ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Она предназначена для использования в коммерческих целях. Информацию о цитатах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

Оригинальное исследование Original article

2023 • Vol. 17 • № 3 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.374

Оценка эффективности радонотерапии и модуляции стероидогенеза в экспериментальной модели хронического эндометрита

А.Е. Чернова[1], О.В. Ремнева[1], И.П. Бобров[1], А.В. Лепилов[1], О.Н. Мазко[1], О.Г. Макарова[1], Н.М. Семенихина[2], О.В. Рожкова[3], И.В. Гребцов[4], Д.А. Баранов[1], С.А. Антонова[1], В.В. Баранова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, д. 40;

[2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; Россия, 656049 Барнаул, проспект Ленина, д. 61;

[3]КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; Россия, 656045 Барнаул, ул. Фомина, д. 154;

[4]КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 110

***Для контактов:** Анастасия Евгеньевна Чернова, e-mail: anastasiya.chernova.1993@mail.ru*

Резюме

Цель: оценка терапевтической эффективности и модуляции стероидогенеза при применении радонотерапии в экспериментальной модели хронического эндометрита (ХЭ).

Материалы и методы. Изучался терапевтический эффект минеральных вод с содержанием радона 5,4–6,2 нКи/дм^3. Формирование экспериментального эндометрита лабораторным крысам линии Wistar (n = 40) производилось аутокаловой взвесью. Животные опытной группы (n = 10) получали антибактериальную терапию препаратом цефтриаксон с третьих суток от начала эксперимента в течение 7 дней, а с 41-го дня – 10 процедур радонотерапии минеральной водой в виде ванн 1 раз в день, первая процедура длительностью 5 мин, вторая – 8 мин, третья – 10 мин, далее все процедуры по 15 мин. Животные группы сравнения I (n = 10) получали антибактериальную терапию, радонотерапию по вышеописанной схеме, а также пелоидотерапию природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязью по схеме, аналогичной радонотерапии. Крысы группы сравнения II (n = 10) получали антибактериальную и пелоидотерапию по схеме, аналогичной группе сравнения I. Крысы контрольной группы (n = 10) после моделирования экспериментального ХЭ лечения не получали. Выраженность признаков воспалительного процесса оценивали при гистологическом исследовании микропрепаратов эндометрия, уровни стероидных гормонов (прогестерон, эстрадиол) в венозной крови животных – методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В эндометрии животных контрольной группы выявлялся диффузный инфильтрат плотностью 180,7 ± 9,0 иммунокомпетентных клеток, в опытной группе его плотность была ниже (на 30,7 % по отношению к контрольной группе; p = 0,002) и составила 125,4 ± 8,1 клеток, а в группе сравнения I плотность воспалительной инфильтрации оказалась минимальной (снижена на 88,7% в сравнении с контрольной группой; p < 0,001) и составила 20,5 ± 1,8 клеток. В опытной группе и в группах сравнения I и II определено статистически значимое повышение уровня прогестерона в крови после лечения в сравнении с контрольной группой (p = 0,008). При применении радонотерапии в опытной группе отмечалось более выраженное повышение уровня прогестерона в сравнении с применением пелоидотерапии в группе сравнения II. Под влиянием радоновой бальнеотерапии у лабораторных животных основной группы происходило значимое снижение уровня эстрадиола в сравнении с контрольной группой (p = 0,008) в отличие от групп сравнения I и II, где существенного изменения уровня эстрадиола по сравнению с группой контроля не наблюдалось.

Заключение. Радонотерапия обладает противовоспалительной эффективностью в условиях экспериментальной модели ХЭ. При сочетании с пелоидотерапией эффект потенцируется. Применение радоновой бальнеотерапии сопровождается значимым повышением уровня прогестерона и снижением содержания эстрадиола, что диктует необходимость проведения клинических исследований, которые позволили бы подтвердить ее эффективность у пациенток с репродуктивной дисфункцией, включая заболевания, сопровождающиеся гиперэстрогенией.

Ключевые слова: хронический эндометрит, ХЭ, радонотерапия, пелоидотерапия, крысы

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2023 • Том 17 • № 3
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Для цитирования: Чернова А.Е., Ремнева О.В., Бобров И.П., Лепилов А.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Семенихина Н.М., Рожкова О.В., Гребцов И.В., Баранов Д.А., Антонова С.А., Баранова В.В. Оценка эффективности радонотерапии и модуляции стероидогенеза в экспериментальной модели хронического эндометрита. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2023;17(3):321–331. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.374.

Assessing radonotherapy effectiveness and modulated steroidogenesis in experimental chronic endometritis model

Anastasiya E. Chernova[1], Olga V. Remneva[1], Igor P. Bobrov[1], Aleksander V. Lepilov[1], Olesia N. Mazko[1], Olesia G. Makarova[1], Natalia M. Semenikhina[2], Olga V. Rozhkova[3], Ivan V. Grebtsov[4], Danil A. Baranov[1], Sonya A. Antonova[1], Viktoria V. Baranova[1]

[1]Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 40 Lenin Avenue, Barnaul 656038, Russia;

[2]Altai State University; 61 Lenin Avenue, Barnaul 6560489, Russia;

[3]Altai Regional Clinical Perinatal Center; 154 Fomina Str., Barnaul 656045, Russia;

[4]Altai Regional Oncological Dispensary; 110 Zmeinogorskiy Tract, Barnaul 656045, Russia

Corresponding author: *Anastasiya E. Chernova, e-mail: anastasiya.chernova.1993@mail.ru*

Abstract

Aim: to evaluate therapeutic efficacy and modulated steroidogenesis after radon therapy in experimental chronic endometritis model.

