

# Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите

Ю.А. Сорокин<sup>1</sup>, О.А. Гизингер<sup>✉2</sup>, В.Е. Радзинский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр репродуктивного здоровья АО «Группа Компаний „Медси“», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

Цель. Обосновать безопасность и эффективность использования кавитированного ультразвуком физиологического раствора для восстановления рецептивности эндометрия, локального иммунного баланса, антиоксидантного статуса у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) и репродуктивными потерями в анамнезе.

Материалы и методы. Обследованы 50 женщин в возрасте 29,95±7,65 года (min-max 23–38 лет) года с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным ХЭ. Контрольную группу составили 45 пациенток без подтвержденного результатами гистохимического исследования ХЭ и отсутствием репродуктивных потерь в анамнезе, страдающих бесплодием грубно-перитонеального генеза, в возрасте 28,98±9,9 года (min-max 23–38 лет). При исследовании использована трансвагинальная эхография органов малого таза. Всем пациенткам проведено гистологическое, иммуногистохимическое исследование материала соскобов эндометрия, включающее определение CD138<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, рецепторов прогестерона (PR) и эстрогена (ER) в строме и железах. В безбелковых фракциях содержимого полости матки методом иммуноферментного анализа изучены цитокины: интерлейкин (ИЛ)-2, 10, 8, фактор некроза опухоли α, ИЛ-1β, интерферон γ, α. Активность факторов липопероксидации и ферментов антиоксидантной системы – каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы – выявлена спектрофотометрическим методом. В процессе лечения применялось орошение полости матки ультразвуковым 0,9% раствором хлорида натрия двукратно по 6 процедур последовательно в течение 3 мес.

Результаты. По данным трансвагинальной эхографии органов малого таза м-эхо до начала лечения составило 6,54±1,2 мм. В течение 3 мес после орошения полости матки ультразвуковым физиологическим раствором отмечено увеличение толщины эндометрия до 9,02 (7,62–10,42) мм в лютеиновую фазу следующего цикла, до 9,34 (8,12–10,56) мм в 2 последующие лютеиновые фазы; отмечена нормализация соотношения ER/PR, уменьшение количества клеток с фенотипом CD138<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> в строме и железах эндометрия; зрелые пиноподии выявлены у 71,25 (67,29–74,46)%, что в 2,95 раза больше, чем до начала терапии – 24,55 (21,43–27,75)%. После лечения отмечено восстановление продукции цитокинов: ИЛ-2, 10, фактора некроза опухоли α, ИЛ-8, 1β, интерферона γ, α, снижение концентрации первичных, вторичных и третичных продуктов липопероксидации, повышение активности ферментов супероксиддисмутазы на 36,98 (32,88–41,18)%, каталазы – на 15,32 (14,13–16,51)%, глутатионпероксидазы – на 12,32 (11,12–14,2)%;  $p < 0,005$ . Зарегистрировано снижение обсемененности *Streptococcus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, элиминация *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, увеличение *Lactobacillus* spp.

Заключение. Использование кавитированного физиологического раствора позволяет восстановить структурность эндометрия, нормализует соотношение ER/PR, снижает обсемененность условно-патогенными и патогенными микроорганизмами полости матки, нормализует цитокиновый баланс, содержание прооксидантных и антиоксидантных факторов. Высокая клинико-иммунологическая эффективность позволяет рекомендовать применение кавитированных растворов в комплексном лечении бесплодия у женщин с ХЭ.

**Ключевые слова:** бесплодие, хронический эндометрит, полость матки, кавитированный раствор

**Для цитирования:** Сорокин Ю.А., Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите. Гинекология. 2022;24(5):355–361. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201866

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Экспертный эпидемиологический и статистический анализы 2010–2020 гг. показали чрезвычайно высокую распространенность хронического эндометрита (ХЭ) – до 80% – среди женщин возрастной категории 25–40 лет с нарушением репродуктивной функции [1, 2]. М. Zargar и соавт. указывают на корреляцию ХЭ с высокой частотой неудач программ экстракорпорального оплодотворения и репродуктивных потерь в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [3]. Медицинская и социальная важность проблемы терапии ХЭ, увеличение груза репродуктивных потерь, сниже-

ние фертильности приводят к необходимости мониторинга, систематизации взглядов на особенности патогенетической, клинико-морфологической картины, диагностических подходов и терапии ХЭ, поскольку имеющиеся на сегодняшний день различия в диагностических критериях [4] затрудняют оценку и систематизацию распространенности ХЭ в популяции [5], а недостаточная доказательная база эффективности методов воздействия на эндометрий требует проведения исследований в данной области.

ХЭ можно охарактеризовать как процесс, в патогенезе которого доказана инфильтрация плазмочитов в стромальную

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., проф. каф. микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья АО «Группа компаний „Медси“». E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0001-9305-323X

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

<sup>✉</sup>Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Professor, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Yury A. Sorokin – Head of the Center for Reproductive Health JSC «Group of Companies „MEDSI“». E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0001-9305-323X

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

# A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis

Yury A. Sorokin<sup>1</sup>, Oksana A. Gizinger<sup>✉2</sup>, Viktor E. Radzinsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Reproductive Health JSC «Group of Companies “MEDSI”», Moscow, Russia;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To prove the safety and efficacy of using the ultrasonic cavitation of saline to restore the endometrial receptivity, local immune balance, and antioxidant status in females with chronic endometritis (CE) and a history of reproductive losses.

