

БУЯНКИНА

Анастасия Евгеньевна

**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПОЗДНИМ САМОПРОИЗВОЛЬНЫМ
ВЫКИДЫШЕМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРИРОДНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ремнева Ольга Васильевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тапильская Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел репродуктологии, заведующий

Гречканев Геннадий Олегович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»____2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: www.asmu.ru

Автореферат разослан «__» _____2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В Российской Федерации в 2023 году, по данным Росстата, зарегистрированы худшие показатели по уровню рождаемости с начала XXI века, и в ближайшие годы она будет сокращаться. На фоне прогрессивного ухудшения демографической ситуации самопроизвольные потери беременности, из которых 20% приходится на поздние выкидыши, определяют неблагоприятный вектор ее развития и приносят в данную проблему как медицинский, так и социальный аспект. Этиология поздних самопроизвольных выкидышей (ПСВ) разнообразна и зависит от многих факторов. Среди основных причин выделяют инфекционные процессы различной локализации, истмико-цервикальную недостаточность, патологию системы гемостаза, эндокринопатии (Григушкина Е.В. и соавт., 2021; Раченкова Т.В. и соавт., 2023; Долгушина В.Ф. и соавт., 2024). Привычный выкидыш у ряда женщин обусловлен наличием хронического эндометрита (ХЭ) (Тапильская Н.И., 2021; Колесникова А.М. и соавт., 2023). Согласно многочисленным научным исследованиям, эффективными методами коррекции репродуктивной дисфункции на фоне ХЭ являются комплексные реабилитационные программы с применением природных и преформированных физических факторов за счет многокомпонентности лечебного воздействия при минимизации медикаментозной нагрузки на организм женщины. Доказано улучшение гемодинамики, нормализация цитокинового статуса, восстановление рецепторного аппарата и циклической трансформации эндометрия, что приводит к успешному вынашиванию беременности у пациенток с нарушениями фертильности (Цаллагова Л.В. и соавт., 2022; Ремнева О.В. и соавт., 2022; Борисевич О.О., 2023; Pantos K. et al., 2021). Сложность патогенетических механизмов формирования ХЭ, контраверсионность подходов к терапии и реабилитации при эндометриальной дисфункции обуславливают целесообразность научного поиска эффективных методов восстановительной терапии пациенток с проблемной репродукцией вследствие ХЭ, что и определило актуальность нашего исследования.

Степень разработанности темы. Известно, что патогенетический вектор самопроизвольного прерывания беременности сводится к морфофункциональной дисфункции эндометрия, ассоциированной с ХЭ (Карахалис Л.Ю. и соавт., 2022; Толибова Г.Х. и соавт., 2023; Зефирова Т.П. и соавт., 2024; Kaku S. et al., 2020; Singh N. et al., 2022). До сих пор остается нерешенной задачей имплантационная способность эндометрия при преодолении репродуктивных неудач, не ясны критерии его готовности к беременности и прогноз восстановления репродуктивной функции, сохраняется контраверсионной лечебная тактика (Гречканев Г.О. и соавт., 2020; Тапильская Н.И. и соавт., 2022; Pantos K. et al., 2021; Cheng X. et al., 2022). На сегодняшний день унифицированные подходы к терапии и реабилитации при эндометриопатии отсутствуют. Разработка комплекса оздоровительных мероприятий с

применением природных физических факторов (ПФФ) - климатического воздействия, термальных вод с низким содержанием радона города-курорта Федерального значения Белокуриха, пелоидов и фитосборов Алтайского края, как доминирующей составляющей реабилитационного этапа, являются шагом в решении проблемы коррекции репродуктивной дисфункции у пациенток с личным анамнезом позднего самопроизвольного выкидыша.

Цель исследования: улучшить репродуктивный прогноз у пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе путем коррекции эндометриальной дисфункции природными физическими факторами на прегравидарном этапе.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша и вывести прогностическую формулу его реализации.
2. Выявить различия клинико-анамнестических характеристик пациенток с поздним спонтанным и привычным самопроизвольным выкидышем в анамнезе.
3. Разработать экспериментальную модель хронического эндометрита на самках крыс линии Wistar и изучить влияние радонотерапии, пелоидотерапии, сочетанного применения природных физических факторов на состояние поврежденного эндометрия.
4. Оценить влияние радонотерапии, пелоидотерапии и сочетанного применения природных физических факторов на стероидогенез самок крыс линии Wistar.
5. Сравнить иммуногистохимические характеристики эндометрия у пациенток с личным анамнезом позднего самопроизвольного выкидыша на фоне хронического эндометрита до и после курса прегравидарной подготовки с включением в него природных физических факторов и определить репродуктивный прогноз.

Научная новизна исследования. Определены клинико-анамнестические факторы риска позднего спонтанного и привычного самопроизвольного выкидыша.

Создана прогностическая математическая формула реализации позднего самопроизвольного выкидыша, имеющая диагностическую точность 75,7%.

Установлены клинико-анамнестические различия пациенток с поздним спонтанным и привычным самопроизвольным выкидышем.

Впервые разработана экспериментальная модель ХЭ на лабораторных животных - самках крыс линии Wistar с повреждением эндометрия штаммом кишечной палочки (получен патент РФ на изобретение №2823135 от 18.07.2024 г. «Способ моделирования экспериментального хронического эндометрита у крыс»).

Экспериментально доказаны противовоспалительный эффект слабоминерализованной (М - 0,32 г/дм³) щелочной (рН - 9,5-9,6) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой воды с низким содержанием радона (Rn 5,0 – 9,5 нКи/дм³) и природной соленасыщенной

среднесульфидной иловой лечебной грязи на морфофункциональное состояние поврежденного эндометрия и модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс.

Изучено влияние слабоминерализованной ($M - 0,32 \text{ г/дм}^3$) щелочной ($pH - 9,5-9,6$) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой воды с низким содержанием радона ($Rn 5,0 - 9,5 \text{ нКи/дм}^3$) Белокурихинского месторождения и природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи озера Мормышанское Романовского района Алтайского края на морфофункциональное состояние поврежденного эндометрия в условиях хронического воспаления у пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Углублены знания об особенностях социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья у женщин - жительниц Алтайского края с поздним спонтанным и привычным самопроизвольным выкидышем, уточнены у них факторы риска и механизмы прерывания беременности.

Разработана экспериментальная модель ХЭ на основе штамма кишечной палочки для дальнейшего изучения влияния различных лечебных факторов на ткань эндометрия в условиях хронического воспаления.

Определена эффективность применения термальных вод с низким содержанием радона, пелоидотерапии и сочетанного применения ПФФ для восстановления поврежденного эндометрия в эксперименте, что может быть использовано в комплексе прегравидарной подготовки пациенток с нарушением репродуктивной функции, обусловленным ХЭ.