Materials and Methods. A therapeutic effect related to radon mineral waters was studied experimentally. The water radon concentration was 5.4–6.2 nCi/dm^3. The experimental endometritis was induced in laboratory Wistar line rats (n = 40) inoculated with intra-uterine self-fecal suspension. Experimental group animals (n = 10) received a wide-spectrum antibiotic Ceftriaxone within 7 days followed by applying 10 procedures of radon therapy one a day and from day 41, the first procedure lasting 5 minutes, the second – 8 minutes, the third – 10 minutes, with all other procedures – for 15 minutes. Comparison group I animals (n = 10) received antibacterial therapy, radon therapy and 10 procedures of peloid therapy with natural salt-saturated medium sulfide silt therapeutic mud according to a radon therapy regimen. Comparison group II (n = 10) received antibacterial and peloid therapy according to comparison group I regimen. Control group (n = 10) received no treatment. Inflammatory signs were assessed by endometrium histology study. The venous steroid hormones levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In experimental vs. control group, it was found that endometrial diffuse infiltrate was of lower density comprising 125.4 ± 8.1 vs. 180.7 ± 9.0 immunocompetent cells (by 30.7%; p = 0.002), whereas in comparison group I, density of inflammatory infiltration was minimal (reduced by 88.7 % compared to control group; p < 0.001) and reached 20.5 ± 1.8 cells. In the experimental group as well as comparison groups I and II vs. control group, a significant increased level of serum progesterone was observed after treatment (p = 0.008). When using a radon therapy in experimental group, it resulted in a more prominent rise in progesterone level compared to peloid therapy in comparison group II. Radon balneotherapy was found in main control group to elicit a significant declined estradiol level (p = 0.008), but not in comparison groups I and II featured with no significant change in estradiol level compared to control group.

Conclusion. Radon therapy exerts an anti-inflammatory effect in experimental chronic endometritis model. Radon therapy combined with peloid therapy has a potentiated effect. The use of radon balneotherapy is accompanied by significantly increased progesterone and decreased estradiol level suggesting to conduct clinical trials for confirming its effectiveness in patients with reproductive dysfunction including diseases accompanied by hyperestrogenism.

Keywords: chronic endometritis, radon therapy, peloid therapy, rats

For citation: Chernova A.E., Remneva O.V., Bobrov I.P., Lepilov A.V., Mazko O.N., Makarova O.G., Semenikhina N.M., Rozhkova O.V., Grebtsov I.V., Baranov D.A., Antonova S.A., Baranova V.V. Assessing radonotherapy effectiveness and modulated steroidogenesis in experimental chronic endometritis model. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(3):321–331. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.374.

Введение / Introduction

На сегодняшний день акцентуация роли прегравидарной (преконцепционной) подготовки входит в число ключевых задач акушерско-гинекологической службы. Доля супружеских пар, прошедших преконцепционную подготовку, в Российской Федерации составляет не более 4 % [1]. При этом даже в благоприятных для зачатия условиях фертилизация реализуется в беременность только в 30 % случаев, а невынашивание и бесплодие у пациенток репродуктивного возраста обеспечивают неутешительные демографические показатели [2].

Одними из ведущих причин инфертильности и репродуктивных потерь являются инфекционно-воспалительные и эндокринные факторы. Среди воспали-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2023 • Vol. 17 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Научно обосновано, что бальнеотерапия минерально-газовыми радоновыми водами благодаря образующемуся в процессе распада радона α-излучению обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, дренажно-дезинтоксикационным, анальгезирующим действием, способствует коррекции психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений.
- Противовоспалительный эффект радонотерапии широко применяется в лечении и медицинской реабилитации пациентов с экстрагенитальными аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, посттравматический остеоартроз, хронический рецидивирующий цистит.
- Имеются данные о клинической эффективности применения радонотерапии в составе комплексного лечения и реабилитации пациенток с гиперэстрогенией, в том числе при синдроме поликистозных яичников, аденомиозе, после оперативного лечения наружного генитального эндометриоза.

Что нового дает статья?

- В эксперименте продемонстрирована противовоспалительная эффективность радонотерапии в отношении гистологических маркеров эндометрита, что ранее не было описано в имеющихся литературных данных.
- Показано синергичное противовоспалительное действие в отношении эндометрита при комплексном применении радонотерапии и грязелечения.
- Продемонстрировано модулирующее влияние радонотерапии на содержание стероидных гормонов: достоверное снижение уровня эстрадиола при повышении уровня прогестерона в венозной крови. При этом грязелечение приводит к повышению концентрации прогестерона, однако уровень эстрадиола остается без достоверных изменений.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Экспериментально доказанные противовоспалительный эффект и модулирующие влияние радонотерапии на уровень половых стероидов позволяет рекомендовать дальнейшее изучение данной методики в клинических исследованиях с участием пациенток с репродуктивной дисфункцией, ассоциированной с хроническим эндометритом и коморбидной гинекологической патологией, включая заболевания, сопровождающиеся гиперэстрогенией, на этапе прегравидарной подготовки.

Highlights

What is already known about this subject?

- It has been scientifically justified that radon gas water balneotherapy with α-irradiation formed during radon decay has an immunomodulatory, anti-inflammatory, drainage-detoxification, analgesic effect. It also stimulates correction of psycho-emotional and vegetative-vascular disorders.
- Radon therapy-related anti-inflammatory effect is widely used in treatment and medical rehabilitation of patients with somatic autoimmune and inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, post-traumatic osteoarthritis, chronic recurrent cystitis.
- The data evidence that radon therapy exerts clinical effectiveness during a combination treatment and rehabilitation methods for hyperestrogenism, including polycystic ovarian syndrome, adenomyosis and after surgical treatment of external genital endometriosis.

What are the new findings?

- It was experimentally shown that radon therapy exerted anti-inflammatory efficacy regarding disappearance of endometritis-related histological markers, which was not previously described in the available literature data.
- A synergistic anti-inflammatory effect on endometritis was shown while combining radon therapy and mud therapy.
- The radon therapy modulating effect was demonstrated on the levels of steroid hormones: a significant blood estradiol level decline and rise in progesterone level. At the same time, mud therapy leads to increased progesterone level, not affecting estradiol level.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The experimentally proven radon therapy anti-inflammatory and modulating effect on sex steroid levels allows to recommend this rehabilitation method to be further clinically investigated in patients with reproductive dysfunction associated with chronic endometritis and comorbid gynecological pathology, including diseases accompanied by hyperestrogenism, at the preconception stage.

тельных заболеваний органов малого таза до 73 % случаев гистологически верифицируется хронический эндометрит (ХЭ), который выступает как этиологический фактор в случаях с привычными потерями беременности до 50 %, с нарушением репродуктивной функции – до 23 %, с неудачами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – до 60 % [3–9]. В структуре эндокринных дисфункций недостаточность лютеиновой фазы, связанная с нарушениями секреции прогестерона желтым телом, рассматривается как значимый фактор бесплодия и ранних потерь беременности в естественном цикле и в рамках программ ВРТ. Известно, что в условиях дефицита прогестерона нарушаются адекватная имплантация, секреторная трансформация эндометрия и рост эмбриона [10–12].

