1
НОМЕР

ISSN 2304-9081
ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
http://www.elmag.uran.ru

БОНЦ

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УрО РАН

Оренбургская область
Саракташский район
Валиева Ж.А.

2023

УЧРЕДИТЕЛЬ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Коллектив авторов, 2023

УДК 618.11-008.64: 618.11-002

С.В. Рищук[1], Е.Ю. Загарских[2], В.А. Гриценко[3], В.Н. Федорец[4]

ОВАРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия
[3] Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия
[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Представлены современные взгляды на формирование овариальной дисфункции у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы. Подтверждено нарушении рецептивности клеток яичника к ФСГ и ЛГ при хроническом оофорите. Предложены диагностические подходы, направленные на определение воспалительных очагов и установление этиологии инфекционного процесса, позволяющие обосновать проведение комплексной противоинфекционной (прежде всего, этиотропной) терапии. Таким образом, решение проблемы овариальной дисфункции напрямую зависит от своевременного, адекватного лечения инфекции, обратимости повреждения и полноты восстановления клеточного состава яичников.

Ключевые слова: овариальная дисфункция, оофорит, рецептивность к гормонам, диагностика инфекции.

S.V. Rishchuk[1], E.Y. Zagarskikh[2], V.A. Gritsenko[3], V.N. Fedorets[4]

OVARIAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

[1] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
[2] St. Petersburg Medical and Social Institute, Saint-Petersburg, Russia
[3] Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia
[4] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Modern views on the formation of ovarian dysfunction in women with inflammatory diseases of the reproductive system are presented. Confirmed violation of the receptivity of ovarian cells to FSH and LH in chronic oophoritis. Diagnostic approaches are proposed aimed at identifying inflammatory foci and establishing the etiology of the infectious process, which make it possible to justify the implementation of complex anti-infective (primarily etiotropic) therapy. Thus, the solution to the problem of ovarian dysfunction directly depends on the timely, adequate treatment of the infection, the reversibility of damage and the completeness of the restoration of the cellular composition of the ovaries.

Key words: ovarian dysfunction, oophoritis, hormone receptivity, infection diagnosis.

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

Овариальная дисфункция – это нарушение гормональной функции яичников. Нередко она может являться результатом инфекционного процесса в репродуктивной системе с формированием воспалительных очагов в яичниках и других смежных органах и сопровождаться нарушениями менструальной и детородной функций. Для лучшего понимания механизмов подобных нарушений, связанных с воспалением, исходно целесообразно рассмотреть с позиций нормальной физиологии основные события, происходящие в системе гонадостата, которая обеспечивает эти функции.

Функционирование женской репродуктивной системы происходит по иерархическому принципу. Точно скоординированное взаимодействие гипоталамуса, гипофиза, яичников и эндометрия определяет регулярность менструаций, что, в свою очередь, позволяет судить о сохранности овуляции и фертильности. Необходимым условием регулярной овуляции также является отсутствие отклонений в функционировании щитовидной железы и надпочечников.

Наиболее важная функция гипоталамуса – «пульсирующая» секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В ответ на активность ГнРГ клетки передней доли гипофиза секретируют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). В целом фолликулярная фаза характеризуется высокой частотой (каждые 60-90 мин) и низкой амплитудой, а лютеиновая – низкой частотой (каждые 2-4 ч) и высокой амплитудой импульсов ГнРГ [39]. Обратная отрицательная связь определяется рядом факторов, включая гормоны яичников, которые регулируют секрецию гипоталамусом ГнРГ в портальные сосуды. Допамин, норадреналин, серотонин, опиоиды, продуцируемые в головном мозге, могут регулировать секрецию ГнРГ через яичниковые гормоны или другие сигналы.

Ключевую роль в регуляции секреции ГнРГ играют кисспептины, кодируемые *геном* KISSl, и их рецептор GPR54. Мутации или целевое выключение GPR54 вызывают изолированный гипогонадотропный гипогонадизм у людей и мышей, что подтверждает важное значение сигнала, передаваемого посредством этого рецептора, для полового развития и функционирования женской репродуктивной системы. Более того, нейроны, экспрессирующие кисспептин и GPR54, являются целями для негативной и позитивной обратной связи половых гормонов [37, 40, 43, 45].

Стероиды (эстрадиол и прогестерон) и пептиды (ингибин) яичникового происхождения, а также активин и фоллистатин гипофизарного происхожде-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

ния влияют на секрецию ЛГ и ФСГ. При этом ЛГ стимулирует продукцию андростендиона в тека-клетках яичника, тогда как ФСГ регулирует продукцию эстрадиола и ингибина В гранулезными клетками, а также рост фолликулов. Высвобождение ооцита из зрелого фолликула зависит от повышения уровня ЛГ в середине цикла. После овуляции фолликул трансформируется в желтое тело, которое под контролем ФСГ и ЛГ секретирует вместе эстрадиол и прогестерон. ЛГ также стимулирует секрецию лютеинизированными гранулезными клетками желтого тела ингибина.

Эндокринные эффекты ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, ингибина А, ингибина В показаны в связи с изменениями уровня гормонов в сыворотке крови в течение менструального цикла [14] (рис. 1).

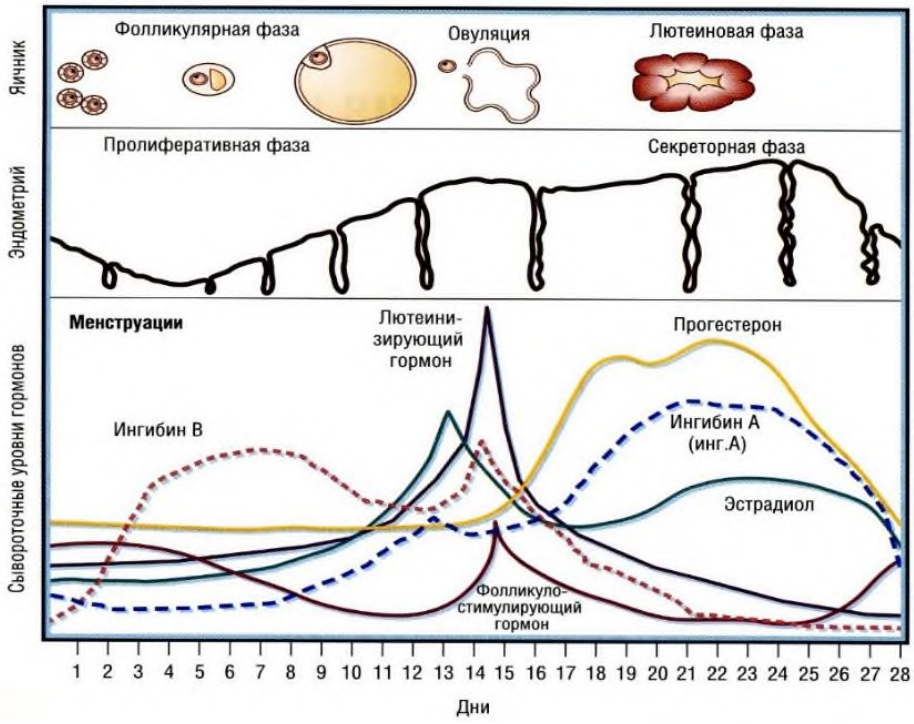

Рис. 1. Изменения в фолликуле яичника, толщине эндометрия и уровне гормонов в сыворотке в течение 28-дневного менструального цикла [14].

Любые гормональные эффекты реализуются благодаря взаимодействию гормонов со своими специфическими клеточными рецепторами [19, 33]. Рецепция к ФСГ и ЛГ реализуется через аденилатциклазную систему клеток, включающую (рис. 2): 1) рецептор гормона; 2) G-белок (ГТФ-связывающий белок) – универсальный посредник при передаче сигналов от рецепторов к ферментам клеточной мембраны, катализирующим образование вторичных посредников гормонального сигнала. G-белки – олигомеры, состоящие из α-, β- и γ- субъединиц. Каждая α-субъединица в составе G-белка

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

имеет специфические центры: связывания ГТФ или ГДФ, а также с β- и γ-субъединицами; взаимодействия с рецептором и ферментом аденилатциклазой; 3) Аденилатциклаза, участвующая в образовании цАМФ – вторичного мессенджера; 4) цАМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа А), которая катализирует фосфорилирование внутриклеточных белков, изменяя их активность; 5) Фосфодиэстераза, обеспечивающая распад цАМФ до АМФ.

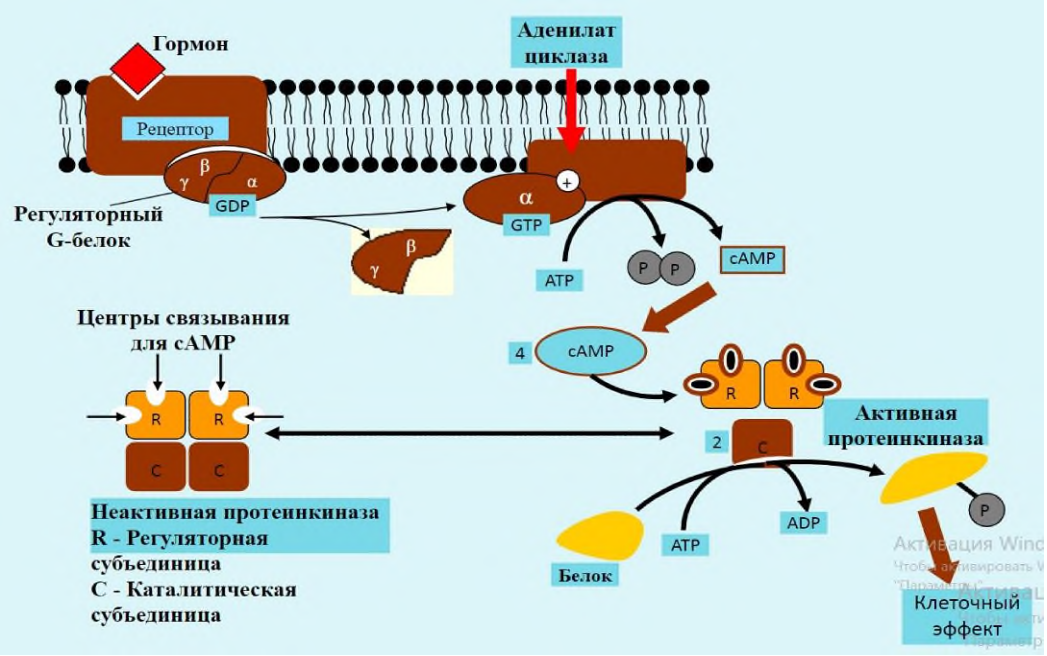

Рис. 2. Аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала.