**Materials and methods.** Fifty females aged 29.95±7.65 years (range 23–38 years) with histologically and immunohistochemically confirmed CE were examined. The control group included 45 female patients aged 28.98±9.9 years (range 23–38 years) with infertility of tubal-peritoneal genesis without histochemical studies confirming CE and with no history of reproductive losses. Transvaginal pelvic ultrasound was used in the study. All the patients had histological, immunohistochemical examination of endometrial scrapings, including quantification of CD138<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, progesterone receptors (PR), and estrogen receptors (ER) in the stroma and glands. The following cytokines were measured in protein-free fractions of uterine cavity contents by ELISA: interleukin (IL)-2, IL-10, IL-8, tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , interferon- $\gamma$ , interferon- $\alpha$ . The activity of lipoperoxidation factors and antioxidant system enzymes (catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase) was detected by spectrophotometry. As a part of the treatment, irrigation of the uterine cavity with sonicated 0.9% sodium chloride solution was applied twice in 6 sessions consecutively within three months.

**Results.** According to transvaginal pelvic ultrasound, the endometrial thickness before treatment was 6.54±1.2 mm. An increase in endometrial thickness up to 9.02 (7.62–10.42) mm in the luteal phase of the next cycle and up to 9.34 (8.12–10.56) mm in the two subsequent luteal phases was observed within three months after irrigation of the uterine cavity with sonicated normal saline. The normalization of the ER/PR ratio and decrease in CD138<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, and CD56<sup>+</sup> cells in the endometrial stroma and glands were noted. Mature pinopods were revealed in 71.25 (67.29–74.46)% of patients, which is 2.95 times more than the respect value before the treatment, 24.55 (21.43–27.75)%. After treatment, a recovery of cytokine production was noted: IL-2, IL-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , interferon- $\gamma$ , interferon- $\alpha$ ; concentration of primary, secondary and tertiary products of lipoperoxidation decreased; superoxide dismutase enzyme activity increased by 36.98 (32.88–41.18)%, catalase by 15.32 (14.13–16.51)%, glutathione peroxidase by 12.32 (11.12–14.2)%;  $p < 0.005$ . Reduced colonization rate of *Streptococcus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, elimination of *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, and increased of *Lactobacillus* spp. were reported.

**Conclusion.** Using the cavitated normal saline restores the endometrium structure, normalizes the ER/PR ratio, reduces the colonization by opportunistic and pathogenic microorganisms in the uterine cavity and normalizes the cytokine balance and the content of pro-oxidative and anti-oxidative factors. High clinical and immunological efficacy supports cavitated solutions in the complex treatment of infertility in females with CE.

**Keywords:** infertility, chronic endometritis, uterine cavity, cavitated solution

**For citation:** Sorokin YuA, Gizinger OA, Radzinsky VE. A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis. *Gynecology*. 2022;24(5):355–361. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201866

область, нарушение созревания и дифференцировки фибробластов [6], нарушение кровотока, рецептивности клеток стромы и желез эндометрия, дисбаланс субпопуляций Th1- и Th2-лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров и контролируемых этими клетками цитокинов [1].

Одним из этиологических факторов ХЭ может стать наличие инфекционных агентов бактериальной, вирусной или смешанной природы, взаимодействие антигенных структур которых с факторами колонизационной защиты полости матки и структур эндометрия может приводить к воспалительному процессу. Продолжительный характер последнего может стать причиной иммунных нарушений, пролиферации дифференцировки, сродства и созревания клеток эндометрия. Кроме того, факторы адгезии, колонизации, инвазии, агрессии бактерий способствуют гиперпродукции активных форм кислорода клетками врожденного иммунитета, повышают активность процессов липопероксидации, формируя «оксидативный стресс» в эндометрии. Патогенетические механизмы «оксидативного стресса», значимость отдельных факторов воспалительного ответа требуют дополнительных исследований, выясняющих роль микробных агентов в формировании воспаления, уточнения роли прооксидантных факторов, что может помочь в выборе методов терапии пациенток с бесплодием, поскольку ряд исследователей коллективов (F. Kimura и соавт.) связывают infertility и репродуктивные потери с ХЭ [5, 7]. Комплексные диагностические и терапевтические подходы к лечению ХЭ основываются на анализе данных ультразвукового исследования, гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях, особенностях клеточных и гуморальных показателей эндометриального иммунитета.

Одним из методов воздействия на эндометрий, повышающих эффективность терапии ХЭ, является обработка полости матки кавитированным (ультразвученным) физиологическим раствором, использование которого приводит к усилению регионарного кровотока, нормализации ряда факторов эндометриального иммунитета [8].

**Цель исследования** – обосновать безопасность и эффективность ультразвуковой кавитации физиологическим раствором хлорида натрия для восстановления рецептивности эндометрия, локального иммунного баланса, антиоксидантного статуса у женщин с ХЭ.