На разработку эффективных и безопасных методов коррекции данных нарушений на сегодняшний день направлен вектор научного поиска акушерско-гинекологического сообщества [13–15].

Большой интерес в аспекте прегравидарной подготовки представляют природные физические факторы ввиду широкого арсенала клинических эффектов, доступности, безопасности и малоинвазивности данных методик. Широкое применение в практике нашла методика бальнеотерапии минерально-газовыми радоновыми водами благодаря иммуномодулирующему, противовоспалительному, дренажно-дезинтоксикационному действию, коррекции психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений [16, 17]. Указанные лечебные эффекты радоновой бальнеотерапии

обусловлены наличием растворенного в минеральной воде радона (Rn) – инертного газа, распад которого сопровождается α-излучением. При бальнеопроцедуре через кожу в организм проникает не более 0,5 % радона и 1,5–2 % его дочерних продуктов, 60 % которых далее диффундируют в подлежащие ткани и кровеносное русло, что обусловливает высокую концентрацию продуктов ионизации в органах и тканях [18, 19]. Известна высокая результативность применения радонотерапии при гинекологических гормонозависимых заболеваниях, ассоциированных с гиперэстрогенией, благодаря модуляции гормонального гомеостаза [20], но научных работ по ее эффективности при хроническом воспалительном процессе эндометрия нами в доступной литературе не найдено.

Хронический эндометрит и нарушение стероидогенеза зачастую играют ключевую роль в этиопатогенезе невынашивания и репродуктивных потерь, что позволяет рассматривать терапевтические эффекты радонотерапии как перспективные для прегравидарной подготовки инфертильных пациенток. Ввиду недостатка актуальных литературных данных относительно указанного аспекта применения природных физических факторов нами было проведено экспериментальное исследование.

Цель: оценка терапевтической эффективности и модуляции стероидогенеза при применении радонотерапии в экспериментальной модели ХЭ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

В условиях экспериментальной модели ХЭ определяли противовоспалительное действие радонотерапии, проведенной по стандартным методикам; изучали влияние радонотерапии и комплексного лечения на содержание эстрадиола и прогестерона в крови лабораторных животных для оценки возможностей применения результатов исследования в клинической практике при прегравидарной подготовке пациенток с ХЭ.

В эксперименте изучали терапевтический эффект природного физического фактора – бальнеотерапии (радонотерапии). Использовалась слабоминерализованная (0,3 г/л) щелочная (pH = 9,2) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевая минеральная вода с низким содержанием радона: радиоактивность 5,4–6,2 нКи/дм^3 из источника – скважины № 4Э Белокурихинского месторождения (Алтайский край), температурой 38–40 °С. С учетом периода полураспада радона (3,8 сут) доставка минеральной воды из источника в виварий производилась каждые трое суток. В качестве сравнительной лечебной методики оценивали эффективность пелоидотерапии природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи озера Мармышанское Романовского района Алтайского края температурой 38–40 °С.

Эксперимент проводили на самках лабораторных крыс линии Wistar (n = 40), возрастом 3 мес, массой тела 180–200 г. Животных содержали в стандартных условиях сертифицированного вивария ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России при температуре воздуха в помещении 20–22 °С со свободным доступом к пище и воде.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол № 9 от 28.10.2021. Эксперимент проводили в соответствии с директивами Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или иных научных целых (Страсбург, 1986).

Моделирование хронического эндометрита / Chronic endometritis model

У всех крыс формировали экспериментальный ХЭ по следующей запатентованной методике: в маточный рог лабораторной крысы методом спринцевания вводили аутокаловую взвесь в объеме 0,1 мл [21]. Сбор аутокала лабораторных крыс производили перед началом эксперимента. Животные за сутки до сбора материала были ограничены в пище, но при этом имели свободный доступ к воде. После смешивания аутокала с физиологическим раствором в соотношении 1:10 полученный раствор дважды фильтровали через марлевый стерильный материал. Далее в полость маточного рога всех крыс методом спринцевания через маточный зонд вводили полученную смесь. На основании экспериментальных данных, ХЭ начинает формироваться не ранее чем через 40 дней после введения аутокаловой взвеси.

Группы животных / Animal groups

Животные были разделены на 4 группы: контрольная группа (n = 10), опытная группа (n = 10), группа сравнения I (n = 10), группа сравнения II (n = 10). С третьих суток после манипуляции моделирования ХЭ животные опытной группы и групп сравнения I, II начинали получать антибактериальную терапию препаратом широкого спектра действия (цефтриаксон) в соответствии с весом животного в течение 7 дней из расчета 20 мг на 1 кг массы в сутки – 0,4 мл внутримышечно при весе животного 200 г.

С 41-го дня после введения аутокаловой взвеси животные получали лечение с применением природных факторов по следующей схеме: крысы опытной группы получали радоновые ванны 1 раз в день, № 10; первая процедура длительностью 5 мин, вторая – 8 мин, третья – 10 мин, далее все процедуры по 15 мин. Крысы группы сравнения I получали ванны с минеральной водой и пелоидотерапию; в один

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2023 • Vol. 17 • № 3 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Полная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

день животные сначала получали радонотерапию по 1 процедуре в день (первая процедура длительностью 5 мин, вторая – 8 мин, третья – 10 мин, далее все процедуры по 15 мин), после чего проводили пелоидотерапию (через 2 ч после бальнеотерапии 1 раз в день в течение 10 мин); всего 10 процедур бальнеотерапии и пелоидотерапии на курс с проведением обеих процедур ежедневно. Крысы группы сравнения II получали только пелоидотерапию по схеме, аналогичной для группы сравнения I. Крысы контрольной группы после моделирования экспериментального ХЭ лечения не получали.

Методы исследования / Study methods

После окончания эксперимента проводили отбор крови из латеральной хвостовой вены у всех животных для исследования уровней эстрадиола и прогестерона, после чего под эфирным наркозом проводилась лапаротомия с гистерэктомией и краниоцервикальная декапитация.

