

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ГЕПОНА И ЦИТОФЛАВИНА В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Конопля А.А., Гавриш С.А., Локтионов А.Л., Быстрова Н.А.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: ala-loc@yandex.ru

38 пациенток репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом «хронический эндометрит в стадии неполной ремиссии» разделены на 2 группы: контрольную, получавшую комплексное стандартное лечение, включающее оперативное вмешательство по поводу бесплодия и медикаментозную терапию, и основную, где фармакотерапию дополняли введением Гепона и Цитофлавина. В дооперационном периоде на системном и местном уровне установлены повышение уровня провоспалительных и регуляторных цитокинов, активация системы комплемента, дисбаланс в содержании противовоспалительных цитокинов, регуляторов системы комплемента, различных классов иммуноглобулинов, снижение активности и интенсивности фагоцитоза с одновременным повышением активности кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови. Выявлены активация свободно-радикального окисления, повышение в плазме крови содержания иммуносупрессорных метаболитов (ацетилгидроперексидей, малонового диальдегида, С-реактивного белка). Определена недостаточная эффективность применения комплексного стандартного лечения в коррекции иммунометаболических нарушений. Использование в стандартном лечении хронического эндометрита Гепона и Цитофлавина позволяет повысить его эффективность и улучшить качество жизни пациенток.

Ключевые слова: хронический эндометрит, иммунные и метаболические нарушения, Гепон, Цитофлавин

CLINIC AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF INCLUDING OF GEPON AND CYTOFLAVINUM IN COMPLEX TREATMENT OF THE CHRONIC ENDOMETRITIS

Konoplya A.A., Gavrish S.A., Loktionov A.L., Bystrova N.A.

Public budgetary educational institution of higher education «Kursk State Medical University» Ministry of Health of Russian Federation, Kursk, Russia (305041, Kursk, K. Marx St., 3), e-mail: ala-loc@yandex.ru

38 patients of genesial age with the verified diagnosis a chronic endometritis in a stage of incomplete remission are divided into 2 groups: the control, receiving complex standard treatment including an operative measure concerning sterility and medicamental therapy, and the main where the pharmacotherapy was supplemented with Gepon and Cytoflavinum introduction. In the presurgical period at the systemic and local level rising of level of pro-inflammatory and regulatory cytokines, activation of system of a complement, an imbalance in the maintenance of antiinflammatory cytokines, regulators of system of a complement, various classes of immunoglobulins, decrease of the activity and intensity of a phagocytosis with simultaneous rising of activity the oxygen dependent systems of neutrophils of a peripheral blood is established, activation of free radical oxidation, rising in a contents blood plasma the immunosuppressors of metabolites is taped (atcetylhydroperox, a malone dialdehyde, C-reactive protein). Insufficient efficiency of application of complex standard treatment in correction of immune and metabolic disturbances is defined. Use in standard treatment of a chronic endometritis of Gepon and Cytoflavinum allows to increase its efficiency and to improve quality of life of patients.

Keywords: chronic endometritis, immune and metabolic disturbances, Gepon, Cytoflavinum

Диагностика и лечение хронического эндометрита являются серьезной и актуальной проблемой гинекологии. Распространенность этого заболевания среди гинекологической патологии составляет в среднем 14%. Воспалительный процесс в слизистой оболочке матки нередко приводит к нарушению генеративной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения, привычного невынашивания,

осложненного течения беременности и родов, может быть предрасполагающим фактором для развития гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки, аденомиоза [5, 8, 12, 13, 14].

Несмотря на отсутствие выраженных клинических проявлений воспаления и нормативные значения общелабораторных исследований, у женщин детородного возраста с бесплодием на фоне хронического воспалительного процесса репродуктивной сферы в стадии полной или неполной клинической ремиссии определяются выраженные иммунные и метаболические нарушения, как на системном, так и на местном уровне [2, 3, 6, 11], что требует поиска и внедрения различных способов и методов реабилитации.