## Материалы и методы

За период с 2020 по 2022 г. проведено открытое проспективное рандомизированное исследование с участием 52 женщин в возрасте 29,95±7,65 года (min-max 23–38 лет) с ХЭ. Контрольную группу составили 45 пациенток в возрасте 28,98±9,9 года (min-max 23–38 лет) без подтвержденного результатами ИГХ ХЭ с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором. Исследование проведено в соответствии с решением Комитета по этике Медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол №2 от 25 ноября 2021 г.). Критерии включения в исследование: предоставление письменного информированного согласия и наличие возможности выполнять назначенные процедуры и контрольные исследования, возраст 29,53±6,64 (min-max 25–34) года, наличие лабораторно доказанного ХЭ, гипоплазия эндометрия, толщина эндометрия 6,54±1,2 мм, присутствие фиброзных включений в эндометрии в период предполагаемого «окна инплантации». Критерии исключения из исследования: возраст моложе

**Таблица 1. Анамнестические данные женщин с ХЭ**  
**Table 1. Medical history of females with chronic endometritis (CE)**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)	Контрольная группа (n=45)
Болезненные менструации	43 (86%)	7 (14); $p < 0,05$ , $p = 0,013$
Длительность менструального цикла, дни	29,51 [27,95–31,05]	28,53 [27,38–29,62]; $p < 0,05$ , $p = 0,032$
Обильные менструации	35 (67,3%)	17 (37,8%); $p < 0,05$ , $p = 0,009$
Внутриматочные вмешательства в анамнезе	30 (57,7%)	10 (22%); $p < 0,05$ , $p = 0,012$
Количество эмбриотрансферов	5,5 [4,92–6,08]	0,9 [0,47–1,33]; $p < 0,05$ , $p = 0,015$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5: отличие по качественным признакам между группами пациенток с ХЭ статистически значимо при  $p < 0,05$ .

**Таблица 2. Толщина эндометрия, содержание CD138<sup>+</sup> в строме эндометрия, число ранее проведенных эмбриотрансферов у женщин с эндометритом**  
**Table 2. Endometrial thickness, CD138<sup>+</sup> content in the endometrial stroma, number of previous embryo transfers in females with endometritis**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)	Контрольная группа (n=45)
Толщина эндометрия, мм	6,54 [5,34–7,74]	10,27 [9,12–11,42]; $p < 0,05$ , $p = 0,013$
Содержание CD138 <sup>+</sup> в строме эндометрия	12,22 [11,07–13,37]	0,5 [0–1]; $p < 0,05$ , $p = 0,032$
Число ранее проведенных эмбриотрансферов у женщин	5,5 [4,92–6,08]	2,1 [1,5–2,7]; $p < 0,05$ , $p = 0,009$

18 лет и старше 40,92±4,62 года, онкологические заболевания, соматические болезни в стадии декомпенсации, при которых противопоказано вынашивание беременности, бесплодие иного, чем маточного, генеза.

Клинический мониторинг осуществлялся путем описания клинического статуса, включающего: осмотр наружных половых органов, влагалища, шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием трансвагинального датчика, гистологическое и ИГХ-исследование эндометрия, полученного путем аспирационной биопсии. Последующее лечение и наблюдение за пациентками проведено в амбулаторных условиях, на базе центра репродуктивного здоровья Клинико-диагностического центра «Медси» на Солянке, АО «Группа компаний „Медси“». Технология лечения предусматривала орошение полости матки ультразвуковым 0,9% раствором хлорида натрия двукратно по 6 процедур последовательно в течение 3 мес.

Для ультразвуковой кавитационной терапии использован комплекс «Фотек АК-100-25 с внутриматочным наконечником». Сертификат соответствия «Фотек АК-100-25» №РОСС. RU ИМ 28.В00512 (с приложением), выданный органом по сертификации ООО «Профессиональное Сертификационное Агентство» ISO 9001:2008 и ISO 13485:2003 на основании регистрационного удостоверения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития №ФС 01032005/1551-05 (Екатеринбург, Россия) [9]. Скорость инфузии физиологического раствора – 60–70 мл/мин, частота ультразвуковых колебаний – 25 кГц, объем инфузии на одну процедуру – 200–300 мл при длительности процедуры 5 мин.

Контрольная аспирационная биопсия эндометрия с дальнейшим ИГХ-исследованием выполнена в день предполагаемого «окна имплантации», определяемого по результатам лабораторных исследований в следующем цикле после окон-

чания лечения. ИГХ-исследование проводили на серийных парафиновых срезах стромы и желез эндометрия с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением набора моноклональных и поликлональных антител. Результаты рецепторной реакции к эстрогенам и прогестеронам идентифицированы по ядерному или мембранно-ядерному окрашиванию и расчету соотношения окрашенных клеток. Экспрессия рецепторов CD20<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD138<sup>+</sup> оценена путем подсчета клеток с положительными пероксидазными и биотинными метками (просмотр 11±1 поля зрения светового микроскопа). Содержание цитокинов интреликина (ИЛ)-2, 10, 8, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-1β, интерферона (ИФН)-γ, α в безбелковых фракциях содержимого полости матки исследовано методом ИФА (диагностические тест системы НПО «Вектор», Новосибирск, Россия). Анализ факторов липопероксидации и ферментов антиоксидантной системы эндометрия проводили спектрофотометрическим методом. Изучены показатели перекисного окисления липидов изопропанол- и гептан-растворимых первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов) и активность ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы. Исследование микроорганизмов в биоптате эндометрия проведено методом молекулярно-биологического тестирования с помощью полимеразно-цепной реакции с использованием диагностического набора «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва).

Размер выборки, представленный в исследовании, предельно не рассчитывался, нулевая гипотеза отвергалась при  $p > 0,05$ . Все данные, полученные во время исследования, подвергнуты статистической обработке (программа Statistica 8.0 for Windows). Для проверки количественных показателей на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова, при отсутствии данных за нормальное распределение достоверность различий между показателями группы контроля и сравнения определяли с применением критерия Манна–Уитни, уровень статистической значимости при  $p < 0,05$  позволял принять различия между группами как достоверные.