Вырезку образцов гистологического материала производили на уровне тела матки (в области бифуркации) и в средней части правого и левого рога матки. Для подготовки к морфологическому исследованию полученные образцы в течение 24–48 ч фиксировали в 10 % нейтральном формалине, далее материал обрабатывали в автомате гистологической проводки Tissue-Tek VIP TM6 (Sakura, Япония), после – на станции парафиновой заливки Tissue-Tek TEC 5 (Sakura, Япония) с использованием парафина Histomix (BiOvitrum, Россия). Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм получали на роторном микротоме Accu-Cut SRM (Sakura, Япония). Далее применяли окраску по стандартной методике с гематоксилином и эозином в автостейнере Tissue-Tek Prisma (Sakura, Япония), затем препараты заключали под пленку в автомате Tissue-Tek Film (Sakura, Япония). Фотофиксацию гистологической картины эндометрия производили при помощи микроскопа Leica DM 750 (Leica Microsystems, Германия) с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Leica Microsystems, Германия). Подсчет клеточной плотности воспалительного инфильтрата производили при увеличении микроскопа ×400 в 5 полях зрения, в каждом случае в программе Image Tool 3.0. с помощью инструмента Count and Tag.

Гистологическое исследование микропрепаратов эндометрия животных группы сравнения II, получавших пелоидотерапию в сочетании с антибактериальной терапией, не проводилось ввиду известного и описанного раннее в литературе противовоспалительного эффекта пелоидов в отношении гистологических маркеров ХЭ [22–24].

Во всех экспериментальных группах исследовали уровни гормонов (прогестерон, эстрадиол) в венозной крови путем иммуноферментного анализа (ИФА) с применением 96-ти луночных планшетов Стероид ИФА-17-ОН-прогестерон 100-31 и 100-40 Стероид ИФА-эстрадиол (Алкор Био, Россия).

Статистические методы / Statistical analysis

Для статистической обработки результатов исследования применяли пакет статистических программ SPSS Statistics версия 23 (IBM, США) и возможности статистического анализа в программе Microsoft Excel 2010. Производили расчет среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m) при нормальном распределении данных в выборке или медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1–Q_3) при ненормальном распределении данных. Для оценки нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Методы параметрической статистики применяли при нормальном распределении данных (t-критерий Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения, то применяли критерий Манна–Уитни. Пороговым значением значимости данных считали $p < 0,05$.

Результаты / Results

При гистологическом исследовании в эндометрии крыс контрольной группы выявлена диффузная воспалительная инфильтрация, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и нейтрофилами, затрагивающая поверхностный и базальный слои эндометрия. Плотность воспалительного инфильтрата составила 180,7 ± 9,0 клеток. Эпителий желез находился в состоянии атрофии. В строме эндометрия определялись выраженные явления отека, синусоидные капилляры, сосуды находились в состоянии выраженного полнокровия с набухшим эндотелием (**рис. 1**).

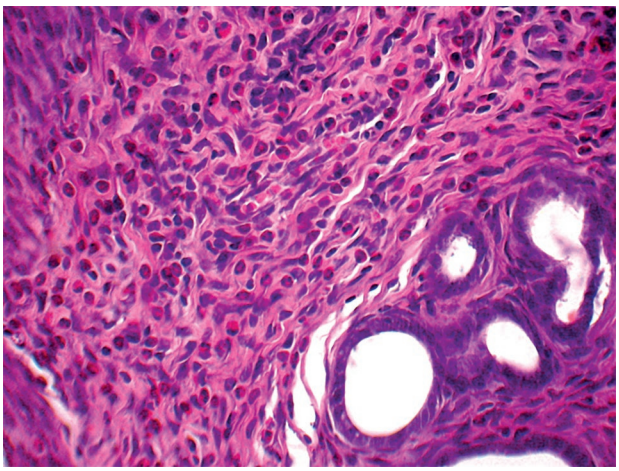

Рисунок 1. Эндометрий маточного рога крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400.

Figure 1. Uterine horn endometrium in control rat. Stained with hematoxylin and eosin, ×400.

При исследовании образцов гистологического материала опытной группы (радонотерапия в комбинации с антибактериальной терапией) отмечалось снижение плотности воспалительного инфильтрата (на 30,7 % по отношению к контрольной группе; p = 0,002) до 125,4 ± 8,1 клеток. В инфильтрате преобладали эозинофилы, лимфоциты определялись в небольшом количестве (**рис. 2**). Воспалительная инфильтрация отмечалась в поверхностных и глубоких базальных отделах эндометрия, имелись слабые признаки отека стромы. Сосуды находились в состоянии менее выраженного полнокровия. Выраженных атрофических изменений желез стромы не отмечалось.

Гистологическая картина эндометрия животных группы сравнения I, получавших комбинированное лечение в виде антибактериальной, радоно- и пелоидотерапии, была максимально приближена к интактным здоровым животным: воспалительная инфильтрация была представлена небольшим количеством лимфоцитов, единичными нейтрофилами, локализующимися лишь в поверхностных слоях эндометрия. Плотность воспалительной инфильтрации оказалась минимальной и составила 20,5 ± 1,8 клеток (снижена на 88,7% в сравнении с контрольной группой; p = 0,000001). Признаки отека стромы не определялись (**рис. 3**).

Результаты содержания стероидных гормонов в крови лабораторных животных представлены в **таблице 1**.

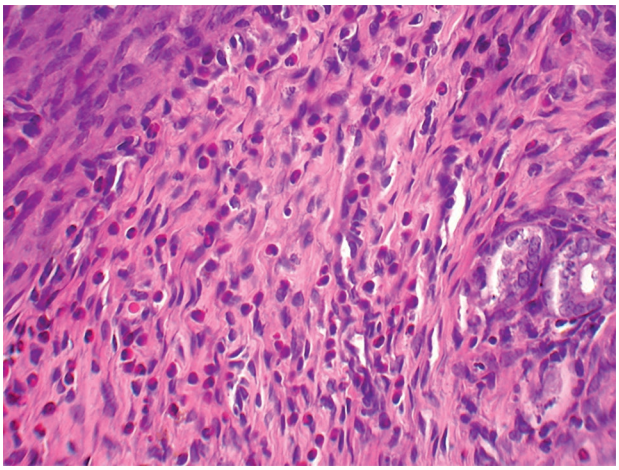

Рисунок 2. Эндометрий маточного рога крысы опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400.

