

# Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь?

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, С.Я. Исмаилзаде<sup>1</sup>, Т.В. Безуглова<sup>2</sup>, Е.В. Лагутина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

## Аннотация

В настоящее время бездетные браки – важная медицинская и социальная проблема, их частота остается высокой и не имеет позитивных тенденций к снижению не только в России, но и во всем мире. В структуре женского бесплодия, возникающего вследствие различных патологических процессов в репродуктивной системе женщины, существенное место занимает бесплодие маточного происхождения, в том числе ассоциированное с внутриматочными синехиями и хроническим эндометритом. Статья отражает современные представления о тактике лечения этой группы пациенток по данным отечественной и зарубежной литературы.

**Ключевые слова:** бесплодие маточного происхождения, хронический эндометрит, внутриматочные синехии

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Безуглова Т.В., Лагутина Е.В. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? Гинекология. 2022;24(2):144–149. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417

BEST PRACTICE

## Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship?

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Liudmila M. Mikhaleva<sup>2</sup>, Sevinc Ya. Ismayilzade<sup>1</sup>, Tatiana V. Bezuglova<sup>2</sup>, Elena V. Lagutina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

## Abstract

Both in our country and around the world, childless marriages currently remain an important medical and social problem, the frequency of which remains high and has no tendency to decrease. One of the main roles in the structure of this condition is the uterine factor of infertility. In the structure of the uterine factor, a separate place belongs to intrauterine synechiae associated with chronic endometritis. The high prevalence, unclear mechanisms of pathogenesis and the lack of a unified approach to therapy determines not only the relevance of the chosen topic, but also the need for an integrated approach to the management of patients suffering from uterine infertility. The article presents modern ideas about the tactics of treatment of patients with infertility of uterine genesis associated with chronic endometritis and intrauterine synechiae, according to domestic and foreign literature.

**Keywords:** infertility, chronic endometritis, uterine factor of infertility, adhesive process of the pelvis, intrauterine synechiae

**For citation:** Orazov MR, Mikhaleva LM, Ismailzade SYa, Bezuglova TV, Lagutina EV. Title. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? Gynecology. 2022;24(2):144–149. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417

**Б**есплодие – патологическое состояние репродуктивной системы, охватывающее широкий спектр нозологий, влияющих на способность человека к размножению. Диагноз «женское бесплодие» устанавливают после 12 мес регулярных незащищенных половых контактов со здоровым партнером, в результате которых клиническая беременность не наступает [1]. Выделяют эндокринные,

анатомические, иммунологические причины бесплодия. Бесплодие маточного происхождения (БМП) – одна из самых часто встречаемых форм, распространенность которой составляет от 25 до 42% [2]. Анализ структур маточного фактора демонстрирует высокую частоту хронического эндометрита – ХЭ (до 68%) и внутриматочных адгезий (от 3 до 13%) [2]. Среди анатомических нарушений БМП

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. Института морфологии ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sevka\_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Безуглова Татьяна Васильевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Института морфологии ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: bezuglovat@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7792-1594

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lagutina\_e.v@mail.ru

<sup>✉</sup>Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Sevinc Ya. Ismayilzade – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: sevka\_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Tatiana V. Bezuglova – Cand. Sci. (Biol.), Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: bezuglovat@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7792-1594

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: lagutina\_e.v@mail.ru

имеют место врожденные и приобретенные аномалии (Мюллеровых протоков, перегородки), что позволяет в дальнейшем определить более точную тактику ведения пациенток [1].

Остро стоит вопрос неудач имплантаций на фоне БМП, поскольку многие факторы, влияющие на данный процесс, к настоящему времени изучены недостаточно, но, несомненно, важную роль играет изменение имплантационной состоятельности эндометрия, составляющее в структуре нарушений фертильности, по данным разных авторов, 20–60% [3–8].

