

Статья поступила в редакцию 24.04.2024 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2024-3-51-57 EDN: YJCSYU

Информация для цитирования:

Бубнова Л.Е., Алексеева Н.В., Иванов Л.Н., Павлова О.В. Патогенетическое значение озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний репродуктивной системы // Медицина в Кузбассе. 2024. №3. С. 51-57.

Бубнова Л.Е., Алексеева Н.В., Иванов Л.Н., Павлова О.В.

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,

г. Чебоксары, Россия,

БУ «Новочебоксарский медицинский центр» Минздрава Чувашии,

г. Новочебоксарск, Россия



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Цель исследования – оценка изменений иммунных нарушений, продуктов перекисного окисления липидов, факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ).

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное клинично-лабораторное обследование 59 женщин в возрасте от 18 до 43 лет. В первую группу вошли 33 пациентки, которым была назначена комплексная этиотропная терапия с озонированным раствором NaCl 0,9% – 400,0 мл в/в капельно. Во вторую группу включены 26 пациенток, которые получали назначенную терапию без озонотерапии.

Результаты исследования и их обсуждение. К окончанию исследования у женщин первой группы нормализовались показатели клеточного и гуморального иммунитета. Отмечено значительное снижение промежуточных продуктов перекисного окисления липидов: малоновый диальдегит (МДА) снизился с $0,09 \pm 0,01$ до $0,04 \pm 0,09$ ед. экст. (на 44 %). Увеличился антикоагулянтный потенциал: протромбиновый индекс уменьшился в первой группе на 10,3 % по сравнению со второй группой. Фибринолитическая активность (ФАК) в первой группе уменьшилась на 34 %, чем во второй.

Выводы. Эффективность включения озонотерапии в комплексное лечение больных с ВЗОМТ проявляется достоверным уменьшением промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, коррекцией гуморального и клеточного звеньев иммунитета, активацией местных иммунных реакций, гипокоагуляционным действием.

Ключевые слова: озонотерапия; патогенез; оксидантный стресс; коагулограмма; иммунокоррекция

Bubnova L.E., Alekseeva N.V., Ivanov L.N., Pavlova O.V.

Chuvash State University, Cheboksary, Russia,

Novocheboksarsk Medical Center, Novocheboksarsk, Russia

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF OZONE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

The purpose of the study – to evaluate changes in immune disorders, products of lipid peroxidation, factors of the coagulation and anticoagulation system of the blood in women with inflammatory diseases of the pelvic organs (IDPO).

Research materials and methods. A comprehensive clinical and laboratory examination of 59 women aged 18 to 43 years was conducted. The first group included 33 patients who were prescribed complex etiotropic therapy with ozonized NaCl solution 0.9% – 400.0 ml intravenously. The second group included 26 patients who received prescribed therapy without ozone therapy.

The results of the study and their discussion. By the end of the study, cellular and humoral immunity normalized in women of the first group. A significant decrease in intermediate products of lipid peroxidation was noted: malondialdehyde (MDA) decreased from 0.09 ± 0.01 to 0.04 ± 0.09 units ext. (by 44 %). The anticoagulant potential increased: the prothrombin index in the first group decreased by 10.3 % compared to the second group. Fibrinolytic activity (FA) in the first group decreased by 34 % than in the second.

Conclusions. The effectiveness of the ozone therapy inclusion in the complex treatment of patients with IDPO is a reliable manifestation of a decrease in markers of endogenous intoxication, intermediate products of lipid peroxidation, correction of humoral and cellular immunity, activation of local immune reactions, hypocoagulation effect.

Key words: ozone therapy; pathogenesis; oxidative stress; coagulogram; immunocorrection

На протяжении последних десятилетий в структуре гинекологической патологии лидируют воспалительные заболевания малого таза (ВЗМТ), достигая 60-65 % среди причин обращений женщин

за амбулаторной помощью, и более 30 % – среди причин госпитализации в гинекологические стационары. Под термином ВЗМТ понимают воспалительные процессы в верхнем отделе репродуктивного

тракта у женщин, представленной как единой нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их комбинациями. Этиологическим фактором более 60 % случаев ВЗМТ остается инфекционный, представленный возбудителями инфекций, передающихся половым путем (ИПП), факультативной и облигатной анаэробной флорой, а также другими грамположительными и грамотрицательными анаэробными и аэробными бактериями. Итальянские исследователи предоставили данные 106 женщин с хроническим эндометритом, из которых у 61 (57,5 %) диагноз был подтвержден гистологически, у 48 (45 %) – культурально. В 34 (70,7 %) из 48 случаев обнаруживались *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma* и *U. Urealyticum*, у 4 женщин (8,4 %) – *Chlamydia trachomatis* [1, 2]. Среди ВЗМТ удельный вес в этой группе принадлежит хроническому воспалению придатков матки. Большое количество половых партнеров, неадекватная диагностика и лечение инфекций, передающихся половым путем (ПП), являются неблагоприятными факторами для развития заболевания.