Figure 2. Uterine horn endometrium in experimental rat. Stained with hematoxylin and eosin, ×400.

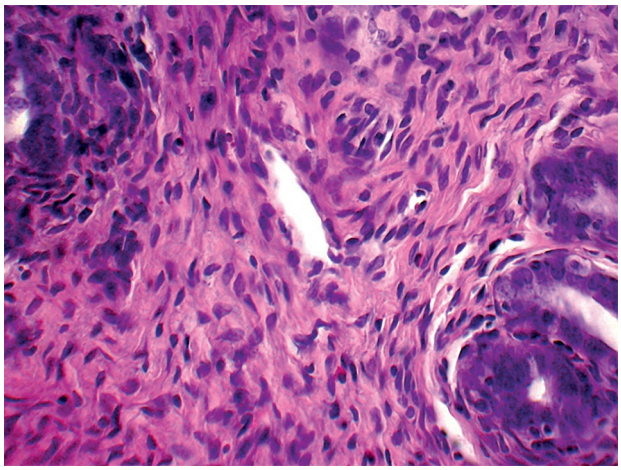

Рисунок 3. Эндометрий маточного рога крысы группы сравнения I. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400.

Figure 3. Uterine horn endometrium in comparison group I. Stained with hematoxylin and eosin, ×400.

Таблица 1. Уровень прогестерона и эстрадиола в крови лабораторных крыс.

Table 1. Blood progesterone and estradiol level in laboratory rats.

Группа животных **Animal group**	**Прогестерон, нг/л** **Progesterone, ng/L** **Me (Q_1-Q_3)**	**p**	**Эстрадиол, нг/л** **Estradiol, ng/L** **Me (Q_1-Q_3)**	**p**
Контрольная Control	22,19 (18,9–23,47)	–	44,0 (43,48–54,74)	–
Опытная (антибактериальная терапия + радонотерапия) Experimental (antibacterial therapy + radon therapy)	105,30 (103,88–112,77)	p_{1-2} = 0,008	30,46 (28,63–32,17)	p_{1-2} = 0,008
Группа сравнения I: (радонотерапия + пелоидотерапия + антибактериальная терапия) Comparison group I: (radon therapy + peloid therapy + antibiotic therapy)	80,32 (72,49–82,94)	p_{1-3} = 0,008	42,9 (41,92–44,34)	p_{1-3} = 0,95
Группа сравнения II (пелоидотерапия + антибактериальная терапия) Comparison group II: (peloid therapy + antibiotic therapy)	85,90 (85,56–91,47)	p_{1-4} = 0,008	53,49 (52,42–55,65)	p_{1-4} = 0,42

Примечание: *p_{1-2} – статистическая значимость различий между контрольной и опытной группами; p_{1-3} – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой сравнения I; p_{1-4} – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой сравнения II.*

Note: *p_{1-2} – significant differences between control and experimental groups; p_{1-3} – significant differences between control group and comparison group I; p_{1-4} – significant differences between control group and comparison group II.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2023 • Vol. 17 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Выявлено, что под влиянием радонотерапии в основной группе, радонотерапии и пелоидотерапии в группе сравнения I и пелоидотерапии в группе сравнения II происходило статистически значимое повышение уровня прогестерона в крови после лечения в сравнении с контрольной группой (p = 0,008). При применении радонотерапии в опытной группе отмечалось более выраженное повышение уровня прогестерона в сравнении с применением пелоидотерапии в группе сравнения II. Под влиянием радоновой бальнеотерапии у лабораторных животных основной группы происходило значимое снижение уровня эстрадиола в сравнении с контрольной группой (p = 0,008) в отличие от групп сравнения I и II, где существенного изменения уровня эстрадиола по сравнению с группой контроля не наблюдалось.

Обсуждение / Discussion

В условиях экспериментальной модели эндометрита продемонстрирована терапевтическая эффективность радонотерапии в отношении снижения выраженности гистологических признаков воспаления: снижение плотности воспалительной инфильтрации, представленной макрофагами, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами, выраженности признаков отека стромы, полнокровия сосудов стромы. Плотность воспалительного инфильтрата в результате лечебного воздействия радонотерапии в сочетании с антибактериальной терапией уменьшилась на 30,7 % (p = 0,002), а в комплексе с пелоидотерапией – на 88,7 % (p = 0,000001). При сочетании лечебных методик грязелечения, радонотерапии и антибактериальной терапии в эксперименте отмечен потенцированный противовоспалительный эффект.

Согласно действующим протоколам лечения пациенток с гистологически верифицированным ХЭ, первым этапом проводится этиотропная антибактериальная терапия, вторым – восстановление морфофункционального потенциала, устранение вторичных повреждений и обеспечение регенерации эндометриальной ткани [25]. В программу комплексного лечения ХЭ рекомендовано включать мероприятия, направленные на восстановление секреторной трансформации эндометрия. Потому хроническое латентное воспаление, как правило, сопровождает эндометриальная дисфункция (эндометриопатия), при которой наблюдается нарушение рецептивности ткани эндометрия, секреции интегринов и микроглобулинов, а также задержка формирования пиноподий и «окна имплантации» [25].

Наиболее показательный результат в проведенном нами моделировании экспериментального эндометрита был продемонстрирован в группе лабораторных животных, которые получали комплексное лечение. Гистологическая картина эндометрия максимально была приближена к группе интактных животных, что позволяет констатировать – комплексная терапия природными физическими факторами в сочетании с этиотропной антибактериальной терапией приводит к полноценному восстановлению морфологической структуры эндометрия. Оценка стероидогенеза в эксперименте продемонстрировала модулирующее действие радонотерапии: выраженное повышение уровня прогестерона при одновременном достоверном снижении эстрадиола венозной крови животных. С клинической точки зрения указанное терапевтическое действие радона приведет к коррекции эндометриопатии и недостаточности секреторной трансформации эндометрия.