Анализ современной литературы демонстрирует, что в основе успешной инициации бластоцисты лежит полноценная рецептивность и имплантационная состоятельность эндометрия. Показана прямая корреляция между «тонким» нерецептивным эндометрием и низкими показателями имплантации [9–11]. Адекватный «диалог» между бластоцистой и децидуальным эндометрием – одна из ключевых составляющих удачной имплантации, однако при наличии нерецептивного эндометрия перенос даже кариотипически нормального эмбриона хорошего качества после проведения предимплантационного генетического скрининга не приводит к наступлению беременности [12–14]. В большинстве случаев нерецептивный эндометрий у женщин репродуктивного возраста, страдающих БМП, служит проявлением гипопластического варианта ХЭ. Основу патогенеза составляют нарушение циклической трансформации и рецептивности, выраженные иммунологические нарушения, дефектные экспрессии пиноподий на фоне расстройств кровоснабжения, трофики, регенерации, фиброзной трансформации эндометрия. Более того, в результате длительной бессимптомной персистенции возбудителя в ткани эндометрия происходит его ремоделирование и формирование неполноценного «окна имплантации», что препятствует инициации бластоцисты в полость матки и приводит к неблагоприятным репродуктивным исходам [15].

Указанное выше находит негативное отражение в реализации внутриматочных синехий (ВМС), в том числе и рецидивирования, при котором имеет место персистирующий воспалительный процесс в базальном эндометриальном компартменте. На это указывает достоверно высокая экспрессия воспалительных маркеров, изученная в ряде иммуногистохимических исследований [15]. Дополнительным фактором риска внутриматочных адгезий являются хирургические вмешательства в полости матки.

ВМС образуются на фоне длительной персистенции воспалительного процесса и дефектных механизмов репарации, что в конечном итоге приводит к деформации полости матки и функциональным нарушениям [16, 17]. В связи с отсутствием явных или слабовыраженных симптомов определить их точную распространенность не представляется возможным, однако у пациенток, страдающих БМП, ВМС регистрируют более чем в 50% случаев на фоне ХЭ [17, 18]. Тактика ведения этих пациенток на сегодняшний день не систематизирована, не обобщена и требует персонализированного подхода.

По данным литературы, при использовании антибактериальной терапии с целью коррекции ХЭ наблюдалось улучшение репродуктивных исходов в программах ВРТ, при этом частота живорождений составляла 61% [19, 20]. В исследовании другой степени доказательности показано, что аналогичная терапия ХЭ антибиотиками широкого спектра повышала частоту имплантаций и снижала распространенность неудачных репродуктивных исходов [20]. Однако необоснованное использование антибиотиков при отсут-

ствии доказанного эффекта может приводить к нарушению биоценоза и иммунологических механизмов надзора, развитию суперинфекции, в связи с чем необходимо учитывать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентки. Несмотря на множество исследований эффективности применения антибиотикотерапии с целью лечения ХЭ, до сих пор не установлено единогласного мнения на этот счет.

Вместе с тем высокую эффективность в улучшении репродуктивных исходов продемонстрировало использование физиотерапии в комплексном лечении БМП [21]. Существует множество методов физиотерапии, применяемых для лечения ХЭ и повышения имплантационного потенциала эндометрия [22–26]. Так, например, одним из вариантов является использование УЗ-кавитации полости матки с применением низкочастотного ультразвука. По данным зарубежной литературы, УЗ-кавитация полости матки оказывает бактерицидное, противовоспалительное, анальгезирующее, иммуномодулирующее действие. Однако следует отметить, что данная процедура является инвазивной и увеличивает число внутриматочных манипуляций, что нежелательно для пациенток данной группы [24–26].

Еще одним методом физиотерапии, доказавшим свою эффективность, является электроимпульсная терапия, способствующая усилению локального кровотока, снижению выраженности воспаления и нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов. Авторами было продемонстрировано улучшение репродуктивных исходов на 83% у пациенток с исходно низким имплантационным потенциалом эндометрия [27].

Требует особого анализа и терапия ВМС у женщин, страдающих БМП, где также необходим комплексный подход. Стратегия преодоления ВМС базируется на восстановлении нормальной анатомии полости матки, структурно-функциональных характеристик эндометрия и профилактики рецидивов.

Гистероскопический адгезиолизис в настоящее время считается основным методом лечения ВМС [28]. Метод позволяет эффективно и безопасно рассечь адгезивные повреждения полости матки. Успех операции во многом зависит от тяжести спаечного процесса [29]. Эффективность внутриматочного адгезиолизиса в преодолении БМП, по данным разных авторов, составляет 25–76% [30, 31]. Следует отметить, что некоторым пациенткам из-за рецидива ВМС необходимы повторная гистероскопия и гистероскопический адгезиолизис [32].