Исходя из этого **целью работы** стала проверка клинико-иммунологической эффективности включения Гепона и Цитофлавина в комплексное лечение хронического эндометрита

Материал и методы

Под постоянным наблюдением в гинекологическом отделении Курского городского родильного дома находились 38 пациенток репродуктивного возраста (18–35 лет). Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия. Всем пациенткам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование по общепринятым стандартам, при этом во всех случаях имела место верификация диагноза «хронический эндометрит в стадии неполной ремиссии». Женщины были разделены на две равные группы, рандомизированы по возрасту, минимальным сопутствующим заболеваниям в стадии ремиссии, прогнозируемой тяжести заболевания. Всем было проведено эндоскопическое оперативное вмешательство по поводу эндометрит-ассоциированного бесплодия. В послеоперационном периоде пациентки первой группы получали традиционное лечение (антибактериальные с учетом чувствительности возбудителя, антимикотические, противовирусные, нестероидные противовоспалительные препараты, пробиотики, средства, направленные на восстановление микрофлоры влагалища). Вторая часть больных дополнительно получали Гепон (10 мг лиофилизированного порошка, растворенного в воде, внутрь, через 24 ч, № 15) и Цитофлавин (по 2 таблетки внутрь, через 12 ч, № 25, в каждой таблетке: янтарная кислота – 300 мг, инозин (рибоксин) – 50 мг, никотинамид – 25 мг, рибофлавин – 5 мг).

Лабораторное обследование осуществляли сразу при поступлении в стационар и при выписке на 15-е сутки. Уровень ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФ γ , G-КСФ, компонентов комплемента (C₃, C₄, C₅, C_{5a}), C₁-ингибитора, IgM, IgG, IgA определяли в плазме крови и вагинально-цервикальном смыве, а sIgA на местном уровне — при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бэст», НПО «Цитокин», ООО «Протеиновый контур», г.

Санкт-Петербург методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, выделенных из периферической крови, оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [9]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.) с расчетом функционального резерва нейтрофилов (ФРН) [15].

Содержание стабильных метаболитов оксида азота (SM_{NO}) устанавливали с помощью набора для радиоиммунного анализа фирмы Amersham (США), а С-реактивного белка (СРБ) — иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Roche» (Германия). Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [10]. Общую антиокислительную активность (ОАА) определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Кроме этого, определяли активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [4].

В качестве контроля исследовали периферическую кровь и вагинально-цервикальный смыв 18 здоровых женщин.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Для оценки статистической значимости различий средних величин использовался критерий Вилкоксона—Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$ [7]. Степень расстройств для лабораторных показателей рассчитывали по формуле [1]:

$$\left(\frac{\text{показатель пациентки с хроническим эндометритом}}{\text{показатель здоровой женщины}} - 1 \right) \times 100\%$$

Примечание: когда полученная величина лежит в интервале от 1 до 33%, то это соответствует первой степени лабораторных расстройств, от 34 до 66% — второй, более 66% — третьей.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациенток с ХЭ при поступлении в клинику установлено повышение в плазме крови уровня провоспалительных цитокинов (ФНО в 2,9 раз, ИЛ-1 β в 4,4 раза, ИЛ-8 в 8,6 раз, ИЛ-18 в 1,7 раз), компенсаторно противовоспалительных (ИЛ-4 в 8,8 раз, ИЛ-10 в 6,2 раз), ИФ γ в 2,2 раза и G-КСФ в 1,5 раз). До лечения у данной категории больных имело место повышение концентрации компонентов комплемента (C_3 в 2,2 раза, C_4 в 2,8 раз, C_5 в 2,1 раза, C_{5a} в 2,9 раз) и, компенсаторно, C_1 -ингибитора системы комплемента в 1,6 раз. Кроме этого,