Схожие экспериментальные исследования по изучению терапевтической эффективности различных лечебных факторов в отношении гистологических маркеров ХЭ проводились отечественными учеными. Так, в эксперименте на половозрелых самках крыс определяли влияние магнийсодержащей композиции (МСК) – природного полиминерала (Бишофит) на морфологические показатели клеточной инфильтрации в условиях ХЭ, а также на показатели активности желатиназы В в ткани эндометрия [26]. Было выявлено, что под влиянием магнийсодержащего препарата у крыс с экспериментальным ХЭ увеличивалась активность желатиназы В в строме. При этом наблюдалось увеличение содержания магния в эритроцитарной массе крови из нижней полой вены, что сопровождалось восстановлением эозинофильно-плазмоцитарной и увеличением макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации тканей эндометрия по сравнению с этими показателями у животных с экспериментальным ХЭ без терапии. В сравнении с полученными нами результатами оценки эффектов радонотерапии, магнийсодержащий комплекс не привел к выраженному противовоспалительному эффекту в отношении гистологических маркеров ХЭ, продемонстрировав модуляцию клеточного состава воспалительного инфильтрата. При этом повышение активности матриксных металлопротеиназ под влиянием МСК, полученное в эксперименте, обеспечивало один из вариантов патогенетической терапии и препятствовало хронизации воспалительного процесса в эндометрии, что не было изучено в отношении радонотерапии.

Высокие результаты противовоспалительной эффективности на биологической модели экспериментального эндометрита продемонстрировало исследование с ортилией однобокой (Orthilia secunda (L.) House) [15]. Показано, что экстракт ортилии однобокой в дозе 0,04 мг/кг в сутки приводит не только к нормализации морфологии эндометрия, но и к секреторной его перестройке, необходимой для имплантации плодного яйца. Результаты модуляции

Электронная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

стероидогенеза, полученные при применении радонотерапии в эксперименте, могут обеспечивать благоприятный гормональный фон и соответствующие ему морфологические изменения в эндометрии для адекватного формирования «окна имплантации». Однако полученные результаты экспериментального исследования требуют проведения дальнейших клинических испытаний для подтверждения указанных терапевтических эффектов. При проведении исследований следует учитывать ограничения к применению радонотерапии, связанные с наличием ряда противопоказаний для данной методики, такие как лейкопения, гипертиреоз, плохая переносимость радоновой минеральной воды (повышенная потливость, одышка, головокружение и проч.), доброкачественные опухоли, вегетососудистые дисфункции.

Заключение / Conclusion

В условиях экспериментальной модели ХЭ продемонстрирована противовоспалительная эффективность радоновой бальнеотерапии. При комплексном применении радонотерапии и пелоидотерапии отмечается потенцирующий эффект. Под воздействием радоновой бальнеотерапии происходит модуляция стероидогенеза, которая заключается в значимом повышении уровня прогестерона при достоверном снижении уровня эстрадиола. Это позволяет рассматривать данную методику как перспективную для проведения клинических исследований, которые позволили бы подтвердить ее эффективность у пациенток с репродуктивной дисфункцией, включая заболевания, сопровождающиеся гиперэстрогенией.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.11.2022. **В доработанном виде:** 20.02.2023.	**Received:** 22.11.2022. **Revision received:** 20.02.2023.
Принята к печати: 02.06.2023. **Опубликована:** 30.06.2023.	**Accepted:** 02.06.2023. **Published:** 30.06.2023.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	**Funding**
Исследование осуществлялось в рамках реализации гранта на проведение научных исследований по изучению природных лечебных ресурсов региона и разработке методик их применения и сохранения, выявлению перспективных территорий для развития санаторно-курортной отрасли в Алтайском крае.	The study was carried out within the framework of a Government Grant «Providing a grant for conducting scientific research on developing regional natural healing resources and developing methodologies for their use, reservation and searching promised land for the spa and resort industry development in Altay Region».
Благодарности	**Acknowledgements**
Коллектив авторов благодарит сотрудников и руководство ООО Санаторий «Алтайский Замок» (Белокуриха) за сотрудничество и содействие в реализации исследования.	Authors are grateful to employees and authorities of the Altay Castle Spa and Resort (Belokurikha) for assistance and collaboration in research work.
Одобрение этического комитета	**Ethics approval**
Исследование было одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол № 9 от 28.10.2021.	The study was approved by the Ethics Committee of ASMU, Protocol № 9 dated of 28.10.2021.
Политика раскрытия данных	**Clinical Trials Disclosure Policy**
План экспериментального исследования, описание результатов примененных методов исследования (гистологические заключения, фотографии микропрепаратов, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных исследования спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик anastasiya.chernova.1993@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The experimental study plan, data description on research methods (histological conclusions, images of micropreparations, tables) will be available at the researchers' request, who will provide a methodological proposal for study data meta-analysis within 3 months and up to 5 years after paper publication. Offers should be sent to the e-mail anastasiya.chernova.1993@mail.ru. To gain access, data requesters will be required to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. v. 2.0. *М.: StatusPraesens,* 2017. 839 с. Режим доступа: https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v.-2.0.pdf. [Дата обращения: 20.11.2022].
2. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Изд. 3-е, перераб. и доп. *М.: StatusPraesens,* 2020. 800 с. Режим доступа: https://kingmed.info/media/book/5/4690.pdf. [Дата обращения: 20.11.2022].
3. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология.* 2020;22(4):68–70. https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200312.
4. Яковчук Е.К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н. и др. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(5):37–41. https://doi.org/10.17116/rosakush20161653-41.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