В основе любого воспалительного процесса и его исхода лежит сложный иммунопатологический процесс, запуск цитокинового каскада, баланс про- и противовоспалительных цитокинов [3]. Муцинозная активность микроорганизмов и вирусов, как один из факторов патогенеза воспаления, изучается уже несколько десятилетий. Продукция вагинальными бактериями муциноза может быть одним из основных микробиологических факторов восходящей инфекции, способных приводить к тяжелым заболеваниям репродуктивного тракта. В качестве основных продуцентов муколитических ферментов во влагалище рассматриваются бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом, ключевую роль в патогенезе которого играют бактерии рода *Gardnerella*, *G. Swidrinskii* [4, 5]. Бактериальный вагиноз – дисбаланс влагалищной микрофлоры вследствие снижения пула защитных лактобацилл и активного размножения анаэробных бактерий. Этиология его полимикробна, а патофизиология заключается в снижении количества лактофлоры [6]. Рецидивирующий бактериальный вагиноз повышает риск инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза [7].

Хронический эндометрит (ХЭ) – локализованное воспаление слизистой оболочки матки, характеризующееся наличием инфильтрата плазматических клеток в строме эндометрия. К основным причинам относятся инородные тела в полости матки (внутриматочная спираль), субмукозные миомы, полипы, остатки плодного яйца после медицинского аборта и инфекционные патогены. ХЭ чаще ассоциируется со следующими инфекционными агентами: *Streptococcus aureus* (27 %), *Escherichia coli* (11 %), *Enterococcus faecalis* (14 %), *Ureaplasma urealyticum* (11 %). Механизм развития данных нарушений связан с увеличением продукции воспалительных цитокинов и изменением соотношения по-

пуляции клеток иммунной системы в слизистой оболочке эндометрия [8-10]. Микробиом эндометрия принято рассматривать как совокупность разнообразных микроорганизмов, включающих более 20 родов бактерий: *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Shigella*, *Dejtia*, *Giardnerella*, *Burkholderia*, *Ralstonia*, *Hydrogenophaga*, *Cloacibacterium*, *Limnohabitans*, *Dietzia*, *Atopohium*, *Sediminbacterium*, *Pothia*, *Exiguobacterium* [11]. Ранее считалось, что увеличение клинически активного титра условно-патогенной флоры связано со снижением количества *Lactobacillus*, но по последним данным выявлен их значительный рост при хроническом эндометрите в сочетании с органической патологией слизистой матки – полипами, а также и без них [12].

Эндометриоз – эстрогензависимое хроническое мультифакторное проградентное заболевание, обусловленное персистенцией эндометриоподобной ткани (или гетеротопия) за пределами слизистой оболочки матки, преимущественно в области малого таза. Эндометриоз часто сопровождается циклическим или постоянным болевым синдромом. В патогенезе болевого синдрома участвует воспаление, лежащее в основе периферической и центральной сенсibilизации. Индукция иммунного ответа в участках поражения брюшной полости сопровождается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и хемокинов, факторов роста и других лигандов, привлекающих нейтрофилы. Повышается содержание интерлейкинов ИЛ-1β и ИЛ-8, простагландина E2, фактора некроза опухоли, фактора роста нервов. Эти медиаторы способны напрямую активировать сенсорные нервные окончания, что свидетельствует об участии феномена воспаления в патогенезе боли при эндометриозе [13]. Для лечения эндометриоза используют эстрогены, входящие в состав комбинированных гормональных контрацептивов, которые вызывают изменения в свертывающей системе крови и могут способствовать тромбозу. Они повышают содержание фибриногена, фактора Виллибранда, ряда факторов свертывания крови (протромбина, факторов VII, IX, X, XII, XI, V), подавляют функцию антикоагулянтной системы, вызывают резистентность к активированному протеину С, снижают активность АТIII и протеина S [14, 15]. Воспаление, вызванное эндометриозом, изменяет микроокружение с повышением уровня воспалительных цитокинов, факторов роста и ангиогенных факторов, которые значительно нарушают фертильность. Например, интерлейкины напрямую влияют на подвижность сперматозоидов; фактор некроза опухоли-α, активные формы кислорода, образующиеся при эндометриозе, препятствуют взаимодействию ооцитов и сперматозоидов, снижают качество ооцитов [16].