Доказано модулирующее влияние ПФФ на стероидогенез самок крыс, что обуславливает возможности дальнейшей оптимизации тактики ведения инфертильных пациенток с воспалительными и гормонально-зависимыми заболеваниями гениталий.

Апробировано применение комплекса ПФФ с включением термальных ванн с низким содержанием радона, пелоидотерапии в виде грязевых аппликаций, фитосборов в климатических условиях города-курорта Белокурихи на этапе прегестационной подготовки женщин с ХЭ и ПСВ в анамнезе.

Методология и методы исследования. В исследовании использовалась общенаучная методология, основанная на доказательной медицине и комплексном подходе к оценке результатов. При проведении научной работы были задействованы современные клинические, функциональные, лабораторные, иммуногистохимические, гистологические методы диагностики с последующим анализом данных с помощью программного обеспечения. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г., № 266.

Экспериментальный этап выполнялся с соблюдением принципов гуманности, согласно директивам Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или иных научных целях (Страсбург, 1986 г.). Исследование рассмотрено и одобрено на заседании Локального комитета по биомедицинской этике при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России), протокол №9 от 28 октября 2021 года. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диссертация подготовлена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.) в период 2021-2024 гг. в три этапа. Клиническими базами для проведения исследования явились гинекологические отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (главный врач – Рудакова Д.М.), КГБУЗ «Родильный дом №2, г. Барнаула» (и.о. главного врача – Ананьина Л.П.).

На первом этапе диссертационного исследования путем выборочной ретроспективной оценки архивной медицинской документации 140 пациенток Алтайского края, у которых произошел ПСВ за период 2017 – 2021 гг., проведен анализ клинико-анамнестических факторов риска. Сформированы две группы в зависимости от исходов беременности: основная группа №1 (n=70) – пациентки с ПСВ в анамнезе, которые в ходе анализа были разделены на две подгруппы: подгруппа I (n=44) – со спорадическим выкидышем, подгруппа II (n=26) – с привычным выкидышем. В контрольную группу вошли пациентки с благоприятным перинатальным исходом, не имеющие в анамнезе эпизодов невынашивания беременности (рисунок 1).

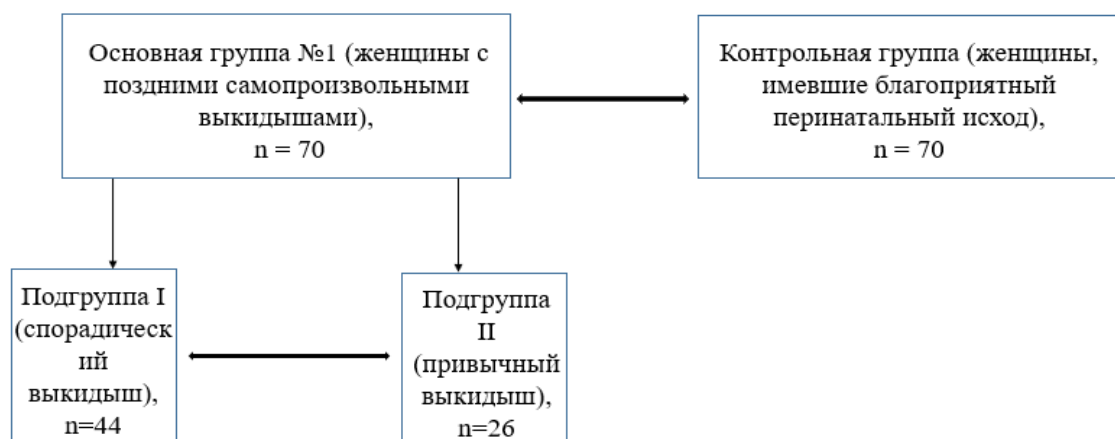


Рисунок 1 - Дизайн первого этапа исследования

Критерии включения в основную группу №1: пациентки со спонтанным ПСВ в анамнезе (1 и более выкидыш от 10 до 21,6 недель гестации): на фоне преждевременного излития

околоплодных вод, отслойки плаценты/хориона (ретрохориальной /ретроплацентарной гематомы), истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН); информированное согласие пациенток на участие в исследовании

Критерии включения в контрольную группу: пациентки без репродуктивных потерь в анамнезе, имеющие благоприятные перинатальные исходы; информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Женщины были обследованы согласно нормативным документам Минздрава РФ (приказ №1130н, клинические рекомендации «Выкидыш (самопроизвольный аборт)», «Привычный выкидыш», «Нормальная беременность»). Им проводились общепринятые клинические, лабораторные, функциональные методы диагностики. Данные анамнеза и результатов стандартного клинико-лабораторного обследования вносились в специально разработанную нами индивидуальную электронную карту на основе врачебных записей и результатов обследований из медицинской документации (учетные формы N 096/у-20, N 003/у, N 113/у-20).

УЗИ-скрининг плодного яйца в 11,0-13,6 недель гестации проводился в Центре пренатальной диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» и его филиалах на аппаратах экспертного класса E6 и E8 (Австрия) компании General Electrics Healthcare Austria GmbH & Co OG по общепринятой методике. Абортивный материал/плацента подвергались макро- и микроскопическому исследованию по методике А.П. Милованова. Стадию воспалительного поражения определяли по классификации Б.И. Глуховец (2002). Использовалась методика окрашивания гистологического материала пикро - Мэллори-2 в модификации Д.Д. Зербино (1983) или метод MBS.

На втором этапе для изучения терапевтического эффекта ПФФ на структуру поврежденного эндометрия нами была разработана экспериментальная модель ХЭ, основанная на введении в полость маточного рога 60 самкам лабораторных крыс линии Wistar, возрастом 3 месяца, массой тела 180-200 гр. взвеси *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл. Животные содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России при температуре воздуха 20-22°C и свободном доступе к пище и воде. После моделирования ХЭ животные были разделены на пять групп в зависимости от схем дальнейшего лечения:

1) группа №1 (n = 12) – монотерапия слабарадоновой водой. С 51-х суток эксперимента крысы плавали в слабарадоновых ваннах 1 раз в день, №10. Первая процедура длительностью 5 минут, вторая – 8 минут, третья – 10 минут, далее все процедуры по 15 минут;

2) группа №2 (n = 12) – сочетание радонотерапии и пелоидотерапии. С 51-х суток эксперимента крысы принимали каждый день по одной процедуре - слабарадоновые ванны и пелоидотерапия. Первая процедура радонотерапии продолжалась 5 минут, вторая – 8 минут, третья – 10 минут, далее все процедуры по 15 минут. Пелоидотерапия проводилась через 2 часа

после слаборадоновых ванн в виде грязевых аппликаций на нижние отделы передней брюшной стенки в течение 10 минут. Всего 10 процедур радонотерапии и грязелечения на курс;

3) группа №3 ($n = 12$) – сочетание радоно-, пелоидо- и фитотерапии. С 51-х суток эксперимента каждый день животные сначала получали слаборадоновые ванны (первая процедура длительностью 5 минут, вторая – 8 минут, третья – 10 минут, далее все процедуры по 15 минут). Пелоидотерапия проводилась через 2 часа после радонотерапии в виде грязевых аппликаций на нижние отделы передней брюшной стенки в течение 10 минут. Фитосбор, согласно инструкции, настаивался в одном стакане (200 мл) кипяченой воды, после чего вводился животным перорально при помощи пипетки в объеме 1,5 мл 2 раза в день (утро/вечер) в одно и то же время в течение 30 дней с 4-го дня эксперимента. Всего 10 процедур бальнеотерапии, грязелечения и фитотерапии на курс;

4) группа контроля ($n = 12$) – лечение ПФФ после моделирования ХЭ не проводилось.

В качестве фитотерапии использовался сбор «Алфит-32» гинекологический (производство ООО Фармацевтический завод Гален, г. Барнаул, Алтайский край), в состав которого входят: ортилия однобокая (боровая матка), манжетка обыкновенная (лист сушеный), копеечник чайный (красный корень), синюха голубая (корень сушеный), пион степной (корень сушеный), хмель обыкновенный (шишки), лабазник вязолистный (травя сушеная), ряска малая (травя сушеная).

После окончания курса лечения ПФФ осуществлялся забор крови из латеральной хвостовой вены животных всех групп для исследования уровней эстрадиола и прогестерона. После этого семи особям из каждой группы под эфирным наркозом производили лапаротомию с гистерэктомией и крайно-цервикальную декаптацию. Оставшихся пять особей из каждой группы исследования далее скрещивали с самцами крыс для отслеживания сроков наступления беременности и качества потомства (рисунок 2).

Вырезка образцов гистологического материала производилась на уровне тела матки (в области бифуркации) и в средней части правого и левого рога матки. Для гистологического исследования образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24-48 часов, затем материал проводили в автомате гистологической проводки TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Nagano Japan) и заливали в парафин Histomix (BiOvitrum) в станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Nagano, Japan). Срезы толщиной 5-7 мкм изготавливали на роторном микротоме Accu-Cut SRM (Sakkura, Китай), окрашивали гематоксилином и эозином в автостейнере TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Nagano, Japan), затем препараты заключали под пленку в автомате TISSUE-TEK Film (Sakkura, Nagano, Japan). Препараты фотофиксировали при помощи микроскопа Leica DM 750 (Германия) с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Германия). Количество клеток воспалительного инфильтрата подсчитывали при увеличении микроскопа $\times 400$ в 5 полях зрения в каждом случае в программе Image Tool 3.0. с помощью инструмента Count

and Tag. Исследование уровня гормонов венозной крови крыс проводилось методом ИФА с применением 96-ти луночных планшетов Стероид ИФА-17-ОН-прогестерон 100-31 и 100-40 Стероид ИФА-эстрадиол (производитель Алкор Био, Россия).



Рисунок 2 - Дизайн второго этапа исследования

На третьем проспективном этапе исследования для проведения апробации комплексной прегравидарной подготовки с включением в нее ПФФ в городе-курорте Белокуриха набрано восемь пациенток, которые вошли в основную группу №2.

Критерии включения в основную группу №2: наличие ПСВ в анамнезе (1 и более выкидыш в 10,0-21,6 недель гестации) в результате излития околоплодных вод, ретрохориальной/ретроплацентарной гематомы, ИЦН; отсутствие хронических соматических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, опухолей любой локализации; отсутствие гормонозависимых заболеваний гениталий, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в фазе обострения; информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

До начала санаторно-курортного лечения пациентки основной группы №2 проходили общеклиническое обследование в условиях КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр Алтайского края» в соответствии с действующими регламентирующими федеральными и региональными документами. Серошкальные и доплерографические исследования выполнены на ультразвуковых аппаратах SA-8000EX (Medison, Корея) с использованием стандартных ультразвуковых датчиков 3,5 МГц в 1 фазу менструального цикла. Измерялись размеры матки, толщина М-эхо эндометрия, оценивалась структура матки, состояние яичников и фолликулярного аппарата. Для выявления ДНК возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (CMV, EBV, HPV (cocktail 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58), HSV type I / II, Chlamydia

trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis) в ткани эндометрия проводили ПЦР-анализ на аппарате GeneXpert II (США).

Материал для гистологического исследования ткани эндометрия получали путем пайпель-биопсии на 5-7-й день менструального цикла с последующей стандартной окраской гематоксилином и эозином, количественной морфологической оценкой степени выраженности ХЭ и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием биоптатов. Субпопуляционный состав лимфоцитов с фенотипом CD20+ оценивался с использованием моноклональных антител (клон L26) фирмы Ventana (США), с фенотипом CD138+ - поликлональных антител фирмы Spring (США). Результаты ИГХ-реакции оценивались количественным методом, подсчетом в полях зрения при увеличении $\times 400$ позитивных клеток. Исследование эндометрия проводилось на базе КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер «Надежда» (заведующий отделением патологической анатомии – Бахарев С.Ю., исполнитель – врач патологоанатом Гребцов И.В.).

Курс прегравидарной подготовки у пациенток после свершившегося ПСВ проводился в ООО Санаторий «Алтайский замок» города-курорта Федерального значения Белокуриха (генеральный директор – Петрова Т.В.). В схему санаторно-курортного лечения входили ПФФ:

- ванны со слабоминерализованной щелочной сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой водой с низким содержанием радона из скважины №4Э Белокурихинского месторождения, температурой $+38-40^{\circ}\text{C}$ длительностью 15 минут, первые 3 процедуры через день, в дальнейшем ежедневно, всего 10 процедур;
- грязевые аппликации среднесульфидной соленасыщенной иловой хлоридно-сульфатно-натриевой со слабощелочной реакцией среды лечебной грязью озера Мормышанское Романовского района Алтайского края на крестцово-сакральную, надлобковую область и область яичников с температурой грязи $+38-40^{\circ}\text{C}$ (через 2 часа после приема ванны) - по 20 минут аппликационным способом, первые 5 процедур через день, затем ежедневно, всего 8 процедур;
- фитотерапия: в 08.00 час. - чайный напиток Утренний «Алфит-8» заваривался водой $+90^{\circ}\text{C}$, настаивался 20 минут и выпивался вместе с двумя капсулами, содержащими экстракт ортии однобокой («Гинеконом»); в 18.00 час. - чайный напиток Вечерний «Алфит-8» готовился аналогично и принимался вместе с капсулой «Валериана+Глицин» (патент РФ № 2785754 «Способ прегравидарной подготовки женщин с нарушениями репродуктивной функции на санаторно-курортном этапе», ООО Санаторий «Алтайский замок», 2022 г.).