выявлен дисбаланс в содержании иммуноглобулинов (повышение IgM, снижение G и A) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели иммунного статуса плазмы крови при хроническом эндометрите:
коррекция нарушений (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	Больные		
			До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + гепон + цитофлавин
ФНО	пкг/мл	0,5±0,07	14,68±0,39 ^{*1}	5,54±0,44 ^{*1,2}	4,11±0,36 ^{*1-3}
ИЛ-1β	пкг/мл	1,9±0,21	8,33±0,24 ^{*1}	6,33±0,53 ^{*1,2}	6,49±0,41 ^{*1,2}
ИЛ-8	пкг/мл	2,0±1,1	17,25±0,5 ^{*1}	7,21±0,41 ^{*1,2}	6,03±0,31 ^{*1-3}
ИЛ-18	пкг/мл	291,4±32,5	507,9±23,9 ^{*1}	468,9±31,4 ^{*1}	401,7±43,1 ^{*1,2}
ИЛ-4	пкг/мл	0,3±0,02	2,63±0,13 ^{*1}	6,24±0,3 ^{*1,2}	5,0±0,16 ^{*1-3}
ИЛ-10	пкг/мл	2,5±0,16	15,49±0,36 ^{*1}	26,43±1,29 ^{*1,2}	28,2±0,68 ^{*1,2}
ИФγ	пкг/мл	9,06±0,35	20,4±3,7 ^{*1}	15,9±1,7 ^{*1,2}	14,2±0,9 ^{*1-3}
G-КСФ	пкг/мл	73,6±1,83	112,5±11,1 ^{*1}	123,22±5,88 ^{*1}	109,3±10,8 ^{*1}
C ₃	мг/дл	90,3±3,39	198,45±3,79 ^{*1}	146,3±4,28 ^{*1,2}	135,0±7,0 ^{*1,2}
C ₄	мг/дл	25,1±4,7	71,3±5,5 ^{*1}	60,2±3,9 ^{*1,2}	58,1±4,42 ^{*1,2}
C ₅	мг/мл	8,3±0,9	17,12±1,89 ^{*1}	15,3±2,4 ^{*1}	14,4±3,3 ^{*1}
C _{5a}	нг/мл	4,0±0,6	11,6±1,12 ^{*1}	8,95±1,34 ^{*1,2}	9,1±2,23 ^{*1,2}
C ₁ -инг.	мкг/мл	220,1±12,3	345,3±17,9 ^{*1}	490,1±34,2 ^{*1,2}	500,4±48,9 ^{*1,2}
IgM	мг/дл	80,8±4,8	98,7±3,15 ^{*1}	175,1±10,2 ^{*1,2}	134,2±3,9 ^{*1-3}
IgG	мг/дл	1284,6±39,2	1141,75±16,2 ^{*1}	1383,2±47,45 ^{*1,2}	1348,1±31,62 ^{*1,2}
IgA	мг/дл	4,9±0,8	2,09±0,12 ^{*1}	3,35±0,2 ^{*1,2}	3,42±0,17 ^{*1,2}
ФИ	%	70,2±4,3	49,1±2,4 ^{*1}	59,5±2,2 ^{*1,2}	61,2±2,4 ^{*1,2}
ФЧ	абс.	5,6±0,31	4,0±0,21 ^{*1}	3,7±0,21 ^{*1}	3,5±0,04 ^{*1}
ИАФ	-	3,93±0,11	1,96±0,12 ^{*1}	2,2±0,13 ^{*1}	2,14±0,1 ^{*1}
НСТ-сп.	%	9,0±0,5	11,9±0,4 ^{*1}	12,0±0,31 ^{*1}	10,0±0,33 ^{*1-3}
НСТ-стим.	%	22,3±1,4	27,8±1,1 ^{*1}	28,3±2,1 ^{*1}	24,5±1,9 ^{*1-3}
ФРН	%	13,3±0,98	15,9±1,1 ^{*1}	16,3±1,2 ^{*1}	14,5±0,98 ^{*1-3}

Примечание: на этой и таблице 2: * – p=0,05; цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к показателю какой группы различия достоверны.

Проведенное комплексное стандартное лечение частично нормализует в плазме крови, но не до уровня здоровых доноров, содержание ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИФγ, C₃, C₄, C_{5a}-компонентов комплемента и IgA, еще в большей степени повышает уровень провоспалительных цитокинов, C₁-ингибитора системы комплемента и IgM. Концентрация ИЛ-18, G-КСФ, C₅ остается без изменений, а содержание IgG оказалось более высоким, чем у доноров (табл. 1).