Имеет место определённая динамика рецептивности к ФСГ и ЛГ в яичниках [14, 35]. Рецептор к ФСГ экспрессируется исключительно гранулезными клетками фолликулов всех размеров и стадий (начиная с первичного), отвечая за их рост и дифференцировку. Однако развитие примордиальных фолликулов, а также их рост на ранних стадиях не зависит от уровня ФСГ, который способен увеличивать количество собственных рецепторов в гранулезных клетках.

Эстрогены преантральных фолликулов усиливают их ответ на стимуляцию ФСГ через регуляцию рецепторов к нему, расположенных на поверхности гранулезных клеток; в то же время эстрадиол сам по себе не может влиять на распределение, количество или сродство рецепторов гранулезных клеток к ФСГ. Набор когорты антральных фолликулов и селекция доминантного фолликула строго зависимы от действия ФСГ.

Рецепторы к ЛГ/ХГЧ первично экспрессируются тека-интерстициальными клетками всех фолликулов и гранулезными клетками крупных преову-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

ляторных фолликулов. Гранулезные клетки у более зрелых третичных фолликулов с сформированной полостью способны связывать как ЛГ, так и ФСГ. Всё это согласуется с концепцией появления рецепторов к ЛГ на гранулезных клетках под влиянием ФСГ.

В процессе фолликулогенеза происходит селекция доминантного фолликула, которым становится фолликул наибольшего диаметра с наибольшим количеством клеток гранулезы и рецепторов к ФСГ на их поверхности, обладающий наибольшей полостью и возможностью воздействия максимальной концентрации гонадотропных гормонов. Доминантный фолликул сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрогенов и при снижении уровня ФСГ. Это переключение ФСГ зависимого роста на ЛГ зависимый рост фолликулов называется девиацией. В оставшихся же фолликулах с незначительным количеством рецепторов к ФСГ и ЛГ на поверхности, низким локальным содержанием этих гормонов рост остается зависимым только от ФСГ. Эти фолликулы при низком уровне ФСГ подвергаются атрезии, что обеспечивает окончательное созревание только одного доминантного фолликула и моноовуляцию.

Таким образом, эстрогены или ЛГ не являются основными в развитии фолликулов, по крайней мере, до третичной стадии; однако ФСГ сам по себе недостаточен для достижения нормального развития фолликулов и овуляции. Так, у женщин с недостаточной стимуляцией ЛГ или недостаточным биосинтезом эстрогенов были зафиксированы рост и развитие фолликулов до антральной стадии, но без последующей овуляции, а у женщин с мутациями β-субъединицы ФСГ или рецептора к ФСГ определяются только примордиальные фолликулы в яичниках.

Согласно подтверждённой молекулярными исследованиями классической двухклеточной теории, стероидогенез в яичнике в преовуляторном фолликуле регулируется через ЛГ-рецепторы на тека-клетках и ФСГ-рецепторы (плюс, возможно, ЛГ) – на гранулезных клетках (рис. 3). Продукция циклической АМФ-кислоты и увеличенное связывание SF-1 с множеством стероидогенных промотеров опосредуют активность ЛГ в тека-клетках. В частности, StAR является первичным регулятором продукции андростендиона, который впоследствии диффундирует в гранулезные клетки и служит, в свою очередь, предшественником эстрогенов. В тека-клетках преовуляторного фолликула холестерин возникает из циркулирующих липопротеидов путем

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

биосинтеза *de novo*. ФСГ отвечает за рост фолликулов, а также формирование эстрогенов. ФСГ индуцирует формирование цАМФ, увеличенную активность связывания LRH-1 и/или SF-1, а также экспрессию P450arom в преовуляторных гранулезных клетках, чтобы впоследствии способствовать первичной ароматизации андростендиона в эстрадиол (рис. 3).

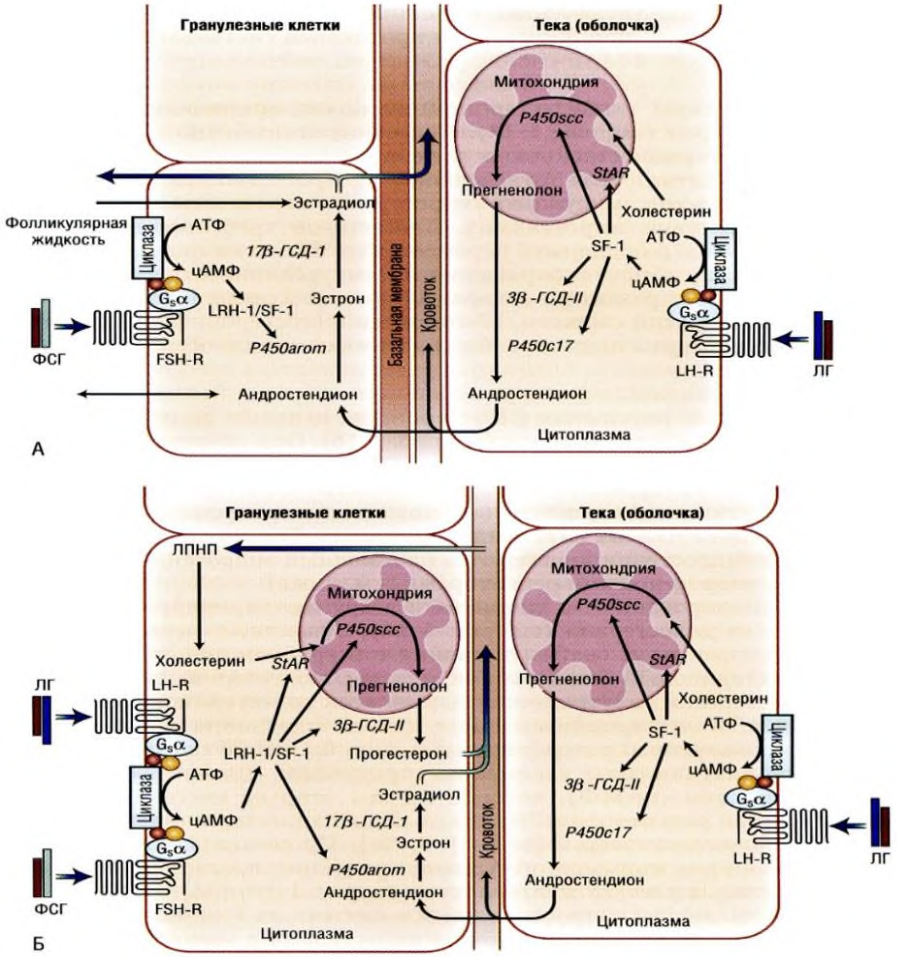

Рис. 3. Двухклеточная теория яичникового стероидогенеза:
А – преовуляторный фолликул; Б – желтое тело.
Обозначения: АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; FSH-R – рецептор ФСГ; ГСД – гидроксидегидрогеназа; LH-R – рецептор ЛГ [14].

Роль SF-1 и LRH-1 в клетках яичниковой гранулезы до овуляции неизвестна. Анализ данных, полученных в ходе исследований в отношении грызунов, позволяют предположить, что LRH-1 может быть первичным регулятором [38, 41, 46].

Большие запасы холестерина в желтом теле создаются из циркулирующих липопротеинов для поддержки продукции сверхвысоких концентраций прогестерона. Другие ключевые события в формировании желтого тела –

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

разрушение базальной мембраны между гранулезными и тека-клетками и интенсивная васкуляризация лютеинизированных гранулезных клеток. Тека-лютеиновые клетки имеют рецепторы к ЛГ и образуют андростендион. Циклическая АМФ, SF-1 и StAR, индуцированные ЛГ, требуются как ключевые регуляторы для биосинтеза андростендиона в тека-клетках, который, в свою очередь, является предшественником синтеза эстрогенов в соседних лютеинизированных гранулезных клетках (рис. 3).

Лютеинизированные гранулезные клетки желтого тела и анатомически, и функционально отличаются от эквивалента в преовуляторном фолликуле. Во-первых, эти клетки лютеинизированы, хорошо васкуляризированы и содержат большое количество холестерина. Во-вторых, лютеинизированные гранулезные клетки содержат большое количество рецепторов к ЛГ в добавление к ФСГ-рецепторам. В-третьих, они образуют большие количества прогестерона и первично регулируются ЛГ и StAR. Лютеинизированные гранулезные клетки также ароматизируют андростендион текального происхождения и в итоге способствуют продукции эстрадиола через стимуляцию ФСГ и P450arom. Хорошо известные медиаторы ЛГ и ФСГ в человеческих лютеинизированных гранулезных клетках – увеличенные уровни цАМФ и LRH-1 [44]. Роли LRH-1 и SF-1 для продукции прогестерона и эстрадиола в лютеинизированных гранулезных клетках до конца не ясны. Специфические функции двух гонадотропинов (то есть дифференцирцировка, рост и формирование прогестерона в отличие от формирования эстрадиола), вероятно, определяются пока еще не изученными модифицирующими факторами (рис. 3).

Овуляция инициируется за счет участия многих факторов (рис. 4). Однако основным является быстрый подъем содержания эстрадиола. Положительная обратная связь на уровне переднего гипофиза и, возможно, гипоталамуса приводит к выбросу ЛГ, который необходим для выхода яйцеклетки в середине цикла и формирования желтого тела.