По окончании санаторного лечения амбулаторно продолжалась стандартная прегравидарная подготовка, изложенная в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Нормальная беременность», 2023г. и клиническом протоколе МАРС «Прегравидарная подготовка», 2020г., а также фитотерапия, включающая седативный и гинекологический сборы,

курсом до трех месяцев. Критериями ее эффективности выступали наступление беременности и благоприятный перинатальный исход.

Положения, выносимые на защиту:

1. У всех пациенток после позднего самопроизвольного выкидыша выявляются воспалительные изменения в хорионе/последе и эндометрии, независимо от анамнестических факторов риска, к которым относятся: операции на органах малого таза, искусственные аборты, хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, органов малого таза, мочевыделительной системы, патология шейки матки и курение. Математическая формула позволяет предсказать его реализацию с диагностической точностью 75,7%.

2. Природные физические факторы в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита обладают максимально выраженной противовоспалительной эффективностью при их сочетанном применении, уменьшая плотность воспалительного инфильтрата на 88,7%, и модулирующим влиянием на стероидогенез самок крыс, в венозной крови которых повышается уровень прогестерона. При монотерапии термальной водой с низким содержанием радона (5,0 – 9,5 нКи/дм³) в крови экспериментальных животных происходит повышение уровня прогестерона при одновременном снижении эстрадиола.

3. Комплексная прегравидарная подготовка с включением в нее природных физических факторов города-курорта Белокурихи позволяет пациенткам с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе на фоне хронического эндометрита восстановить иммуногистохимический потенциал эндометрия и улучшить репродуктивный прогноз.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность и обоснованность результатов обеспечены непротиворечивостью и последовательностью реализации теоретико-методологических основ исследования, которые подтверждены достаточным объемом клинического и экспериментального материала, использованием современных методов диагностики. Результаты математико-статистической обработки данных выполнены с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2021, IBM SPSS Statistics 23.0. Для каждого количественного параметра при нормальном распределении определялись среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибка среднего (m), для качественных данных - частота (%), при распределении, отличном от нормального - медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Нами применялись параметрический (t-критерий Стьюдента), вероятностный (OR и 95% доверительный интервал), непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, при $p < 5$ - метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера). Для оценки диагностической значимости количественных показателей в прогнозировании исхода и результатов вероятности исхода, рассчитанных при помощи метода логистической регрессии, использовался ROC-анализ с оценкой оптимальных значений

чувствительности и специфичности. Для группировки исследуемой выборки по интересующим критериям применялся метод неиерархического двухэтапного кластерного анализа, в качестве меры расстояния - критерий Log-правдоподобия. Зависимость бинарных показателей от количественных и качественных признаков проводилась с помощью бинарной логистической регрессии. Критическим уровнем статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ООО Санаторий «Алтайский замок» (г. Белокуриха, Алтайский край), а также включены в обучающий курс кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России для ординаторов и врачей в циклах ДПО/НМО.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на IV межрегиональной научно-практической конференции «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2021); XXVI международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2022); XVI общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022, 2023); V всероссийской научно-практической конференции «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2022, 2023); V научно-практической конференции «Клиенто-ориентированный подход – ключ к здоровью и сервису в новых реалиях» (Белокуриха, 2022); секции «Актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики» на Дне науки АГМУ (Барнаул, 2023, 2024); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Крым, Судак, 2023); международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2023); VI международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2023); VIII международном форуме по материнству и младенчеству Центрально-азиатского региона «Шелковый путь» (КНР, Урумчи, 2023); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы женского здоровья» (Новокузнецк, 2024).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО 09 декабря 2024 года, протокол №12, Проблемной комиссии по акушерству и гинекологии 10 декабря 2024 года, протокол №3, Экспертном научном совете ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России 19 декабря 2024 года, протокол № 12. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ (К1 – 2, К2 – 3, К3 - 2), один патент РФ на изобретение.

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно производил поиск и анализ литературных данных, осуществлял набор пациенток ретроспективного и проспективного

этапов, осуществлял забор материала для ИГХ-исследования, занимался работой с лабораторными животными, произвел статистическую обработку полученных данных. Разработка дизайна, оформление диссертации, выступления на конференциях, подготовка научных статей, обобщение результатов труда выполнены совместно с научным руководителем.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 17 рисунками. Оглавление включает введение, материал и методы исследования, две главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение с выводами, практическими рекомендациями и перспективами разработки темы, список сокращений и приложения. Библиографический список содержит 167 научных публикаций, из которых 122 отечественных и 45 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения первой задачи проведен ретроспективный этап диссертационного исследования, результаты которого показали, что в генезе поздних спонтанных прерываний беременности весомое этиопатогенетическое значение имеет инфекционно-воспалительный фактор. Пациентки с ПСВ по сравнению с женщинами, не имевшими таковых, отличаются более низким социальным статусом: реже получают высшее образование (34,3% и 52,9%; $p=0,001$), чаще курят (21,4% и 7,1%; $p=0,03$) и имеют более высокий инфекционный соматический (болезни ЛОР-органов – 24,2% и 10,0%; $p=0,04$; хронические специфические инфекции – 17,1% и 5,7%; $p=0,02$, болезни мочевыделительной системы – 35,7% и 18,5%; $p=0,03$) и гинекологический (ВЗОМТ – 25,7% и 10,0%; $p=0,02$ соответственно) индексы. Женщины, перенесшие ПСВ, нежели пациентки с благоприятными перинатальными исходами, реже бывают первобеременными (21,4% и 31,4%; $p=0,03$), и их гинекологический анамнез чаще отягощен искусственными абортами (32,8% и 8,5%; $p=0,005$). Воспалительные изменения abortивных тканей – базальной пластинки хориона/плаценты выявляются во всех случаях ПСВ, независимо от факторов риска: очаговый серозный хориодецидуит/интервиллузит (31,4%), диффузно-очаговый экссудативно-некротический хориодецидуит/интервиллузит (12,8%), гнойный мембранит (18,6%) случаев.

Результаты двухэтапного кластерного анализа продемонстрировали наиболее значимые кластероформирующие факторы межгрупповых различий, к которым относятся: индекс массы тела, наличие двух и более искусственных абортов в анамнезе, возраст. В частности, пациентки с привычным ПСВ по сравнению с таковыми, имеющими единичный эпизод потери беременности, чаще находятся в более зрелом репродуктивном возрасте (32,1 против 28,0 лет), имеют избыточную массу тела (ИМТ 30,1 против 23,6 кг/м²) и отягощенный медицинскими абортами анамнез (42,3% против 2,3%) ($p<0,05$).