В целях профилактики рецидивов ВМС, по данным литературы, возможно использование гормональной терапии, внутриматочных барьеров и ферментных препаратов. Применение циклической гормональной терапии доказало высокую эффективность в снижении рецидивов ВМС и увеличении частоты наступления клинической беременности за счет индукции механизмов ангиогенеза и регенерации эндометрия [33, 34].

В литературе описано использование внутриматочных систем как способа предотвращения образования ВМС у женщин, не планирующих беременность [35]. Механизм действия основан на механическом разобщении передней и задней стенок матки и усилении физиологической регенерации эндометрия. Однако данный метод профилактики рецидивов ВМС имеет множество противоречий, отсутствуют данные об эффективности и безопасности при долгосрочном применении [36].

Для профилактики рецидивов ВМС актуально использование ферментных препаратов с наибольшей гиалуронидазной активностью. Одним из них является бовгиалуронидаза

азоксимер – средство, обладающее противофиброзным, противовоспалительным, антиоксидантным, хелатирующим, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом.

Благодаря своим ферментным свойствам, бовгиалурионидаза азоксимер (Лонгидаза<sup>1</sup>) обладает способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани, ослаблять течение острой фазы воспаления, регулировать синтез медиаторов воспаления (ИЛ – интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) [37, 38]. Специфическим субстратом гиалурионидазы являются гликозаминогликаны, которые меняют свои свойства в результате деполимеризации: снижается вязкость, уменьшается способность связывать воду, ионы металлов, временно увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани [39, 40]. Центральным медиатором соединительнотканых изменений является трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), который контролирует пролиферацию и дифференцировку клеток, а также способствует синтезу фибробластов. ТФР- $\beta_1$  может секретироваться фибробластами и макрофагами и играет регулируемую роль в росте клеток, дифференцировке, миграции и апоптозе. Важную роль в формировании внутриматочных спаек играет сигнальный путь ТФР- $\beta_1$ /SMAD3: отмечают значительное повышение интенсивности экспрессии в плазме крови ТФР- $\beta_1$  и SMAD3, снижение уровня SMAD7 [40–42]. Повышенный уровень ТФР- $\beta_1$  регистрируют в тканях, в которых происходит неконтролируемый фиброзный процесс [41, 43]. Активность ТФР- $\beta_1$  оценивают как наиболее сильную, он признан основным стимулирующим фиброз медиатором [41, 44].

Е.И. Кравцова и соавт. продемонстрировали способность Лонгидазы в составе комплексной терапии снижать соотношения ТФР- $\beta_1$ /VEGF и ИЛ-6/ИЛ-10 в цервикальной слизи у пациенток с синдромом Ашермана, что клинически выражалось в повышении частоты нормализации менструального цикла, уменьшении болезненности менструации, нормализации структуры М-эха по данным УЗИ, увеличении частоты наступления спонтанной беременности [45]. Е.В. Вартанян и соавт. в своем исследовании доказали эффективность включения препарата в комплексную терапию ХЭ у пациенток с неудачами имплантации в анамнезе, что позволило повысить результативность преодоления неудач вспомогательных репродуктивных технологий [40].

Эндометрий, вне сомнения, играет ключевую роль в имплантации бластоцисты для реализации репродуктивного потенциала женщины. В свою очередь, персистирующее хроническое воспаление приводит к нарушениям имплантационной функции эндометрия на фоне изменения его рецептивности и структурно-функциональных расстройств. В основе реализации внутриматочных адгезий лежит также персистирующее воспаление в базальном эндометриальном компартменте. А две нозологии определяют негативный исход в генезе маточного фактора infertility. Таким образом, проблема преодоления бесплодия в целом и маточного в частности остается далекой от окончательного решения, пациенткам требуется индивидуальный подход. Все вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего проведения исследований высокого качества.