## Результаты

Анализ анамнестических данных выявил наличие у 48 (92,30%) женщин с ХЭ болезненных и обильных менструаций. Средний возраст менархе в группе сравнения составил 12,00±0,51 года, в группах женщин с ХЭ – 12,53±0,11 года. Заболевания воспалительного генеза регистрировались во всех сравниваемых группах, более высокая частота выявлена у пациенток с ХЭ, лечение по поводу заболеваний, передающихся половым путем, получали 29 (55,7%) пациенток с ХЭ (табл. 1).

На момент обследования выявлены нарушения менструального цикла у 10 (19,2%) женщин с ХЭ и у 5 (11,1%) женщин контрольной группы, разница между показателями была достоверна;  $p < 0,05$ . Толщина эндометрия до лечения и число безрезультативных переносов эмбрионов в полость матки после ранее проведенной процедуры экстракорпорального оплодотворения представлены в табл. 2.

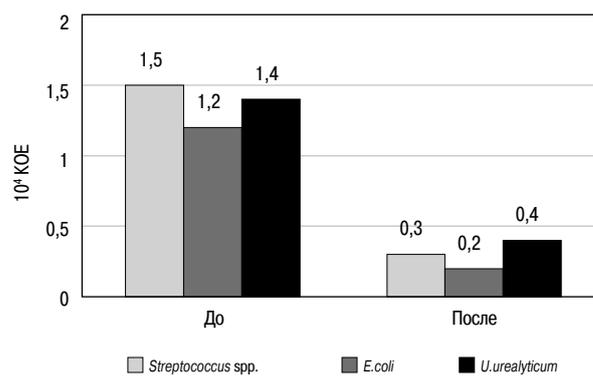
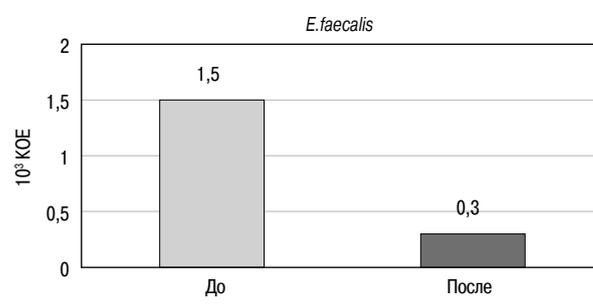
Проведенная терапия с использованием кавитированного физиологического раствора (КФР) выявила достоверные позитивные изменения соотношения рецепторов эстрогенов (ER) и рецепторов прогестерона (PR), уменьшение количества клеток с фенотипом CD138<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> в строме и железах эндометрия, повышение количества зрелых пиноподий (табл. 3).

**Таблица 3. Показатели экспрессии маркеров рецепции эндометрия у женщин с ХЭ при лечении с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия****Table 3. Expression of endometrial receptor markers in females with CE during treatment with cavitated 0.9% sodium chloride solution**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)		Контрольная группа (n=45)
	до лечения	после лечения	
ER в строме эндометрия	115,09 [112,33–117,85]	109,47 [107,79–111,15]; $p < 0,05$ , $p = 0,011$	97,44 [96,21–98,67]; $p < 0,05$ , $p = 0,013$
ER в железах эндометрия	219,23 [217,8–220,66]	208,68 [206,14–211,22]; $p < 0,05$ , $p = 0,021$	196,13 [194,14–198,12]; $p < 0,05$ , $p = 0,012$
PR в строме эндометрия	261,73 [260,71–262,75]	267,23 [266,14–268,32]; $p < 0,05$ , $p = 0,031$	263 [261,44–264,56]; $p < 0,05$ , $p = 0,017$
PR в железах эндометрия	210,13 [209,01–211,25]	231,18 [230,01–232,35]; $p < 0,05$ , $p = 0,013$	233,14 [231,71–234,57]; $p < 0,05$ , $p = 0,015$
ER/PR в строме эндометрия	0,41 [0,28–0,54]	0,31 [0,2–0,42]; $p < 0,05$ , $p = 0,011$	0,33 [0,24–0,42]; $p < 0,05$ , $p = 0,013$
ER/PR в железах эндометрия	1,54 [1,45–1,63]	1,03 [0,96–1,1]; $p < 0,05$ , $p = 0,012$	1,06 [0,96–1,16]; $p < 0,05$ , $p = 0,014$
CD20 <sup>+</sup> в строме эндометрия	18,11 [17,01–19,21]	3,89 [2,92–4,86]; $p < 0,05$ , $p = 0,016$	0,99 [0,84–1,14]; $p < 0,05$ , $p = 0,015$
CD20 <sup>+</sup> в железах эндометрия	5,56 [4,65–6,47]	2,18 [1,99–2,37]; $p < 0,05$ , $p = 0,017$	2,87 [2,31–3,43]; $p < 0,05$ , $p = 0,012$
CD56 <sup>+</sup> в строме эндометрия	31,89 [30,82–32,96]	46,45 [45,23–47,67]; $p < 0,05$ , $p = 0,011$	48,01 [47,03–48,99]; $p < 0,05$ , $p = 0,013$
CD56 <sup>+</sup> в железах эндометрия	5,14 [4,89–5,39]	15,23 [14,78–15,68]; $p < 0,05$ , $p = 0,017$	13,56 [12,78–14,34]; $p < 0,05$ , $p = 0,016$
CD138 <sup>+</sup> в строме эндометрия	12,22 [12,03–12,41]	5,45 [5,29–5,61]; $p < 0,05$ , $p = 0,015$	0 [0–0]; $p < 0,05$ , $p = 0,0001$
CD138 <sup>+</sup> в железах эндометрия	10,07 [8,74–11,40]	3,95 [3,30–4,60]; $p < 0,05$ , $p = 0,015$	0 [0–0]; $p < 0,05$ , $p = 0,0001$

