

УДК 618.14-002-092.9:615.838

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28>

МОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА СТЕРОИДОГЕНЕЗ САМОК КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

ЧЕРНОВА А. Е.*, РЕМНЕВА О. В., МАЗКО О. Н., БОБРОВ И. П., ЛЕПИЛОВ А. В., ШАДЕЕВА Ю. А.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Оценить стероидомодулирующие эффекты бальнеотерапии в экспериментальной модели хронического эндометрита.

Материал и методы. Моделирование экспериментального эндометрита проводилось путем ретроградного введения крысам линии Wistar (n=30) аутокаловой взвеси. С третьих суток животные получали Цефтриаксон в массозависимой дозировке в течение недели; с 41-го дня – животные основной группы (n = 10) получали радоновые ванны, продолжительностью 15 минут, курс лечения 10 дней. Самкам крыс группы сравнения (n = 10) помимо бальнеотерапии проводилась пелоидотерапия курсом в 10 дней. Крысы контрольной группы (n = 10) лечения не получали. Уровни эстрадиола и прогестерона в венозной крови оценивали при помощи иммуноферментного анализа. Гистоморфологическую верификацию хронического эндометрита проводили путем приготовления микростеклопрепаратов эндометрия.

Результаты. Диффузный лимфомакрофагальный инфильтрат обнаружен в эндометрии крыс контрольной группы (180,7 ± 9,0 клеток). На фоне радонотерапии происходило снижение плотности воспалительного инфильтрата в основной группе (125,4 ± 8,1; на 30,7 % по отношению к контрольной группе; p = 0,002). Минимальная плотность маркеров хронического эндометрита наблюдалась в эндометрии крыс группы сравнения (20,5 ± 1,8; снижение на 88,7%, в сравнении с контрольной группой; p = 0,000001). Наиболее выраженное повышение уровня прогестерона отмечено у самок

крыс основной группы, в сравнении с контрольной группой (105,30 и 22,19 нг/л соответственно; p = 0,008). Статически значимое снижение уровня эстрадиола отмечено исключительно у самок крыс основной группы по сравнению с группой контроля (30,46 и 44,0 нг/л соответственно; p = 0,008), в то же время достоверных различий уровня эстрадиола у животных группы сравнения на фоне контрольной группы выявить не удалось (42,9 и 44,0 нг/л соответственно; p = 0,95).

Заключение. На фоне бальнеотерапии отмечается достоверное повышение уровня прогестерона и снижение уровня эстрадиола в венозной крови животных при одновременном регрессе гистологических маркеров хронического эндометрита, что может быть использовано для дальнейших проспективных исследований в рамках преконцепционной подготовки в группах пациенток с патологией органов репродуктивной системы, в том числе сопровождающихся гиперэстрогенией.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бальнеотерапия, пелоидотерапия, крысы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

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.

Для цитирования:

Чернова А. Е., Ремнева О. В., Мазко О. Н., Бобров И. П., Лепилов А. В., Шадеева Ю. А. Модулирующий эффект бальнеотерапии на стероидогенез самок крыс в экспериментальной модели хронического эндометрита. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 20-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28>

*Корреспонденцию адресовать:

Чернова Анастасия Евгеньевна, 656056, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, E-mail: anastasiya.chernova.1993@mail.ru

© Чернова А. Е. и др.

ORIGINAL RESEARCH

MODULATION OF FEMALE RATS STEROIDOGENESIS IN THE APPLICATION OF BALNEOTHERAPY IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC ENDOMETRITIS

ANASTASIJA E. CHERNOVA*, OL'GA V. REMNEVA, IGOR' P. BOBROV, OLESJA N. MAZKO, ALEKSANDR V. LEPILOV., YULIYA A. SHADEEVA

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Abstract

Aim. Assess steroidogenesis modulation efficacy of balneotherapy in experimental chronic endometritis model.