После овуляции происходит подъем уровня прогестерона в течение 14 дней лютеиновой фазы, сопровождающийся вторым подъемом эстрадиола, а также низким уровнем ФСГ и ЛГ. Гибель желтого тела вместе с падением уровня гормонов (прогестерона, эстрадиола и ингибина А) позволяет ФСГ вновь увеличить концентрацию до конца лютеиновой фазы, инициируя таким образом последующий цикл. Если возникает беременность и происходит имплантация бластоцисты, как правило, структурная целостность и функция

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

(продукция прогестерона и эстрадиола) желтого тела поддерживается ХГЧ, который секретируется из трофобласта. ХГЧ действует по отношению к желтому телу как суррогат ЛГ.

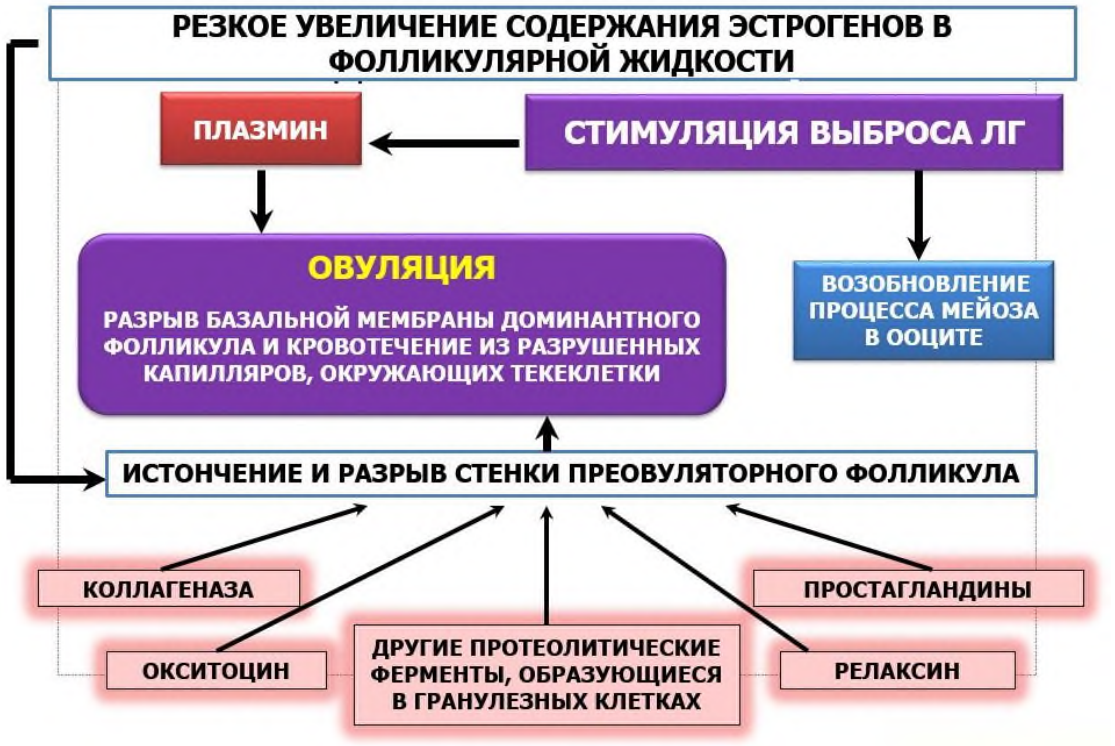

Рис. 4. Факторы, влияющие на процесс овуляции (обобщённые данные).

Если беременность не наступила, отсутствие ХГЧ приводит к вазомоторным изменениям, связанным с прекращением эстроген-прогестеронной стимуляции, и к менструальной десквамации [36]. Инициируется программа восстановления эндометрия; повреждения во внеклеточном матриксе, инфильтрации лейкоцитами приводят к гипоксическому повреждению тканей и отслоению функционального слоя эндометрия с последующей активацией гемостатического и регенеративного процессов. Основные гистологические критерии предменструальной фазы – деградация ретикулярной стромальной сети, стромальная инфильтрация полиморфонуклеарными и мононуклеарными лейкоцитами, а также секреторное истощение желез эндометрия, чьи эпителиальные клетки имеют базальные ядра. Эндометрий уменьшается перед менструацией в результате уменьшения секреторной активности и катаболизма внеклеточного матрикса.

Наиболее значимый эффект прекращения стимуляции эстрогенами и прогестероном – менструация. Ишемия, вызванная вазоконстрикцией артериол и спиральных артерий, предшествует менструации от 4 до 24 ч. Крово-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

течение, возникающее после расслабления артериол и артерий, происходит из-за гипоксически-реперфузионной травмы. Поверхностные слои эндометрия, разрыхлённые образованием гематом и щелей, приводят к отделению фрагментов тканей. Происходят лизис и фрагментация клеток. Менструальные выделения состоят из фрагментов эндометрия, крови и фибринолизированной крови. В случае значительного кровотечения могут быть сгустки различных размеров.

При воздействии на яичник повреждающих факторов возникает воспалительный очаг в виде оофорита. К повреждающим на клетки факторам относят: 1) экзогенные (действуют на клетку извне) и 2) эндогенные (образуются и действуют внутри клетки). По характеру воздействия выделяют: 1) биологические факторы (бактерии, вирусы, простейшие, грибы, аутоантитела и цитотоксические иммуноглобулины, экзо- и эндотоксины и др.); 2) физические факторы (ионизирующее излучение, высокие и низкие температуры, электрический ток, электромагнитные волны и др.); 3) механические факторы (травма, сдавление, удар, растяжение и др.); 4) химические факторы (органические и неорганические токсические вещества, некоторые лекарства, гипоксия, реоксигенация и др.); 5) психогенные факторы (душевные травмы, бытовые проблемы, отрицательные эмоции и др.). Наиболее часто встречающимися являются биологические факторы, в результате воздействия которых возникает защитная реакция в виде воспаления с характерными местными проявлениями: краснотой (*rubor*), припухлостью (*tumor*), повышением температуры, или жаром (*calor*), болезненностью, или болью (*dolor*) и нарушением функции (*functio laesa*) [8, 16, 18].

Воспаление – это эволюционно сформировавшаяся сложная комплексная реакция живых тканей на повреждение, состоящая из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, направленная на устранение (изоляцию) повреждающего агента и восстановление ткани.

Любое воспаление включает 3 основных компонента: 1) альтерацию – повреждение клеток и тканей; 2) расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией; 3) пролиферацию – размножение клеток и восстановление целостности ткани. Соответственно различают: альтеративное, экссудативное и пролиферативное (продуктивное) воспаление; как отдельный вариант последнего – гранулематозное воспаление. По течению выделяют острое,

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

подострое и хроническое. Общую схему патогенеза воспаления можно представить следующим образом [30] (рис. 5).

Рис. 5. Общая схема патогенеза воспаления [30].

Альтерация (*alteratio*, от лат. *alterare* – изменять) – повреждение ткани, нарушение в ней питания (трофики) и обмена веществ, ее структуры и функции. Различают первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация является результатом повреждающего воздействия самого воспалительного агента, поэтому ее выраженность при прочих равных условиях (реактивность организма, локализация) зависит от свойств флогогена. Строго говоря, первичная альтерация не является компонентом воспаления, так как воспаление есть реакция на повреждение, вызванное флогогеном, то есть на первичную альтерацию. В то же время первичные и вторичные альтеративные явления практически трудно отделимы друг от друга.

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

Вторичная альтерация является следствием воздействия на соединительную ткань, микрососуды и кровь высвободившихся внеклеточно лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода. Их источником служат активированные иммигрировавшие и циркулирующие фагоциты, отчасти – резидентные клетки. При воспалении у животных с предварительно вызванной лейкопенией альтерация выражена слабо. Определенную роль в альтерации может играть также литический комплекс C5b-C9, образующийся при активации комплемента плазмы и тканевой жидкости.

Вторичная альтерация не зависит от наличия воспалительного агента, для ее развития необязательно дальнейшее присутствие флогогена в очаге. Она является реакцией организма на уже вызванное вредным началом повреждение. Это целесообразный и необходимый компонент воспаления как защитно-приспособительной реакции, направленный на скорейшее отграничение (локализацию) флогогена и/или поврежденной под его воздействием ткани от остального организма. Ценой повреждения достигаются и другие важные защитные явления: более выраженный микробицидный и литический эффект лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода, реализуемый не только в фагоцитах, но и внеклеточно; вовлечение других медиаторов воспаления и клеток; усиленная экссудация, эмиграция и фагоцитоз. В результате воспалительный процесс может завершиться быстро. Однако альтерация целесообразна лишь в известных пределах. Так, например, при дисбалансе в системе «лизосомальные протеиназы-их ингибиторы» возникают избыточные проявления альтерации с преобладанием некроза [18].

Любой воспалительный процесс (в том числе, в женских гонадах) сопровождается продукцией и выделением медиаторов воспаления, которые подразделяются: 1) по происхождению на: а) гуморальные (их источником является плазма, тканевая жидкость, чаще всего активируются путем ограниченного протеолиза) и б) клеточные (их источником являются клетки-участники воспаления); 2) по механизму действия: а) медиаторы непосредственного или прямого действия (высвобождаются очень быстро, вероятно, под влиянием самого раздражителя), б) медиаторы опосредованного или непрямого действия (появляются позднее, часто в результате действия первых медиаторов); 3) по химической структуре – низкомолекулярные кислородсодержащие радикалы, пептидные, липидные и полисахаридные медиаторы, биогенные амины [8, 16, 18, 30].