**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.** Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «НПО ПетроваксФарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by NPO PetrovaxPharm LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

## Литература/References

1. Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod.* 2019;101(3):549-66. DOI:10.1093/biolre/iox084
2. Тюрина Е.П., Сайфетдинова Ю.Ф. Причины женского бесплодия. *Огарев-Online.* 2014;12(26):1-5 [Tiurina EP, Saifetdinova JuF. Prichiny zhenskogo besplodiia. *Ogarev-Online.* 2014;12(26):1-5 (in Russian)].
3. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008;14:415-29. DOI:10.1093/humupd/dmn018
4. Vitagliano A, Noventa M, Saccone G, et al. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2018;109(1):84-96. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.09.021
5. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome? Injury timing can make a huge difference. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(1):33-4. DOI:10.1016/j.jogoh.2017.11.001
6. Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С., и др. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза. *Гинекология.* 2021;23(1):92-6 [Orazov MR, Krasnopol'skaia KV, Silant'eva ES, et al. The efficacy of alternative treatment tactics for uterine infertility. *Gynecology.* 2021;23(1):92-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200672
7. Сухих Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Sukhikh TA. Besplodnyi brak. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniu: rukovodstvo. Pod red. GT Sukhikh, TA Nazarenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
8. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(5):509-17. DOI:10.1111/aji.12076
9. Alam V, Bernardini L, Gonzales J, et al. A prospective study of echographic endometrial characteristics and pregnancy rates during

<sup>1</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза®. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 02.03.2022.

- hormonal replacement cycles. *J Assist Reprod Genet.* 1993;10:215-9. DOI:10.1007/BF01239224
10. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, et al. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod.* 1994;9:363-5. DOI:10.1093/oxfordjournals.humrep.a138509
  11. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril.* 2007;87:53-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.05.064
  12. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(3):121-9. DOI:10.4103/0974-1208.165153
  13. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология.* 2007;5:24-7 [Sidel'nikova VM. Nevynashivanie beremennosti: sovremennyyi vzgliad na problemu. *Obstetrics and Gynecology.* 2007;5:24-7 (in Russian)].
  14. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Гинекология.* 2021;23(1):102-6 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. *Gynecology.* 2021;23(1):102-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200671
  15. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., и др. Исследование пролиферативного потенциала гипопластического эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуноцитохимии. *Медицинский альманах.* 2017;6(51):84-7 [Zinov'eva OS, Motovilova TM, Kachalina TS, et al. Issledovanie proliferativnogo potentsiala gipoplasticheskogo endometriia u patsientok s reproduktivnymi narusheniyami v anamneze metodom fluoretsentnoi immunotsitokhimii. *Meditsinskii al'manakh.* 2017;6(51):84-7 (in Russian)].
  16. Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(5):524-42. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.01.015
  17. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(1):63-76. DOI:10.1016/j.rbmo.2010.11.018
  18. Корсак В.С., Забелкина О.И., Исакова Э.В., Попов Э.Н. Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2005;3:50-3 [Korsak VS, Zabelkina OI, Isakova EV, Popov EN. Diagnostics of endometrial pathology in patients with tubal infertility. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2005;3:50-3 (in Russian)].
  19. Di Spezio Sardo A, Palma F, Calagna G, et al. Chronic Endometritis. In: *Genital Infections and Infertility.* London: IntechOpen, 2016. DOI:10.5772/63023. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/50294> Accessed: 02.03.2022.
  20. 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
  21. Rice AD, Patterson K, Wakefield LB, et al. Ten-year Retrospective Study on the Efficacy of a Manual Physical Therapy to Treat Female Infertility. *Altern Ther Health Med.* 2015;21(3):36-44.
  22. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н. Бесплодный брак. Версии и контрверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Orazov MR, Radzinsky VE, Lokshin VN. Besplodnyi brak. Versii i kontraversii. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
  23. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С., Пономаренко Г.Н. Влияние физиотерапии на имплантационный потенциал «тонкого» эндометрия. *Физиотерапевт.* 2012;2:14-9 [Volkova EYu, Korneeva IE, Silant'eva ES, Ponomarenko GN. Vliianie fizioterapii na implantatsionnyi potentsial «tonkogo» endometriia. *Fizioterapevt.* 2012;2:14-9 (in Russian)].