Анализ морфологической картины эндометрия до и после терапии с применением орошения полости матки КФР выявил достоверные позитивные изменения по содержанию зрелых пиноподий. По данным световой микроскопии после лечения у 71,2% женщин определялись зрелые пиноподии, что было в 2,95 раза больше, чем до начала терапии (24,55%). Анализ ИГХ-картин в железах и строме эндометрия выявил особенности, свидетельствующие о гипореактивном характере процесса. Ключевой показатель ХЭ – экспрессия CD138<sup>+</sup> в строме и железах – в ходе терапии с использованием КФР претерпевал изменения: при обработке полости матки КФР отмечалось снижение CD138<sup>+</sup> в строме в 2,24 раза, снижение CD138<sup>+</sup> в железах – в 2,55 раза. Зарегистрированные изменения PR и ER при ХЭ после терапии имели тенденцию к нормализации. До начала терапии уровень экспрессии ER в строме имплантационного эндометрия составил 115,09 (112,89–117,85) балла, после лечения – 109,47 (107,79–111,15) балла;  $p < 0,05$ ;  $p = 0,04$ , контроль 97,44 (96,21–98,67);  $p < 0,05$ ;  $p = 0,013$ . Дисбаланс соотношения ИГХ-маркеров воспаления эндометрия на фоне снижения коэффициента PR/ER в 2,35 раза является свидетельством того, что на уровне эндометрия протекает цепь патогенетических событий [10], устранить которые возможно с использованием метода орошения КФР полости матки (см. табл. 2). Взаимоотношение микроорганизмов в полости матки и эндометрии вносит вклад в функционирование эндометрия, процесс адгезии [6], имплантации плодного яйца [11]. В проведенном нами исследовании спектр микробной обсемененности эндометрия женщин с ХЭ был представлен как патогенной, так и условно-патогенной микрофлорой. Качественным и количественным преимуществом обладали условно-патогенные микроорганизмы. Численность обнаруженных в эндометрии микроорганизмов: *Streptococcus* spp. [1,5 (1,3–1,7) × 10<sup>4</sup> КОЕ/мл], *Mycoplasma genitalium* [1,35 (1,34–1,36) × 10<sup>2</sup> КОЕ/мл], *Enterococcus faecalis* [1,5 (1,3–1,7) × 10<sup>3</sup> КОЕ/мл], *Escherichia coli* [1,2 (1,0–1,4) × 10<sup>4</sup> КОЕ/мл], *Ureaplasma urealyticum* [(1,4 ± 0,2) × 10<sup>4</sup> КОЕ/мл], содержание *Lactobacillus* не превышало 0,9 (0,7–0,11) × 10<sup>2</sup> КОЕ/мл. У женщин, включенных в исследование, антигенов вирусов не обнаружено. Полученные результаты согласуются с уже имеющимися данными и позволяют предположить роль бактериальных агентов в активации факторов врожденного и адаптивного иммунитета, выработке сигнальных молекул адгезии ICAM и провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-1β [8].

После орошения полости матки КФР у 99,9 ± 0,2% женщин не выявлены патогенные микроорганизмы, числен-

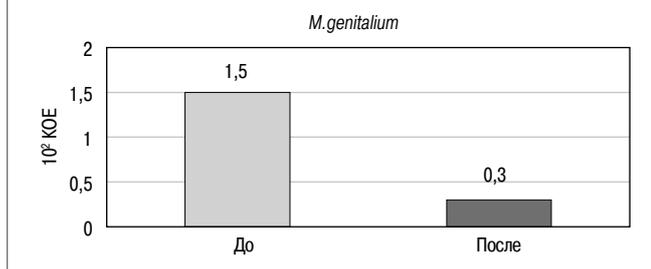
**Рис. 1. Содержание *Streptococcus* spp., *E. coli*, *U. urealyticum* в полости матки до и после лечения с применением КФР.****Fig. 1. Colonization of the uterine cavity by *Streptococcus* spp., *E. coli*, *U. urealyticum* before and after treatment with cavitated normal saline (CNS).****Рис. 2. Содержание *E. faecalis* в полости матки до и после лечения с применением КФР.****Fig. 2. Colonization of the uterine cavity by *E. faecalis* before and after treatment with CNS.**

ность условно-патогенных микроорганизмов не превышала 10<sup>2</sup> КОЕ/мл, количество *Lactobacillus* spp. повысилось на порядок и составило 0,5 (0,4–0,6) × 10<sup>3</sup> КОЕ/мл, что доказывает кондиционирующие эффекты КФР в отношении элиминации патогенных микроорганизмов, увеличения *Lactobacillus* spp. (рис. 1–4).

Одним из показателей иммунного дисбаланса в полости матки является нарушение концентрации оппозитных

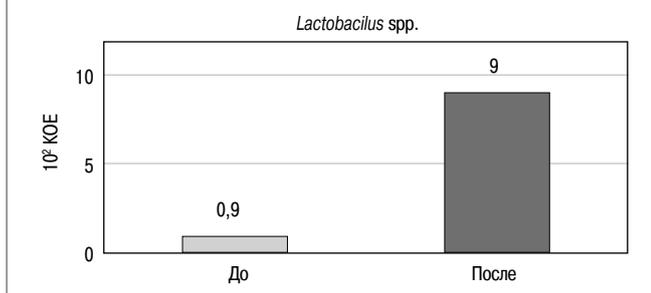
**Рис. 3. Содержание *M. genitalium* в полости матки до и после лечения с применением КФР.**

**Fig 3. Colonization of the uterine cavity by *M. genitalium* before and after treatment with CNS.**



**Рис. 4. Содержание *Lactobacillus* spp. в полости матки до и после лечения с применением КФР.**

**Fig. 4. Colonization of the uterine cavity by *Lactobacillus* spp. before and after treatment with CNS.**



групп цитокинов ИЛ-2, 10, 8, 10, ФНО-α, ИЛ-1β, ИФН-γ, α (табл. 4).

В ходе исследования проанализирована концентрация цитокинов ИЛ-2, 10, 8, ФНО-α, ИЛ-1β, ИФН-γ у женщин с ХЭ в динамике терапии с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия, рассчитаны показатели соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: ИФН-γ/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО-α/ИЛ-10, ИЛ-1β/ИЛ-10. Выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов – эффекторов и участников запуска иммунного ответа [10]. Их повышенный уровень и дисбаланс в сторону выработки цитокинов Th1-профиля способствует усилению

выраженности системных и локальных проявлений воспаления, способствуя формированию рецидива. У больных с ХЭ выявлено снижение концентрации ИЛ-2 относительно контрольных показателей на 41%. Учитывая патогенетическую роль ИЛ-2 как регуляторного цитокина, участвующего в активации каскада провоспалительных реакций, пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов [11], становится очевидной оценка соотношения между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами ИЛ-2/ИЛ-10, ИФН-γ/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО-α/ИЛ-10, ИЛ-1β/ИЛ-10, соотношение оппозитных групп цитокинов достоверно отличалось от референсных показателей, что свидетельствует о дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов, нарушении цитокиновой регуляции – возможном триггере «оксидативного стресса» в эндометрии. Соотношение ФНО-α/ИЛ-10 было повышено в 1,32 раза, ИФН-γ/ИЛ-10 – снижено в 3,12 раза, ИЛ-8/ИЛ-10 – повышено в 1,68 раза, соотношение ИЛ-1β/ИЛ-10 повышено в 1,17 раза по сравнению с контрольными и значениями после лечения. Орошение полости матки КФР уменьшает выраженность воспалительного ответа, восстанавливает баланс оппозитных цитокинов (см. табл. 4). Нарушение иммунного баланса может стать частью механизма процессов активации свободнорадикального окисления в эндометрии. В условиях воспалительной реакции активные формы кислорода, вырабатываемые фагоцитами в процессе кислородзависимого метаболизма, высвобождаются, формируя патологические изменения, итогом которых может быть «оксидативный стресс», приводящий к структурной дезорганизации клеток, усилению процессов перекисидации фосфолипидов клеточных мембран [12].

В исследовании активность процессов перекисного окисления липидов изучена по концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов перекисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта содержимого полости матки. В гептановой фракции фенольного экстракта концентрация первичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) была выше на 12,27%, чем в контроле ( $p=0,0012$ ), содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов (кетодиенов) – выше на 14,86% ( $p=0,0022$ ), сопряженных триенов – выше на 18,23%, чем референсные значения в контрольной группе, что свидетельствует об усилении процессов липоперекисидации клеточных мембран. В изопропанольной фракции липидного экстракта количество диеновых конъюгатов

**Таблица 4. Показатели локального содержания цитокинов у женщин с ХЭ в динамике терапии с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия**

**Table 4. Local cytokine levels in females with CE during therapy with cavitated 0.9% sodium chloride solution**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ и репродуктивными потерями в анамнезе (n=52)		Контрольная группа (n=45)
	до лечения	после лечения	
ИЛ-2, пг/мл	1,25 [1,13–1,37]	2,99 [2,54–3,44]; $p<0,05, p=0,017$	3,09 [2,91–3,27]; $p<0,05, p=0,002$
ИЛ-10, пг/мл	1,03 [0,69–1,37]	2,22 [1,99–2,45]; $p<0,05, p=0,013$	2,94 [2,72–3,16]; $p<0,05, p=0,001$
ИФН-γ, пг/мл	6,03 [4,25–6,81]	3,23 [3,04–3,42]; $p<0,05, p=0,009$	10,96 [9,97–11,95]; $p<0,05, p=0,0012$
ИЛ-8, пг/мл	17,06 [15,82–18,3]	5,32 [4,65–5,99]; $p<0,05, p=0,01$	1,97 [1,07–2,87]; $p<0,05, p=0,0015$
ФНО-α, пг/мл	2,75 [1,42–4,08]	1,93 [1,67–2,19]; $p<0,05, p=0,017$	1,48 [1,29–1,67]; $p<0,05, p=0,0017$
ИЛ-1β, пг/мл	7,65 [6,3–8,98]	2,65 [2,43–2,87]; $p<0,05, p=0,003$	1,22 [0,99–1,45]; $p<0,05, p=0,0014$
ИФН-α, пг/мл	1,99 [1,78–2,2]	2,18 [1,97–2,39]; $p<0,05, p=0,013$	2,14 [1,98–2,3]; $p<0,05, p=0,001$
ФНО-α/ИЛ-10	0,41 [0,39–0,43]	0,31 [0,22–0,4]; $p<0,05, p=0,009$	0,29 [0,25–0,33]; $p<0,05, p=0,0011$
ИЛ-2/ИЛ-10	1,21 [1,02–1,4]	1,31 [1,17–1,45]; $p<0,05, p=0,005$	1,05 [1,94–1,16]; $p<0,05, p=0,0026$
ИФН-γ/ИЛ-10	0,89 [0,74–1,04]	1,43 [1,32–1,54]; $p<0,05, p=0,009$	2,78 [2,61–2,95]; $p<0,05, p=0,01$
ИЛ-8/ИЛ-10	2,53 [1,97–3,09]	1,56 [1,41–1,71]; $p<0,05, p=0,002$	1,51 [1,43–1,59]; $p<0,05, p=0,018$
ИЛ-1β/ИЛ-10	0,51 [0,33–0,69]	0,31 [0,16–0,46]; $p<0,05, p=0,001$	0,31 [0,14–0,48]; $p<0,05, p=0,013$