Materials and Methods. The experimental endometritis was induced in laboratory Wistar line rats (n = 30) inoculated with intra-uterine self-fecal suspension. Starting with the 3rd day of the experiment, all animals have received wide-spectrum antibiotic within 7 days; from day 41– experimental group animals (n=10) applying 10 procedures of radon therapy one a day lasting 15 minutes. Comparison group animals (n = 10) received radon therapy and 10 procedures of peloid therapy mud according to a radon therapy regimen. Control group (n = 10) received no treatment. The venous estradiol and progesterone levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. Histological verification was conducted by endometrium histology study.

Results. In control group it was found maximal endometrial diffuse infiltrate 180.7 ± 9.0 immunocompetent cells. During balneotherapy treatment density of inflammatory infiltrate was lower in experimental group 125.4 ± 8.1 (by 30.7% vs. control group; $p = 0.002$), whereas in comparison group density of inflammatory infiltration was minimal (re-

duced by 88.7 % compared to control group; $p < 0.001$) and reached 20.5 ± 1.8 cells. Most pronounced rise in serum progesterone level had resulted in experimental group during radon therapy compared to control group ($p = 0.008$), meanwhile in comparison group featured with no significant change in estradiol level compared to control group ($p = 0.95$).

Conclusion. During radon therapy is accompanied by significantly increased serum progesterone and decreased estradiol level along with chronic endometritis markers regression which can be used in future prospective studies for confirming its effectiveness in patients with reproductive system pathology including diseases accompanied by hyperestrogenism.

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

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

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»

◀ English

For citation:

Anastasija E. Chernova, Ol'ga V. Remneva, Igor' P. Bobrov, Olesja N. Mazko, Aleksandr V. Lepilov, Yuliya A. Shadeeva. Modulation of female rats steroidogenesis in the application of balneotherapy in an experimental model of chronic endometritis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 20-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28>

*Corresponding author:

Dr. Anastasija E. Chernova, 40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation, E-mail: anastasija.chernova.1993@mail.ru
© Anastasija E. Chernova, et al.

Введение

Наблюдаемые в настоящее время на популяционном уровне тенденции остаются неутешительными: отмечается неуклонный рост гине-

кологических заболеваний, гормональные детерминанты большинства из которых хорошо известны, что оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье и демографи-

ческие показатели нации. Изменения модели репродуктивного поведения среди современных женщин, отсрочка реализации репродуктивной функции и высокие показатели коморбидности приводят к нарушению центральной гормональной регуляции, росту числа гипер- и неопластических процессов, а также неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам [1].

Нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в условиях возросшей функциональной нагрузки лежат в основе гормонального дисбаланса: наблюдается относительная гиперэстрогения на фоне недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла и сниженной продукции прогестерона [2]. При этом изменения системного гормонального гомеостаза потенцируются дисфункцией стероидно-рецепторных систем эндометрия на фоне наличия хронического воспалительного процесса в полости матки (ХЭ), что оказывает прямое влияние на адекватное функционирование эндометрия, процессы дифференцировки, пролиферации, децидуализации, которые лежат в основе успешной имплантации и развития беременности [3].

Для ХЭ характерно отсутствие специфической клинической картины, склонность к бессимптомному течению и возникновение множественных вторичных морфофункциональных изменений, преимущественно функционального слоя эндометрия, с явлениями его атрофии, нарушением циклической трансформации и рецептивности [4].

Однако до настоящего времени не разработаны стандартизированные критерии гистопатологической диагностики заболевания, что создает предпосылки для значительного расхождения результатов эпидемиологических исследований распространенности ХЭ [5].

Зарубежными исследователями продемонстрировано, что ХЭ чаще обнаруживается у женщин с анамнезом длительного бесплодия неясного генеза, привычного невынашивания, а также повторных неудач имплантации в циклах ЭКО и составляет примерно 10% от общего числа биопсий эндометрия [6, 7], при этом в Российской Федерации данный показатель варьируется в широких пределах от 0,2 до 19,2 %, в зависимости от исследуемой группы, составляя в среднем 15% [8].

В патогенезе ХЭ значительная роль отводится повышению уровня проинфламаторных ци-

токинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Повышенные уровни данных цитокинов вызывают измененное рекрутирование лейкоцитов, нарушают процессы пролиферации и апоптоза, приводят к изменению локальной экспрессии рецепторов стероидных гормонов с преобладанием эстрогенного компартмента, влияют на ФСГ-индуцированную активность ароматазы и, опосредованно, на базальные уровни прогестерона и эстрадиола [9].

В условиях стойко высокой частоты хронического эндометрита как отягощающего фактора гинекологического анамнеза женщин репродуктивного возраста изменения гормонального гомеостаза на фоне хронического воспалительного процесса в эндометрии являются привлекательной терапевтической мишенью и требуют поиска новых методик патогенетического лечения, направленных на нормализацию цитокинового профиля пациенток с ХЭ.

Согласно современным представлениям, ХЭ является микробным или микробно-вирусным заболеванием. При этом, несмотря на концепцию превалирующего влияния бактериального микробиома в этиологической структуре ХЭ, показатели частоты определения вирусных инфектов при ХЭ остаются стабильно высокими и достигают 49%. Сочетание бактериальной и вирусной инфекции обуславливает наиболее тяжелые структурно-функциональные изменения эндометрия, дезадаптацию иммунного ответа и активацию каскада «цитокинового всплеска» [10].

В настоящее время отсутствуют унифицированные подходы к терапии ХЭ по причине сложности выявления этиологического фактора развития заболевания [11]. В клинической практике нередко встречается расхождение результатов между данными гистологического и микробиологического методов исследований: при наличии гистоморфологических маркеров хронического воспаления в эндометрии разной степени активности культуральные пробы эндометрия остаются стерильными, что является следствием изменения нормального микроокружения и морфофункционального ремоделирования эндометриальной ткани под влиянием первичного патогена с развитием вторичного иммунодефицита, даже после элиминации возбудителя [12].

Применение антимикробных препаратов продолжает оставаться дискуссионным вопросом: отсутствие достоверных различий, по дан-

ным ряда исследований, между группами пациенток, принимавших антибактериальные препараты, и пациенток, не получавших такое лечение, свидетельствует о главенствующей роли процесса взаимодействия микроорганизмов с иммунными клетками эндометрия в патофизиологии ХЭ и делает применение иммуномодулирующей терапии рационально обоснованным [13].

Одним из наиболее перспективных терапевтических направлений, способных оказать влияние на иммунный статус больных с ХЭ, является бальнеотерапия, которая активно изучается и находит свое практическое применение в лечебно-оздоровительных учреждениях Алтайского края.

Радоновые ванны продемонстрировали свою эффективность в комплексном лечении пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нервной и мочевыделительной системы, а способность радонотерапии нормализовать уровень рилизинговых гормонов и соотношение стероидов (эстроген/прогестерон), с успехом применяется при таких гормонозависимых заболеваниях, как миома матки, аденомиоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [14].

В контексте рассматриваемой проблемы отдельного внимания заслуживает влияние иммуномодулирующий эффект радоновых вод. Так, в ряде исследований продемонстрировано увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 при одновременном снижении IL-1 под воздействием продуктов радиолита [15].

Однако в современной литературе отсутствуют данные о терапевтических возможностях радонотерапии в условиях хронического эндометрита с позиции влияния на процессы стероидогенеза.

Актуальность проблемы ХЭ как этиологического фактора репродуктивных неудач на фоне возрастающей коморбидности с дисгормональными нарушениями у пациенток фертильного возраста диктует необходимость поиска эффективных методик комплексной коррекции дисфункции эндометрия.

Цель исследования

Оценить терапевтические возможности природных физических факторов Алтайского края в отношении модуляции стероидогенеза у самок крыс в экспериментальной модели хронического эндометрита.

Материалы и методы

Проводилась оценка комплексной терапевтической эффективности бальнеотерапии в экспериментальной модели ХЭ в отношении гистоморфологических маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии и стероидомодулирующей активности с оценкой плазменных концентраций прогестерона и эстрадиола в венозной крови лабораторных животных.

Для экспериментальных целей использовалась сульфатно-гидрокарбонатно-натриевая слабominерализованная (0,3 г/л) щелочная (pH = 9,2) минеральная вода с низким содержанием радона из Белокурихинского месторождения (скважина №4Э) на территории Алтайского края. В качестве сравнительной методики проводили оценку противовоспалительной и стероидомодулирующей эффективности природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи озера Мармышанское Алтайского края.

В эксперименте были задействованы 30 лабораторных животных, представленных крысами-самками линии Wistar, которые в стандартных условиях сертифицированного вивария и при свободном доступе к пище и воде были разделены на 3 группы: основная группа, группа сравнения и контрольная группа. Каждая группа насчитывала десять экспериментальных объектов.

Использование экспериментальных животных при проведении исследования соответствовало правилам по этическому обращению с животными, одобренным Комитетом по этике при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ, а также директивам Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или иных научных целях (Страсбург, 1986).

По оригинальной запатентованной методике моделирование экспериментального ХЭ проводилось путем ретроградного введения в полость маточного рога 0,1 мл суспензии изолированной суточной культуры *Escherichia coli* в концентрации микробного агента 105 КОЕ/мл.

Все животные, начиная с третьих суток после манипуляции, получали терапию препаратом с широким антимикробным спектром действия (Цефтриаксон) в массозависимой дозировке 20 мг на 1 кг в течение одной недели.

Через сорок один день после введения культуры бактерий и формирования хроническо-

го эндометрита, лабораторным животным основной группы проводилась бальнеотерапия по следующей схеме: радоновые ванны 1 раз в день, продолжительностью 15 минут, всего 10 процедур на курс лечения. Крысы группы сравнения, помимо ванн с минеральной водой по одной процедуре в день продолжительностью 15 минут, в этот же день через 2 часа получали терапию лечебной грязью продолжительностью 10 минут; курс бальнео- и пелоидотерапии составил также 10 дней.

Для объективной оценки результатов проводимого лечения крысы контрольной группы не подвергались воздействию вышеупомянутых физических факторов.

На момент завершения эксперимента выживаемость животных во всех группах составила 100%.

Для исследования уровня стероидных половых гормонов (эстрадиол, прогестерон) проводили забор крови из латеральной хвостовой вены во всех экспериментальных группах животных для последующего иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием луночных планшетов Стероид ИФА-17-ОН-прогестерон 100-31 и Стероид ИФА-эстрадиол 100-40 (Алкор Био, Россия).

Гистоморфологическая верификация хронического эндометрита и оценка активности маркеров воспаления проводилась путем приготовления микростеклопрепаратов эндометрия тела матки, полученных путем нижнесрединной лапаротомии с последующей гистерэктомией и вырезкой тканевых образцов, впоследствии окрашенных гематоксилином и эозином для микроскопии при увеличении $\times 400$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel 2010 и Statistics 10.0 for Windows. При нормальном распределении данных в выборке производили расчет среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m). В случае обнаружения ненормального распределения данных производили расчет медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1 - Q3$). Оценка нормальности распределения данных производилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данных применяли методы параметрической статистики (t -критерий Стьюдента), а в случае несоответствия экспериментальных данных критериями нормального распределения использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считали порог значимости данных $p < 0,05$.

Рисунок 1.

Образец эндометрия маточного рога лабораторного животного группы контроля. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$.

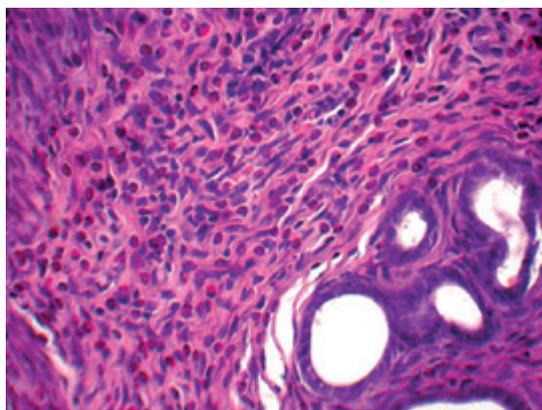


Figure 1.