  24. Shuai Z, Li X, Tang X, et al. Transcutaneous electrical acupuncture point stimulation improves pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure undergoing in vitro fertilisation and embryo transfer: a prospective, randomised trial. *Acupunct Med.* 2019;37(1):33-9. DOI:10.1136/acupmed-2017-011483
  25. Sun B, Liu Z. Successful pregnancy in a woman with bilateral fallopian tube obstruction and diminished ovarian reserve treated with electroacupuncture: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(38):e17160. DOI:10.1097/MD.00000000000017160
  26. Okhowat J, Murtinger M, Schuff M, et al. Massage therapy improves in vitro fertilization outcome in patients undergoing blastocyst transfer in a cryo-cycle. *Altern Ther Health Med.* 2015;21(2):16-22.
  27. Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. Режим доступа: <http://www.dslib.net/ginekologia/optimizacija-taktiki-lechenija-hronicheskogo-jendometrita-u-pacientok-s-narusheniem.html> Ссылка активна на 02.03.2022 [Shishkanova OL. Optimizatsiia taktiki lecheniia khronicheskogo endometrita u patsientok s narusheniem reproduktivnoi funktsii s ispol'zovaniem impul'snoi elektrotterapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2008. Available at: <http://www.dslib.net/ginekologia/optimizacija-taktiki-lechenija-hronicheskogo-jendometrita-u-pacientok-s-narusheniem.html> Accessed: 02.03.2022 (in Russian)].
  28. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндоскопия в гинекологии. М.: Медицина, 2000 [Adamian LV, Kulakov VI. Endoskopiia v ginekologii. Moscow: Meditsina, 2000 (in Russian)].
  29. Fernandez H, Gervaise A, de Tayrac R. Operative hysteroscopy for infertility using normal Saline solution and a coaxial bipolar electrode: a pilot study. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1773-5. DOI:10.1093/humrep/15.8.1773
  30. Yamamoto N, Takeuchi R, Izuchi D, et al. Hysteroscopic adhesiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes. *Reprod Med Biol.* 2013;12(4):159-66. DOI:10.1007/s12522-013-0149-x
  31. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(11):986-93.
  32. Robinson JK, Colimon LMS, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertil Steril.* 2008;90(2):409-14. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.06.034
  33. Johary J, Xue M, Zhu X, et al. Efficacy of Estrogen Therapy in Patients With Intrauterine Adhesions: Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:44-54. DOI:10.1016/j.jmig.2013.07.018
  34. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Women's Health.* 2019;11:191-8. DOI:10.2147/IJWH.S165474
  35. Polishuk WZ, Kohane S. Intrauterine adhesions: diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Digest.* 1966;8:41.
  36. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss. *Surg Endosc.* 2004;18:1782-4. DOI:10.1007/s00464-003-8258-y
  37. Zhang Y, Liu Q, Yang N, Zhang X. Hyaluronic acid and oxidized regenerated cellulose prevent adhesion reformation after adhesiolysis in rat models. *Drug Design Develop Ther.* 2016;10:3501-7. DOI:10.2147/DDDT.S103824
  38. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н., и др. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология.* 2018;20(1):62-7 [Sulima AN, Davydova AA, Rybalka AN, et al. The features of adhesions' prevention and treatment in patients with chronic inflammatory pelvic diseases. *Gynecology.* 2018;20(1):62-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696\_20.1.62-67
  39. Rizzo A, Spedicato M, Mutinati M, et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. A review. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2010;32(3):481-94. DOI:10.3109/08923970903524367
  40. Варганян Е.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации ре-

- продуктивной функции. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(1):5-15 [Vartanyan EV, Devyatova EA, Tsaturova KA, Aglyamova DR. Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(1):5-15 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015
41. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонализация менеджмента пациенток. *Гинекология*. 2021;23(6):480-4 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management. *Gynecology*. 2021;23(6):480-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.6.201292
42. Li J, Cen B, Chen S, He Y. MicroRNA-29b inhibits TGF- $\beta$ 1-induced fibrosis via regulation of the TGF- $\beta$ 1/Smad pathway in primary human endometrial stromal cells. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4229-37. DOI:10.3892/mmr.2016.5062
43. Van Beek JP, Kennedy L, Rockel JS, et al. The induction of CCN2 by TGF $\beta$ 1 involves Ets-1. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R36. DOI:10.1186/ar1890
44. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF $\beta$  activation. *J Cell Sci*. 2003;116(2):217-24. DOI:10.1242/jcs.00229
45. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени. *Медицинский совет*. 2020;3:170-175 [Kravtsova EI, Kutsenko II, Kholina LA, Anikina GA. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2020;3:170-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-3-170-175

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU