммунные механизмы, не уменьшает перекисный стресс, что ограничивает возможности предупреждения послеабортного эндометрита.

Напротив, озонобактериофаготерапия, проводимая с целью подготовки к аборту, оказывает не только нормализующее действие на микробиоценоз влагалища, снижая колонизацию вагинального эпителия условно-патогенными микроорганизмами, но и усиливает защитный потенциал организма, корригируя параметры локального и общего иммунитета, повышая антиокислительный потенциал, стабилизируя липопероксидацию. В результате такого комплексного воздействия достигается меньшая частота послеабортного эндометрита, что делает озонобактериофаготерапию значимым компонентом профилактики этой патологии у больных хроническим неспецифическим вагинитом, снижает ее частоту.

На сегодняшний день установлено, что бактериальный вагиноз является фактором риска послеабортных инфекционно-воспалительных осложнений [229, 230], что делает необходимым его эффективную коррекцию на этапе подготовки к прерыванию беременности. Устранение бактериального вагиноза снижает долю инфекционных осложнений искусственного прерывания беременности на 10-75% [225, 255, 261]. В этом случае [54] предпочтительны схемы с введением метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день на протяжении 7 дней по сравнению с однократной дозой 2 г внутрь (эффективность 82 против 62%). Существует мало доказательств пользы от продления терапии более 7 дней, при этом не следует забывать о необходимости восстановления нормальной микроэкологии влагалища с помощью любого из доступных для этого средств. Именно таким и было лечение пациенток II группы, где во II основной подгруппе им



дополнительно назначались вагинальные инсуффляции озонкислородной смеси.

Итак, во II контрольной подгруппе клиническое наблюдение показало, что оба метода профилактики послеабортного эндометрита у больных бактериальным вагинозом достаточно эффективно ликвидируют клинические проявления заболевания: жалобы на ощущение жжения, дискомфорт во влагалище, обильные выделения с «рыбным» запахом, диспареунию. При этом данные микроскопии влагалищного мазка и бактериологического исследования вагинальной микрофлоры выявили определенные отличия. Как во II основной, так и во II контрольной подгруппах больных признаки бактериального вагиноза по окончании лечения не были выявлены ни в одном случае, однако после проведенной ОТ у 100% женщин отмечался нормоценоз, после традиционного лечения нормоценоз был зафиксирован у 80% больных, а у 20% - промежуточный тип биоценоза. Наши результаты согласуются с мнением других ученых, которые доказывали обоснованность включения дополнительных, в т.ч. физиотерапевтических, методик в комплекс лечения бактериального вагиноза [26, 27, 129, 102, 201, 202].

Более выраженным оказалось действие озонотерапии и по данным бактериологического исследования. Так, во II основной подгруппе колонизация влагалища *Gardnerella vaginalis* сократилась с  $5,2 \pm 0,3 \times 10^5$  до  $1,2 \pm 0,2 \times 10^3$ , т.е. в 43 раза, *Prevotella (Bacteroides)* с  $2,6 \pm 0,2 \times 10^5$  до  $2,1 \pm 0,5 \times 10^3$ , т.е. в 123 раза, *Corynebacterium spp.* с  $7,0 \pm 0,4 \times 10^4$  до  $3,1 \pm 0,2 \times 10^3$ , т.е. 22,5 раз, *Mobiluncus spp.* с  $6,3 \pm 0,2 \times 10^6$  до  $2,7 \pm 0,3 \times 10^4$ , т.е. 233 раза, *Peptostreptococcus spp* с  $4,2 \pm 0,4 \times 10^6$  до  $2,0 \pm 0,3 \times 10^3$ , т.е. в 210 раз, *Atopobium vaginae* с  $8,2 \pm 0,3 \times 10^5$  до  $4,7 \pm 0,4 \times 10^3$ , т.е. в 174 раза, *Megasphaera spp* с  $7,6 \pm 0,8 \times 10^6$  до  $2,5 \pm 0,2 \times 10^3$ , т.е. в 3000 раз, *Clostridium spp* с  $2,2 \pm 0,1 \times 10^6$  до  $1,4 \pm 0,3 \times 10^3$ , т.е. 1570 раз, *Leptotrichia spp* с  $6,0 \pm 0,4 \times 10^7$  до  $2,9 \pm 0,44 \times 10^5$ , т.е. в 206 раз ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Во II контрольной подгруппе обсемененность влагалища анаэробами уменьшилась, но в меньшей степени. Так, колонизация влагалища *Gardnerella vaginalis* сократилась с  $6,6 \pm 0,2 \times 10^5$  до  $3,5 \pm 0,2 \times 10^4$ , т.е. в 18,8 раза, *Prevotella* (*Bacteroides*) с  $5,3 \pm 0,3 \times 10^5$  до  $6,2 \pm 0,7 \times 10^4$ , т.е. в 8,5 раз, *Corynebacterium* spp. с  $4,9 \pm 0,5 \times 10^5$  до  $8,1 \pm 0,4 \times 10^4$ , т.е. в 6 раз, *Mobiluncus* spp. с  $8,1 \pm 0,3 \times 10^6$  до  $5,2 \pm 0,5 \times 10^5$ , т.е. в 15,5 раз, *Peptostreptococcus* spp с  $2,5 \pm 0,2 \times 10^7$  до  $1,4 \pm 0,1 \times 10^6$ , т.е. в 17,8 раза, *Atopobium vaginae* с  $6,0 \pm 0,5 \times 10^5$  до  $5,3 \pm 0,7 \times 10^4$ , т.е. в 11,3 раз, *Megasphaera* spp. с  $4,6 \pm 0,3 \times 10^7$  до  $5,9 \pm 0,3 \times 10^6$ , т.е. в 7,8 раза, *Clostridium* spp с  $8,0 \pm 0,6 \times 10^7$  до  $6,1 \pm 0,3 \times 10^6$ , т.е. 13 раз, *Leptotrichia* spp с  $9,4 \pm 0,7 \times 10^8$  до  $8,4 \pm 0,6 \times 10^7$ , т.е. в 112 раз ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Эффективное применение процедур местной озонотерапии для коррекции инфекционно-воспалительных и дисбиотических процессов нижнего отдела полового тракта у женщин описывает Ю.С.Кондратьева [88], И.Б. Полянская [144]. Полученные нами данные коррелируют и с другими литературными источниками [93, 102, 205, 206, 279] и убедительно говорят о саногенном действии озона, который, дополняя базисную терапию метронидазолом, уменьшает колонизацию влагалища условно-патогенных анаэробными микроорганизмами, что играет роль в снижении вероятности развития послеабортного эндометрита.

Одним из факторов, определяющих иммунологические свойства и биохимический состав вагинального секрета при БВ, считают трансферрин, уровень которого составил во II основной подгруппе  $148,3 \pm 12,7$  г/л, во II контрольной подгруппе  $152,0 \pm 9,4$  г/л, что характерно для данной патологии и объясняется повышенной десквамацией вагинального эпителия [81, 218, 229]. В процессе терапии мы выяснили, что при однонаправленной динамике изменений (снижение данного показателя имело место в обеих подгруппах) степень его была большей при условии использования озонотерапии. Так, во II основной подгруппе трансферрин уменьшился до  $7,3 \pm 0,2$  г/л, т.е. в 20,3 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как во II контрольной подгруппе он достиг уровня  $18,6 \pm 1,2$  г/л, т.е. снижение показателя произошло только в 8,2 раза ( $p < 0,05$ ), а

сам он оказался выше, чем во II основной подгруппе в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Учитывая, что известный норматив концентрации трансферрина в вагинальном секрете составляет  $2,9 \pm 0,6$  г/л, нами было проведено сравнение индивидуальных его показателей у больных обеих подгрупп до и после терапии.

Выяснилось, что, несмотря на то, что во II основной подгруппе уровень трансферрина в среднем не достиг нормы, доля больных с повышенным его содержанием снизилась с 87,5% до 20%, во II контрольной подгруппе пациенток с превышением нормативного уровня оказалось в 3 раза больше – 60%.

При изучении других исходных параметров местного иммунитета влагалища также не выявилось достоверных различий в подгруппах наблюдения.

Показательными были различия в динамике sIgA, одного из важнейших факторов местной иммунной защиты, в вагинальном секрете на фоне двух видов терапии. В процессе лечения во II основной подгруппе больных наблюдался достоверный рост sIgA с  $0,014 \pm 0,003$  г/л до  $0,026 \pm 0,007$  г/л, увеличение показателя составило 85,7% ( $p < 0,05$ ), во II контрольной подгруппе данный показатель не увеличился. Таким образом, во II контрольной подгруппе sIgA оказался в 2,2 раза ниже по сравнению с II основной подгруппой ( $p < 0,05$ ).

При повторном определении уровня sIgA через 1 месяц оказалось, что во II основной подгруппе он оставался на том же уровне, составляя  $0,029 \pm 0,003$  г/л ( $p > 0,05$ ). Во II контрольной подгруппе содержание sIgA через 1 месяц достоверно снизилось до  $0,006 \pm 0,001$  г/л, что ниже исходного в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ). В результате уровень данного иммунологического параметра оказался во II контрольной подгруппе в 4,8 раза ниже, чем во II основной подгруппе. Данное обстоятельство, по-видимому, связано с одной стороны с пролонгированным действием медицинского озона, что неоднократно описывалось в литературе [7, 40, 78, 111, 112, 227, 263], с другой – с

повреждающим влиянием даже вакуумного аборта на местный иммунитет, противостоять которому традиционное лечение не в состоянии.