Endometrium sample from the uterine horn of a laboratory animal in control group. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$ magnification.

Рисунок 2.

Образец эндометрия маточного рога лабораторного животного основной группы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$.

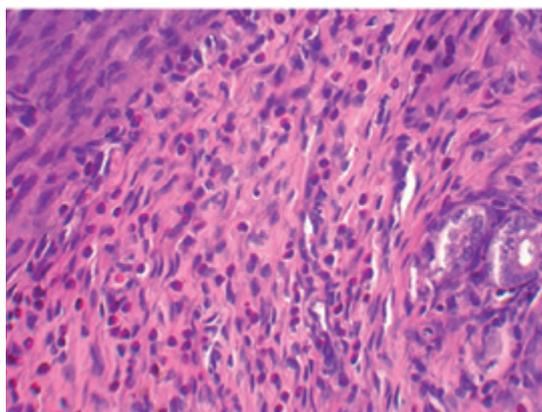


Figure 2.

Endometrium sample from the uterine horn of a laboratory animal in main group. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$ magnification.

Результаты

Максимальная плотность диффузного лимфомакрофагальноклеточного инфильтрата в поверхностных и базальных слоях эндометрия обнаружена при гистологическом исследовании образцов эндометрия крыс контрольной группы ($180,7 \pm 9,0$ клеток) (**рисунок 1**).

На фоне бальнеотерапии слабоминерализованными радоновыми ваннами происходило статистически значимое снижение плотности воспалительного инфильтрата в основной группе, по сравнению с группой контроля ($125,4 \pm 8,1$ и $180,7 \pm 9,0$ клеток соответственно; снижение на $30,7\%$; $p = 0,002$) (**рисунок 2**).

Минимальная плотность маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии наблюдалась при гистологическом исследовании образцов эндометрия животных группы сравнения, которые получали комбинированное лечение антибактериальным препаратом широкого спектра действия, а также лечебной иловой грязью и радоновыми ваннами (**рисунок 3**). Данные, полученные при микроскопии, были максимально приближены к гистологической картине эндоме-

трия интактных животных ($20,5 \pm 1,8$ и $180,7 \pm 9,0$ клеток соответственно; снижение на 88,7% в сравнении с контрольной группой; $p = 0,000001$).

После проведенного лечения природными физическими факторами в основной группе и группе сравнения отмечено достоверное повышение концентрации прогестерона в венозной крови лабораторных животных (таблица 1). При этом наиболее выраженное повышение уровня прогестерона отмечено у самок крыс основной группы, в сравнении с контрольной группой (105,30 и 22,19 нг/л соответственно; $p = 0,008$).

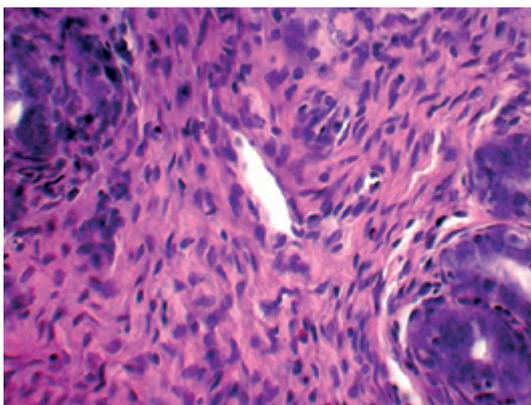


Рисунок 3. Образец эндометрия маточного рога лабораторного животного группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$.

Figure 3. Endometrium sample from the uterine horn of a laboratory animal in comparison group. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$ magnification.

Группа животных / Groups of animals	Прогестерон, нг/л Progesterone level, ng/l Me (Q1-Q3)	p	Эстрадиол, нг/л Estradiol level, ng/l Me (Q1-Q3)	p
Контрольная группа / Control group	22,19 (18,9–23,47)	-	44,0 (43,48–54,74)	-
Основная группа / Experimental group	105,30 (103,88–112,77)	$P_{1-2} = 0,008$	30,46 (28,63–32,17)	$P_{1-2} = 0,008$
Группа сравнения / Comparison group	80,32 (72,49–82,94)	$P_{1-3} = 0,008$	42,9 (41,92–44,34)	$P_{1-3} = 0,95$

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

Table 1. Estradiol and progesterone level in the blood of laboratory animals.