5. Vitagliano A., Saccardi C., Litta P.S., Noventa M. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(6). https://doi.org/10.1111/aji.12758.
6. Vitagliano A., Noventa M., Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(1). https://doi.org/10.1111/aji.12597.
7. Gay C., Hamdaoui N., Pauly V. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(5):102034. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102034.
8. Peigen C., Panyu C., Yingchun G. et al. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial Immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447.
9. Pinar M.H., Gibbins K., He M. et al. Early pregnancy losses: Review of nomenclature, histopathology, and possible etiologies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(3):191–209. https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1455775.
10. Иванов И.А. Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции. *Медицинский совет*. 2021;(3):89–97. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-89-97.
11. Румянцева З.С., Люманова Э.Ю., Волоцкая Н.И., Аникин С.С. Предикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике ранних репродуктивных потерь. *Вятский медицинский вестник*. 2021;(1):64–9. https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10154.
12. Волков В.Г., Ахильгова З.С. Факторы риска ранних потерь беременности. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;(1):66–71. https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16597.
13. Фесюн А.Д., Кульчицкая Д.Б., Котенко Н.В. и др. Разработка комплексных программ санаторно-курортного лечения женщин с диагнозом хронический эндометрит. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(3–2):201–2. https://doi.org/10.17116/kurort20219803221.
14. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–50. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
15. Скоропацкая О.А., Таранина Т.С., Мазко О.Н., Зенкина Н.П. Фитотерапия экспериментального эндометрита: подбор дозы экстракта ортилии однобокой (Orthilia secunda (L.) House). *Бюллетень медицинской науки*. 2018;(1):86–9.
16. Ахкубекова Н.К., Терешин А.Т., Бестаева А.Э. Коррекция психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений у больных эндометриоидной болезнью под воздействием комплексной радоно-, лазеро- и фармакотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(3):161–5. https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-3-161-165.
17. Куреленок С.А., Гордон К.В. Санаторно-курортное лечение гинекологических больных с сочетанной патологией репродуктивной системы. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2013;(1):109.
18. Разумов А.Н., Пурига А.О., Юрова О.В. Современные возможности радонотерапии в медицинской реабилитации пациентов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92(4):54–60. https://doi.org/10.17116/kurort2015454-60.
19. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. *М.: ГЕОТАР-Медиа*, 2016. 688 с.
20. Маньшина Н.В. Санаторно-курортное лечение женщин с гиперэстрогенией. *Медицинский совет*. 2007;(4):67–70.
21. Тихаева К.Ю., Рогова Л.Н., Ткаченко Л.В. Способ моделирования экспериментального хронического воспаления эндометрия у крыс. *Патент РФ № 2580986*, МПК G09B 23/28. от 10.04.2016. Бюл. № 10. 9 с. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2580986C1_20160410.pdf. [Дата обращения: 20.11.2022].
22. Трунченко Н.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Клинико-морфологические особенности течения хронического эндометрита в стадии ремиссии и возможности коррекции применением пелоидотерапии. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;(2):32.
23. Омарпашаева М.И. Состояние цитокинового профиля у женщин после прерывания несостоявшегося выкидыша и в динамике восстановительного лечения. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2018;(3):11–5. https://doi.org/110.24411/2587-4926-2018-10030.
24. Носкова И.Н., Артымук Н.В. Эффективность преконцепционной интравагинальной пелоидотерапии у женщин с потерей беременности в ранние сроки. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012;(S1):113–8.
25. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. [Коллектив авторов]. *М.:* 2020. 128 с. Режим доступа: http://praesens.ru/files/2020/broshyury/Protokol_MARS.pdf. [Дата обращения: 20.11.2022].
26. Рогова Л.Н., Тихаева К.Ю., Ткаченко Л.В. и др. Влияние магнийсодержащей композиции на морфологические показатели и активность желатиназы В в тканях эндометрия при экспериментальном хроническом воспалении эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(6):637–45. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.143.

References:

1. Radzinsky V.E. Obstetrical aggression. v. 2.0. [Akusherskaya agressiya]. *Moscow: StatusPraesens,* 2017. 839 p. (In Russ.). Available at: https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Akusherskaya-agressiya-v.-2.0.pdf. [Accessed: 20.11.2022].
2. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Early pregnancy. From pre-conception care to healthy gestation. [Beremennost' rannih srokov. Ot pregravidarnoj podgotovki k zdorovoj gestacii.]. *Moscow: StatusPraesens,* 2020. 800 p. (In Russ.). Available at: https://kingmed.info/media/book/5/4690.pdf. [Accessed: 20.11.2022].
3. Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometritis. [Opyt lechenija hronicheskogo jendometrita]. *Ginekologija*. 2020;22(4):68–70. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200312.
4. Yakovchuk E.K., Sulima A.N., Rybalka A.N. et al. Chronic endometritis: state of-theart, main aspects of pathogenesis, impact on reproductive function. [Hronicheskij jendometrit: sovremennoe sostojanie problemy, osnovnye aspekty patogeneza, vlijanie na reproduktivnuju funkciju]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(5):37–41. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush201616537-41.
5. Vitagliano A., Saccardi C., Litta P.S. et al. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(6). https://doi.org/10.1111/aji.12758.
6. Vitagliano A., Noventa M., Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(1):116–21. https://doi.org/10.1111/aji.12597.
7. Gay C., Hamdaoui N., Pauly V. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(5):102034. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102034.
8. Peigen C., Panyu C., Yingchun G. et al. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial Immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447.
9. Pinar M.H., Gibbins K., He M. et al. Early pregnancy losses: review of nomenclature, histopathology, and possible etiologies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(3):191–209. https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1455775.
10. Ivanov I.A. Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders. [Patofiziologicheskie osnovy nedostatochnosti ljuteinovoj fazy i ee rol' v narushenijah reproduktivnoj funkcii]. *Medicinskij sovet*. 2021;(3):89–97. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-89-97.
11. Rumyantseva Z.S., Lyumanova E.Yu., Volotskaya N.I., Anikin S.S. Predictors of non-developing pregnancy and role of periconceptional care in prevention of recurrent pregnancy loss. [Prediktory nerazvivajushhejsja beremennosti i rol' pregravidarnoj podgotovki v profilaktike rannih reproduktivnyh poter']. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2021;(1):64–9.