Аналогичными были различия и в векторе изменений уровней лизоцима в вагинальном секрете в зависимости от метода лечения. Озонотерапия способствовала росту содержания лизоцима с  $20,2 \pm 0,6$  мкг/л до  $40,0 \pm 1,5$  мкг/л, или на 98% ( $p < 0,05$ ), во II контрольной подгруппе изменения данного показателя достоверными не были.

Через 1 месяц после окончания лечения уровень лизоцима в II основной подгруппе оставался стабильным, составляя  $36,4 \pm 0,5$  мкг/л, зато во II контрольной подгруппе он сократился до  $8,9 \pm 0,2$  мкг/л, что меньше исходного в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) и ниже показателя II основной подгруппы в 4 раза ( $p < 0,05$ ). Таким образом, и этот защитный фактор испытывает серьезное негативное влияние медицинского аборта, что в целом ослабляет защиту полового тракта от инвазии микроорганизмов и развития воспалительных осложнений.

Одновременно с этим во II основной подгруппе уровень ИЛ-1 снизился с  $350,4 \pm 9,0$  до  $282,6 \pm 5,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 19,4%, содержание ИЛ-6 уменьшилось с  $248,3 \pm 7,5$  до  $160,2 \pm 8,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 35,5%. Во II контрольной подгруппе достоверных изменений интерлейкинов на фоне терапии не происходило.

Повторное исследование, проведенное через 1 месяц показало, что во II основной подгруппе уровень исследуемых цитокинов оказался неизменным, в то время как во II контрольной группе он увеличился – ИЛ-1 до  $392,3 \pm 4,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 14% по отношению к исходному, ИЛ-6 до  $278,2 \pm 6,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), т.е. на 18% по отношению к начальному.

Результатом этого стало то, что ИЛ-1 оказался во II контрольной подгруппе в 1,47 раза, а ИЛ-6 в 1,86 раза выше, чем соответствующие показатели во II основной подгруппе ( $p < 0,05$  в обоих случаях). О.А. Колесниченко [85]. К.К. Шахова и соавт. [197] также обращают внимание на

положительный эффект озонотерапии в коррекции иммунологических показателей больных с гинекологической патологией.

Для изучения воздействия аборта на состояние общего иммунитета определяли динамику в крови больных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Выяснилось, что исходно отличий в подгруппах наблюдения не было - во II основной подгруппе ЦИК соответствовали  $44,3 \pm 2,2$  ед./мл, во II контрольной  $46,1 \pm 2,5$  ед./мл ( $p > 0,05$ ). После операции аборта во II контрольной подгруппе имел место значительный рост уровня ЦИК с  $46,1 \pm 2,5$  ед./мл, до  $175,3 \pm 2,9$  ед./мл., т.е. в 3,8 раза ( $p < 0,05$ ), во II основной подгруппе ЦИК оставались на начальном уровне.

Эффект снижения ЦИК в крови под влиянием озонотерапии отмечают многие исследователи [40, 78, 215, 263], расценивая этот факт как результат нормализации фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов.

При повторном анализе через 1 месяц выяснилось, что в I контрольной подгруппе произошло снижение ЦИК до  $110,4 \pm 6,5$  ед./мл. ( $p < 0,05$ ), но они оставались выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ). В основной подгруппе ЦИК составляли  $47,2 \pm 2,2$  ед./мл., что ниже показателя контрольной подгруппы в 2,34 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, ОТ оказала позитивное воздействие на ряд параметров иммунитета влагалища, способствуя увеличению уровней sIgA и лизоцима, являющихся важными антимикробными и противовоспалительными факторами и снижению провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6. Причем данные эффекты имели пролонгированный характер, что повышает резистентность полового тракта к микробной инвазии. Напротив, использование только традиционного лечения не способствовало укреплению протективных механизмов, которые испытывали неблагоприятное влияние медицинского аборта.

Большое значение в патогенезе различных гинекологических заболеваний, в т.ч. осложнений аборта, придается оксидативному стрессу, вызванному в первую очередь механической травмой тканей матки [122,

143]. По общему мнению авторов, занимавшихся данной проблемой, всплеск липопероксидации, сопровождающий любую хирургическую манипуляцию, резко повышает риск разнообразных осложнений, в т.ч. и воспалительных [82, 99, 204].

Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемилюминометрии обеих групп женщин исходно достоверно не различались. Так, показатель I max, отражающий активность ПОЛ, был равен  $1,97 \pm 0,11$  mv/сек – во II основной подгруппе, и  $2,04 \pm 0,09$  mv/сек во II контрольной подгруппе ( $p > 0,05$ ). В норме данный показатель составляет  $1,75 \pm 0,15$  mv/сек. Показатель S, соответственно, был  $13,94 \pm 0,16$  mv/сек и  $14,28 \pm 0,19$  mv/сек ( $p > 0,05$ ). Норматив -  $14,0 \pm 0,75$  mv/сек. Характеризующий антиоксидантную защиту показатель tg 2 альфа, во II основной подгруппе составлял в среднем  $0,36 \pm 0,04$ , во II контрольной подгруппе  $0,39 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ), при норме  $40,0 \pm 1,5$ .

Выяснилось, что после мед. аборта произошло существенное усиление активности липопероксидации во II контрольной подгруппе пациенток, в то время как во II основной подгруппе все исследуемые показатели оставались стабильными.

Так, I max во II контрольной подгруппе увеличился на 67,5% ( $p < 0,05$ ) раза и составил  $3,35 \pm 0,11$  mv/сек. При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что I max во II группе превышал норму у 80% женщин, во II основной - только у 15%. Уровень S во II контрольной подгруппе увеличился до  $19,22 \pm 0,06$  mv/сек ( $p < 0,05$ ), т.е. на 35,7% ( $p < 0,05$ ) и превышал норму у 60% женщин, во II основной он был повышен у 10% женщин. Показатель tg 2 альфа в данной подгруппе также достоверно увеличился до  $0,72 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ), т.е. на 84,6%, превысив норму у 72,5% пациенток, во II основной подгруппе – только у 15%.

Таким образом, по данным биохемилюминометрии, всешательство в виде вакуумного аборта вызывало существенный сбой в системе «перекисное окисление липидов - антиоксидантная система защиты», напротив,

подготовительные мероприятия с использованием озонотерапии предотвратили рост интенсивности липопероксидации – он оказался минимальным.

Анализ уровня молекулярных продуктов ПОЛ в динамике продемонстрировал аналогичные тенденции. Исходно содержание ДК, и ОШ в плазме крови пациенток обеих групп не отличалось и не выходило за рамки нормы. При повторном исследовании после выполнения медицинского аборта оказалось, что во II контрольной подгруппе в ответ отмечался резкий рост обоих показателей. Так, ДК увеличились на 52,4% до  $0,32 \pm 0,02$  ед.опт.плотн./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ), превышение нормативных значений имело место у 80% женщин, во II основной – только у 12,5%. ОШ во II контрольной подгруппе после аборта увеличились на 86,7% до  $28,25 \pm 0,08$  отн.ед./мг ОЛ ( $p < 0,05$ ), превышение нормативных значений имело место у 85% женщин, во II основной подгруппе – только у 7,5%. Через 1 месяц мониторинг молекулярных продуктов ПОЛ показал, что ДК и ОШ во II контрольной подгруппе оставались на том же уровне. Во II основной подгруппе, как и ранее, содержание продуктов ПОЛ в плазме крови не выходило за рамки нормальных значений.

Для выяснения состояния антиоксидантной системы исследовали в динамике активность двух ферментов, обладающих антиоксидантной активностью – каталазы и супероксиддисмутазы. Оказалось, что данные показатели исходно не имели отличий в подгруппах пациенток. После выполнения мед.аборта активность каталазы во II основной подгруппе пациенток изменилась недостоверно, в то время, как во II контрольной подгруппе она снизилась на 29%, достигнув  $368,8 \pm 15,9$  Ед/г Нв в мин. ( $p < 0,05$ ) и оказалась сниженной у 67,5% женщин, во II основной подгруппе – только у 10%. После мед.аборта во II контрольной подгруппе наблюдался и спад активности супероксиддисмутазы до  $549,2 \pm 19,8$  Ед/г Нв в мин., т.е. на 20,5% ( $p < 0,05$ ), сниженными оказались показатели у 77,5% женщин, во II основной – только у 5%.