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

Основные группы гуморальных и клеточных медиаторов воспаления представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика основных групп медиаторов воспаления

Гуморальные медиаторы:
❖ Кинины (брадикинин, каллидин) ❖ Система комплемента ❖ Факторы свертывающей системы крови (фибринопептиды, продукты деградации фибрина)
Клеточные медиаторы:
❑ Вазоактивные амины: ➢ гистамин (находится в базофилах, тучных клетках, тромбоцитах) ➢ серотонин (содержится преимущественно в тромбоцитах, также есть в нейронах, базофилах, энтерохромаффинных клетках ЖКТ) ❑ Лизосомальные ферменты (выделяются гранулоцитами, моноцитами/макрофагами). ❑ Нейромедиаторы (ацетилхолин, норадреналин) ❑ Производные арахидоновой кислоты (компонент фосфолипидов мембран разных клеток): ➢ простагландины (ПГ) (источники – моноциты/макрофаги, тромбоциты, гранулоциты) ➢ тромбоксаны (Тх) ➢ простациклин (ПГI2) (в эндотелии) ➢ лейкотриены (ЛТ) ❑ Активные формы кислорода (супероксидный анион, гидроксильные радикалы, синглетный кислород, перекись водорода) (вырабатываются гранулоцитами, моноцитами/макрофагами) ❑ Цитокины (семейства): интерлейкинов (ИЛ), интерферонов (ИФН), факторов некроза опухолей (ФНО), хемокинов, колониестимулирующих факторов (КСФ), трансформирующих факторов роста (ТФР). Продуцируются главным образом стимулированными моноцитами и макрофагами (монокины), а также нейтрофилами, лимфоцитами, эндотелиальными и другими клетками. ➢ провоспалительные (хемокины, ИЛ-1α и ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα – фактор некроза опухоли α (кахектин) и др.) ➢ противовоспалительные (ИЛ-10, ТФРβ и др.)

В результате клеточной альтерации с выделением медиаторов воспаления возникают различные уровни клеточного и тканевого повреждения макроорганизма: 1) молекулярный – когда имеет место повреждение клеточных рецепторов, молекул ферментов, нуклеиновых кислот вплоть до их дезинтеграции; 2) субклеточный – ультраструктурный (повреждение митохондрий, эндоплазматической сети, мембран и других цитоструктур вплоть до их де-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

струкции); 3) клеточный (различные дистрофии из-за нарушения разных видов обмена с возможным развитием некроза по типу рексиса или лизиса клетки); 4) тканевой и органный (дистрофические изменения в большинстве клеток и строме с возможным развитием некроза (по типу инфаркта, секвестра и др.) и 5) организменный (болезнь с возможным смертельным исходом).

Основными механизмами повреждения клеток в результате клеточной альтерации являются расстройства энергетического обеспечения клетки, дисбаланс ионов и воды в клетке, нарушения в геноме и/или механизмов экспрессии генов, расстройства регуляции клеточных функций, активация свободнорадикальных и перекисных процессов, а также повреждение мембран и ферментов клетки, приводящих к нарушению рецептивности (в том числе, гормональной) и пострецепторных передаточных механизмов (вторичных мессенджеров) [20].

Повреждение мембран происходит в большинстве случаев за счёт активации гидролаз, расстройства репарации мембран, разрыва мембран и активации свободнорадикальных и перекисных реакций и может проявляться в виде: 1) уменьшения числа рецепторов к регулирующим гормонам (в частности, ФСГ и ЛГ); 2) уменьшения или потери их чувствительности; 3) изменения липидного окружения мембранных рецепторов; 4) нарушения конформации рецепторных макромолекул, которые (в свою очередь) приводят к снижению их чувствительности вплоть до полной её потери. Описанные изменения могут способствовать модификации характера клеточного ответа на гормональный стимул с нарушением функции органа (в данном случае – яичников).

Исход воспаления зависит от вида, силы и продолжительности действия флогогена (патогена), реактивности организма, течения воспалительного процесса, его локализации и распространенности [8, 18]. Возможны следующие исходы воспаления:

1. Практически *полное восстановление* структуры и функции (возврат к нормальному состоянию – *restitutio ad integrum*). Наблюдается при незначительном повреждении, когда происходит восстановление специфических элементов ткани.

2. *Образование рубца* (возврат к нормальному состоянию с неполным восстановлением тканевой структуры). Наблюдается при значительном дефекте на месте воспаления и замещении его соединительной тканью. Рубец может не отразиться на функциях или же привести к их нарушениям в ре-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

зультате: а) деформации органа или ткани (например, рубцовые изменения гонад); б) смещения яичников в результате спаечного процесса.

3. *Гибель органа* (и всего организма) – при некротическом воспалении.

4. *Генерализация процесса* (с летальным исходом) в результате развития сепсиса и септического шока.

5. *Развитие осложнений* воспалительного процесса: а) поступление экссудата в полости тела с формированием, например, пельвиоперитонита и/или перитонита при воспалительных процессах в придатках матки; б) образование гноя с возникновением абсцесса, флегмоны, эмпиемы, пиемии; в) склероз или цирроз органа в результате диффузного разрастания соединительной ткани при пролиферативном воспалении.

6. *Переход острого воспаления в хроническое с частичной потерей функции.* В клиническом исходе воспаления большое значение имеет основное заболевание, если возникновение очага (очагов) воспаления связано с ним.

Нередко происходит хронизация воспаления в виде хронического сальпингоофорита (аднексита), так как в большинстве случаев в двусторонний воспалительный процесс (кроме яичников) вовлекаются и маточные трубы.

Причинами хронического воспаления являются: 1) различные формы иммунодефицитных состояний, в том числе, связанных с фагоцитарной недостаточностью; 2) длительный стресс и другие состояния, сопровождающиеся повышенной концентрацией в крови катехоламинов и глюкокортикоидов (указанные группы гормонов подавляют процессы пролиферации, созревание и активность фагоцитов, потенцируют их разрушение); 3) повторное повреждение ткани или органа, сопровождающееся образованием чужеродных антигенов и развитием иммунопатологических реакций; 4) персистирующая инфекция и/или интоксикация; 5) патогенное действие факторов иммунной аутоагрессии.

Одной из основных причин хронизации воспалительных очагов является фагоцитарная недостаточность. В настоящее время принято различать два основных класса фагоцитирующих клеток: микро- и макрофаги. К микрофагам отнесены полиморфноядерные гранулоциты: нейтрофилы (в наибольшей мере), эозино- и базофилы (существенно меньше). Их называют микрофагами, поскольку диаметр гранулоцитов сравнительно мал (6-8 мкм).

Макрофагами (чей диаметр достигает 20 мкм) или мононуклеарными фагоцитами называют моноциты крови и происходящие из них тканевые

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

макрофаги. Все клетки моноцитарного генеза (например, клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии, альвеолярные и перитонеальные макрофаги и др.) входят систему мононуклеарных фагоцитов.

Объектами фагоцитоза для микрофагов являются микроорганизмы и инородные неживые частицы, а для макрофагов – дополнительно к ним, поврежденные, погибшие и разрушенные чужеродные клетки и поврежденные клетки собственного организма.

Существует множество причин, способных нарушить процесс фагоцитоза, делая его незавершенным. Основные из них следующие: мембрано- и/или ферментопатии лизосом, недостаточность миелопероксидазы, низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза, дефицит и/или недостаточная экспрессия молекул адгезии. Фагоцит, поглотивший микроорганизмы, но не способный их переварить становится источником инфекции в организме, способствует ее дессиминации [8]. Схема формирования очага хронического воспаления представлена на рисунке 6.

Рис. 6. Схема формирования очага хронического воспаления [30, в модификации].

Кроме фагоцитарного звена, в развитии хронического воспаления важную роль играют регуляторные молекулы (цитокины), в частности – ИФНγ, ФНОα, ИЛ-1, которые секретируются соответственно Th1 и макрофагами. ИФНγ активирует макрофаги, стимулируя у них экспрессию молекул ГКГС II класса, продукцию цитокинов, в частности ФНОα и ИЛ-1, и бактерицидную активность. ИЛ-1 в свою очередь усиливает активность Th1, стимулируя сек-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

рецию ими ИФНγ, а ИФНγ и ФНОα индуцируют чрезвычайно высокое образование молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 и др.), способствующих накоплению большого количества иммунокомпетентных клеток в очаге. При этом активированные макрофаги вызывают многочисленные повреждения близлежащих тканей. Повышенные концентрации в крови ФНОα, ИФНγ и ИЛ-10 являются диагностическим отражением (молекулярными биомаркерами) хронического воспалительного процесса.

Морфологическими критериями хронизации воспаления являются: 1) длительное течение лейкоцитарной и, особенно, макрофагальной фаз воспаления; 2) наложение фаз процесса друг на друга; 3) снижение фагоцитарных функций клеток; 4) медленное фиброзирование/рубцевание очага воспаления; 5) образование «неполноценной» соединительной ткани – недостаток коллагена, низкая плотность фибробластов, присутствие макрофагов.

В результате возникновения хронического воспалительного процесса в яичниках нарушается рецептивность клеток к ФСГ и ЛГ и функционирование аденилатциклазной системы, что приводит к нарушению передачи гормонального сигнала и формированию вначале нормо-, а затем гипергонадотропного гипогонадизма. В результате нарушения фолликулогенеза и стероидогенеза чаще преобладают ановуляторные циклы с персистенцией или атрезией фолликулов, а также овуляторные – с недостаточностью жёлтого тела (НЛФ-синдром). В качестве проявлений и осложнений хронического оофорита наблюдаются различные варианты нарушения менструального цикла, а также бесплодие, невынашивание беременности (в том числе привычное), неудачные исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [25, 29].

Нарушение стероидогенеза при оофорите изменяет функционирование маточных труб (сократительную их активность) и эндометрия: нарушение пролиферативных процессов в виде «тонкого эндометрия»; секреторного преобразования эндометрия (в том числе, формирования полноценного «окна имплантации»); при наступлении беременности может наблюдаться неадекватность эффектов прогестерона, способствующих её пролонгированию [25, 29].

В связи со снижением уровня прогестерона может нарушаться децидуализация эндометрия и формирование эндометриальных желёз, уменьшаться синтез эпителиоцитами важных для пролонгирования беременности эндометриальных белков: плацентарного α-1-микроглобулина (ПАМГ), а-2-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

микроглобулина фертильности (АМГФ) или гликоделина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), инсулиноподобного белок-связывающего фактора роста (IGFBP-1 - insulin-like growth factor binding proteins), плацентарного протеина 12 (PP-12 - placental protein 12). В связи с тем, что под влиянием прогестерона $CD8^+$ Т-лимфоциты продуцируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) может уменьшаться ингибирование опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжение плода и как следствие – невынашивание беременности.