Информация о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

(In Russ.). https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10154.
12. Volkov V.G, Akhilgova Z.S. Risk factors of early pregnancy loss. [Faktory riska rannih poter' beremennosti]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. *Elektronnoe izdanie*. 2020;(1):66–71. (In Russ.). https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16597.
13. Fesyun A.D., Kulchickaya D.B., Kotenko N.V. et al. Development of comprehensive programs of sanatorium-resort treatment of women with chronic endometritis. [Razrabotka kompleksnyh programm sanatorno-kurortnogo lecheniya zhenshchin s diagnozom hronicheskij endometrit]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2021;98(3–2):201–2. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kurort20219803221.
14. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–50. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
15. Skoropatskaya O.A., Taranina T.S., Mazko O.N. et al. Phytotherapy of experimental endometritis: dose selection of Orthilia secunda (L.) House extract. [Fitoterapiya eksperimental'nogo endometrita: podbor dozy ekstrakta ortilii odnobokoj (Orthilia secunda (L.) House)]. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2018;(1):86–9. (In Russ.)
16. Ahkubekova N.K, Tereshin A.T, Bestaeva A.E. Correction of psychoemotional and vascular-autonomic dysfunction with patients suffering from endometrial disease under the influence of complex radon, laser, and drug treatment. [Korrekciya psihoemocional'nyh i vegetososudistyh narushenij u bol'nyh endometrioidnoj bolezn'yu pod vozdejstviem kompleksnoj radono-, lazero- i farmakoterapii]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya*. 2019;18(3):161–5. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-3-161-165.
17. Kurelenok S.A., Gordon K.V. The sanatorium treatment of gynecological patients with combined pathology of reproductive system. [Sanatorno-kurortnoe lechenie ginekologicheskih bol'nyh s sochetannoj patologiej reproduktivnoj sistemy]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie*. 2013;(1):109. (In Russ.).
18. Razumov A.N., Puriga A.O., Yurova O.V. The modern applications of radon therapy for the medical rehabilitation of the patients. [Sovremennye vozmozhnosti radonoterapii v medicinskoj reabilitacii pacientov]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2015;92(4):54–60. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kurort2015454-60.
19. Ponomarenko G.N. Physical and rehabilitation medicine: National Guidelines. [Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina: nacional'noe rukovodstvo]. *Moscow: GEOTAR-Media,* 2016. 688 p. (In Russ.).
20. Manshina N.V. Sanatorium treatment of women with hyperestrogenism. [Sanatorno-kurortnoe lechenie zhenshchin s giperestrogeniej]. *Medicinskij sovet*. 2007;(4):67–70. (In Russ.).
21. Tikhaeva K.Yu., Rogova L.N., Tkachenko L.V. Method for stimulating experimental chronic inflammation of endometrium in rats [Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo hronicheskogo vospaleniya endometriya u krys]. *Patent RF № 2580986,* G09B 23/28 dated of 10.04.2016. Bull. № 10. 9 p. (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2580986C1_20160410.pdf. [Accessed: 20.11.2022].
22. Trunchenko N.V., Makarov K.Yu., Sokolova T.M. Clinico-morphological features of of chronic endometritis courses at remission and possibility of correction by pelotherapy application. [Kliniko-morfologicheskie osobennosti techeniya hronicheskogo endometrita v stadii remissii i vozmozhnosti korrekcii primeneniem peloidoterapii]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri.* 2014;(2):32. (In Russ.).
23. Omarpashaeva M.I. Status of cytokine profile in women after interruption of undeveloped pregnancy and in dynamics of restoration treatment. [Sostoyanie citokinovogo profilya u zhenshchin posle preryvaniya nesostoyavshegosya vykidysha i v dinamike vosstanovitel'nogo lecheniya]. *Aktual'nye problemy mediciny i biologii*. 2018;(3):11–5. (In Russ.). https://doi.org/110.24411/2587-4926-2018-10030.
24. Noskova I.N., Artymuk N.V. Efficacy of preconceptional intravaginal pelotherapy in women with spontaneous abortion. [Effektivnost' prekoncepcionnoj intravaginal'noj peloidoterapii u zhenshchin s poterej beremennosti v rannie sroki]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2012;(S1):113–8. (In Russ.).
25. Pregravid preparation. Clinical Protocol of Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (MARS). Version 2.0. [Authors team]. [Pregravidarnaya podgotovka. Klinicheskij protocol Mezhdisciplinarnoj associacii specialistov reproduktivnoj mediciny (MARS). Versiya 2.0.]. *Moscow,* 2020. 128 p. (In Russ.). Available at: http://praesens.ru/files/2020/broshyury/Protokol_MARS.pdf. [Accessed: 20.11.2022].
26. Rogova L.N., Tikhaeva K.Yu., Tkachenko L.V. et al. Magnesium-containing composition influencing morphological parameters and gelatinase B activity in endometrial tissues in experimental chronic endometrial inflammation. [Vliyanie magnijsoderzhashchej kompozicii na morfologicheskie pokazateli i aktivnost' zhelatinazy B v tkanyah endometriya pri eksperimental'nom hronicheskom vospalenii endometriya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(6):637–45. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.143.

Сведения об авторах:

Чернова Анастасия Евгеньевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. E-mail: anastasiya.chernova.1993@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0598-6396.

Ремнева Ольга Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5984-1109.

Бобров Игорь Петрович – д.м.н., профессор кафедры судебной медицины и патологической анатомии имени профессора В.Н. Крюкова с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9097-6733.

Лепилов Александр Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой судебной медицины и патологической анатомии имени профессора В.Н. Крюкова с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2477-4687.

Мазко Олеся Николаевна – к.б.н., доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7299-4516.

Макарова Олеся Геннадьевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7771-9468.

Семенихина Наталья Михайловна – к.вет.н, старший научный сотрудник научно-исследовательского института биологической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4954-1716.

Рожкова Ольга Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9985-4078.

Гребцов Иван Викторович – врач-патологоанатом КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7658-9243.

Баранов Данил Андреевич – студент 4-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4428-0003.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Антонова Софья Александровна – студент 5-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9075-8362.
Баранова Виктория Викторовна – студент 6-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8700-6709.

About the authors:
Anastasiya E. Chernova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: anastasiya.chernova.1993@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0598-6396.
Olga V. Remneva – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5984-1109.
Igor P. Bobrov – MD, Dr Sci Med, Professor, Kryukov Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9097-6733.
Alexander V. Lepilov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of Kryukov Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2477-4687.
Olesia N. Mazko – MD, PhD (Biology), Associate Professor, Bryukhanov Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7299-4516.
Olesia G. Makarova – MD, PhD (Pharmacology), Associate Professor, Bryukhanov Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7771-9468.
Natalia M. Semenikhina – MD, PhD (Veterinary), Senior Researcher, Research Institute of Biological Medicine, Altai State University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4954-1716.
Olga V. Rozhkova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Altai Regional Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9985-4078.
Ivan V. Grebtsov – MD, Pathologist, Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7658-9243.
Danil A. Baranov – 4th year Student, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4428-0003.
Sonya A. Antonova – 5th year Student, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9075-8362.
Viktoria V. Baranova – 6th year Student, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8700-6709.

2023 • Vol. 17 • № 3
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.