При проведении аналитических параллелей клинико-анамнестических характеристик пациенток с привычным и спорадическим ПСВ выявлено, что женщины, имеющие привычную потерю беременности, чаще проживают в сельской местности (65,3% и 31,8%; $p=0,01$), курят (57,7% и 13,6%; $p<0,001$), имеют более высокую соматическую (болезни сердечно-сосудистой (46,1% и 9,0%; $p<0,001$), эндокринной (80,7% и 47,7%; $p=0,01$), пищеварительной (42,3% и 9,0%; $p=0,002$), мочевыделительной (57,7% и 22,7%; $p=0,005$) систем и ЛОР-органов (65,4% и 13,6%; $p<0,001$)) отягощенность, чем пациентки с единичным эпизодом ПСВ. Беременность первых чаще протекает на фоне острых респираторных вирусных инфекций или обострения хронических очагов экстрагенитальной локализации (65,3% и 34,0%; $p=0,01$), что приводит к более частому механизму прерывания беременности по типу преждевременного излития околоплодных вод, тогда как при спонтанном выкидыше процесс прерывания беременности начинается с формирования ретрохориальной/ретроплацентарной гематомы (рисунок 3).

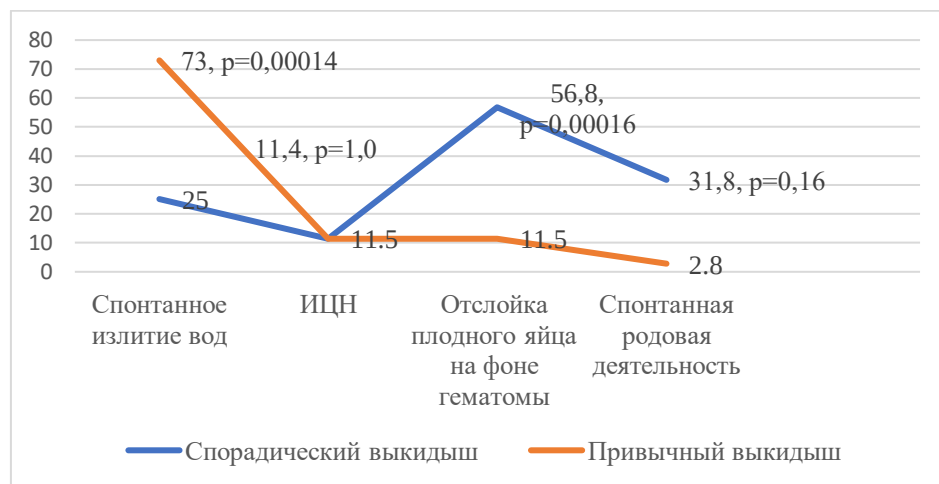


Рисунок 3 - Пусковые механизмы прерывания беременности в подгруппах спорадического и привычного выкидыша, %

Нами выделены наиболее значимые факторы риска ПСВ (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико - анамнестические факторы риска поздних самопроизвольных выкидышей

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
Операции на органах малого таза	14,28	1,80-113,1
Артифициальные аборты	5,20	1,97-13,83
Заболевания ЛОР-органов	4,40	1,74-11,12
Заболевания шейки матки	3,77	1,60-8,84
Курение	2,97	1,00-8,87
Воспалительные заболевания органов малого таза	2,89	1,11-7,49
Заболевания мочевыделительной системы	2,59	1,20-5,61

Результаты проведенного нами исследования подтвердили доминирующий вклад инфекционно-воспалительных заболеваний в генез ПСВ, доля которых составила 42,9%. Наибольший весовой коэффициент, повышающий риск изучаемых репродуктивных потерь (в 14,2 раза), имеют оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе.

Методом бинарной логистической регрессии нами разработана прогностическая модель, оценивающая вероятность реализации ПСВ в зависимости от вышеперечисленных клинико-анамнестических критериев ($p < 0,001$). Пороговое значение функции в точке cut-off составило 50.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ПСВ и значения регрессионной функции, составила $0,836 \pm 0,034$ с 95% ДИ: 0,77-0,90 (рисунок 4).

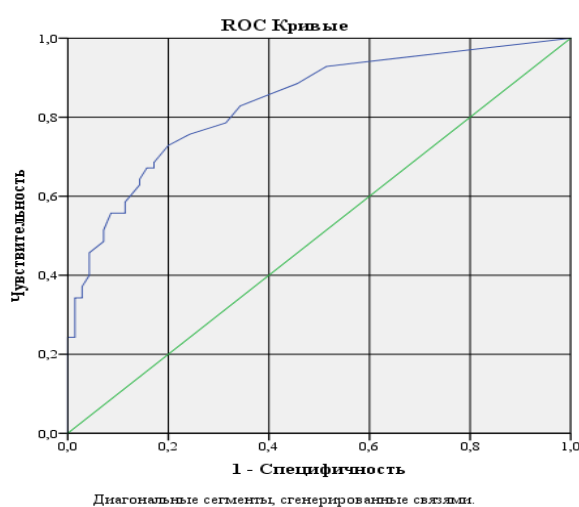


Рисунок 4 - Оценка чувствительности и специфичности регрессионной модели прогнозирования ПСВ методом ROC-анализа

Модель учитывает 43,4% факторов, определяющих вероятность реализации ПСВ, с диагностической эффективностью 75,7% (чувствительность - 82,9%, специфичность - 68,6%).

На втором этапе нами разработан способ моделирования ХЭ на самках лабораторных крыс линии Wistar. С целью подбора оптимальной концентрации инфекционного грамотрицательного агента особи ($n = 20$) были разделены на четыре группы.

Животным группы А ($n=5$) вводилась взвесь *Escherichia coli* в концентрации 10^4 КОЕ/мл, группы В ($n=5$) – 10^5 КОЕ/мл, группы С ($n=5$) – 10^6 КОЕ/мл, группы Д ($n=5$) – 10^7 КОЕ/мл. Начиная с третьих суток после вмешательства, крысам проводилась антибактериальная терапия препаратом «Цефтриаксон» в дозе 20 мг/кг однократно в течение семи суток. Результаты гистологического исследования показали, что оптимальная концентрация *Escherichia coli*, приводящая к формированию ХЭ, составляет 10^5 КОЕ/мл. В эндометрии маточного рога крыс определялись его характерные гистологические маркеры: лимфоцитарная инфильтрация плотностью $125,7 \pm 12,0$, фиброз стромы и стенок сосудов (рисунок 5).