Вышеуказанное усугубляется тем, что в силу анатомических особенностей хронический оофорит нередко сочетается с хроническими сальпингитом и эндометритом с вовлечением в инфекционный процесс эндогенной микробиоты, в том числе, локализованной в полости матки и маточных труб, а также микробиоты Дугласова пространства.

В связи с указанными обстоятельствами необходимо помнить о том, что гормональная стимуляция органов-мишеней, вовлечённых в воспалительный процесс, нередко приводит к отсутствию ожидаемого эффекта из-за нарушения рецептивности и внутриклеточных пострецепторных механизмов передачи гормонального сигнала. В данном случае восстановление эффективности гормональной стимуляции будет зависеть от решения инфекционных проблем и обратимости повреждения клеток с возможностью восстановления их функции (рис. 7) [16].

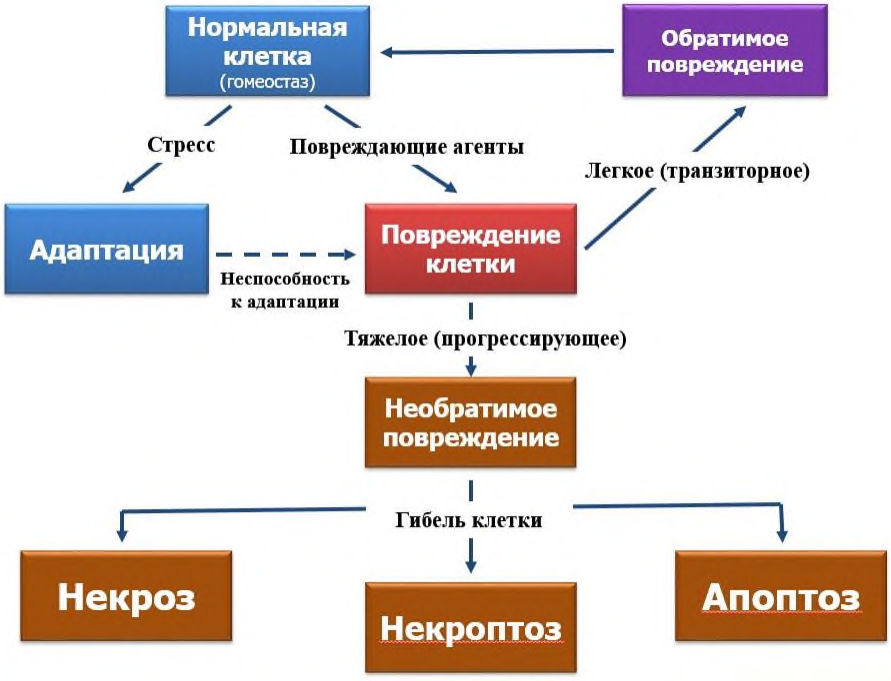

Рис. 7. Ответы клетки на повреждение и стресс [16, в модификации].

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

Нормальная клетка предназначена для выполнения узкого спектра функций и имеет структуру, детерминированную ее метаболизмом, дифференцировкой и функциональной специализацией, влиянием соседних клеток и доступностью трофических субстратов. В частности, она выполняет физиологическую функцию, поддерживая определенное состояние, называемое гомеостазом.

Адаптация – обратимый функциональный и структурный ответ на более тяжелый физиологический стресс и некоторые патологические стимулы, в результате которых клетка приспосабливается, а также компенсирует утраченную функцию, для чего меняет свой статус, чтобы выжить и продолжить функционировать. Адаптивная клеточная реакция может проявляться в виде **гипертрофии** (увеличение клеток в размерах) с усилением функциональной активности, **гиперплазии** (увеличение количества клеток), **атрофии** (уменьшение клеток в размерах и снижение их метаболической активности) или **метаплазии** (изменение фенотипа клеток). После удаления такого стимула клетка может полностью восстановиться без каких-либо серьезных последствий. Последовательность событий, приводящая к повреждению клетки, запускается в том случае, когда ее адаптационный ресурс исчерпан, либо когда она подвергается действию повреждающего агента (стресса), лишается основных питательных веществ или компрометируется мутациями, влияющими на изначальную сущность клетки.

Повреждение клетки бывает обратимым (сублетальным) до определенного момента. Но если стимул слишком сильный или присутствует постоянно, то клетка подвергается необратимому повреждению и наступает её гибель. Адаптация, обратимое повреждение и гибель клетки могут быть стадиями одного прогрессирующего процесса.

Необратимые повреждения приводят к гибели клетки в виде некроза, некроптоза и апоптоза .

Некроз (от греч. *necros* – мёртвый) – патологическая гибель клеток в результате действия на них повреждающих факторов. Некроз является завершающим этапом клеточной дистрофии или следствием прямого действия на клетку повреждающих факторов значительной (разрушающей) силы. Основные звенья патогенеза некроза те же, что и повреждения клеток, но при развитии некроза они максимально интенсифицированы и развиваются на фоне недостаточности адаптивных механизмов (защиты и регенерации повреждённых структур, компенсации нарушенных процессов). О необратимо-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

сти повреждения клетки свидетельствуют, как правило, разрывы плазмолеммы и выраженные изменения структуры ядра (кариорексис – разрывы ядерной мембраны, фрагментация ядра; кариолизис – распыление хроматина; кариопикноз – сморщивание содержимого ядра).

Апоптоз (от греч. *apoptosis* – опадание листьев) – процесс программируемой гибели клетки. В этом принципиальное отличие апоптоза от некроза. Апоптоз является компонентом многих физиологических процессов, а также наблюдается при адаптации клетки к факторам среды. Биологическая роль апоптоза заключается в поддержании равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток. Апоптоз – энергозависимый процесс. Нарушения или блокада апоптоза может стать причиной патологии (рост опухолей, реакции иммунной аутоагрессии, иммунодефициты и др.).

В последние годы описан еще один вариант смерти клеток, отличающийся как от апоптоза, так и от некроза. Он обозначен как **некроптоз**. Программа некроптоза может быть стимулирована, подобно апоптозу, лигандами клеточных рецепторов из семейства фактора некроза опухолей (ФНОα). Однако гибель клетки происходит без активации протеаз, относящихся к каспазам (некроптоз развивается даже при полном подавлении активности каспаз). Механизм разрушения клетки при некроптозе в большей мере подобен аутолизу [16, 20].

Всё вышесказанное может происходить в яичниках в ответ на повреждение в результате возникновения инфекционного процесса. Чтобы повысить адаптивные возможности и полноту восстановления функций гонад, необходимо своевременно применять лечебно-диагностический комплекс, направленный в первую очередь на решение инфекционных проблем. Он должен включать: 1) своевременную диагностику оофорита и сочетанных с ним других воспалительных очагов в пределах репродуктивной системы (в первую очередь, сальпингита и эндометрита); 2) установление этиологии инфекционного процесса и, в связи с этим, осуществление этиологической лабораторной диагностики инфекционного заболевания; 3) проведение комплексной противоинфекционной (в том числе этиотропной) терапии. Всё это должно создать предпосылки для восстановления нарушенной в результате инфекционного процесса функции гонад с полноценной гормональной стимуляцией фолликуло- и стероидогенеза с участием как эндогенных, так и экзогенных (применение гормональных препаратов) факторов. Причём полнота

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

их восстановления будет зависеть от степени повреждения клеток гонад, их адаптивных возможностей, а также своевременности и адекватности проведенной этиотропной терапии.

Для создания полноценного лечебного направленного на оофорит комплекса необходима диагностика всех имеющихся в органах репродуктивной системы воспалительных очагов (сальпингит, эндометрит, вагинит и др.), так как одни и те же патогены могут поражать одновременно несколько биотопов. С этой целью применяется широкий арсенал диагностических подходов, который включает: 1) эхографию органов малого таза (диагностика оофорита, сальпингита, эндометрита); 2) магнитно-резонансную томографию; 3) световую микроскопия (диагностика цервицита, вагинита); 4) аспирационную биопсию эндометрия (пайпель-биопсию) – взятие материала на морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование (диагностика эндометрита); 5) гистероскопию – взятие материала на морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое исследование) (диагностика эндометрита); 6) диагностическую лапароскопию (определение оофорита, сальпингита); 7) гистеросальпингографию и ультразвуковую гистеросальпингоскопию (Эхо-ГСГ) (констатация эндометрита, сальпингита). Однако применение некоторых из них позволяет получить только косвенные данные о наличии того или иного воспалительного очага и нередко требует использования дополнительных подтверждающих методов [9].

После констатации оофорита (сальпингоофорита) и других сочетанных воспалительных очагов для назначения адекватной терапии крайне необходима оценка этиологии воспалительного процесса с использованием диагностических лабораторных тестов. Применение соответствующих методов обычно основывается на доказательной базе об участии того или иного возбудителя в формировании интересующих нас воспалительных очагов. Это, прежде всего, целый спектр патогенов, который можно разделить на две группы: 1) микроорганизмы, представляющие эндогенную микробиоту (формируют микробиоценозы вагинального, маточного, трубного биотопов, а также Дугласова пространства); 2) экзогенные патогены (возбудители, передающиеся половым путём). Эти группы традиционно включают следующие возбудители: а) бактериальные (облигатные анаэробы, факультативные анаэробы, включая *Mycoplasma hominis, M. genitalium, Ureaplasma urealyticum, U. parvum,* а также *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*); б) вирусные (в

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

том числе ВГИ – *Herpes simplex* 1 и 2 типов, CMV (*Herpes* 5 типа), вирус Эпштейна-Барр (*Herpes* 4 типа); в) простейшие (*Trichomonas vaginalis*); г) грибы (*Candida albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. glabrata, C. parapsilosis, C. krusei, Torulopsis glabrata* и др.) [27, 29].