Анализ функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови установил снижение активности и интенсивности фагоцитоза (снижение ФИ, ФЧ, ИАФ) с одновременной активацией кислородзависимых систем полиморфно-ядерных

лейкоцитов (повышение НСТ-сп., НСТ-стим., ФРН). Проведенное стандартное лечение практически не влияет на функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови, за исключением ФИ, так как он частично повышается, но не до уровня здоровых доноров ФИ (табл. 1).

Включение в состав стандартного лечения Гепона и Цитофлавина дополнительно корригировало, но не до значений доноров, содержание в плазме крови ФНО, ИЛ-8, ИЛ-4, ИФγ, IgM, активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови (табл. 1).

Кроме этого, у больных ХЭ выявлена активация ПОЛ (повышение уровня МДА в 2 раза и АГП 4,2 раза) со снижением факторов антиоксидантной защиты (ОАА, активности каталазы и СОД). Установлено также повышение неоптерина, СРБ и SM_{NO} . Из показателей метаболического статуса после стандартной фармакотерапии в сторону здоровых женщин, но не до уровня нормы, корригируются ОАА, содержание МДА, АГП, СРБ, SM_{NO} и активность СОД. Еще в большей степени повышается активность каталазы (табл. 2).

Применение Гепона и Цитофлавина по сравнению со стандартной фармакотерапией, нормализует на системном уровне уровень АГП и активность СОД и корригирует содержание МДА, неоптерина и СРБ (табл. 2).

На местном уровне в вагинально-цервикальном смыве установлено так же, как в плазме крови, повышение уровня ФНО, ИЛ-8, C_3 и C_4 , МДА, SM_{NO} , но, в отличие от системного уровня, имеет место снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), C_1 -ингибитора системы комплемента, повышение активности каталазы при неизменном содержании неоптерина. Кроме этого, выявлено снижение концентрации секреторного иммуноглобулина sIgA. Стандартное лечение корригирует содержание всех исследованных цитокинов, C_3 -компонента комплемента и МДА, значительно повышает концентрацию sIgA, но не влияет на уровень C_4 и C_1 -ингибитора системы комплемента, SM_{NO} и неоптерина (табл. 2).

Применение Гепона и Цитофлавина корригирует содержание в вагинально-цервикальном смыве ИЛ-8, C_4 -компонента комплемента, SM_{NO} и в еще большей степени по сравнению со стандартным лечением — уровень противовоспалительных цитокинов и неоптерина (табл. 2).