Через 1 месяц после операции мед. аборта во II основной подгруппе группе активность каталазы составила  $530,2 \pm 17,3$  Ед/г Нв в мин, СОД -  $670,7 \pm 25,4$  Нв в мин, что не отличается от исходных значений. Во II контрольной подгруппе уровень каталазы продолжал оставаться на низких цифрах  $401,5 \pm 18,3$  Ед/г Нв в мин, что меньше, чем в I основной подгруппе в 1,32 раза ( $p < 0,05$ ). Активность СОД также оставалась сниженной и была меньше, чем во II основной подгруппе в 1,2 раза, составляя  $560,3 \pm 20,1$  Ед/г Нв в мин ( $p < 0,05$ ). Это согласуется с мнением о том, что одной из ключевых «точек приложения» озонотерапии является обеспечение баланса в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты [58, 126, 208, 215, 227, 246, 247, 277]. Кроме того подтверждается системный характер воздействия вагинальной озонотерапии – высокая всасывающая способность эпителия влагалища позволяет озону быстро попадать в кровотоки, следствием чего и является коррекция ПОЛ-АОЗ [241]. Данный факт имеет значение для снижения интенсивности перекисного стресса, как одного из факторов патогенеза бактериального вагиноза и развивающихся на его фоне осложнений [200-202].

Клиническое наблюдение в послеабортном периоде показало, что во II основной подгруппе острый эндометрит имел место в 1 случаях (2,5%), во II контрольной подгруппе женщин в 4 случаях (10%), что потребовало госпитализации и стационарного лечения.

Таким образом, нами установлено, что под влиянием сочетания медикаментозного лечения бактериального вагиноза и озонотерапии в виде вагинальных инсуффляций озонокислородной смеси наблюдается не только клиническое выздоровление, но в вагинальном секрете нормализуется микробиоценоз, корректируется местный иммунитет, усиливается антиоксидантная защита. В совокупности эти механизмы имеют существенную роль в предупреждении воспалительных осложнений медицинского аборта.



## ВЫВОДЫ

1. Озонированный физиологический раствор, полученный при использовании насыщающей концентрации озона до 10000 мкг/л включительно при взаимодействии с препаратом комплексного бактериофага не снижает его литической активности, что делает возможным сочетанное применение озono- и бактериофаготерапии.

2. При условии использования озонобактериофаготерапии в подготовке к медицинскому аборту больных неспецифическим аэробным вагинитом, у них в послеабортном периоде отмечается увеличение содержания в вагинальном секрете sIgA на 75%, лизоцима на 39,3%, снижение ИЛ-1 на 26,2%, ИЛ-6 на 33,7%, предотвращается интенсификация перекисного окисления липидов и уменьшение активности антиоксидантной защиты. В случае традиционной подготовки к медицинскому аборту у пациенток в послеабортном периоде происходит снижение в вагинальном секрете sIgA в 2,1 раза, лизоцима - в 1,75 раза, рост ИЛ-1 на 9,2%, ИЛ-6 – на 16,8%, увеличение ЦИК в крови в 3,9 раза, отмечается усиление липопероксидации: рост в крови I max на 63%, S на 36%, диеновых конъюгатов на 68%, оснований Шиффа на 76,3%, снижение каталазы на 36,8%, супероксиддисмутазы на 25%.

3. При включении озонотерапии в комплекс подготовки к медицинскому аборту больных бактериальным вагинозом у них в послеабортном периоде увеличивается содержание в вагинальном секрете sIgA на 85,7%, лизоцима на 98%, снижается уровень трансферрина в 20 раз, ИЛ-1 на 27,2%, ИЛ-6 на 26,9%, обеспечивается стабильность показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. У пациенток с бактериальным вагинозом в случае традиционной подготовки к прерыванию беременности в послеабортном периоде происходит уменьшение в вагинальном секрете sIgA в 2,8 раза, лизоцима - в 2,2 раза, повышение ИЛ-1 на 18,5%, ИЛ-6 – на 20%, увеличение в крови ЦИК – в 3,8 раза, что

сопровождается увеличением показателей липопероксидации: I max на 64,2%, S на 35,7%, tg 2 альфа на 84,6%, диеновых конъюгатов на 52,4%, оснований Шиффа на 87,4%, снижением активности каталазы на 29%, супероксиддисмутазы на 20,5%.

4. При использовании в профилактике острого послеабортного эндометрита озонобактериофаготерапии у пациенток с неспецифическим аэробным вагинитом его частота составляет 2,5%, при традиционной подготовке - 12,5%; при применении озонотерапии на этапе подготовки к медицинскому аборт у больных с бактериальным вагинозом частота этой патологии составляет 2,5%, в случае традиционной профилактики - 10%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В случае желания женщины прервать беременность в сроке до 12 недель с ней проводится консультация психологом (медицинским психологом, специалистом по социальной работе) по вопросам психологической и социальной поддержки, ей предоставляется 7 дней для обдумывания и принятия окончательного решения о прерывании беременности. При выявлении у пациентки неспецифического аэробного вагинита или бактериального вагиноза на этот период ей назначают свечи, содержащие хлоргексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозитории на ночь, ввиду возможности отказа от аборта. В случае подтверждения женщиной желания прервать беременность и при сохранении картины неспецифического аэробного вагинита или бактериального вагиноза с целью профилактики послеабортного эндометрита проводят дополнительные мероприятия.

Пациенткам с вагинитом проводится 7-дневный курс ознообактериофаготерапии в виде вагинальных инфузий озонкислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л продолжительностью 5-7 минут, после которых в задний свод влагалища на 3-4 часа вводится тампон, смоченный препаратом Пиобактериофаг комплексный жидкий.

Пациенткам с бактериальным вагинозом назначается внутрь метронидазол по 500 мг 2 раза в день курсом 7 дней, параллельно проводится курс озонотерапии в виде вагинальных инфузий озонкислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л продолжительностью 5-7 минут ежедневно в течение 7 дней.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аборт в 1 триместре беременности / под ред. В.Н. Прилепской, А. А. Куземина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 212 [16] с.
2. Аборт: особенности статистики в федеральных округах России / О.С. Филиппов [и др.] //Гинекология. - 2016. - Т. 18. - № 1. - С. 92-96.
3. Аборты в России /В.Е. Радзинский, Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова. //В кн.: Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12-13 марта 2013 г.) - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. - С. 3-8.
4. Абрамченко, В.В. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике /В.В. Абрамченко, Д.Ф. Костючек, Г.Н. Перфильева - СПб., 2009. - 422 с.
5. Авагимова, О.В. Персонифицированное применение природных и преформированных лечебных физических факторов в клинической реабилитации женщин раннего репродуктивного возраста, страдающих вторичной олигоменореей: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.03.11/ Оксана Васильевна Авагимова - Сочи, 2012. - 136 с.
6. Акимкин, В.Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы /В.Г. Акимкин, О.С. Дарбеева, В.Ф. Колков //Клиническая практика. – 2010. - №4. - С.48-54.
7. Алекберов, Д.Г. Биологические механизмы озонотерапии и эффективность его применения в медицине (обзор литературы) Д.Г. Алекберов, В.П. Потанин, В.М. Белопухов //Пермский медицинский журнал. 2007. Т. 24. № 4. С. 138-141.
8. Алексеюк, М. Ю. Регуляторно-адаптационные возможности женского организма после проведения медикаментозного аборта и мануальной вакуум-аспирации /М.Ю. Алексеюк, И.И. Куценко, А.Е.

Хорольская //Журнал «Фундаментальная медицина и биология». - 2014. - № 2. - С. 37- 39.

9. Алексеюк, М.Ю. Возможности адаптации репродуктивной системы после прерывания беременности малых сроков: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.01, 03.03.01 /Максим Юрьевич Алексеюк - Волгоград, 2015. - 24 с.

10. Алексеюк, М.Ю. Особенности гормонального статуса после прерывания беременности малого срока /М.Ю. Алексеюк, И.И. Куценко //Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 3 (145). - С. 7-10.

11. Алексеюк, М.Ю. Повышение безопасности прерывания беременности малого срока путем мануальной вакуум-аспирации /М.Ю. Алексеюк, И. И. Куценко, А. Е. Хорольская // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2014. - № 29. - С. 33-37.

12. 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

13. Анализ эффективности локальной озонотерапии в комбинированном лечении патологии шейки матки хламидийной этиологии / А.Е. Жесткова, В.В. Мехедко, Е.И. Жестков, Т.Ф. Кокотова //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. - №5. – С. 93-95.

14. Аскина, Л.Р. Применение медицинского озона после радиохирургических операций на шейке матки / Л.Р. Аскина, М.Д. Аскина //Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 4. (приложение). - С.115-116.

15. Ахтямова, С.Х. Медико-социальные аспекты абортс и их профилактика среди учащейся молодежи: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.02.03 / Ахтямова С.Х. - Москва, 2012. - 22 с.

16. Бадретдинова, Ф.Ф. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки у нерожавших женщин, развившиеся после прерывания первой беременности медицинским абортom / Ф.Ф. Бадретдинова, Ш.Х. Ганцев, В.Б. Трубин // Здоровье семьи - 21 век. – 2012. - №4. - С.1-9.

17. Байкулова, Т.Ю. Беременность и ее исходы у первородящих женщин, перенесших искусственный аборт: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Т.Ю. Байкулова - Москва, 2016. - 23 с.

18. Байкулова, Т.Ю. Влияние искусственного аборта на течение беременности и ее исходы у первородящих женщин / Т.Ю. Байкулова, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 2(4). - С.480-483.

19. Байкулова, Т.Ю. Плацентарная недостаточность у первородящих женщин после различных методов искусственного прерывания беременности /Т.Ю. Байкулова, Ю.В. Можинская, Ю.А. Петров // Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека: сб. материалов II региональной науч.-практ. конференции ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.- Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. - С.11 -118.