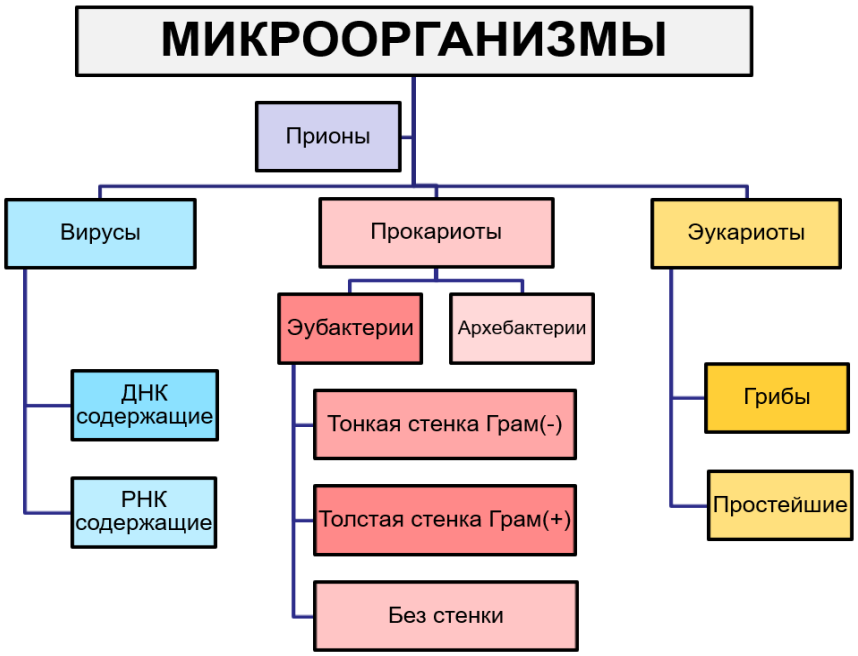

Рис. 8. Микроорганизмы, участвующие в формировании воспалительных очагов в органах женской репродуктивной системы [13].

Микроорганизмы, участвующие в формировании воспалительных очагов обладают факторами патогенности и персистенции, позволяющие развивать, с одной стороны, агрессию против организма хозяина, с другой – длительно сосуществовать с ним, подавляя при этом его противоинфекционную защиту [7, 10].

Большинство грамотрицательных бактерий в качестве фактора патогенности имеют в своём составе эндотоксин (ЛПС), эффекты которого вносят существенный вклад в формирование инфекционного процесса (табл. 2). При нарастании массивности эндотоксинемии системный ответ организма приобретает неконтролируемый характер и реализуется преимущественно через провоспалительные (IL-1, TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL -12) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13) цитокины. Проникновение избыточных доз ЛПС в системный кровоток может приводить к формированию ДВС-синдрома и феномена Шварцмана; к индукции синтеза белков острой фазы; к активации системы комплемента; к развитию гиперлипидемии; к эндотоксиновому шоку и полиорганной недостаточности и др. [1-5, 25, 26].

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

Таблица 2. Биологические эффекты эндотоксина (ЭТ) при его гиперактивации [1-5, 25, 26].

Биологические эффекты эндотоксина
❖ активация лейкоцитов и макрофагов, клеток эндотелия и гладких мышц ❖ стимуляция продукции интерферона, провоспалительных цитокинов, антагонистов глюкокортикоидов ❖ активация синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка и белков теплового шока ❖ митогенный эффект ❖ активация миелопоэза ❖ поликлональная активация В-клеток ❖ подавление тканевого дыхания ❖ развитие гиперлипидемии ❖ активация системы комплемента ❖ активация тромбоцитов и факторов свертывания крови ❖ активация апоптоза ❖ активация местного и генерализованного феномена Шварцмана ❖ активация ДВС-синдрома ❖ эндотоксиновый шок и острая полиорганная недостаточность

Подтверждением вышесказанного является участие эндотоксина в формировании многочисленной акушерско-гинекологической патологии [4, 6] (табл. 3).

Таблица 3. Акушерско-гинекологическая патология, формирующаяся при участии эндотоксина (ЛПС) грамотрицательных бактерий [4, 6]

Акушерско-гинекологическая патология
❖ бесплодие ❖ токсикоз первой половины беременности ❖ преэклампсия ❖ аномалии родовой деятельности ❖ невынашивание в виде: ✓ самопроизвольного аборта ✓ преждевременных родов (30-40%) ✓ антенатальной гибели плода ❖ задержка внутриутробного развития плода ❖ плацентарная дисфункция (50-60%) ❖ врождённые пороки и аномалии у плода

Кроме того, появились единичные публикации о способности некоторых патогенов (грибов рода *Candida*, бактерий рода *Enterococcus, S. aureus, K. pneumoniae* и *E. coli* и др.) секретировать соединения, инактивирующие

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

различные цитокины организма хозяина (в частности, IL8, TNFα и IL17A), а также самостоятельно продуцировать некоторые цитокиноподобные вещества [12, 21, 22].

Большинство патогенов, участвующих в формировании оофорита и воспалительных очагов в смежных органах женской репродуктивной системы (сальпингит, эндометрит, вагинит) относятся к факультативной части резидентной (постоянной) эндогенной микробиоты (микробиоценоза) соответствующего биотопа (вагина, цервикс, полость матки и маточные трубы, гонады, Дугласово пространство). Облигатная часть резидентной микрофлоры (чаще всего это *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.) находится преимущественно в вагинальном биотопе, является той «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности и создаёт тот бактериальный «буфер», который в норме предотвращает колонизацию условно-патогенной эндогенной микробиотой и распространение экзогенной половой инфекции [25, 26, 29].

Дополнительными источниками бактериальных патогенов и их эндотоксинов (ЛПС) является ротоглотка и желудочно-кишечный тракт, откуда возможен их перенос по механизму бактериальной транслокации через кровь и лимфу. Наряду с восходящей инфекцией они играют ключевую роль в модификации микробиоты органов репродуктивной системы вне и во время беременности (например, при формировании плацентарного микробиома) [23, 42, 48].

Качественное и количественное разнообразие микробиоты в различных отделах (органах) репродуктивной системы женщины представлено на рисунке 9 [34], из которого видно, что микробиота полости матки, маточных труб и пространства Дугласа достаточно разнообразна и имеет сходство по видовому составу. Микробиота же вагины достаточно однородная с преобладанием *Lactobacillus* spp.

Особое внимание заслуживает нарушение микробиоценоза в маточном биотопе, от которого, вероятнее всего, зависит формирование воспалительных очагов в яичниках и маточных трубах. Не исключается, что ключевую роль в формировании сальпингита играет собственная микробиота маточных труб, а в возникновении оофорита – патогены маточных труб и Дугласова пространства.

Находясь на этих позициях, можно сформировать диагностические подходы по установлению этиологии воспалительного процесса в яичниках. С диагностической целью в лабораторной практике традиционно использу-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

ются прямые и косвенные (серологические) лабораторные тесты.

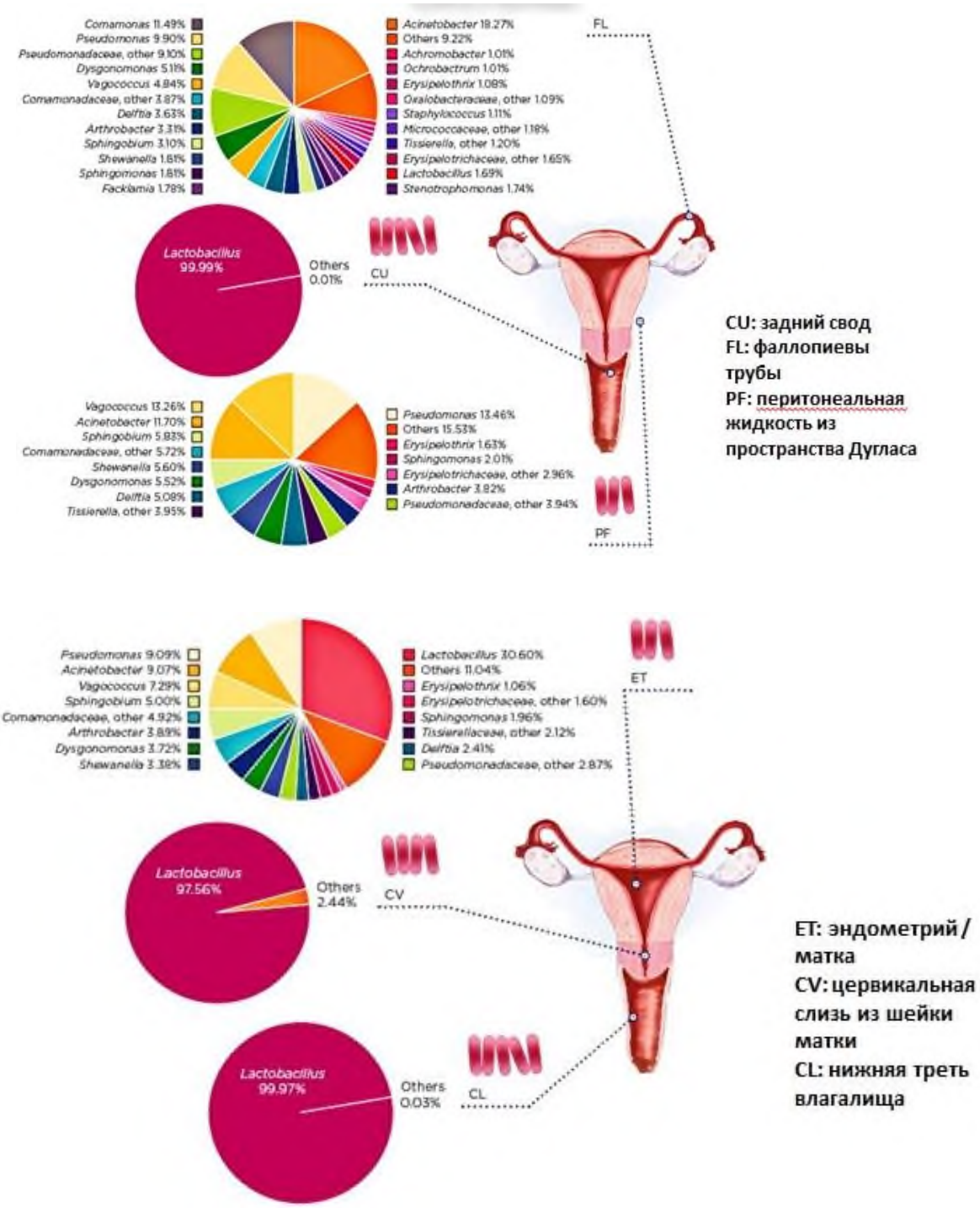

Рис. 9. Микробиота женской репродуктивной системы [34].