Повышенная продукция активных форм кислорода (АФК) или дефицит антиоксидантов приводят к окислительному стрессу. АФК являются побочными продуктами нормального метаболизма. Повышенное их содержание обладает повреждающим

действием, приводит к ухудшению качества клеточного материала, снижению частоты оплодотворения при дисбалансе АФК и общей антиоксидантной способности [17]. Токсичные радикалы, образующиеся в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ), способны усиливать агрегацию тромбоцитов, нарушать состояние микроциркуляции в тканях, угнетать иммунные реакции, усугубляя течение воспалительного процесса [18, 19], и приводят к нарушению функций многих органов, что является одной из главных причин эндотоксикоза, наблюдающегося у этих пациенток. Согласно современным представлениям, основным биохимическим маркером эндотоксикации и важнейшим патохимическим критерием являются конечные и промежуточные продукты обмена — среднемолекулярные олигопептиды (СМ). Уровень эндотоксикоза зависит от выраженности клинических проявлений, качества жизни [20]. В наших наблюдениях интенсификация процессов ПОЛ способствовала усилению деструктивных изменений в печени, что проявлялось повышением активности трансаминаз [21]. Задача любого практикующего врача — это улучшение качества жизни пациента и сохранение репродуктивного потенциала населения. Учитывая, что женский организм является «своеобразным резервуаром» для зачатия и вынашивания новой жизни, важно не допускать хронизацию возникающих воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), что может привести к семейному бесплодию [22].

Несмотря на успехи этиотропной терапии ВЗОМТ, создание комплексной системы мероприятий по лечению данной группы больных до сих пор остается актуальной проблемой. В последние годы в литературе появился целый ряд работ о применении и достаточно высокой активности озонотерапии. Озонотерапия способствует мобилизации и активации защитных сил организма, нормализации процессов перекисного окисления липидов и активизации антиоксидантной защиты, результатом чего является улучшение исходов лечения, что позволяет обосновать этиопатогенетическую целесообразность ее применения при данной патологии [23, 24] и при доказательном использовании в медицине боли [25]. Бактерицидный эффект озона связан с повышенной чувствительностью к нему бактериальных патогенов в связи с незначительным содержанием антиоксидантов в их мембранах [26].

Был показан выраженный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект медицинского озона, его стимулирующее влияние как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет за счет регулирования реакций иммунной системы [27], индукции синтеза иммуноактивирующих цитокинов, трансформирующего фактора роста β , $\beta 2$ [28, 29]. Одним из предполагаемых эффектов озонотерапии на реологические свойства крови является активация NO-синтазы, усиливается синтез оксид азота, являющийся мощнейшим вазодилататором, что приводит к эффективности микроциркуляции в тканях. Вследствие активации микроциркуляции увеличива-

ется количество транспортируемого к тканям кислорода за единицу времени и реализуется детоксикационное действие озона и активируется ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов) [30]. Коагулопатия, связанная с повышением уровней фибриногена, Д-димера, протромбина, активирует воспалительный процесс с развитием «цитокинового шторма»: повышается уровень ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 β , что способствует нарушению свертываемости крови [31]. Оксид азота относится к синтезируемым эндотелием противовоспалительным факторам, который ингибирует экспрессию молекул адгезии, синтез цитокинов и хемокинов, а также адгезию и миграцию лейкоцитов [32]. Озонотерапия способствует восстановлению процессов ангиогенеза, улучшает и ускоряет кровоток [33] и микроциркуляцию, показатели свертывающей и противосвертывающей систем, в результате чего создаются условия для купирования воспалительного процесса. Данное направление представляет большой научно-практический интерес и является одним из приоритетов наших научных изысканий.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием t-критерия Стьюдента на персональном компьютере IBM PCP/AT SX с использованием программы «BIOSTAT». При сравнении более чем двух групп вводили поправочный коэффициент. Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование 59 женщин в возрасте от 18 до 43 лет. Исследование включало изучение гинекологического статуса при бимануальном и ультразвуковым исследованиях, определялись биохимические показатели крови, фибриноген А и В, протромбиновый индекс, тромбиновое время, свободный гепарин, фибринолитическая активность крови (ФАК), показатели процессов ПОЛ, иммунный спектр.