20. Бактериальный вагиноз (клинико-микробиологическая характеристика и новые подходы к терапии). / С.А. Дворянский, О.А. Осацкая, Н.В. Яговкина, М.А. Юдина. Киров, 2014. - 142 с.

21. Бактериофаги: биология и практическое применение / под ред. Э. Каттер, А. Судаквелидзе. М.: Научный мир, 2012. - 640 с.

22. Батурина, Н.В. Пути совершенствования раннего восстановительного лечения после искусственного прерывания первой беременности у девушек-подростков / Н.В. Батурина // Вестник Оренбургского Государственного Университета. - 2011, - №16 (135) - С.236-238.

23. Бебнева, Т.Н. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень / Т.Н. Бебнева, Т.А. Добрецова;

под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. - 24 с.

24. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. 2-е изд. ВОЗ, 2013. 125с  
./www.apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/19/978924454431\_rus.pdf

25. Биржанова, К.Ж. Современные подходы к профилактике и лечению постабортного эндометрита у девушек-подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Биржанова Куляим Жаксылыковна - Бишкек, 2011. - 24 с.

26. 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.

27. 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.

28. Боронбаев, А.К. Репродуктивный потенциал женщин, перенесших различные виды аборта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Боронбаев Акылбек Кенжебаевич - Казань, 2011. - 23 с.

29. Буканова, Е.В. Магнитолазерная профилактика метаболических нарушений после искусственного прерывания беременности / Е.В. Буканова, А.Ф. Завалко //Казанский медицинский журнал. 2009 г. - Т 90. - № 2. - С.186-187.

30. Бурова, Е.В. Комплексное лечение острого воспаления придатков матки с использованием внутритканевого электрофореза антибиотиков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. /Бурова Евгения Викторовна - Волгоград, 2012. - 25с.

31. Васильева, Т.П. Управление качеством воспроизводства населения теоретические и медико-социальные аспекты / Т.П. Васильева - Иваново, 2009. - 284 с.

32. Василькова, Е.В. Влияние различных методов лечения на микроэлектрофоретическую подвижность эритроцитов у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Василькова Елена Валерьевна - Иваново, 2012. - 23 с.

33. 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. - № 3 (27). - С.33.

34. 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.

35. Галянт, О.И. Улучшение эффективности лечения новорожденных с постгипоксическими полиорганными нарушениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Галянт Оксана Игоревна - Хабаровск, 2014. - 24с.

36. Геляхова, З.А. Оптимизация обследования и лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов с применением баротерапевтических методов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11/ Геляхова Зухра Абдуллаховна - Волгоград, 2012. - 21 с.

37. Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема /Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева, Д.В. Лопатина //Репродукт. здоровье детей и подростков. - 2015. - № 1. - С.17-23.

38. Гинекология. Национальное руководство (2-е издание, переработанное и дополненное) /Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н.



Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-медиа. – 2017. - 1048с.

39. Горшилин, А.В. Возможности озонотерапии 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.

40. Гречканев, Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии: монография / Г. О. Гречканев - Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2016. – 379с.

41. Григоренко, Ю.А. Современные аспекты в профилактике рецидивов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 05.13.01 / Григоренко Юлия Александровна - Воронеж, 2007. - 22с.

42. Гурьева, В.А. Особенности инволюции матки и иммунного статуса у женщин после прерывания беременности в раннем сроке на фоне реабилитационной терапии / В.А. Гурьева, И.М. Левченко, Г.И. Хетагурова // Проблемы клинической медицины. — 2007. - №1. - С. 92-97.

43. Гусева, Е.В. Роль и место аборт в структуре материнской смертности в российской федерации / Е.В. Гусева, О.С. Филиппов, О.Г. Фролова //Здравоохранение Российской Федерации. - 2008. - № 3. - С. 5-8.

44. Данелян, С.Ж. Профилактика послеродовых инфекционных осложнений с использованием медицинского озона. / С.Ж. Данелян, Т.С. Фотеева // Матер. научно-практической конференции Медицинский озон и квантовая гемотерапия в акушерско-гинекологической практике . - Москва, 2007. - С.18-23.

45. Данилов, А.Ю. Клинико-патогенетическое обоснование применения эфферентных методов и озонотерапии в ранней реабилитации больных, перенесших миомэктомию: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Данилов Александр Юрьевич - Москва, 2009. - 48 с.

46. Делягин, В.М. Бактериофаготерапия на современном этапе /В.М. Делягин //РМЖ. - 2015. - Т.23. - № 3. - С. 132-136.
47. Дзасохова, И.Ч. Применение магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных после тубэктомии по поводу внематочной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Дзасохова Ирина Черменовна - Москва, 2009. - 24с.
48. Диагностика и лечение сепсиса в акушерско-гинекологической практике: пособие для врачей / Н.Н.Рухляда [и др.] — СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2015. - 36 с.
49. Дикке, Г.Б. «Безопасного аборта не бывает»: ограничения, стереотипы и ошибки в медицинской практике при непланируемой беременности / Г.Б. Дикке //Доктор.ру. – 2012. - № 7. - С.49-57.
50. Дикке, Г.Б. Контраверсии безопасного и небезопасного аборта / Г.Б. Дикке, М.Б. Хамошина // Доктор.Ру. – 2014. - № 8-1 (96). - С. 73-77.
51. Дикке, Г.Б. Современные особенности национальной контрацепции: информированность, применение и эффективность / Г.Б. Дикке, Л.В. Ерофеева //Вопр. гин., акуш. и перинатол. - 2014. - № 13 (5). - С. 63-71.
52. Дикке, Г.Б. Без антибиотиков здесь не обойтись. Инфекционные осложнения при искусственном прерывании беременности — вызов современной медицине. // Status praesens. Гинекология, Акушерство, Бесплодный брак. – 2013. - № 5 [16]. - С.51-56.
53. Доброхотова, Ю.Э. Профилактика развития бактериального вагиноза, вагинита и обострения воспалительного процесса у женщин с хроническим воспалительным процессом мочевыводящих путей / Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, Р.Ф. Нуруллин //Гинекология. - 2014. - Т. 16. - № 3. - С. 50-52.

54. Доброхотова, Ю.Э. Нео-пенотран форте Л - скорая помощь перед оперативным лечением/ Ю.Э.Доброхотова, Д.М. Ибрагимова // Эффективная фармакотерапия. - 2015. - № 50. - С. 12-14.
55. 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.
56. Енгоянц, Г.М. Комплексное лечение обострения хронического неспецифического сальпингоофорита в амбулаторных условиях: автореф. дис. .канд. мед. наук: 14.00.01 / Енгоянц Гарегин Мнацаканович - Москва, 2009. - 22 с.
57. Ерофеев, Б.Б. Лечение угрожающих преждевременных родов микронизированным прогестероном в сочетании с озоном: автореф. дис. .канд. мед. наук: / Ерофеев Борис Борисович - Иркутск, 2013. - 23 с.
58. Ефременко, Ю.Р. Влияние озона на показатели липидного обмена у больных метаболическим синдромом /Ю.Р. Ефременко, К.Н. Конторщикова, Е.Ф. Королева // Revista Ozonoterapia. - 2009. - 1(3) Suppl. - P.106-107.
59. Журавлева, М.С. Что умалчивают об аборте / М.С. Журавлева, Л.Г. Теплова, Е.В. Фомина // Вестник научных конференций. – 2016. - № 1-2 (5). - С.45-47.
60. Завалко, А.Ф. Показатели окислительной активности сыворотки крови у женщин с метаболическим синдромом после искусственного аборта / А.Ф. Завалко //Аспирантский вестник Поволжья. - 2010. - № 3-4. - С.142-144.
61. Заривчацкий, М.Ф. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций / М.Ф. Заривчацкий, А.Г. Волков, В.П.Коробов //Пермский медицинский журнал. - 2013. - Т. 30. - № 2. - С. 130-140.

62. Захаренко, С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее / С.М. Захаренко //Медицинский совет. – 2013. - № 10. – С.72-73.

63. Захарова, Ю.А. Использование бактериофагов у беременных с пиелонефритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 03.00.07 / Захарова Юлия Александровна - Пермь, 2004. - 19с.

64. 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.

65. Зверева, Н.Н. Этиотропная терапия острых респираторных инфекций бактериальной этиологии //РМЖ. - 2015. - Т. 23. - № 22. - С.1322-1327.

66. 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.

67. Зурабов, А.Ю. Создание отечественной коллекции бактериофагов и принципы разработки лечебно-профилактических фаговых препаратов /А.Ю. Зурабов [и др.] //Биомедицина. - 2012. - №1. - С.134-138.

68. Иванов, А.Н. Клиническая эффективность применения вагинальных инсуффляций озона при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе /А.Н. Иванов, Е.И. Назаров //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. - №5. – С.70-72.

69. Изменение нейровегетативной регуляции у женщин, оперированных по поводу трубно-перитонеального бесплодия, под влиянием плазмафереза и озонотерапии / Э.М. Бакуридзе, Г.А. Шевелева, А.С. Данилов, К.Г.Быкова //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2013. - №1. - С.10-14.