Из прямых тестов для идентификации большинства патогенов наибольшей аналитической чувствительностью и специфичностью обладают тесты амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК): полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени – real-time ПЦР (тест-системы Фемофлор-16 или -17), лигазная цепная реакция (ЛЦР), реакция транскрипционной амплификации (Nucleis Acid Sequence-Based Amplification – NASBA) и др. Использова-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

ние этих тестов необходимо при оценке вирусных и бактериальных (в том числе, *N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium*) патогенов. При некоторых инфекциях (например, трихомонадной – *Trichomonas vaginalis*) целесообразно применение культурального теста [11, 15, 17, 31, 32].

Однако для установления этиологии воспалительного процесса в том или ином биотопе с использованием прямых тестов, на наш взгляд, необходимо соблюсти очень важный принцип – оценку патогенов необходимо проводить посредством взятия материала исключительно из биотопа, в котором имеет место воспалительный очаг, так как возникновение инфекционного процесса в одном органе (биотопе) репродуктивной системы (например, в яичниках или яичнике) не обязательно предполагает его возникновение в другом.

Всё вышесказанное находит подтверждение в клинической практике в виде различных вариантов (табл. 4) формирования воспалительных очагов (заливка чёрным цветом) изолированно только в одном или одновременно в нескольких органах (биотопах) женской репродуктивной системы в зависимости от хронизации инфекции.

Таблица 4. Варианты формирования воспалительных очагов в женской репродуктивной системе с учетом хронизации инфекции (собственные данные)

Биотопы	Вагина	Шейка матки	Полость матки	Маточные трубы	Яичники	Острота процесса
Вариант 1	■					**Чаще острый процесс**
Вариант 2	■	■				**Чаще острый процесс**
Вариант 3		■				**Чаще подострый процесс**
Вариант 4	■	■	■			**Хронический**
Вариант 5	■	■	■	■	■	**Хронический**
Вариант 6		■	■	■	■	**Хронический**
Вариант 7			■	■	■	**Хронический**
Вариант 8				■	■	**Хронический**
Вариант 9					■	**Хронический**

Примечание: ячейки, обозначенные чёрным цветом – очаги воспаления.

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

В случае формирования хронических воспалительных очагов по вариантам 8 и 9 – взятие материала из данных биотопов для определения патогенов практически невозможно за исключением редких случаев получения биоматериала при выполнении какого-либо оперативного вмешательства с использованием лапароскопии или лапаротомии. При этом даже взятие материала из полости матки с помощью аспирационной биопсии (пайпель-биопсии) не гарантирует объективность оценки этиологии данных воспалительных очагов. При варианте 7 исследование взятого с помощью пайпель-биопсии материала с большой вероятностью поможет определить набор патогенов, участвующих в формировании очагов. При вариантах 5 и 6 можно предположить участие одних и тех же патогенов в возникновении всех очагов (в том числе сальпингоофорита) и ограничиться их определением в вагинальных и цервикальных соскобах. Исследование материала из вагины и цервикального канала (традиционно используемое в практическом здравоохранении) при 7, 8 и 9 вариантах чаще всего не будет иметь ожидаемого результата в определении этиологии данных воспалительных очагов.

При вирусной герпетической инфекции (1, 2, 4 и 5 типов) достаточно информативными являются серологические тесты, так как обнаружение патогенов прямыми тестами в соответствующих доступных для исследования биотопах не доказывает их участие в формировании данных воспалительных очагов (в том числе оофорита). Это, прежде всего, тесты, подтверждающие активность хронической вирусной герпетической инфекции: IgG к предранним белкам – *Herpes* 1, 2, 5 (CMV) типов, IgG к ранним белкам вируса Эпштайна-Барр (*Herpes* 4 типа). В качестве альтернативы возможно определение IgA к HSV-1, HSV-2, CMV. IgM – является показателем первичного инфицирования и не является основным критерием активации хронической персистирующей герпетической инфекции! С учётом зарубежных рекомендаций при подозрении на восходящую урогенитальную хламидийную инфекцию допускается определение IgG и IgA к *C. trachomatis* в сыворотке крови [24, 28, 47]. Однако подтверждение активности указанных инфекций далеко не всегда может свидетельствовать об их участии в формировании воспалительных очагов в органах малого таза (в том числе оофорита).

Таким образом, гормональная регуляция яичников зависима от рецептивности к гипофизарным гормонам и пострецепторных механизмов передачи гормонального сигнала, которые могут нарушаться при формировании

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

воспалительного очага. В данном случае решение проблемы овариальной дисфункции напрямую зависит от своевременного и адекватного решения инфекционных проблем, обратимости повреждения и полноты восстановления клеточного состава яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В. М., Лиходед В. Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии. Лечение и профилактика. 2012. 2(3): 70-76.
2. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 3: 21с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf).
3. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 88с.
4. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике. TERRA MEDICA. 2014.2: 4-8.
5. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2012. 3: 7 с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2012-3%20/Articles/3Bondarenko-Lihoded.pdf).
6. Бондаренко К.Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика, и профилактика: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Москва, 2017: 48 с.
7. Бухарин О.В., Валышев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 490 с.
8. Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты): учебно-методическое пособие. Мн.: БГМУ, 2006. 48 с.
9. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
10. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. 2: 35-39.
11. Гриценко В.А., Рищук С.В., Важбин Л.Б. и др. Презентация методических рекомендаций ВОЗ по трихомонадной инфекции с комментариями авторов. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2015. 1: 22с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf).
12. Зурочка А.В., Гриценко В.А., Зурочка В.А. и др. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и его синтетические аналоги: иммунобиологические эффекты и клиническое применение. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2021. 288 с.
13. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А. и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 563 с.
14. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. / пер. с англ. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Репродуктивная эндокринология**.** М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. 416 с.
15. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика). Пособие для врачей. Москва, 2009.
16. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: руководство к занятиям: Учебно-методическое пособие. ГЭОТАР-Медиа, 2023. 128 с.
17. Меньшиков В.В. Обеспечение аналитической достоверности лабораторной информа-

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

ции. Клинические рекомендации Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы. Москва, 2015. 54 с.
18. Новицкий В.В., Уразова О.И. Патофизиология. Руководство к практическим занятиям. Учебно-методическое пособие. ГЭОТАР-Медиа, 2018. 336 с.
19. Носарева О.Л. Степовая Е.А., Шахристова Е.В. Биохимические функции гормонов: учебное пособие. Томск: Изд-во СибГМУ, 2021. 73 с.
20. Осколок Л.Н., Порядин Г.В. Основные механизмы повреждения клеток: учебное пособие. Москва: Изд. ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», 2016. 55 с.
21. Пашинина О.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Гриценко В.А. «Влияние синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ – пептида ZP2 –на антицитокиновую активность бактерий рода Enterococcus и их способность к продукции цитокиноподобных веществ». Российский иммунологический журнал. 2022. Т.25 (4): 477-484.
22. Пашинина О.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Влияние синтетического аналога активного центра ГМ-КСФ — пептида ZP2 на антицитокиновую активность грибов рода *Candida* и их способность к продукции цитокиноподобных веществ. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022. Том 19 (3): 263–272.
23. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А. и др. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник РАМН. 2015. 70(6): 640-650.
24. Рищук С.В., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р. и др. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2014. 4: 27с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/ Numbers/ 2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf).
25. Рищук С.В., Кахиани Е.И. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2020. 3: 47с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-3/Articles/SVR-2020-3.pdf).
26. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А. и др. Эндотоксинемия при акушерско-гинекологической патологии: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2020. 112 с.
27. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е. и др. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 2: 59 с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ SVR-2016-2.pdf).
28. Рищук С.В., Мирский В.Е., Кахиани Е.И. и др. Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у семейных пар: учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018. 80 с.
29. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А. и др. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса. Учебное пособие для врачей. СПб.: Издательство ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 60 с.
30. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014. 82 с.
31. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. Москва, 2011. 25 с.
32. Урогенитальный трихомониаз: клинические рекомендации РОДВК. 2021.
33. Яковлев А.В., Яковлева О.В., Ситдикова Г.Ф. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников: учебное пособие. Казань: Изд-во КГУ, 2009. 48 с.
34. Altmäe S. Uterine microbiota: a role beyond infection. EMJ Repro Health. 2018. 6(1): 70-75

DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005

35. Bulun S.E., Simpson E.R., Mendelson C.R. The molecular basis of hormone action // Carr B.R., Blackwell R.E. (eds). Textbook of Reproductive Medicine. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.1998. 137-156.
36. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M. et al. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. Physiol Rev. 2020. 100(3):1149-1179.
37. de Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003.100(19):10972-6.
38. Falender A.E., Lanz R., Malenfant D. et al. Differential expression of steroidogenic factor-1 and FTF/LRH-1 in the rodent ovary. Endocrinology. 2003. 144(8):3598-610.
39. Filicori M., Santoro N., Merriam G.R. et al. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1986. 62(6):1136-44.
40. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspepeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. Mol Cell Endocrinol. 2006. 25; 254-255: 91-6.
41. Hinshelwood M.M., Repa J.J., Shelton J.M. et al. Expression of LRH-1 and SF-1 in the mouse ovary: localization in different cell types correlates with differing function. Mol Cell Endocrinol. 2003. 207(1-2):39-45.
42. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. Front Microbiol. 2016. 7: 1031.
43. Padda J., Khalid K., Moosa A. et al. Role of Kisspeptin on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Pathology and Its Effect on Reproduction. Cureus. 2021.13(8): e17600.
44. Peng N., Kim J.W., Rainey W.E. et al. The role of the orphan nuclear receptor, liver receptor homologue-1, in the regulation of human corpus luteum 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II. J Clin Endocrinol Metab. 2003. 88(12): 6020-8.
45. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med. 2003. 349(17):1614-27.
46. Weck J., Mayo K.E. Switching of NR5A proteins associated with the inhibin alpha-subunit gene promoter after activation of the gene in granulosa cells. Mol Endocrinol. 2006. 20(5):1090-103.
47. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / Edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison et al. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2013. 228 p.
48. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol. 2014. 60(1): 197-209.