Для оценки степени интоксикации у обследуемых больных определяли маркеры интоксикации: молекулы средней молекулярной массы. В первой группе получавших комплексную терапию согласно рекомендациям МЗ РФ и системную озонотерапию оказались 32 пациентки. Вторую группу получавших комплексную терапию согласно рекомендациям МЗ РФ без озонотерапии составили 27 пациенток. Озон готовили непосредственно перед введением на медицинском озонаторе «Медозон». Скорость инфузии 25-30 мл в минуту, всего 8 процедур ежедневно или через день.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного комплексного клиничко-лабораторного исследования нами были получены сле-

дующие результаты. При сравнении средних показателей пациенток первой группы улучшились значения клеточного и гуморального иммунитета. Число лимфоцитов Т-хелперов снизилось до $38,7 \pm 1,8$ %, во второй группе – до $42,6 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$). Число лимфоцитов Т-супрессоров увеличилось в первой группе до $43,09 \pm 1,7$ %, во второй группе – до $31,58 \pm 2,6$ % ($p < 0,01$). На фоне повышенного содержания Ig M манифестация воспалительного процесса снизилась. Концентрация Ig M до лечения в первой группе составила $1,5 \pm 2,2$ г/л, во второй – $1,9 \pm 0,22$ г/л ($p < 0,01$). Концентрация Ig G в первой группе составила $12,1 \pm 0,9$ г/л, во второй – $12,9 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,01$).

Фагоцитарная активность лейкоцитов повысилась в первой группе на 19 %, во второй – на 11 %. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в первой группе уменьшились до $17,20 \pm 1,78$ усл. ед. ($p < 0,001$), во второй – до $24,70 \pm 2,90$ усл. ед. ($p < 0,001$). Парентеральная озонотерапия улучшает показатели иммунного статуса. Восстановление состава и баланса иммунокомпетентных клеток позволяет нормализовать механизмы клеточного взаимодействия и повысить эффективность озонотерапии.

Продукты ПОЛ в процессе лечения достигали нормы: малоновый диальдегид уменьшился от $0,09 \pm 0,01$ до $0,04 \pm 0,09$ ед. экст. (на 44 %). Ацилгидроперекиси уменьшились от $1,05 \pm 0,02$ до $0,69 \pm 0,12$ ед. экст. (на 65 %). Нарушения в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты («оксидантный стресс») приводят к изменениям обмена веществ, энергетического баланса в организме: клетки повреждаются, начинаются патологические изменения в тканях. Оксидантный стресс всегда сопровождается ВЗОМТ. Гипоксия и расстройства микроциркуляции в очаге поражения являются непосредственной причиной нарушения кислородо- и энергозависимых функций клеток (синтез АТФ) с поломкой лизосомальных мембран и выходом в кровоток ферментов, негативно влияющих на мембраны клеток органов мишеней и развитие воспаления усугубляется. Нарушения гомеостаза прогрессируют, усиливается перекисное окисление липидов в тканях. В наших наблюдениях озонотерапия привела к коррекции фактора патогенеза заболевания и устранила развитие данных патологических процессов. Нормализовался нарушенный баланс между интенсивностью окислительных процессов и возможностями антиоксидантной защиты, а именно, снижением промежуточных продуктов ПОЛ.

По данным Перетягина С.П. (1999), Контрощиковой К.Н. (1992), озон значительно уменьшает активацию коагуляционного звена гемостаза. Фибриноген А в первой группе снизился на 25 %, количество тромбоцитов уменьшилось с $284,3 \pm 5,86 \times 10^9$ /л до $184,7 \pm 5,56 \times 10^9$ /л ($p < 0,01$). Протромбиновый индекс в первой группе приблизился к показателям нормы и составил $78,43 \pm 6,21$ %, а во второй группе оставался на