70. Инфицированные аборт I триместра беременности - современная тактика ведения / Н.Н. Рухляда [и др.] //Скорая медицинская помощь – 2016. - Том 17. - №.5 - С.57-61.

71. Ипатова, М.В. Восстановительное физиолечение детей и подростков с гинекологической патологией: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01/ Ипатова Марина Владимировна - Москва, 2011. - 48 с.

72. К вопросу о применении преформированных физических факторов после гинекологических операций у девочек-подростков / Т.Б. Маланова [и др.] //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012 - № 3. - С.46-49.

73. Каграманова, Ж.А. Разработка и обоснование комплексной клинико-иммунологической диагностики и иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01/ Каграманова Жанна Артемовна. - Москва, 2014. - 51с.

74. Карагезян, К.М. Безопасный аборт - новый аспект современных технологий / К.М. Карагезян, Н.А. Тябердина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т.3. - №3. – С.669.

75. Карапетян, Т.Э. Акушерская и перинатальная патология при вагинальной инфекции и дисбиозе: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.01/ Карапетян Тамара Эдуардовна - Москва, 2013. - 37 с.

76. Карачева, Ю.О. Комплексная реабилитация больных с дисциркуляторной энцефалопатией и климактерическим синдромом в условиях санатория: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Карачева Юлия Олеговна - Томск, 2011. - 25с.

77. Катасонова, Т.А. Влияние озонированного физиологического раствора на сократительную функцию матки у пациенток с послеродовым эндометритом / Т.А. Катасонова, Н.Г. Селезнева, С.Ю. Рябинин //Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 4. (приложение). - С.114-115.

78. Качалина, Т.С. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии / Т.С.Качалина, Г.О.Гречканев – Н.Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии, 2007. – 292с.
79. Качалина, Т.С. Клиническо-иммунологические аспекты различных методик медицинского аборта /Т.С. Качалина, К.В. Морозов // Медицинский альманах. – 2008. - № 5. - С.118-121.
80. 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.
81. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. - 472 с.
82. Князева, В.О. Состояние гуморального иммунитета и перекисного окисления липидов у женщин после прерывания беременности в поздние сроки в условиях КВЧ-терапии: автореф. дис... канд. мед. наук:14.00.01. / Князева Вера Олеговна - Новосибирск., 2007. - 20с.
83. Козин, Ю.И. Озонотерапия в лечении женского бесплодия, вызванного урогенитально-протозойной инфекцией /Ю.И. Козин, А.Н. Беловол, И.Э. Лукьянов //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. - №5. – С. 81.
84. Колесникова, О.М. Особенности течения беременности и исходов родов у первородящих после хирургического и медикаментозного абортов: автореф. дис... канд. мед. наук:14.00.01. /Колесникова Ольга Михайловна - Москва, 2013. - 21с.
85. Колесниченко, О.А. Реабилитация репродуктивной функции после миомэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 /Колесниченко Ольга Анатольевна - Волгоград, 2010. - 24 с.
86. 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.

87. Конаков, С.А. Характеристика и особенности женщин, идущих на медицинский аборт, в условиях мегаполиса / С.А. Конаков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №2. - С.50.

88. Кондратьева, Ю.С. Заболевания мочеполовой системы, ассоциированные с урогенитальной инфекцией: особенности диагностики, клиники и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.10, 14.01.23 / Кондратьева Юлия Сергеевна - Новосибирск, 2013. - 34 с.

89. Корицова, Т.В. Индивидуально дозированная низкоинтенсивная лазерная терапия в сканирующем режиме у больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. / Корицова Татьяна Витальевна - Казань, 2013. - 25с.

90. Королева, Т.В. Рационализация лечебно-реабилитационных мероприятий при трубно-перитонеальном бесплодии на основе системного мониторинга и классификационно-прогностического моделирования : автореф. дис... . канд. мед. наук.: 05.13.01 / Королева Татьяна Викторовна - Воронеж, 2009. - 22 с.

91. 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.

92. Котова, Т.В. Коррекция перекисного окисления липидов у пациенток с хроническим кандидозным вульвовагинитом /Т.В. Котова //Медиаль ([www.medial-journal.ru](http://www.medial-journal.ru)) - 2013. - №1. - С.16-17.

93. Котова, Т.В. Методы коррекции иммунитета влагалища при хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините /Т.В. Котова, Г.О. Гречканев //Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2013. - С.322-323.

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

95. 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.

96. 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.

97. Котова, Т.В. Сочетанное использование озонотерапии и препарата Томед-Аква в лечении хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита /Т.В. Котова // Матер. V Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь - в эпицентре женского здоровья», 12-15 марта 2013г. - М., 2013. - С.219-221.

98. 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.

99. 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.

100. Краснопольский, В.И. Безопасный аборт / В.И. Краснопольский, Т.Н. Мельник, О.Ф. Серова - Санкт-Петербург: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 48с.

101. Куликов, А.Г. Озонотерапия: микрогемодинамические эффекты /А.Г. Куликов //Физиотерапия, бальнеологии и реабилитация. - 2012.- №3.- С.3-8.



102. Куликов, А.Г. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении бактериального вагиноза /А.Г. Куликов, О.В. Ярустовская, Л.П. Штро //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2009. - № 4. - С.43-46.
103. Куликович, Ю.Н. Эффективность озонотерапии в комплексном лечении патологии шейки матки / Ю.Н. Куликович, Н.В. Крячкова, Н.В. Давиденко //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. - №5. – С. 90-91.
104. Лаврова, Д.И. Социально-гигиенические особенности женщин идущих на медицинский аборт в условиях мегаполиса / Д.И. Лаврова, А.А.Бубновская // Клинический опыт Двадцатки. – 2014. - №4 (24). - С.6-11.
105. 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.
106. Ласачко, С.А. Профилактика возможных осложнений и реабилитация женщин после медицинского аборта /С.А. Ласачко, Н.В. Шудрикова //Медико-социальные проблемы семьи. - 2013, №3 (Том 18) – С.100-104.
107. Леонова, О.Н. Реабилитация репродуктивной системы женщин после ранних потерь беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Леонова Ольга Николаевна - Москва, 2012. - 22 с.
108. Макарова, Е.Л. Клинико-биохимические исследования у беременных с пиелонефритом при лечении бактериофагом: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.01, 03.00.04 / Макарова Елена Леонидовна - Пермь, 2008. - 21с.
109. Мальцева, Л.И. Медицинский аборт и репродуктивный потенциал женщин / Л.И. Мальцева, А.К. Боронбаев // Медицинский альманах. – 2010. - №3. – С.160-163.
110. Маматова, Н.Э. Оптимизация хирургической коррекции пролапса органов малого таза у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Маматова Назира Эркинбековна - Бишкек, 2008. - 108 с.

111. Масленников, О.В. Практическая озонотерапия. Пособие. /О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова - Н.Новгород. Изд-во «Вектор-ТиС» 2011. – 136 с.
112. Масленников, О.В. Руководство по озонотерапии. Пособие./ О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, Б.Е. Шахов - Н.Новгород., Изд-во «Вектор-ТиС».- 2012. – 332с.
113. Меджидова, Д. Р. Прогнозирование, совершенствование диагностики и лечения послеродового эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Меджидова Джамиля Расуловна - Ростов-на-Дону, 2007. - 20с.
114. Медикаментозное прерывание беременности в I триместре (клинический протокол) /Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Н.Е. Кан //Журнал акушерства и женскихъ болезней. - 2014. - Т. 63, № 6. - С.66-86.
115. Медицинские абортъ и здоровье новорожденных от последующих беременностей / А.А. Черных [и др.] //Мать и дитя в Кузбассе. – 2008. - №3. - С.44-45.
116. 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.
117. Медицинский озон и препараты бактериофагов как важное звено в комплексной терапии хронического неспецифического эндометрита /Г.О. Гречканев [и др.] //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. - №5. - С.46-49.
118. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения /П.В. Буданов, Ж.Д. Новахова, М.К. Кабисашвили, Т.И. Шубина //Медицинский совет. – 2015. - № 20. – С.36-38.
119. Мехедко, В.В. Озонотерапия в комплексном лечении доброкачественных процессов шейки матки папилломавирусной этиологии у женщин репродуктивного возраста / В.В. Мехедко, А.В. Котов // Revista Ozonoterapia, 2009. - 1(3) ) Suppl. - P.142-144.

120. Минец, Ю.В. Значение озонотерапии в профилактике рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста - работниц ОАО "АВТОВАЗ": автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Минец Юлия Валерьевна - Волгоград, 2008. - 22 с.

121. Михайлова, О.И. Современные технологии в комплексном лечении плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Михайлова Ольга Игоревна; - Москва, 2013. - 140 с.

122. Можейко, Л.Ф. Изменения иммунного и прооксидантно-антиоксидантного статусов у девочек подростков после искусственного прерывания беременности /Л.Ф. Можейко, Е.В. Новикова // ВЕСТНИК Втебского Государственного Медицинского Университета, 2010. - Том 9. - №2. - С.1-12.

123. 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. - №11 (8-9). - С.6-10.

124. Мурадова, В.С. Эндометрит у рожениц после кесарева сечения. Профилактика и лечение с применением магнито-лазерного излучения и медицинского озона: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Мурадова Вусала Самед кызы - Москва, 2010. - 22с.