Таблица 2

Иммунорометаболнческне покателн на системном н локальном уровне
при хроническом эндометрнте: коррекция нарушений (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	Больные		
			До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + гепон + цитофлавин
Плазма крови					
МДА	мкмоль/л	2,41±0,12	4,81±0,1 ^{*1}	3,98±0,04 ^{*1,2}	3,31±0,07 ^{*1-3}
АГП	усл. ед.	0,28±0,03	1,17±0,04 ^{*1}	0,72±0,03 ^{*1,2}	0,32±0,04 ^{*2,3}
ОАА	%	48,2±1,2	36,2±0,22 ^{*1}	38,52±0,47 ^{*1,2}	39,1±0,5 ^{*1,2}
Кат	мккат/л	12,5±0,42	11,3±0,19 ^{*1}	19,59±0,55 ^{*1,2}	20,37±0,71 ^{*1,2}
СОД	усл. ед.	20,4±2,7	17,16±0,27 ^{*1}	18,16±0,41 ^{*1,2}	20,97±0,7 ^{*2,3}
Неоптерин	пг/мл	10,2±0,15	11,71±0,25 ^{*1}	12,13±0,31 ^{*1}	9,24±0,4 ^{*1-3}
СМ _{NO}	мкмоль/л	1,46±0,19	4,79±0,2 ^{*1}	3,88±0,08 ^{*1,2}	3,66±0,14 ^{*1,2}
СРБ	мг/дл	2,44±0,28	6,11±0,43 ^{*1}	3,86±0,36 ^{*1,2}	3,41±0,09 ^{*1-3}
Вагинально-цервикальный смыв					
ФНО	пкг/мл	0,12±0,01	0,66±0,03 ^{*1}	0,35±0,03 ^{*1,2}	0,32±0,03 ^{*1,2}
ИЛ-8	пкг/мл	0,2±0,01	1,02±0,08 ^{*1}	0,51±0,04 ^{*1,2}	0,43±0,03 ^{*1-3}
ИЛ-4	пкг/мл	1,1±0,03	0,54±0,03 ^{*1}	0,68±0,04 ^{*1,2}	1,55±0,1 ^{*1-3}
ИЛ-10	пкг/мл	0,9±0,01	0,31±0,01 ^{*1}	0,55±0,05 ^{*1,2}	0,73±0,03 ^{*1-3}
С ₃	мг/дл	4,1±0,42	11,6±0,7 ^{*1}	5,97±0,58 ^{*1,2}	5,71±0,45 ^{*1,2}
С ₄	мг/дл	2,22±0,07	8,79±1,12 ^{*1}	7,91±0,25 ^{*1}	6,13±0,31 ^{*1-3}
С ₁ -нгнбитор	нг/мл	186,3±10,8	90,3±7,1 ^{*1}	84,5±8,5 ^{*1}	89,3±9,2 ^{*1}
sIgA	мг/л	44,9±2,0	39,8±1,8 ^{*1}	72,8±1,7 ^{*1,2}	77,7±2,53 ^{*1,2}
МДА	мкмоль/л	0,66±0,04	1,13±0,03 ^{*1}	0,91±0,04 ^{*1,2}	0,89±0,02 ^{*1,2}
Кат	мккат/л	7,16±0,35	9,4±1,3 ^{*1}	10,8±1,23 ^{*1}	9,81±1,09 ^{*1}
Неоптерин	пг/мл	0,27±0,03	0,28±0,07	0,27±0,05	0,41±0,02 ^{*1-3}
СМ _{NO}	мкмоль/л	2,04±0,15	4,31±0,12 ^{*1}	4,08±0,17 ^{*1}	3,31±0,09 ^{*1-3}

При количественном сопоставлении числа нарушенных лабораторных показателей с делением глубины нарушений по степеням установлено, что до начала лечения исследовано 42, из них нарушенными оказались 41 (97,6%), из которых 2–3-ю степень нарушений имели соответственно 11 (26,8%) и 21 (51,2%), что требует обязательной фармакологической коррекции [1]. После проведения стандартной фармакотерапии подверглись коррекции 63,4% показателей и остались на уровне поступления пациенток в клинику 36,6%. Следует отметить невысокую качественную сторону стандартной фармакотерапии, так как до лечения показателей, имеющих 2-ю степень нарушений, осталось 14 (34,1%), и 3-ю — 18 (43,9%). Эффективность использования Гепона и Цитофлавина более оказалась более высокой, поскольку снизилось количество неизмененных показателей до 14,6% и повысилось корригированных до 80,5%, при этом изменений 2-й степени осталось 13 (31,7%) и 3-й 15 (36,6%) (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность Гепона и Цитофлавина в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом эндометрите

№ п/п	Условия опыта	Измененные лабораторные до лечения (%)	Лабораторные показатели после лечения (%), из них:			Измененные лабораторные показатели, абс.		
			нормализованы	корригированы	не изменились	I степени	II степени	III степени
1.	Стандартная фармакотерапия	97,6 (I СР – 9; II СР – 11; III СР - 21).	-	63,4	36,6	9	14	18
2.	Стандартная фармакотерапия в сочетании с Гепоном и Цитофлавином		4,9	80,5	14,6	13	13	15

Полученные результаты установили, что при ХЭ в стадии неполной ремиссии в предоперационном периоде по поводу ХЭ-ассоциированного бесплодия на системном и местном уровне значительно повышен уровень провоспалительных и регуляторных цитокинов, выявлены активация системы комплемента, дисбаланс в содержании противовоспалительных цитокинов, регуляторов системы комплемента, различных классов иммуноглобулинов, определено снижение активности и интенсивности фагоцитоза с одновременным повышением активности кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови. Одновременно выявлено, что проводимая стандартная фармакотерапия у данной категории пациенток не оказывает адекватного корригирующего влияния на нарушенные параметры иммунного и метаболического статуса, что свидетельствует о необходимости использования в послеоперационном периоде дополнительных средств и способов реабилитации.