уровне $86,18 \pm 1,87$ %. Фибриноген В уменьшился с $0,069 \pm 0,07$ г/л до $0,048 \pm 0,03$ г/л (на 69 %) в первой группе; во второй – с $0,07 \pm 0,05$ г/л до $0,06 \pm 0,07$ г/л (на 15 %). Тромбиновое время удлинилось в первой группе с $27 \pm 1,9$ с до $31,08 \pm 2,12$ с ($p < 0,01$), во второй группе – с $27,24 \pm 0,58$ с до $28,64 \pm 1,82$ с ($p < 0,05$). Количество тромбоцитов в первой группе уменьшилось с 294×10^9 /л до 248×10^9 /л (на 16 %), во второй группе количество тромбоцитов было увеличено, но оставалось в пределах нормы. Свободный гепарин в первой группе до лечения был равен $5,30 \pm 0,57$ с, после лечения составил $7,69 \pm 0,78$ с ($p < 0,01$); во второй группе свободный гепарин равнялся $5,8 \pm 0,48$ с, после лечения – $6,34 \pm 0,34$ с. Тромбиновое время в первой группе удлинилось на 13 %, во второй группе – на 1 % (с $5,89 \pm 0,28$ с до $6,32$ с). Выраженные нарушения в системе коагуляции сохранялись в процессе лечения. ФАК в первой группе до лечения составила $264 \pm 12,57$ мин, после лечения – $163 \pm 11,64$ мин ($p < 0,01$). Во второй группе ФАК до лечения равнялась $271 \pm 10,83$ мин, после лечения – $239 \pm 9,5278$ мин ($p < 0,05$). У пациенток, получавших озонотерапию в комплексном лечении, отмечена постепенная нормализация показателей системы гемостаза: нормализовались содержание фибриногена, тромбиновое время, ПТИ, ФАК.

Проведенное исследование включало также определение АД, частоты пульса, общего белка, белковых фракций крови, АсАТ, АлАт, общего холестерина, β -липопротеидов, спектра вагинальной флоры. Исходно повышенное АД в первой группе у 9 пациенток (28 %) снизилось в среднем на 15-18 %. Во второй группе у 8 пациенток регистрировалось повышенное АД (29 %), а его снижение отмечено на 8-11 %. У больных первой группы, в отличие от второй, достоверно снизился уровень содержания общего холестерина (с $6,59$ до $5,48$ ммоль/л). Уровень МСМ 280 у.е. в первой группе снизился с $0,403 \pm 0,03$ у.е. до $0,219 \pm 0,018$ у.е. ($p < 0,001$), во второй группе – с $0,407 \pm 0,01$ у.е. до $0,316 \pm 0,08$ у.е. ($p < 0,05$). Уровень МСМ 254 у.е. в первой группе уменьшился с $0,392 \pm 0,03$ у.е. до $0,189 \pm 0,17$ у.е. ($p < 0,01$), во второй группе – с $0,389 \pm 0,09$ у.е. до $0,321 \pm 0,14$ у.е. ($p < 0,05$).

Наблюдали снижение объема вагинальных выделений, значительно улучшилось общее состояние. По результатам исследований следует признать, что парентеральная озонотерапия приводит к эффективной элиминации микробного антигена из очага воспаления и снижению эндотоксикации в организме. Белковые фракции крови: альбумин в первой группе по сравнению со второй снизился на 8,3 %. Активность аланинаминотрансферазы в первой группе уменьшилась на 24 % больше, чем во второй. Отсутствие положительной динамики лабораторных параметров гомеостаза во второй группе говорит о целесообразности включения метода парентеральной озонотерапии, который является адекватным для достижения оптимального терапевтиче-

ского эффекта у гинекологических больных с ВЗОМТ.

Озонотерапия снижает уровень гиперкоагуляционного потенциала, затрагивая практически все фазы свертывания крови, уменьшает выраженность тромбинемии, усиливает ее фибринолитическое действие, устраняет гипервязкость крови. Гиперкоагуляционный потенциал явился патофизиологически связанным процессом в цепочке реакций свертывания крови у гинекологических больных более значимым. Это требует дальнейшего изучения для решения вопроса о применении озонотерапии для профилактики тромбоэмболических осложнений.

ВЫВОДЫ

Озонотерапия оказывает противовоспалительный эффект, положительно влияет на местный и

общий иммунитет, улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления и в целом организме, способствует ранней коррекции возникающих метаболических нарушений. Озонотерапия является перспективным направлением в решении фундаментальных задач и совершенствования методов лечения ВЗОМТ. Отсутствие побочных эффектов, быстрое купирование симптоматики и длительное сохранение достигнутого эффекта свидетельствуют о целесообразности использования озонотерапии при ВЗОМТ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kohno NI, Gorshkova OV, Molodtsova LY. The effectiveness of systemic enzyme therapy in the complex treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 12: 159-164. Russian (Кохно Н.И., Горшкова О.В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин //Акушерство и гинекология. 2022. № 12. С. 159-164.) doi: 10.18565/aig.2022.294
2. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014; 21: 640-647. doi: 10.1177/1933719113508817
3. Shatunova EP, Fedorina TA, Lineva OI, Kuznetsova LV. Clinical and pathomorphological features of patients with purulent inflammatory formations of the uterine appendages. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 10: 118-124. Russian (Шатунова Е.П., Федорина Т.А., Линева О.И., Кузнецова Л.В. Клинические и патоморфологические особенности больных с гнойными воспалительными образованиями придатков матки //Акушерство и гинекология. 2021. № 10. С. 118-124.) doi: 10.18565/aig.2021.10.118-124
4. Shipitsyna EV, Korkina SA, Krysanova AA, Kolousova KA, Shalepo KV, Budilovskaya OV, et al. Sialidase activity of vaginal bacteria in reproductive-age women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 11: 122-130. Russian (Шипицына Е.В., Коркина С.А., Крысанова А.А., Колоусова К.А., Шалепо К.В., Будиловская О.В., и др. Сиалидазная активность бактерий влагалища у женщин репродуктивного возраста //Акушерство и гинекология. 2022. № 11. С. 122-130.) doi: 10.18565/aig.2022.11.122-130
5. Mikhanoshina NV, Priputnevich TV, Grigorian IE. Vaginitis and vaginosis: diagnostic and treatment approaches in the light of the current clinical practice guidelines. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 11: 172-178. Russian (Миханошина Н.В., Припутневич Т.В., Григорян И.Э. Вагиниты и вагиноз: подходы к диагностике и лечению в свете действующих клинических рекомендаций //Акушерство и гинекология. 2022. № 11. С. 172-178.) doi: 10.18565/aig.2022.11.172-178
6. Kira EF, Rastorgueva LI, Khalturina YuV, Pushkina VV. Vaginal infections. Two-stap treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 4: 201-208. Russian (Кира Е.Ф., Расторгueva Л.И., Халтурина Ю.В., Пушкина В.В. Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения //Акушерство и гинекология. 2020. № 4. С. 201-208.) doi: 10.18565/aig.2020.4.201-208
7. Barinova VV, Bushtyreva IO, Kuznetsova NV, Suvorov AN, Botasheva TL. Experience of using vaginal autoprobiotics in a patient with spontaneous triplet pregnancy with recurrent vaginal anaerobic dysbiosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 10: 184-192. Russian (Баринова В.В., Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Суворов А.Н., Боташева Т.Л. Опыт применения вагинальных аутопробиотиков у пациентки со спонтанной тройней при рецидивирующем вагинальном анаэробном дисбиозе //Акушерство и гинекология. 2023. № 10. С. 184-192.) doi: 10.18565/aig.2023.6
8. Shperling NV, Shperling MI. Treatment and prevention of recurrent genital lichen sclerosus in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 12: 122-130. Russian (Шперлинг Н.В., Шперлинг М.И. Лечение и профилактика рецидивирования склероатрофического лишена половых органов у женщин //Акушерство и гинекология. 2022. № 12. С. 122-130.) doi: 10.18565/aig.2022.280
9. Ievleva KD, Danusevich IN, Suturina AV. Features of interaction of Toll-like receptors with virus infection of the reproductive tract as a predictor of chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 6: 5-12. Russian (Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурина А.В. Особенности взаимодействия TOLL-подобных рецепторов с вирусной инфекцией репродуктивного тракта как предиктор развития хронического эндометрита //Акушерство и гинекология. 2022. № 6. С. 5-12.) doi: 10.18565/aig.2022.6.5-12
10. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018; 9: 208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208

11. Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Burdenko MV, Zaidieva ZS, Amiryana DS, Marakhovskaya E. Modifying the risk of ascending uterine cavity infection during gynecological procedures. *Obstetrics and gynecology*. 2022; 10: 150-158. Russian (Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В., Зайдиева З.С., Амирян Д.С., Мараховская Е. Модификация вероятности реализации восходящего инфицирования полости матки при проведении гинекологических процедур //Акушерство и гинекология. 2022. № 10. С. 150-158.) doi: 10.18565/aig.2022.10.150-158
12. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their Microbes: The Unexpected Friendship. *Trends Microbiol*. 2018; 26(1): 16-32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008
13. Timofeeva YS, Marinkin IO, Kuleshov VM, Adaigulova SV. Pathogenesis of pain in endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 9: 12-18. Russian (Тимофеева Ю.С., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Адайгулова С.В. Патогенез боли при эндометриозе //Акушерство и гинекология. 2022. № 9. С. 12-18.) doi: 10.18565/aig.2022.9.12-18
14. Akinshina SV, Koloda YuA. The effect of a new contraceptive with estetrol on the thrombotic safety profile of hormonal contraception. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 10: 159-168. Russian (Акиншина С.В., Колода Ю.А. Особенности влияния нового контрацептива с эстеролом на профиль тромботической безопасности гормональной контрацепции //Акушерство и гинекология. 2022. № 10. С. 159-168.) doi: 10.18565/aig.2022.10.159-168
15. Godzoeva AO, Zazerskaya IE, Vlasov VS, Vavilova TV, Gorelova IV, Kustarov VN, Zhambalova TV. Fibrin monomer and D-dimer in infertile women undergoing assisted reproductive technology. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 9: 73-81. Russian (Годзоева А.О., Зазерская И.Е., Власов В.С., Вавилова Т.В., Горелова И.В., Кустаров В.Н., Жамбалова Т.В. Оценка фибрин-мономера и Д-димера у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий //Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 73-81.) doi: 10.18565/aig.2020.9.73-81
16. Virivskaya EV, Bakhtiyarov KR, Evstratova KD. Postoperative management of reproductive-aged patients with endometrioid ovarian cysts. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 12: 140-145. Russian (Вириевская Е.В., Бахтияров К.Р. Евстратова К.Д. Особенности послеоперационного ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников //Акушерство и гинекология. 2022. № 12. С. 140-145.) doi: 10.18565/aig.2022.12.140-145
17. Agadzhanian DS, Smolnikova VYu, Krasnyi AM, Lobanova NN, Shchipitsyna VS, Sadekova AA, et al. Informative value of oxidative stress markers in predicting outcomes of infertility treatment using ART methods. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 9: 64-70. Russian (Агаджанян Д.С., Смольникова В.Ю., Красный А.М., Лобанова Н.Н., Шипицына В.С., Садекова А.А., и др. Оценка маркеров окислительного стресса у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий //Акушерство и гинекология. 2022. № 9. С. 64-70.) doi: 10.18565/aig.2022.9.64-70
18. Ilyina IYu, Dobrokhotova YuE. Role of oxidative stress in the development of gynecological diseases. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 2: 150-156. Russian (Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний //Акушерство и гинекология. 2021. № 2. С. 150-156.) doi: 10.18565/aig.2021.2.150-156
19. Delgadillo-Valero LF, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. The Protective Role of Ozone Therapy in Kidney Disease: A Review. *Life (Basel)*. 2023; 13(3): 752. doi: 10.3390/life13030752
20. Prokofyeva TV, Polunina OS, Voronina LP, Polunina EA, Sevostyanova IV. Prognostic value of molecules of average mass in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(6): 34-44. Russian (Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Прогностическое значение молекул средней массы у больных хронической обструктивной болезнью легких //Acta Biomedica Scientifica. 2022. Т. 7, № 6. С. 34-44.) doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.4
21. Belyaev AN, Belyaev SA, Kostin SV, Tyurina NA, Boyarkin EV. Endogenous intoxication in mechanical jaundice and the possibility of its pathogenetic correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 9: 101-106. Russian (Беляев А.Н., Беляев С.А., Костин С.В., Тюрина Н.А., Бояркин Е.В. Эндогенная интоксикация при механической желтухе и возможности ее патогенетической коррекции //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 9. С. 101-106.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-101-106
22. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(5): 951-960. doi: 10.1111/jog.13937
23. Abdulkarimova EE, Daher RN. Efficiency of ozonotherapy in treatment of endotoxemia in patients with purulent destructive diseases of the lungs and pleura. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021; 1(122): 15-19. Russian (Абдукаримова Э.Э., Дахер Р.Н. Эффективность озонотерапии в лечении эндотоксикоза у больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры. //Вестник НовГУ. 2021. № 1(122). С. 15-19.) doi: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).15-19
24. Vinnik YuS, Kochetova LV, Kulikova AB, Medvedeva NN. The effectiveness of ozone therapy and ultrasound in regeneration of an infected wound in an experiment. *Siberian Medical Review*. 2022; 3(135): 100-104. Russian (Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Куликова А.Б., Медведева Н.Н. Эффективность озонотерапии и ультразвука при регенерации инфицированной раны в эксперименте //Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 3(135). С. 100-104.) doi: 10.20333/25000136-2022-3-100-104
25. Hidalgo-Tallón J, Torres-Morera LM, Baeza-Noci J, Carrillo-Izquierdo MD, Pinto-Bonilla R. Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine. *Front physiol*. 2022; 13: 840623. doi: 10.3389/fphys.2022.840623
26. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res*. 2019; 9(3): 163-167. doi: 10.4103/2045-9912.266997
27. Tahmasebi S, Qasim MT, Krivenkova MV, Zekiy AO, Thangavelu L, Aravindhan S, et al. The effects of oxygen-ozone therapy on regulatory T-cell responses in multiple sclerosis patients. *Cell Biol Int*. 2021; 45(7): 1498-1509. doi: 10.1002/cbin.11589

28. Fedorova TA, Krechetova LV, Bakuridze EM, Rogachevsky OV, Zaitsev VYa, Strelnikova EV, et al. Systemic ozone therapy and its immunomodulatory effects in COVID-19 patients. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 8: 85-94. Russian (Федорова Т.А., Кречетова Л.В., Бакуридзе Э.М., Рогачевский О.В., Зайцев В.Я., Стрельникова Е.В., и др. Применение системной озонотерапии и ее иммуномодулирующие эффекты у пациентов с COVID-19 инфекцией //Акушерство и гинекология. 2022. № 8. С. 85-94.) doi: 10.18565/aig.2022.8.85-94
29. Kachalina OV, Matuzkova AA. Activated glycyrrhizic acid in the combination treatment of patients with vaginitis and dysbiosis: results of a multicenter study. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 3: 115-120. Russian (Качалина О.В., Матузкова А.А. Активированная глицирризиновая кислота в комплексном лечении пациенток с вагинитами и дисбиозом: результаты многоцентрового исследования //Акушерство и гинекология. 2023. № 3. С. 115-120.) doi: 10.18565/aig.2023.26
30. Bubnova LE, Alekseeva NV, Ivanov LN, Pavlova OV, Bubnov DN, Davydova NY. Efficiency of ozone therapy in gynecology. *Medicine in Kuzbass*. 2022; 4: 24-29. Russian (Бубнова Л.Е., Алексеева Н.В., Иванов Л.Н., Павлова О.В., Бубнов Д.Н., Давыдова Н.Ю. Эффективность озонотерапии в гинекологии //Медицина в Кузбассе. 2022. № 4. С. 24-29.) doi: 10.24412/2687-0053-2022-4-24-29
31. Shklyayev AE, Fatkhieva AR, Bessonov AG, Meleshkina MV, Zykov SYu. Portal vein thrombosis while taking a combined oral contraceptive after experienced coronavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 2: 165-170. Russian (Шкляев А.Е., Фатхиева А.Р., Бессонов А.Г., Мелешкина М.В., Зыков С.Ю. Тромбоз воротной вены на фоне приема комбинированного орального контрацептива после перенесенной коронавирусной инфекции //Акушерство и гинекология. 2023. № 2. С. 165-170.) doi: 10.18565/aig.2023.5
32. Perfilova VN, Muziko EA, Kustova MV, Tikhaeva KYu. The role of proliferative, pro- and anti-inflammatory endothelial factors in the regulation of oocyte maturation in the treatment of infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 8: 5-12. Russian (Перфилова В.Н., Музыко Е.А., Кустова М.В., Тихаева К.Ю. Роль пролиферативных, про-и противовоспалительных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов //Акушерство и гинекология. 2023. № 8. С. 5-12.) doi: 10.18565/aig.2023.154
33. Meligy OAE, Elemam NM, Talaat IM. Ozone Therapy in Medicine and Dentistry : A Review of the Literature. *Dent J (Basel)*. 2023; 11(8): 187. doi: 10.3390/dj11080187

Сведения об авторах:

БУБНОВА Лидия Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия. E-mail: bubnovalida@yandex.ru
 АЛЕКСЕЕВА Наталья Викторовна, ст. преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия. E-mail: harizma1029@mail.ru
 ИВАНОВ Леонид Николаевич, доктор мед. наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия. E-mail: pathfiz46@mail.ru
 ПАВЛОВА Олимпиада Вячеславовна, врач акушер-гинеколог, БУ Новочебоксарский медицинский центр, г. Новочебоксарск, Россия. E-mail: olimpiada26.93@bk.ru

Information about authors:

BUBNOVA Lidiya Evgen'evna candidate of medical sciences, docent of the department of normal and pathological physiology, I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia. E-mail: bubnovalida@yandex.ru
 ALEKSEEVA Natalia Viktorovna, senior lecturer of the department of normal and pathological physiology, I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia. E-mail: harizma1029@mail.ru
 IVANOV Leonid Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor of the department of normal and pathological physiology, I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia. E-mail: pathfiz46@mail.ru
 PAVLOVA Olympiada Vyacheslavovna, obstetrician-gynecologist, Novocheboksarsk medical center, Novocheboksarsk, Russia. E-mail: olimpiada26.93@bk.ru

Корреспонденцию адресовать: БУБНОВА Лидия Евгеньевна, 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15, ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова
 E-mail: bubnovalida@yandex.ru