**Таблица 5. Активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы у женщин с ХЭ в динамике терапии с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия****Table 5. Activity of antioxidant enzymes: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase in females with CE during therapy with cavitated 0.9% sodium chloride solution**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)		Контрольная группа (n=45)
	до лечения	после лечения	
Супероксиддисмутазы, ЕД/мл	0,86 [0,76–0,96]	1,22 [1,03–1,41]; $p < 0,05$ , $p = 0,012$	1,54 [1,22–1,86]; $p < 0,05$ , $p = 0,024$
Каталаза, мкат/л	4,19 [3,85–4,53]	8,27 [7,28–9,26]; $p < 0,05$ , $p = 0,014$	10,24 [10,0–10,48]; $p < 0,05$ , $p = 0,017$
Глутатионпероксидаза, ЕД/мл	1,11 [0,99–1,23]	1,98 [1,82–2,14]; $p < 0,05$ , $p = 0,016$	1,56 [1,26–1,86]; $p < 0,05$ , $p = 0,021$

оказалось выше на 16,7%, чем в контроле, кетодиенов – на 25,28%, сопряженных триенов – на 27,39%. Таким образом, у женщин с ХЭ выявлено нарушение процессов тканевой липопероксидации.

Важность изучения ферментов антиоксидантной системы супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы продиктована их ролью в поддержании баланса между процессами перекисного окисления липидов и защите от оксидативного стресса (табл. 5).

Содержание фермента супероксиддисмутазы до начала лечения было в 1,81 раза ниже, чем в контроле. В процессе воздействия кавитированным ультразвуковым раствором активность фермента супероксиддисмутазы повысилась в 1,42 раза, достигнув значения 1,22 (1,03–1,41) ЕД/мл. По активности фермента каталазы зарегистрированы однонаправленные изменения; до начала лечения активность каталазы была в 2,44 раза ниже, чем в контроле;  $p < 0,05$ ,  $p = 0,017$ , в процессе терапии содержание каталазы повысилось в 1,97 раза по отношению к начальным показателям; позитивная динамика наблюдается в изменении активности фермента глутатионпероксидазы. Изменения активности антиоксидантной системы при снижении концентрации факторов липопероксидации в полости матки демонстрируют прооксидантные возможности ультразвукового физиологического раствора.

## Обсуждение

Выявленное у пациенток с ХЭ нарушение нормального количества ER и PR, цитокиновый дисбаланс, преобладание факторов липопероксидации над антиоксидантными факторами могут приводить к нарушению метилирования белков промоторов НОХА 10, НОХА 11, экспрессия которых в рамках физиологической активности нужна для адекватной рецептивности эндометрия. Важность этого заключения связана с тем, что у пациенток с гипоплазией эндометрия обнаруживается снижение активности НОХА 10, НОХА 11 и, как следствие, имплантационные неудачи, что отмечают в исследовании Y. Negishi и соавт. [13]. Персистенция в слизистой матки энтерококков, кишечной палочки при гипопластическом макротипе ХЭ сочеталась со снижением экспрессии рецепторов стероидных гормонов в железах и строме эндометрия. Выявленные нарушения диктуют необходимость лечебных мероприятий с учетом наличия вышеуказанных факторов. Анализ клинических и лабораторных показателей по влиянию кавитированных растворов при лечении бактериальных инфекций, инфекционных процессов смешанной (бактериально-вирусной, микотической) природы [14, 15], эндометритов различной этиологии показал, что низкочастотный ультразвук обладает эффектом воздействия на функциональную активность клеток, осуществляющих иммунобиологический надзор, способен влиять на процессы регенерации и рецептивности эндометрия, нивелировать последствия дисбаланса прооксидантных факторов [16]. Важность коррекции иммунных нарушений при ХЭ состоит в том, что в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщин с ХЭ фигури-

руют иммунные механизмы, способствующие формированию оксидативного стресса, снижающие имплантационный потенциал эндометрия и препятствующие успешному развитию беременности. Нарушение иммунного баланса, связанного с присутствием патогена в эндометрии, может стать частью патогенетического механизма процессов активации свободнорадикального окисления в эндометрии [17]. Аномальный синтез цитокинов и экспрессия цитокинов могут нарушать иммунную толерантность эндометрия к эмбриону и изменять проницаемость сосудов эндометрия, потенциально нарушая жизнеспособность эмбриона и инвазию трофобласта [18]. Цепь представленных взаимообусловленных событий характеризует особенность факторов влияния эндометриального иммунитета на метаболические нарушения, связанные с изменением целостности мембран иммунцитов [19].