Поступила 29.03.2022 г.

(*Контактная информация:* **Рищук Сергей Владимирович** - д.м.н., врач-акушер-гинеколог и эндокринолог, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург); адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +7 911 232-85-63; e-mail: s.rishchuk@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9993-7543; SPIN-код РИНЦ: 1558-3335;

Загарских Елена Юрьевна - д.м.н., врач-эндокринолог, профессор кафедры внутренних болезней им. проф. Б.И. Шулутко Санкт-Петербургского медико-социального института (Санкт-Петербург); адрес: 195271, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект д. 72 лит. А; тел. +7 904 6170405; e-mail: zagarsklena@mail.ru;

Гриценко Виктор Александрович - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (Оренбург); адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Пионер-

ская, 11; тел.: +7(3532)77-05-12; e-mail: vag59@mail.ru;

Федорец Виктор Николаевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург); ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии АНО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии»; адрес: 194100, г. Санкт-Петербург., Литовская ул., 2; тел. +7 (812) 542-93-57; e-mail: victor.fedorets@gmail.com)

REFERENCES

1. Bondarenko V. M., Likhoded V. G. Diagnosis, treatment and prevention of endotoxemia. Treatment and prevention. 2012. 2(3): 70-76.
2. Bondarenko V.M. Mechanisms of translocation of bacterial autoflora in the development of endogenous infection. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2013. 3: 21 p. [Electr. resource] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf).
3. Bondarenko V.M. The role of opportunistic bacteria in chronic inflammatory processes of various localizations. Tver: Triada Publishing House LLC, 2011. 88 p.
4. Bondarenko V.M., Bondarenko K.R. Endotoxemia in obstetric and gynecological practice. TERRA MEDICA. 2014.2: 4-8.
5. Bondarenko V.M., Likhoded V.G. The role of endotoxin of intestinal microflora in human physiology and pathology. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2012. 3: 7 p. [Electr. resource] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2012-3%20/Articles/3Bondarenko-Lihoded.pdf).
6. Bondarenko K.R. Late obstetric complications associated with gram-negative infections. Pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and prevention: Abstract. dis. ...Dr. honey. Sci. Moscow, 2017: 48 p.
7. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gilmutdinova F.G. et al. Ecology of human microorganisms. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2006. 490 p.
8. Vismont F.I. Inflammation (pathophysiological aspects): educational and methodological manual. Mn.: BSMU, 2006. 48 p.
9. Gynecology: national guide / Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky, I.B. Manukhina. 2nd ed., revised. and additional M.: GEOTAR-Media, 2017. 1008 p.
10. Gritsenko V.A., Ivanov Yu.B. The role of persistent properties of microorganisms in the pathogenesis of endogenous bacterial infections. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2009. 2: 35-39.
11. Gritsenko V.A., Rishchuk S.V., Vazhbin L.B. et al. Presentation of WHO methodological recommendations on trichomonas infection with comments from the authors. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2015. 1: 22 p. [Electr. resource] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf).
12. Zurochka A.V., Gritsenko V.A., Zurochka V.A. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and its synthetic analogues: immunobiological effects and clinical application. Ekaterinburg: RIO Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2021. 288 p.
13. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A. et al. Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists. Krasnoyarsk: Polikor, 2021. 563 p.
14. Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S. and others / trans. from English Dedov I.I.,

Melnichenko G.A. Reproductive endocrinology. M.: Read Elsiver LLC, 2011. 416 p.
15. Lipova E.V., Boldyreva M.N., Trofimov D.Yu. et al. Urogenital infections caused by opportunistic biota in women of reproductive age (clinical and laboratory diagnostics). A manual for doctors. Moscow, 2009.
16. Litvitsky P.F. Pathophysiology: a guide to classes: Educational and methodological manual. GEOTAR-Media, 2023. 128 p.
17. Menshikov V.V. Ensuring the analytical reliability of laboratory information. Clinical recommendations of the Association of Laboratory Service Specialists and Organizations. Moscow, 2015. 54 p.
18. Novitsky V.V., Urazova O.I. Pathophysiology. Guide to practical exercises. Educational and methodological manual. GEOTAR-Media, 2018. 336 p.
19. Nosareva O.L. Stepovaya E.A., Shakhristova E.V. Biochemical functions of hormones: textbook. Tomsk: Siberian State Medical University Publishing House, 2021. 73 p.
20. Oskolok L.N., Poryadin G.V. Basic mechanisms of cell damage: textbook. Moscow: Publishing house. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov", 2016. 55 p.
21. Pashinina O.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M., Gritsenko V.A. The influence of a synthetic analogue of the active center of GM-CSF, the ZP2 peptide, on the anticytokine activity of bacteria of the genus Enterococcus and their ability to produce cytokine-like substances. Russian immunological journal. 2022. T.25 (4): 477-484.
22. Pashinina O.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M., Gritsenko V.A., Zurochka A.V. The influence of a synthetic analogue of the active center of GM-CSF, the ZP2 peptide, on the anticytokine activity of fungi of the genus Candida and their ability to produce cytokine-like substances. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2022. Vol. 19 (3): 263–272.
23. Podoprigora G.I., Kafarskaya L.I., Baynov N.A. and others. Bacterial translocation from the intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015. 70(6): 640-650.
24. Rishchuk S.V., Vazhbin L.B., Akhunova N.R. and others. Presentation of WHO Methodological Recommendations on Chlamydial Infection. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2014. 4: 27 p. [Electr. resource] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf).
25. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I. Endogenous infection in obstetrics and gynecology. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2020. 3: 47 p. [Electr. resource] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-3/Articles/SVR-2020-3.pdf).
26. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Dudnichenko T.A. et al. Endotoxemia in obstetric and gynecological pathology: a textbook. SPb.: Publishing house of North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikova, 2020. 112 p.
27. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Mirsky V.E. et al. Sexual infections and reproductive potential of the family. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2016. 2: 59 p. [Electr. resource] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf).
28. Rishchuk S.V., Mirsky V.E., Kakhiani E.I. et al. Urogenital chlamydial infection and reproductive disorders in married couples: a textbook. SPb.: Publishing house of North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikova, 2018. 80 p.
29. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Tatarova N.A. et al. Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs: general and specific issues of the infectious issue. Training manual for doctors. SPb.: Publishing house of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikova, 2016. 60 p.
30. Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. Pathophysiology of the inflammatory process: a text-

book. Irkutsk: IGMU, 2014. 82 p.
31. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu. et al. Application of the real-time polymerase chain reaction method to assess the microbiocenosis of the urogenital tract in women (Femoflor® test): instructions for medical technology. Moscow, 2011. 25 p.
32. Urogenital trichomoniasis: clinical recommendations of the Russian Department of Vascular Diseases. 2021.
33. Yakovlev A.V., Yakovleva O.V., Sitdikova G.F. Adenylate cyclase and guanylate cyclase systems of intracellular second messengers: a textbook. Kazan: KSU Publishing House, 2009. 48 p.
34. Altmäe S. Uterine microbiota: a role beyond infection. EMJ Repro Health. 2018. 6(1): 70-75
35. Bulun S.E., Simpson E.R., Mendelson C.R. The molecular basis of hormone action // Carr B.R., Blackwell R.E. (eds). Textbook of Reproductive Medicine. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.1998. 137-156.
36. Critchley H.O.D., Maybin J.A., Armstrong G.M. et al. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. Physiol Rev. 2020. 100(3): 1149-1179.
37. de Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003. 100(19): 10972-6.
38. Falender A.E., Lanz R., Malenfant D. et al. Differential expression of steroidogenic factor-1 and FTF/LRH-1 in the rodent ovary. Endocrinology. 2003. 144(8): 3598-610.
39. Filicori M., Santoro N., Merriam G.R. et al. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1986. 62(6): 1136-44.
40. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspepeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. Mol Cell Endocrinol. 2006. 25; 254-255: 91-6.
41. Hinshelwood M.M., Repa J.J., Shelton J.M. et al. Expression of LRH-1 and SF-1 in the mouse ovary: localization in different cell types correlates with differing function. Mol Cell Endocrinol. 2003. 207(1-2): 39-45.
42. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. Front Microbiol. 2016. 7: 1031.
43. Padda J., Khalid K., Moosa A. et al. Role of Kisspeptin on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Pathology and Its Effect on Reproduction. Cureus. 2021.13(8): e17600.
44. Peng N., Kim J.W., Rainey W.E. et al. The role of the orphan nuclear receptor, liver receptor homologue-1, in the regulation of human corpus luteum 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II. J Clin Endocrinol Metab. 2003. 88(12): 6020-8.
45. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med. 2003. 349(17): 1614-27.
46. Weck J., Mayo K.E. Switching of NR5A proteins associated with the inhibin alpha-subunit gene promoter after activation of the gene in granulosa cells. Mol Endocrinol. 2006. 20(5): 1090-103.
47. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / Edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison et al. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2013. 228 p.
48. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol. 2014. 60(1): 197-209.

Образец ссылки на статью:

Рищук С.В., Загарских Е.Ю., Гриценко В.А., Федорец В.Н. Овариальная дисфункция у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2023. 1: 32 с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2023-1/Articles/SVR-2023-1.pdf) **DOI: 10.24411/2304-9081-2023-11005.**