125. Назаров, Е.И. Относительное влияние большой аутогемотерапии, инфузии физиологического раствора, вагинальных инсуффляций ОКС на перекисное окисление липидов крови и скорость капиллярного кровотока / Е.И. Назаров, Т.А. Глухенькая //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. - №5. – С.8.

126. Никитин, О.Л. Озонотерапия и перекисное окисление липидов: современное состояние вопроса / О.Л. Никитин, Н.Н. Крюков, С.Г. Кочетов //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. - №5. – С.12-13.

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

128. Овсянникова, Т.В. Особенности гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их коррекции лимфогенными технологиями: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.16 / Овсянникова Татьяна Викторовна - Новосибирск, 2007. – 49с.

129. Озонотерапия бактериального вагиноза. Учебное пособие./ А.Г. Куликов [и др.] - Москва, 2015. - 46с.

130. Олина, А.А. Нарушения микробиоценоза влагалища и совершенствование методов их коррекции у женщин планирующих беременность: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Олина Анна Александровна. - Пермь, 2002. - 28 с.

131. Олина, А.А. Неспецифические инфекционные заболевания влагалища : медико-социальные, этиологические, клинико-диагностические особенности : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.01 / Олина Анна Александровна - Пермь, 2009. - 47 с.

132. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2013. - 200 с.

133. Особенности экспрессии Толл-подобных рецепторов, лигандами которых являются нуклеиновые кислоты, при послеродовом эндометрите /О.П. Лебедева [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2012. - №5, вып. 1.-С. 157-159.

134. Панова, О.В. Соматический статус у молодых женщин после медицинского аборта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Панова Оксана Вадимовна - Санкт-Петербург, 2015. - 22 с.

135. Параскевова, С.А. Комплексное лечение токсикоза беременных с применением медицинского озона: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Параскевова Стелла Александровна - Москва, 2011. - 103 с.

136. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И.С. Сидорова [и др.] //Акушерство, гинекология, репродукция, 2010. - Том 4, № 3. - С.21-24.

137. Патоморфологические особенности плацент у первородящих повторнобеременных женщин /Т.Ю. Байкулова, Е.М. Галущенко, Ю.А. Петров //Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека: сб. материалов II региональной науч.-практ. конференции ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. - Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. - С.6-11.

138. Перспективы совместного применения озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий / Т.М. Мотовилова [и др.] //Медицинский альманах. - 2014. № 5 (35). С. 91-93.

139. Петров, Ю.А. Влияние искусственного прерывания беременности на течение последующей гестации у первородящих женщин / Ю.А. Петров, Т.Ю. Байкулова, В.Ю. Олейник // Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека: сб. материалов II региональной науч.-практ. конференции/ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.- Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. - 88-93.

140. Петров, Ю.А. Применение медицинского озона с целью профилактики и коррекции плацентарной недостаточности у первородящих повторнобеременных женщин /Ю.А. Петров, Т.Ю. Байкулова, А.В. Сндоян //Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека: сб. материалов II региональной науч.-практ. конференции ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.- Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. - С.28-33.

141. Плотко, Е.Э. Может ли хирургический аборт быть безопасным? / Е.Э. Плотко // Уральский медицинский журнал. – 2011. - №4. – С.103-106.

142. Плотко, Е.Э. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение осложнений искусственного прерывания беременности: автореф.

дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Плотко Евгений Эдуардович - М., 2013. -47 с.

143. Полякова, В.А. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность при медицинском аборте /В.А. Полякова, Е.А. Винокурова, И.А. Карпова //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. -№ 2. - С. 12 - 13.

144. Полянская, И. Б. Комплексный озono-ультразвуковой метод лечения генитального кандидоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Полянская Ирина Борисовна - Омск, 2009. - 22 с.

145. Попова, Ю.Н. Анатомо-морфологическое состояние эндометрия у женщин после медикаментозного аборта: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Попова Юлия Николаевна - Пермь, 2012. -22 с.

146. Попова, Ю.Н. Влияние хронических воспалительных заболеваний матки и придатков на структуру осложнений после медикаментозного и искусственного абортов /Ю.Н. Попова, С.И. Кулинич //Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 6. - С.132-135.

147. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития /И.В. Красильников, К.А. Лыско, Е.В.Отрашевская, А.К. Лобастова //Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2011. - Т. 26. - № 2. - С. 33-37.

148. Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Информационное письмо. / В.Н. Серов [и др.] – Москва. – 2013. – 35 с.

149. Применение медицинского озона в комплексном лечении больных с трубно-перитонеальным фактором бесплодия /Т.А. Федорова, Э.М. Бакуридзе, А.Ю. Данилов, В.Н. Верясов //Эфферентная и физико-химическая медицина. - 2010. - № 1. - С. 45-50.

150. Профилактика осложнений у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки в послеоперационном и реабилитационном

периодах / Е.И. Новиков, М.И. Громов, Г.А. Окишева, Б.В. Аракелян - СПб.: НИИ СП., 2012. - 32 с.

151. Пути совершенствования лечебно-профилактических бактериофагов /О.С. Дарбеева, Л.М. Майская, Р.Л. Парфенюк, З.В. Дурманова //Биопрепараты. - 2010 - №3 (39). - С.53.

152. Радзинский, В.Е. Аборты в России /В.Е. Радзинский, В.И. Журавлева //Практическая медицина. – 2009. - №2 (34). - С.29-33.

153. Радзинский, В.Е. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. - 16с.

154. Ранние сроки беременности. Изд. 2-е, испр. и доп. / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: Медиабюро «Статус презенс», 2009. – 480с.

155. Рахматулина, М.Р. Биоплёнки микроорганизмов и их роль в формировании резистентности к антибактериальным препаратам /М.Р. Рахматулина, И.А. Нечаева // Вестник дерматологии и венерологии. - 2015. - Т. 60. - №2. - С. 58–62.

156. Ребро, Н. А. Использование озонотерапии в комплексном лечении больных с сальпингоофоритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Ребро Наталья Александровна - Ижевск, 2007. - 23 с.

157. Репродуктивное здоровье населения России. 2011 г. Итоговый отчет. - М., 2013. - 284 с.

158. Роль *Atorobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза / К.И. Плахова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2007. - Т. 5. - С.9 - 13.

159. Россейкина, М.Г. Применение бегущего магнитного поля низкой частоты в профилактике и лечении послеродового эндометрита после абдоминального родоразрешения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Россейкина Мария Георгиевна - Москва, 2012. - 22с.

160. Россиева, Т.Л. Особенности состояния иммунного статуса и внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови после медицинского аборта при остром эндометрите / Т.Л. Россиева, А.А. Савченко, В.Б. Цхай // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - №1. - С. 48-51.

161. Россиева, Т.Л. Острый послеабортный эндометрит: клинико-ультразвуковые, иммунологические, метаболические критерии прогнозирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Россиева Татьяна Львовна - Омск, 2011. - 23с.

162. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской - Москва: МЕДпресс-информ, 2010. – 400с.

163. Савельева, И.В. Беременность и метаболический синдром: вопросы прогнозирования, профилактики и лечения гестационных осложнений: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01 / Савельева Ирина Вячеславовна - Москва, 2013. - 44с.

164. Серова, О.Ф. Современные подходы к профилактике воспалительных осложнений после аборта / О.Ф. Серова, Т.Н. Мельник // Вестник последипломного медицинского образования. - 2008. - № 1. - С. 30-32.

165. Синчихин, С.П. Социально-медицинские аспекты прерывания нежеланной беременности / С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев //Эффективная фармакотерапия. - 2013. - №51. - С.30-34.

166. Сндоян, А.В. Привычное невынашивание беременности /А.В. Сндоян, А.Г. Мхитарьян, Т.Ю. Байкулова //Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека: сб. материалов II региональной науч.- практ. конференции ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. - Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2016. - С.59-64.

167. Совершенствование протокола медикаментозного аборта в ранние сроки беременности: медицинское, социальное и экономическое значение / Н.Е. Кан, И.И. Баранов, Г.Б. Дикке, В.Л. Тютюнник //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2015. - № 2 (8). - С. 72-76.



168. Современные возможности медицинской профилактики незапланированной беременности у молодежи /Е.В. Уварова, Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова. //В кн.: Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12-13 марта 2013 г.) - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. - С. 8-12.

169. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии /Ж.Д. Новахова, П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков, А.А. Чурганова //Трудный пациент. – 2014. -№12, 36-38.

170. Степанова, Н.Р. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии / Н.Р.Степанова, М.А.Геворкян //Медицинский совет. - 2015. - №9. - С. 10-14.

171. Тихомиров, А.Л. Сохранение репродуктивного здоровья в постабортном периоде / А.Л. Тихомиров, А.А. Леденкова //Российский медицинский журнал. - 2012. - №17. - С.1-3.

172. Тихоновская, О.А. Эффективность восстановления эндометрия после больничного аборта при экстракорпоральной антибиотикопрофилактике / О.А. Тихоновская, О.М. Фохт, С.В. Логвинов //Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - Т.7. - № 3. - С.23-27.