Для этой цели были использованы препараты с иммуномодулирующей и метаболической активностью. Гепон стимулирует продукцию альфа- и бета-интерферонов, мобилизует и активирует макрофаги, ограничивает выработку провоспалительных цитокинов, стимулирует выработку антител к различным антигенам инфекционной природы и повышает резистентность в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями и грибами. Цитофлавин, обладающий антигипоксической и антиоксидантной активностью, является препаратом, активирующим процессы метаболизма за счет комплексного воздействия входящих в его состав компонентов. Янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин и инозин являются естественными метаболитами организма, стимулируют тканевое дыхание, окислительно-восстановительные процессы, так как витамины (никотинамид и рибофлавин) являются предшественниками коферментов NAD и FAD-

зависимых ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути окисления глюкозы, цикла трикарбоновых кислот. Инозин – производное пурина, является предшественником АТФ, активирует регуляторные ферменты класса оксидоредуктаз метаболических путей окисления глюкозы и ацетил-СоА. Сукцинат является метаболитом цикла Кребса и интенсифицирует его активность. По-видимому, оба препарата не только влияют на активность иммунокомпетентных клеток, но и стабилизируют метаболизм клеток миометрия, что и лежит в основе их эффективной коррекции иммунных и метаболических нарушений по сравнению со стандартной фармакотерапией в условиях хронического эндометрита в стадии неполной ремиссии.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проводимая фармакотерапия у пациенток с хроническим эндометритом не оказывает адекватного корригирующего влияния на нарушенные параметры иммунного и метаболического статуса. Использование в стандартном лечении ХЭ сочетания Гепон и Цитофлавин позволит повысить эффективность лечения, будет способствовать улучшению качества жизни и повышению фертильности таких пациенток.

Список литературы

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Новикова Л.А. Избранные проблемы иммунологии. – Воронеж: Изд-во Воронежского государственного университета, 1997. – 208 с.
2. Конопля А.А., Караулов А.В., Конопля А.И., Гаврилюк В.П. Взаимосвязь коррекции иммунных и оксидантных нарушений со структурно-функциональными свойствами эритроцитов при хронических сальпингоофоритах. – Курск: Изд-во ГОУ ВПО КГМУ Росздрава. 2009. – 180 с.
3. Конопля А.А., Караулов А.В., Кеня А.А., Конопля А.И., Кеня А.Н., Рыбников В.Н., Лазарева Г.А., Гаврилюк В.П. Иммунореабилитация пациенток с хроническим сальпингоофоритом / Рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, интернов и клинических ординаторов – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. – 40 с.
4. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.И. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. – 1990. — № 2. – С. 88–91.
5. Кулаков В.И., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушения репродуктивной функции // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 16–18.
6. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Ваулин Д.Е. Дисбаланс цитокинов и активность иммунновоспалительного

процесса у женщин с бесплодием // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 22–25.

7. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.

8. Лукач А.А. Инфекционно-воспалительная концепция развития гиперпластических процессов гениталий // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 70. – С. 156–159.

9. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С.19–20.

10. Стальная Н.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66–68.

11. Омашарифа Ж.П., Гавриш С.А., Конопля А.А., Быстрова Н.А., Гаврилюк В.П. Иммунный статус у пациенток с бесплодием трубного генеза // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 123–124.

12. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.

13. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Функциональный потенциал эндометрия у больных с гиперпластическими процессами слизистой тела матки в сочетании с хроническим эндометритом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 22–25.

14. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 16–18.

15. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел;

Ярош А.Л., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института НИУ «Белгородский государственный университет», г. Белгород.