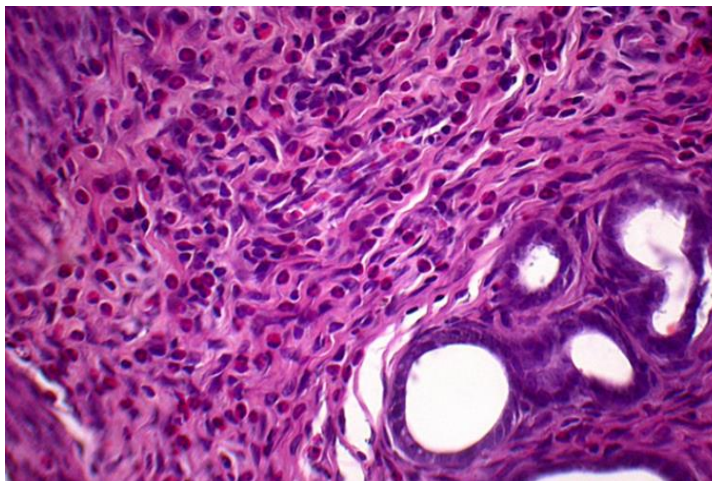


Рисунок 5 - Эндометрий маточного рога крысы в условиях экспериментального ХЭ, вызванного *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл. Окраска гематоксилином и эозином, х 400.

На экспериментальной модели ХЭ нами оценивались возможности ПФФ в восстановлении поврежденного инфекционным агентом эндометрия как изолированно, так и в различных комбинациях. При исследовании микропрепаратов эндометрия маточного рога крыс группы 1 (радонотерапия) по сравнению с эндометрием животных группы контроля отмечалось снижение признаков отека стромы и плотности воспалительного инфильтрата до $93,1 \pm 12,7$ клеток (на 48,5%, $p < 0,001$), с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов во всех слоях эндометрия. В группе 2 (пелоидотерапия) выявлено снижение плотности воспалительного инфильтрата до $49,0 \pm 5,0$ клеток (на 72,8%, $p < 0,001$), в котором преобладали эозинофилы, а лимфоциты определялись в небольшом количестве. При сочетании радоно- и пелоидотерапии (группа 3) плотность воспалительной инфильтрации, локализующейся в поверхностном и базальном слое эндометрия, составила $71,4 \pm 6,1$ клеток (снижение на 60,5% в сравнении с группой контроля, $p < 0,001$). Максимально приближенной к гистологической картине интактных здоровых животных был эндометрий крыс группы 4, где особи получали комбинированное лечение (радоно-, пелоидо- и фитотерапия). Воспалительная инфильтрация в эндометрии животных данной группы была представлена небольшим количеством лимфоцитов, единичными нейтрофилами, локализующимися лишь в поверхностных слоях эндометрия, и составила $20,5 \pm 1,8$ клеток (снижение на 88,7% в сравнении с группой контроля, $p < 0,001$) (рисунок 6).

В эндометрии крыс группы контроля, не получавших терапии, выявлена диффузная воспалительная инфильтрация, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и нейтрофилами, затрагивающая как поверхностный, так и базальный слой эндометрия. Плотность воспалительного инфильтрата составила $180,7 \pm 9,0$ клеток.

После скрещивания с самцами во всех группах наблюдения появилось на свет живое потомство: первыми - спустя 30 дней после окончания эксперимента - родились крысята в группе

2 (n=20, пелоидотерапия), спустя 32 дня – в группе 4 (n=18, комбинированное лечение ПФФ), спустя 35 дней – в группе 1 (n=16, радонотерапия) и группе 3 (n=18, радоно- и пелоидотерапия) соответственно. Последними, спустя 40 дней, родили самки крыс из группы 5 (n=10), которые лечения ХЭ не получали.

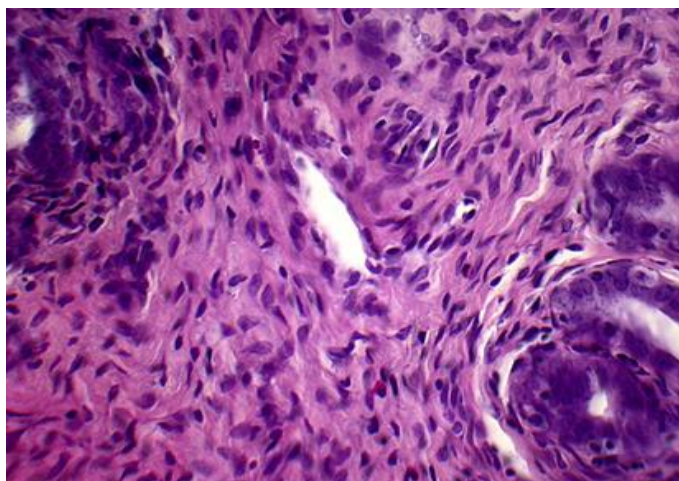


Рисунок 6 - Эндометрий маточного рога крысы после комбинированного лечения ХЭ радоно-, пелоидо- и фитотерапией. Окраска гематоксилином и эозином, х 400.

Нами проведена оценка влияния ПФФ на стероидогенез самок лабораторных животных в условиях экспериментальной модели ХЭ. Результаты исследования показали, что при монотерапии пелоидами (группа 2) и сочетанном применении ПФФ (группа 3) в венозной крови самок крыс отмечается повышение уровня прогестерона, а при бальнеотерапии с низким содержанием радона (группа 1) происходит одновременное, более выраженное повышение уровня прогестерона при снижении концентрации эстрадиола (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень прогестерона и эстрадиола в крови самок крыс линии Wistar под влиянием радонотерапии, пелоидотерапии и их сочетанного применения

Группы животных	Прогестерон, нг/л Me (Q1–Q3)	p	Эстрадиол, нг/л Me (Q1–Q3)	p
Группа контроля	22,19 (18,9-23,47)	-	44,0 (43,48–54,74)	-
Группа 1	105,30 (103,88-112,77)	$P_{1-2} = 0,008$	30,46 (28,63–32,17)	$p_{1-2} = 0,008$
Группа 2	80,32 (72,49-82,94)	$p_{1-3} = 0,008$	42,9 (41,92–44,34)	$p_{1-3} = 0,95$
Группа 3	85,56 (85,90-91,47)	$p_{1-к} = 0,008$	53,49 (52,42-55,65)	$p_{1-к} = 0,42$

На третьем проспективном клиническом этапе нами проведена апробация эффективности применения ПФФ в рамках прегравидарной подготовки у восьми пациенток с личным анамнезом ПСВ. До начала курса санаторно-курортного лечения всем женщинам на амбулаторном этапе проведено гистологическое и ИГХ-исследование эндометрия, в результате чего были выявлены характерные признаки ХЭ: очаговые лимфоидные инфильтраты в строме перигландулярно и периваскулярно (12,5%), диффузные лимфоидные инфильтраты (75%), очаговый фиброз в строме (75%), фиброз сосудов (62,5%), фенотипы лимфоцитов CD138+ и CD20+ (100%) случаев.