173. Топчий, Н.В. Бактериофаги в лечении острых кишечных инфекций / Н.В. Топчий, А.С. Топорков //Медицинский совет. - 2015. - № 8. - С. 74-81.

174. Трушков, А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 03.00.07 / Трушков Андрей Геннадьевич - Пермь, 2003. – 21с.

175. Тусупкалиев, А.Б. Медикаментозный аборт / А.Б. Тусупкалиев, А.А. Абдрахманова, А.Т. Байтова // Академический журнал Западной Сибири. - Том 12. - № 2016. - С. 72-73.

176. Уварова, Е.В. Аборты у юных и молодых женщин: проблемы и пути решения / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. - №4 (63). - С.10-22.

177. Урсова, Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах / Н.И. Урсова // Трудный пациент. Архив. - 2013.- № 2-3. - С.22-30.

178. Устюжанина, Н.В. Прогнозирование и профилактика послеродовых гнойно-септических осложнений в условиях перинатального центра: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / / Устюжанина Наталья Владимировна - Пермь, 2014. - 149 с.

179. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. - М.: Минздрав России, 2013. - 16 с.

180. Филиппов, Е.Ф. Концептуальность, методические принципы, преимущество инструментария поликлинического и санаторного этапов восстановительного лечения женщин с относительным бесплодием: автореф. дис. ... докт. мед. наук.: 14.03.11 / Филиппов Евгений Федорович - Сочи, 2012. - 50с.

181. Фролова, О.Г. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты) - 3-е изд. / О.Г. Фролова, В.Ф. Волгина, И.А. Жирова - М., 2012. - 112 с.

182. Хакназарова, М.А. Репродуктивное здоровье женщин при инфекциях, передающихся половым путём: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Хакназарова Матлуба Абдулмаджидовна - Москва, 2011. - 36 с.

183. Цвелев, Ю.В. В. Ургентная гинекология /Ю.В. Цвелев, В.Ф. Беженарь, И.В. Берлев - СПб.: Фолиант, 2009. - 384 с.

184. Чандра Д`Мелло, Р. Влияние озоно- 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.

185. Чандра-Д'Мелло, Р. Возможности использования озонотерапии в эндохирургическом лечении больных с бесплодием трубно-перитонеального генеза / Р. Чандра-Д'Мелло, Г.О. Гречканев, Н.С. Перетягина // Российский вестник акушера-гинеколога - 2010. - №1. - С.19-22.

186. Чулкова, А.М. Технологии восстановительной медицины в профилактике бесплодия трубного происхождения у женщин раннего репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Чулкова Алла Михайловна, - Сочи, 2011. - 22с.

187. Шарипова, М.Б. Лечение и профилактика послеабортного эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Шарипова Мохинав Бекназаровна - Душанбе, 2011. - 25 с.

188. Шеманаева, Т.В. Нарушения микробиоценоза влагалищной флоры у беременных на разных сроках гестации и особенности их коррекции / Т.В. Шеманаева, Е.Н. Хосева // Гинекология. - 2011. - №6. - С. 36–40.

189. Ширева, Ю.В. Многофакторный подход к оценке и оптимизации состояния здоровья женщин с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища на прегравидарном этапе: автореф. дисс.... докт. мед. наук.: 14.01.01 / Ширева Юлия Владимировна - Пермь, 2012. – 48с.

190. Ширева, Ю.В. Неспецифический аэробный вагинит — «новое» или «старое» заболевание? (обзор) / Ю.В. Ширева, Е.А. Сандакова, Т.И. Карпунина // Гинекология. - 2010. - №4 (13). - С. 154-168.

191. Ширинг, А.В. Озонотерапия в лечении воспалительных заболеваний женских половых органов / А.В. Ширинг, А.А. Кожин //Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 4. (приложение). - С.116-117.

192. 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.

193. Штро, Л. П. Применение озонотерапии в комплексном лечении бактериального вагиноза: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Штро Людмила Петровна - Москва, 2010. - 22 с.

194. Щербенков, И.М. Бактериофаги. что мы знаем о них? /И.М. Щербенков //Медицинский совет. - 2013. - № 2-3. - С. 56-63.

195. Эффективность использования стафилококкового бактериофага в топической терапии хронического тонзиллита /З.П. Худоногова [и др.] //Российская оториноларингология. - 2011. - № 6 (55). - С. 175-180.

196. Эффективность комбинированной озоно- и лазерной терапии в подготовке эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с хронической вирусной инфекцией / В.М. Зуев [и др.] //Репродуктивная медицина. - 2015. - № 1-2 (20). - С. 20-24.

197. 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.

198. 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. - № 4 (39). - С. 108-112.

199. Эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными неудачами на фоне хронического неспецифического эндометрита /Мотовилова Т.М. [и др.] //Гинекология. - 2015. - Т. 17., № 4. - С. 59-63.

200. Юдина, М.А. Дисбаланс перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как фактор патогенеза бактериального вагиноза и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита / Юдина М.А., Котова Т.В., Гречканев Г.О. //Сборник научных трудов «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Киров, 2013. – Выпуск 9. – С.154–158.

201. Юдина, М.А. Коррекция некоторых биохимических показателей при бактериальном вагинозе / М.А. Юдина, Г.О. Гречканев //Материалы

Юбилейного Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь - в эпицентре женского здоровья». – М., 2014. – С.354–355.

202. Юдина, М.А. Оптимизация лечения бактериального вагиноза / М.А. Юдина, Г.О. Гречканев, Р. Чандра-Д`Мелло //Медицинский альманах. – 2012. - №5 (24). - С. 93-95.

203. Юшина, И.Г. Этапная послеоперационная реабилитация в муниципальных учреждениях здравоохранения и здравницах курорта Сочи больных, перенесших реконструктивно-пластические операции на органах малого таза по поводу трубно-перитонеального бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.51 / Юшина Ирина Геннадьевна - Сочи, 2007. - 22 с.

204. Янченко, О.С. Оценка результатов исследования перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты до и после хирургического лечения больных миомой матки / О.С. Янченко, Е.Ю. Конторщикова //Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 4. (приложение). - С.105.

205. Ярустовская, О.В. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных бактериальным вагинозом при использовании методик озонотерапии / О.В. Ярустовская, А.Г. Куликов, Л.П. Штро // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2008. - № 1. – С. 37-38.

206. 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.

207. A randomised controlled trial of antibiotic prophylaxis in abortion / J.S. Sagratee, J. Moodley, I. Kleinschmid, W. Zawilski // Gynecol. Obstet. Invest. - 2001., Vol. 51. - P. 38-40.

208. Ahmed, L.A. Cardioprotective effects of ozone oxidative preconditioning in an in vivo model of ischemia/reperfusion injury / L.A. Ahmed,

H.A. Salem, N. Mawsouf //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011.- P.26.

209. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach / E.J. Marlies [et al.] //The Lancet Infectious Diseases. - 2010. - Vol.1 (4). - P.237–247.

210. Attitudes and decision making among women seeking abortions at one U.S. Clinic / D.G. Foster [et al.] //Perspect. Sex. Reprod. Health. – 2012. - Vol. 44. - № 2. - P.117-124.

211. 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.

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

213. Bartlett, E.C. Pelvic inflammatory disease / E.C. Bartlett, W.B. Levison, P.E. Munday // BMJ. - 2013. - 346p.

214. Bhattacharya, S. Reproductive outcomes following induced abortion: a national register-based cohort study in Scotland / S. Bhattacharya [et al.] //BMJ. – 2012. - Vol., 2. - № 4. - P.900-911.

215. Bitkina, O.A. Biochemical aspects of ozone therapy using in dermatology / O.A. Bitkina, N.K. Niculin, L.I. Philippova //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress.- 2011.- P.65.

216. 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.

217. Camacho, A.V. Cultural aspects related to health of Andean women in Latin America: A key lesue for progress toward the attainment of the Millenium Development Goals / A.V. Camacho, M.D. Castro, R. Kaufman // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2006. - Vol.94. - P.357-363.

218. Castro, J. BV and non-BV associated *Gardnerella vaginalis* establish similar synergistic interactions with other BV-associated microorganisms in dual-species biofilms / J.Castro, N.Cerca // *Anaerobe.* - 2015. - Vol. 36. - P. 56–59.
219. Chappell, C.A. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess / C.A. Chappell, H.C. Wiesenfeld // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 2012, Dec. - Vol. 55(4). - P.893-903.
220. Chhibber, S. Inhibiting biofilm formation by *Klebsiella pneumoniae* B5055 using an iron antagonizing molecule and a bacteriophage. / S. Chhibber, D. Nag, S. Bansal // *BMC Microbiol.* – 2013, Jul. - №26 (13). - P.174.
221. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis / M.M. Jahic [et al.] // *Med. Arch.* – 2013. - Vol. 67 (6). - P.428–430.
222. Clinical Updates in Reproductive Health, July 2013. - 102 p. (Режим доступа <http://www.ipas.org/~media/Files/Ipas%20Publications/CURHE13.ashx> 20 декабря 2014 г.).
223. Combined ozone & bacteriophage therapy as a component of a multi-pronged treatment of chronic inflammatory diseases of the female internal genitalia / R. Chandra-D'Mello, G. Grechkanev, N. Nikishov, G. Fataliyeva // *Int J Gynecol Obstet.* - 2009. - Vol. 107. - P.139.
224. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus Iners* in health and dysbiosis / J.M. Macklaim [et al.] // *Microbiome.* - 2013. - Vol. 1(1). - P.12.
225. Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease / J.A.Russo, S.Achilles, T.DePineres, L.Gil // *Contraception.* 2012. Vol. 87 (4). P. 497-503.
226. Cytolytic vaginosis: A review / A. Suresh, A. Rajesh, R.M. Bhat, Y. Rai // *Indian J. Sex. Transm. Dis.* - 2009. - Vol. 30 (1). - P. 48–50.
227. Díaz Llera, S. Is Therapeutic Ozone Genotoxic? / S. Díaz Llera // *Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress.* - 2011. - P.21.