Примечания. P 1–2 – статистическая значимость различий между группой контроля и основной группой; P 1–3 – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой сравнения.

Notes. P 1–2 – statistically significant differences between control and main group; P 1–3 – statistically significant differences between control and comparison group.

Однако исключительно у самок крыс основной группы, получавших радонотерапию, наблюдалось снижение уровня эстрадиола в статистически значимых величинах в сравнении с группой контроля (30,46 и 44,0 нг/л соответ-

ственно; $p = 0,008$). В то же время достоверных различий уровня эстрадиола в крови самок крыс группы сравнения и группы контроля выявить не удалось (42,9 и 44,0 нг/л соответственно; $p = 0,95$) (рисунок 4).

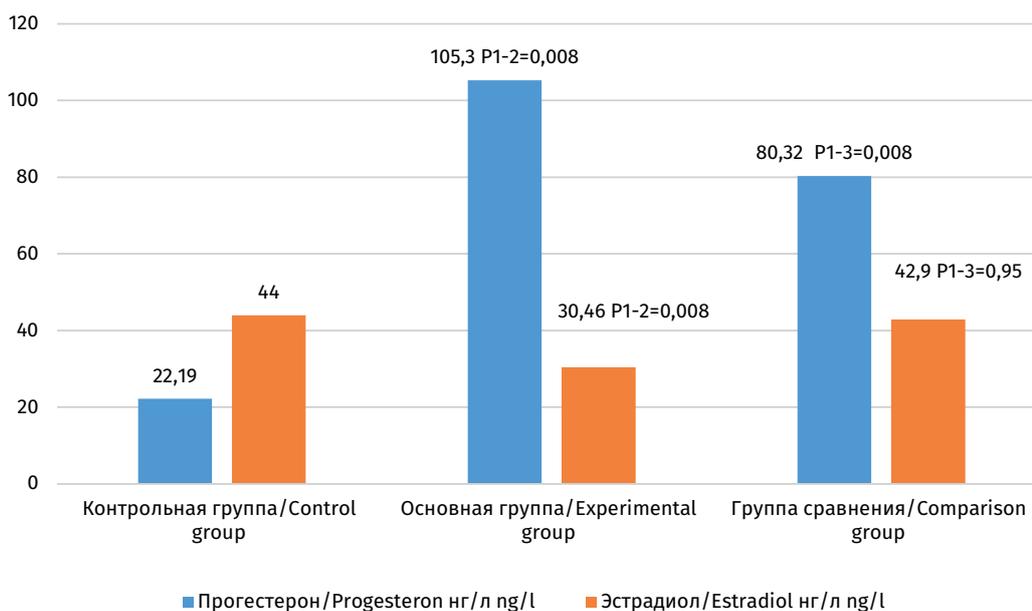


Рисунок 4. Уровень прогестерона и эстрадиола в крови лабораторных животных.

Figure 4. Estradiol and progesterone level in the blood of laboratory animals.

Примечания. PP 1–2 – статистическая значимость различий между группой контроля и основной группой; P 1–3 – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой сравнения.

Notes. P 1–2 – statistically significant differences between control and main group; P 1–3 – statistically significant differences between control and comparison group.

Обсуждение

Результатом проведенного эксперимента по созданию характерной гистологической картины хронического эндометрита у лабораторных животных и последующей оценкой терапевтических возможностей природных физических факторов Алтайского края стала демонстрация противовоспалительного эффекта радонотерапии в отношении степени выраженности маркеров воспалительного процесса в эндометрии и модуляции стероидогенеза у самок крыс.

При этом минимальная плотность воспалительного инфильтрата наблюдалась в эндометрии лабораторных животных группы сравнения, получавших комбинированное лечение препаратом широкого антимикробного спектра действия, радоновыми ваннами и пелоидотерапией, что свидетельствует о наличии потенцирующего лечебного эффекта у данных природных физических факторов.

Оценка стероидогенеза в эксперименте выявила модулирующий эффект радонотерапии: под воздействием радоновых ванн в венозной крови лабораторных животных основной группы отмечалось достоверное повышение плазменной концентрации прогестерона при одновременном статистически значимом снижении уровня эстрадиола.

Таким образом, нами установлена комплексная терапевтическая эффективность радонотерапии в условиях экспериментального хронического эндометрита: на фоне регресса гистологических маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии происходила реализация стероидомодулирующих эффектов радонотерапии.

Данный факт, вероятнее всего, обусловлен изменением цитокинового профиля под воздействием радонотерапии. Проинфляматорные цитокины, дисбаланс которых наблюдается при ХЭ, являются значимыми модуляторами овариального стероидогенеза. Помимо прочего, при ХЭ наблюдаются изменения локальной

экспрессии рецепторов к эстрогенам на уровне эндометрия. [16, 17]

Таким образом, противовоспалительные эффекты радонотерапии, продемонстрированные снижением плотности лимфоплазмоцитарных клеточных инфильтратов в эндометриальной ткани, которые, в свою очередь, являются основными продуцентами цитокинов, способны оказывать цитокин-опосредованное влияние на процессы овариального стероидогенеза и нормализовать уровни стероидных гормонов.

В то же время пелоидотерапия, оказывающая потенцирующий противовоспалительный эффект в отношении гистологических маркеров хронического воспаления в эндометрии, за счет наличия в своем составе гормоноподобных соединений типа экзогенного эстрогена, обладает эстрогенной активностью, что отражается на уровне эстрадиола в крови лабораторных животных и служит противопоказанием при лечении и реабилитации пациенток с гормонально-обусловленными заболеваниями репродуктивной системы [18].

Все вышеперечисленное позволяет рассматривать методику радонотерапии как перспективную методику прекоцепционной подготовки для дальнейших клинических исследований в группах пациенток с патологией органов репродуктивной системы в виде хронического воспалительного процесса в эндометрии, недостаточности лютеиновой фазы, а также заболеваний, сопровождающихся гиперэстрогенией.

Заключение

На фоне бальнеотерапии отмечается достоверное повышение уровня прогестерона и снижение уровня эстрадиола в венозной крови животных при одновременном регрессе гистологических маркеров хронического эндометрита, что может быть использовано для дальнейших проспективных исследований в рамках прекоцепционной подготовки в группах пациенток с патологией органов репродуктивной системы, в том числе сопровождающихся гиперэстрогенией.

Литература :

1. *Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии*. Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., испр. и доп. М.: StatusPresens; 2023.
2. 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>
3. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020;9(2):16-25. <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
4. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int. J. Fertil. Steril.* 2020;13(4):250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>
5. Yasuo T., Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management

- of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
6. 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>
 7. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2016;43(4):185-192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>
 8. *Гинекология: национальное руководство*. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1008 с.
 9. Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(4):25-32. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717425-32>
 10. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Хронический эндометрит – смена привычных представлений. *Практическая медицина*. 2018;16(6):99-105. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-99-105>
 11. Singh N., Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist. Reprod.* 2022;26(3):538-546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>
 12. Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит – затянущаяся дискуссия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(2):142-152. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>
 13. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta P.S. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018;110(1):103-112. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017>
 14. Ахкубекова Н.К., Терешин А.Т., Бестаева А.Э. Коррекция психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений у больных эндометриодной болезнью под воздействием комплексной радоно-, лазеро- и фармакотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(3):161-165. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-3-161-165>
 15. 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/kuort2015454-60>
 16. Fattahi A., Zarezadeh R., Rastgar Rezaei Y., Mettler L., Nouri M., Schmutzler A.G., Salmassi A. Expression of interleukin-1 β and its receptor in human granulosa cells and their association with steroidogenesis. *Tissue Cell*. 2023;85:102230. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102230>
 17. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019;158(3):79-90. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0583>
 18. Болдырева О.А. Влияние бальнеогрязелечения на показатели гормональной регуляции у женщин с бактериальным вагинозом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015; 92(3):22-26. <https://doi.org/10.17116/kuort2015322-26>