После прегравидарной подготовки в условиях города-курорта Белокуриха пациенткам проведено контрольное ИГХ-исследование эндометрия, где определялся регресс воспалительной инфильтрации с преобладанием очаговых лимфоидных инфильтратов и единичных лимфоидных клеток (75%, $p=0,04$), а фенотипы лимфоцитов CD138+ и CD20+ при ИГХ-исследовании не выявлялись совсем ($p<0,001$). У всех женщин сохранялся очаговый слабо выраженный фиброз стромы при уменьшении выраженности периваскулярного фиброза (рисунок 7).

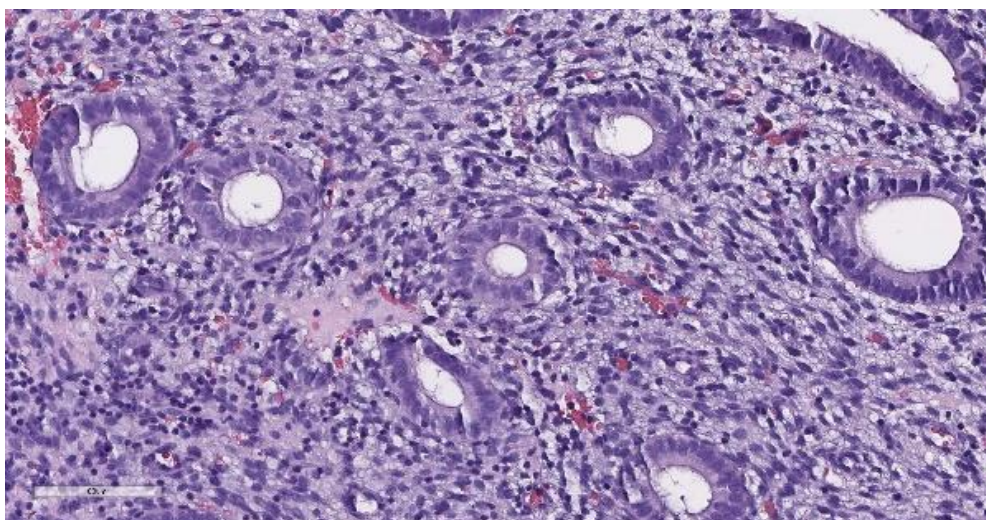


Рисунок 7 - Гистологическая картина эндометрия с очаговой умеренной лимфоидной инфильтрацией, слабо выраженным стромальным фиброзом, Н&Е, х320.

После курса прегравидарной подготовки с включением в него ПФФ курортной зоны города Белокуриха в течение полугода отмечено наступление беременности с благоприятным репродуктивным исходом/прогнозом в 83,3% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного клинко-экспериментального исследования установлено, что ведущими факторами риска ПСВ являются хронические очаги инфекции генитальной и экстрагенитальной локализации, вклад которых в реализацию данных репродуктивных потерь

составляет 42,9%. Не менее значимыми выступают операции на органах малого таза и количество искусственных абортов в анамнезе, патология шейки матки и активное курение.

Прогностическая математическая формула, разработанная на основе вышеперечисленных факторов риска, позволяет предсказать неблагоприятный репродуктивный исход с диагностической точностью 75,7%.

В условиях эксперимента нами впервые разработана модель ХЭ на лабораторных животных - самках крыс линии Wistar с повреждением эндометрия инфекционным агентом - штаммом кишечной палочки в концентрации 10^5 КОЕ/мл. Доказано, что слабоминерализованная ($M - 0,32 \text{ г/дм}^3$) щелочная ($pH - 9,5-9,6$) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевая минерально-газовая вода с низким содержанием радона ($Rn 5,0 - 9,5 \text{ нКи/дм}^3$) и природная соленасыщенная среднесульфидная иловая лечебная грязь оказывают противовоспалительный эффект на морфофункциональное состояние поврежденного эндометрия и модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс. Причем, при сочетанном применении ПФФ (климатотерапия, бальнеотерапия с низким содержанием радона Белокурихинского месторождения, пелоиды озера Мормышанское Романовского района и фитосборы Алтайского края, содержащие ортилию однобокую) эффект потенцируется.

Включение в программу прегравидарной подготовки ПФФ пациенткам с личным анамнезом ПСВ на фоне ХЭ способствует восстановлению иммуногистохимического потенциала эндометрия, спонтанному наступлению и вынашиванию беременности с благоприятным перинатальным исходом/прогнозом в 83,3% случаев.

Проведенное клинко-экспериментальное исследование позволило сформулировать следующие **выводы**:

1. Наиболее значимыми клинко-анамнестическими факторами риска позднего самопроизвольного выкидыша являются: операции на органах малого таза (ОШ 14,28; 95% ДИ 1,80-113,1), искусственные аборты (ОШ 5,20; 95% ДИ 1,97-13,83), болезни ЛОР-органов (ОШ 4,40; 95% ДИ 1,74-11,12), патология шейки матки (ОШ 3,77; 95% ДИ 1,60-8,84), активное курение (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,00-8,87), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 2,89; 95% ДИ 1,11-7,49) и мочевыделительной системы (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,20-5,61). Математическая модель позволяет предсказать его реализацию с диагностической точностью 75,7% при чувствительности 82,9% и специфичности 68,6%.

2. Пациентки с привычным выкидышем по сравнению с женщинами со спонтанным прерыванием беременности, старше по возрасту (32,1 года и 28,0 лет; $p=0,03$), чаще проживают в сельской местности (65,3% и 31,8%; $p=0,01$), курят (57,7% и 13,6%; $p<0,001$), имеют более высокий индекс массы тела ($30,1$ и $23,6 \text{ кг/м}^2$; $p=0,04$), соматическую (заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем; $p<0,05$) и

гинекологическую (два и более искусственных аборта - 42,3% и 2,3%; $p < 0,001$) отягощенность.

3. Экспериментальная модель хронического эндометрита формируется путем введения в полость маточного рога крысы линии Wistar 1 мл взвеси *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл, формирование хронического воспаления в эндометрии устанавливается гистологически с 50-х суток эксперимента после семидневного курса терапии антибиотиками широкого спектра действия внутримышечно в соответствии с весом животного.

4. Природные физические факторы в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита оказывают противовоспалительное действие, значительно снижая плотность воспалительного инфильтрата в эндометрии: при радонотерапии - на 48,5%, пелоидотерапии - на 72,8%, сочетании радонотерапии и грязелечения - на 60,5%, более выраженное при комплексном применении радоно-, пелоидо- и фитотерапии - на 88,7% ($p < 0,001$).