228. Donders, G. Aerobic vaginitis in pregnancy / G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 118. - P. 1163–1170.
229. Donders, G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: A review / G. Donders // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 2010. - Vol. 65 (7). - P. 462–473.
230. Donders, G. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss / G.G. Donders, J. Zodzika, D. Rezeberga // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2014. - Vol. 15 (5). - P. 645–657.
231. Dungan, J. Year book of obstetrics, gynecology and women's health / J. Dungan, L. Shulman // Philadelphia, 2008. - 342 p.
232. EARSS: Annual report 2006: on-going surveillance of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. ISBN-13: 978-90-6960-183-0. [www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def\\_tcm61-44176.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf).
233. *Environmental Microbiology*, 2nd ed. / Ed. by I.T. Paulsen, A.J. Holmes. - New York: Springer, 2014. - 242 p.
234. Erario, A. Degenerative disc disease. Disc regeneration clinical protocol using mesenchymal stem cells, effectors T cells and oxygen-ozone therapy / A. Erario, A. Grangeat, G. Moviglia // Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011. - P.22.
235. 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.
236. Expression of Toll-like receptor 3 is low in cases of postpartum endometritis/O. Ivashova, O. Lebedeva, N. Samborskaya, S. Pakhomov// Abstract book of 17-th World Congress on Controversies in Obstetrics, gynecology and infertility. - Lisbon, 2012. - P.294.
237. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data / G.Patton [et al.] // *Lancet*. 2009, Vol. 374. - P. 881-892.



238. Gould, I. MRSA bacteraemia / I. Gould //Int J Antimicrob Agents. - 2007. - Vol. 30. - P.66-70.
239. Grechkanev, G.O. Ozonotherapy in a complex treatment of tubal peritoneal sterility / G.O. Grechkanev, 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.
240. Grechkanev, G.O. Treatment of dystrophic diseases of the vulva with use of the ozonized olive oil «Superozonid»/ G.O. Grechkanev, R. Chandra-D`Mello, G.G. Fatalieva //International Journal of Gynecology & Obstetrics. - 2009. -Vol. 107. - P.555.
241. Grechkanev, G.O. Vaginal ozone therapy and medication TOMED-AQUA in the complex treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis / G.O. Grechkanev, 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.
242. Guía para el uso médico del ozono – Fundamentos terapéuticos e indicaciones /A. Shwartz [et al.]. - AEPRIMO, 2011. - 315 p.
243. Hanlon, G.W. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections /G.W. Hanlon //Int J Antimicrob Agents. - 2007. - №30(2). - P.118-128.
244. Healthy life styles and political ideology in Belarus, Russia and Ukraine / W.C. Cockerham [et al.] // Social Science and Medicine. – 2006. - Vol.62. -P. 1799-1809.
245. Isolation of a wild-type virulent phage of Helicobacter pylori and its simulated treatments of gastrointestinal Hp in vitro / X.Q. Wan [et al.] //Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2011, Feb. - №31(2). - P.304-307.
246. Jiménez Ortega, J. C. Modulation of oxidative stress by ozone therapy: innovation and harmony in the integrated treatment of skin malignancies /

J. C. Jiménez Ortega //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011. - P.54.

247. Jiménez Ortega, J. C. Oxidative stress: diagnostic and antioxidant interventions / J.C. Jiménez Ortega<sup>1</sup>, L.B. Lima Hernández //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011. - P.82.

248. Johansson, E. Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species / E. Johansson, R. Claesson, J.W. van Dijken //J Dent. - 2009. - Vol.37. - P.449–453.

249. Krivit, B.A. Bacterial biofilms and healthcare-associated infections /B.A. Krivit, R.M. Heuertz // MLO Med. Lab. Obs. - 2011. - Vol. 43 (6). - P. 36, 38–39.

250. Kurtboke, L. Bacteriophages / L. Kurtboke. - InTech, 2012. - 268 p.

251. 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.

252. Machado, D. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions / D. Machado, J. Castro, A.A. Palmeira-de-Oliveira // Front. Microbiol. - 2016. - Vol. 6. - P. 1528.

253. Management of Vaginal Discharge in Non-Genitourinary Medicine Settings: Clinical Effectiveness Unit February 2012. - [URL:http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceVaginalDischarge.pdf](http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceVaginalDischarge.pdf).

254. Mastelli, N.B. Biofilms in oral infection preventing with ozone therapy / N.B. Mastelli, R. Moggiano //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011.- P.51.

255. Mixed Vaginitis - More than coinfection and with therapeutic implications /Sobel J.D. [et al.] // Curr. Infect. Dis. Rep. - 2013. - Vol.15. - P.104–108.

256. Moons, P. Bacterial interactions in biofilms /P. Moons, C.W. Michiels, A. Aertsen // *Crit. Rev. Microbiol.* - 2009. - Vol. 35 (3). P. 157–168.
257. Nardis, C. Vaginal microbiota and viral sexually transmitted diseases / C. Nardis, L. Mosca, P. Mastromarino // *Ann Ig.* 2013. - Vol. 25 (5). - P.443–456.
258. Nyirjesy, P. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal *Mobiluncus* morphotypes in patients with bacterial vaginosis / P. Nyirjesy, M.J. McIntosh, J.I. Steinmetz // *Sex. Transm. Dis.* - 2007. - Vol. 34 (4). - P.197 - 202.
259. 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. Grechkanev // *Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011.* - P.67.
260. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* genital infections in a publicly funded pregnancy termination clinic: empiric vs. indicated treatment? / A.Patel, [et al.] // *Contraception.* 2008. Vol. 78. P. 328-331
261. Prognosis and Treatment of Desquamative Inflammatory Vaginitis / J.D. Sobel, O. Reichman, D. Misra, W. Yoo // *Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 117. - P. 850–855.
262. Quorumsensing and cheating in bacterial biofilms / Popat R. [et al.] // *Proc. Biol. Sci.* - 2012. - Vol. 279 (1748). - P. 4765–4771.
263. 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.
264. Robertson, S.R. Beneficial biofilms / S.R. Robertson, R.J.C. McLean // *AIMS Bioengineering.* - 2015. - Vol. 2 (4). - P.437–448.
265. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems/World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2nd ed. WHO, 2012.//[www.who.int/reproductivehealth/publications](http://www.who.int/reproductivehealth/publications)

266. 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.

267. Schwebke, J.R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases / J.R. Schwebke, R. Desmond // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol. 196 (6). - P. 517.

268. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015: Recommendations and Reports. - CDC, 2015. - 138 p.

269. Sharma, M. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent / M. Sharma, J.B. Hudson //Am J Infect Control. 2008. - Vol.36. - P.559–563.

270. Skurnik, M. Phage therapy: facts and fiction / M. Skurnik, E. Strauch //Int J Med Microbiol. - 2006. - Vol. 296 (1). - P.5-14.

271. Soni, K.A. Removal of *Listeria monocytogenes* biofilms with bacteriophage P100 / K.A. Soni, R. Nannapaneni //J. Food. Prot. - 2010. - №73(8). - P.1519-1524.

272. Tacconelli, E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings //Curr Opin Infect Dis. – 2009. - №22. - 352-358.

273. Tonelli, T. Amoxicillin/clavulanic acid versus cefotaxim for antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery: a randomized trial / T. Tonelli, T. Mazzei, A. Novelli // J. Chemother. - 2002. - Vol. 14. - №4. - P. 366-372.

274. Van Eyk, N. Infectious Diseases Committee. Antibiotic prophylaxis in gynaecologic procedures / N.Van Eyk, J.Schalkwyk van. // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2012. - Vol. 34 (4). - P. 382-391.

275. Velázquez González, H. E. Blood-borne and sexually transmitted diseases managed with ozone therapy / H. E. Velázquez González //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011.- P.55.

276. Viebahn-Hänsler, R. The use of ozone in medicine / R. Viebahn-Hänsler. - Germany, ODREI, 2007. – 176p.

277. Walter, A. Marked improvement in children with cerebral palsy after rectal insufflation with ozone / A. Walter, M. Columbus //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress. - 2011. - P.72.

278. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems -2nd ed. -World Health Organization. - 2012. -123 p.

279. Yarustovskaya, O.V. Ozonotherapy as an efficient component of the combined treatment of the patients presenting with bacterial vaginosis /O.V. Yarustovskaya, A.G. Kulikov, L.P. Shtro // Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult - 2015. - Vol. 92. - №5. - P.45-49.