Результаты исследования выявили прирост продуктов перекисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта содержимого полости матки, что приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, повышает риск возникновения оксидативного стресса. Воспалительный процесс и оксидативные нарушения влияют на экспрессию ER, CD20<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD138<sup>+</sup> в стромальном и железистом компоненте эндометрия у женщин с ХЭ [20]. В основе провоспалительных эффектов воздействия кавитированным раствором лежит процесс механического некролиза [15], снижения антигенной нагрузки, микробной контаминации, восстановления баланса оппозитных групп цитокинов и рецептивности. Лечение ХЭ с применением кавитированных растворов является эффективным способом преодоления оксидативных нарушений и регуляции иммунного баланса.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО РУДН.

**Funding source.** This study was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол №2 от 25.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of RUDN University (protocol №2 from 25.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-6. DOI:10.22074/ijfs.2020.5779
- Song D, Feng X, Zhang Q, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):78-83. DOI:10.1016/j.rbmo.2017.09.008
- Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, et al. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116-21. DOI:10.1016/j.jmig.2019.02.016
- Liu Y, Chen X, Huang J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109:832-39. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.022
- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60. DOI:10.1111/jog.13937
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токар Л.Р., и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2020;22(6):24-8 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. *Gynecology*. 2020;22(6):24-8 (in Russian)]. DOI:10.31088/CEM2020.9.2.16-25
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y, et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):197. DOI:10.1186/s12905-018-0688-8
- Радзинский В.Е., Глухов Е.Ю. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017 [Radzinskij VE, Gluhov EYu. Kavirovannye rastvory v reproduktivnoi meditsine. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2017 (in Russian)].
- Wicherek L. The role of the endometrium in the regulation of immune cell activity. *Front Biosci*. 2008;13:1018-35. DOI:10.2741/2740
- Князева Е.А., Кузнецова М.В., Бурменская О.В., и др. Экспрессия генов MSX1, HOXA11 и TP53I3 в эндометрии, связанная с наступлением беременности после неоднократных неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. *Гинекология*. 2020;22(1):23-8 [Knyazeva EA, Kuznetsova MV, Burmenskaya OV, et al. Expression of the MSX1, HOXA11, and TP53I3 genes in the endometrium is associated with the onset of pregnancy in patients with repeated failed in vitro fertilisation attempts and tubal-peritoneal infertility factor. *Gynecology*. 2020;22(1):23-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.1.200028
- Abbas AK, Trotta ER, Simeonov D, et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018;3(25):eaat1482. DOI:10.1126/sciimmunol.aat1482
- Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., и др. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2017;5:273-280 [Melkozherova OA, Bashmakova NV, Chistiakova GN, et al. Tissue and molecular effects of the cavitated solution in the endometrial receptivity rehabilitation of patients with the uterine infertility. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(5):73-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201723573-83
- Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol Med*. 2021;44(2):98-115. DOI:10.1080/25785826.2020.1809951
- Семенова И.В., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А., и др. Влияние ультразвуковых воздействий на факторы антимикробной резистентности при микоплазменной инфекции генитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012;2:23-7 [Semenova IV, Gizinger OA, Ziganshina OR, et al. The influence of ultrasonic radiation on the factors of antimicrobial resistance in the women of reproductive age presenting with mycoplasma infection of the urogenital tract. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2012;2:23-7 (in Russian)].
- Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Сумеркина В.А. Функциональная активность нейтрофилов и локальные проявления окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа в раннем послеоперационном периоде. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):40-5 [Gizinger OA, Korkmazov AM, Sumerkina VA. Functional activity of neutrophils and local manifestations of oxidative stress in the mucous membrane of the nasal cavity in the early postoperative period]. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2019;84(2):40-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20198402140
- Montoya-Estrada A, Coria-García CF, Cruz-Orozco OP, et al. Increased systemic and peritoneal oxidative stress biomarkers in endometriosis are not related to retrograde menstruation. *Redox Rep*. 2019;24(1):51-5. DOI:10.1080/13510002.2019.1632603
- Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):2897-911. DOI:10.1007/s10815-020-01955-8
- Ершова И.Е., Краснополянская К.В., Оразов М.Р., Лагутина Е.В. Сопутствующие эстрогензависимые заболевания и состояние овариального резерва у включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения пациенток с тяжелым перитонеальным эндометриозом. *Гинекология*. 2021;23(5):386-91 [Ershova IYu, Krasnopolskaia KV, Orazov MR, Lagutina EV. The concomitant estrogen-dependent diseases and the ovarian reserve condition for patients with severe peritoneal endometriosis, included in the vitro fertilization programmes. *Gynecology*. 2021;23(5):386-91 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696/2021.5.201058
- Radzinsky VE, Kostin IN, Petrov YA, et al. Diagnostic significance of chronic endometritis macrotypes differentiation among women with reproductive losses. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(sup1):36-40. DOI:10.1080/09513590.2017.1399697
- Омарпашаева М.И., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х.-М. Восстановление рецептивности эндометрия у женщин после несостоявшегося выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:109-13 [Omarpashaeva MI, Dikke GB, Abusueva ZA, Khashaeva TKH-M. Endometrial receptivity restoration in women after a missed miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:109-13 (in Russian)]. DOI:10.18565/AIG2019/1-109-116.

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022