5. Природные физические факторы в эксперименте оказывают модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс: при сочетанном применении слаборадоновых ванн и грязелечения в их венозной крови отмечается повышение уровня прогестерона в 3,8 раза, на фоне монотерапии пелоидами - в 3,9 раза ($p = 0,008$) без изменения уровня эстрогенов ($p > 0,05$); на фоне монорадонотерапии - повышение уровня прогестерона в 4,7 раз ($p = 0,008$) при одновременном снижении эстрадиола в 1,4 раза ($p = 0,008$).

6. При иммуногистохимическом исследовании эндометрия пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе после курса прегравидарной подготовки с включением в него природных физических факторов определяется снижение воспалительной инфильтрации с преобладанием очаговых лимфоидных инфильтратов и единичных лимфоидных клеток (12,5% и 75%, $p = 0,04$), регресс диффузных лимфоидных инфильтратов (75% и 0%; $p < 0,001$), исчезновение лимфоцитов фенотипов CD138+ и CD20+ (100% и 0%; $p < 0,001$), что способствует наступлению беременности в течение полугода с благоприятным репродуктивным исходом/прогнозом в 83,3% случаев.

На основании полученных результатов сформулированы следующие **практические рекомендации**:

1. Вероятность позднего самопроизвольного выкидыша пациенткам с наличием клинико-анамнестических факторов риска его реализации на прегравидарном этапе целесообразно рассчитывать по формуле: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где p – вероятность позднего выкидыша (%)
 e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$)
 $z = -1,52 + 1,07 * X_{\text{аборт}} + 1,25 * X_{\text{зшм}} + 2,59 * X_{\text{опермт}} + 1,0 * X_{\text{взомт}} + 1,53 * X_{\text{лор}} + 1,07 * X_{\text{мвс}} + 1,44 * X_{\text{кур}}$,

примечание: $X_{\text{аборт}}$ – количество искусственных абортов (n), $X_{\text{зшм}}$ – заболевания шейки матки (0 – отсутствует, 1 – наличие), $X_{\text{опермт}}$ – операции на органах малого таза (0 –

отсутствует, 1 – наличие), Хвзонт – воспалительные заболевания органов малого таза (0 – отсутствует, 1 – наличие), Хлор – воспалительные заболевания ЛОР-органов (0 – отсутствует, 1 – наличие), Хмвс – воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы (0 – отсутствует, 1 – наличие), Хкур – курение (0 – некурящие, 1 – курящие). При $P > 50\%$ - риск реализации позднего самопроизвольного выкидыша расценивается как высокий.

2. В курс прегравидарной подготовки пациенток с личным анамнезом позднего самопроизвольного выкидыша целесообразно включать природные физические факторы города-курорта Белокуриха: ванны с термальной минеральной азотно-кремнистой водой с низким содержанием радона ($5,0-9,5$ нКи/дм³) - №10, пелоидотерапию природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязью озера Мормышанское Романовского района Алтайского края в виде грязевых аппликаций на крестцово-сакральную, надлобковую область и область яичников - № 8 и фитосбор, содержащий экстракт ортисии однобокой, курсом до двух месяцев.

3. Планирование беременности рекомендовано после устранения корригируемых факторов риска позднего самопроизвольного выкидыша (отказ от курения, санация очагов хронических инфекций ЛОР-органов, мочеполовой системы), не позднее, чем через 3 месяца после завершения курса прегравидарной подготовки в санаторно-курортных условиях.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные научному обоснованию методов прегравидарной подготовки пациенток с репродуктивной дисфункцией, в основе которой лежит эндометриопатия. Отдельное перспективное направление представляет углубленное изучение роли природных физических факторов, направленное на восстановление рецепторного аппарата и имплантационного потенциала эндометрия, повышающего шансы на благоприятный репродуктивный прогноз.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хронический эндометрит и infertility: коррекция природными физическими факторами Алтая / О.В. Ремнева, О.А. Бельницкая, А.Е. Чернова, С.Д. Яворская // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. - № 3. – С. 16-22. - doi:10.24412/2686-7338-2022-3-16-22 (**К2**).
2. Возможности пелоидотерапии в коррекции репродуктивной дисфункции, ассоциированной с хроническим эндометритом / О.В. Ремнева, О.А. Бельницкая, А.Е. Чернова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 44, № 3. – С. 58-64 (**К3**).
3. Медико-социальные факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша / О.В.

- Ремнёва, А.Е. Чернова, О.В. Колядо, Н.И. Фадеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 6, № 21. – С.73–78. - doi: 10.20953/1726-1678-2022-6-73-78 **(К1)**.
4. Ремнёва, О.В. Морфологическая верификация эффективности радоновой бальнеотерапии и пелоидотерапии в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита / О.В. Ремнёва, А.Е. Чернова // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». - Москва, 2022. - С. 64.
5. Spa and resort possibilities in reproductive health recovery in patients with early gestational losses / S.D. Yavorskaya, O.V. Remneva, A.E. Chernova [et al.] // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. - 2023. - Т. 16, № 4. - С. 71-77. - doi: 10.20969/VSKM.2023.16(4).71-77 **(К2)**.
6. Оценка эффективности радонотерапии и модуляции стероидогенеза в экспериментальной модели хронического эндометрита / А.Е. Чернова, О.В. Ремнева, И.П. Бобров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – № 17(3). – С. 321-331. - doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.374 **(К1)**.
7. Чернова, А.Е. Оценка противовоспалительной эффективности радонотерапии и модуляции стероидогенеза в эксперименте / А.Е. Чернова, О.В. Ремнева, Д.А. Баранов // Scientist (Russia). - 2023. - № 1 (23). - С. 42-45.
8. Модулирующий эффект бальнеотерапии на стероидогенез самок крыс в экспериментальной модели хронического эндометрита / А.Е. Чернова, О.В. Ремнева, О.Н. Мазко [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – № 9 (4). – С. 20-28. - doi: 10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28 **(К2)**.
9. Инфекционно-воспалительный фактор в генезе поздних самопроизвольных выкидышей и его коррекция природными физическими факторами / О.В. Ремнева, А.Е. Чернова, Д.А. Баранов [и др.] // Бюллетень медицинской науки. - 2024. - № 4 (36). - С.68-76.- doi:10.31684/25418475-2024-4-68 **(К3)**.
10. Патент № 2823135 С1 Российская Федерация, МПК А61М 25/01 А61К 31/00 А61Р 31/04 G09В 23/28. Способ моделирования экспериментального хронического эндометрита у крыс: № 2023112044 : заявл. 10.05.2023: опубл. 18.07.2024 / О.В. Ремнева, А.Е. Чернова, О.Н. Мазко [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.