References:

1. Radzinsky VE, editor. *Essays on endocrine gynecology from syndrome to diagnosis and choice of therapy / Ocherki jendokrinoj ginekologii ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii*. 2nd ed. Moscow: StatusPraesens; 2023. (In Russian).
2. Ivanov IA. Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders. *Medical Council*. 2021;(3):89-97 (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-89-97>
3. Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. *Clinical and experimental morphology*. 2020;9(2):16-25. (In Russian). <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
4. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endo-metritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>
5. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
6. Vitagliano A, Saccardi C, Litta PS, 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>
7. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185-192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>
8. Saveleva GM, Suchich GT, Serov VN., Radzinsky VE, Manuchin IB, editors. *Gynecology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media. 2022. (In Russian).
9. Likhacheva VV, Zorina VN, Tretyakova YaN, Bazhenova LG, Tre'tiakova TV, Renge LV. Current ideas on the pathogenesis of chronic endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(4):25-32. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201717425-32>
10. Maltseva LI, Sharipova RI, Zhelezova ME. Chronic endometritis – changing conventional thinking. *Prakticheskaja medicina*. 2018;16(6):99-105. (In Russian). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-99-105>
11. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538-546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>
12. Tolibova GK, Tral TG. Chronic endometritis: a protracted discussion. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2023;22(2):142-152. (In Russian). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>
13. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, Andrisani A, Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(1):103-112. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017>
14. Ahkubekova NK, Tereshin AT, Bestaeva AE. Correction of psychoemotional and vascular-autonomic dysfunction with patients suffering from endometrial disease under the influence of complex radon, laser, and drug treatment. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2019;18(3):161-165. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-3-161-165>
15. Razumov AN, Puriga AO, Iurova OV. The modern applications of radon therapy for the medical rehabilitation of the patients. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2015;92(4):54-60. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/kuort2015454-60>
16. Fattahi A, Zarezadeh R, Rastgar Rezaei Y, Mettler L, Nouri M, Schmutzler AG, Salmassi A. Expression of interleukin-1 β and its receptor in human granulosa cells and their association with steroidogenesis. *Tissue Cell*. 2023;85:102230. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102230>
17. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019;158(3):79-90. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0583>
18. Boldyreva OA. The influence of balneo- and peloid therapy on the characteristics of the hormonal regulation in the women presenting with bacterial vaginosis. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2015;92(3):22-26. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/kuort2015322-26>

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 (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0002-0598-6396

Ремнева Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0002-5984-1109

Бобров Игорь Петрович, доктор медицинских наук, 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 (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

Вклад в статью: написание статьи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0001-9097-6733

Мазко Олеся Николаевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

Вклад в статью: написание статьи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0001-7299-4516

Лепилов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и патологической анатомии имени профессора В.Н. Крюкова с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

Вклад в статью: написание статьи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0003-2477-4687

Шадеева Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

Вклад в статью: получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

ORCID: 0000-0002-1764-4879

Статья поступила: 23.06.2024 г.

Поступила после доработки: 08.11.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Anastasija E. Chernova, MD, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0002-0598-6396

Prof. Olga V. Remneva, MD, DSc, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study, data interpretation, approval of the final version, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0002-5984-1109

Prof. Igor' P. Bobrov, MD, DSc, Full Professor, Kryukov Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, fully responsible for the content.

ORCID: 0001-9097-6733

Mrs. Olesja N. Mazko, MD, PhD (Biology), Associate Professor, Bryukhanov Department of Pharmacology, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0001-7299-4516

Prof. Aleksandr V. Lepilov, MD, DSc, Full Professor, Head of Kryukov Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0003-2477-4687

Dr. Yuliya A. Shadeeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

ORCID: 0000-0002-1764-4879

Received: 23.06.2024

Received in revised form: 08.11.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.