

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ПРОТЕФЛАЗІДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНОЇ ХВОРОБИ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

¹ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України»

²Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України

³ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»

⁴Український інститут сексології та андрології

Проведені дослідження показали, що хронічна запальна хвороба геніталій у більшості (93,3%) з обстежених жінок репродуктивного віку характеризувалась латентним перебігом і супроводжувалась частими рецидивами. В етіологічному спектрі чинників даного захворювання в 98,3% випадків виявлялись мікроорганізми в численних мікробних та мікробно-вірусних асоціаціях.

У жінок з хронічною хворобою геніталій стан імунітету характеризувався порушенням функціонування системи інтерферону, активності фагоцитуючих клітин (моноцитів та нейтрофілів), показників клітинного та гуморального імунітету.

Розроблений метод лікування жінок з хронічною запальною хворобою геніталій з включенням Протефлазиду сприяв підвищенню клінічної (на 20,0%), мікробіологічної (на 23,3%) ефективності проведеної терапії порівняно з результатами базисної терапії, а також супроводжувався відновленням до норми продукції фактору некрозу пухлин, функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного та гуморального імунітету через 3 місяці та показників інтерферонового статусу через 6 місяців після закінчення терапії.

Використання запропонованої терапії із залученням Протефлазиду сприяло зменшенню частоти рецидивів запальної хвороби геніталій у жінок репродуктивного віку в 3,3 рази.

Ключові слова: запальні захворювання геніталій, бактеріально-вірусна інфекція, лікування, Протефлазид.

O. V. Romashchenko¹, A. V. Rudenko¹, S. L. Rybalko³, M. Ya. Spivak², V. V. Biloholovska⁴, L. O. Lebid⁴

EFFECTIVENESS EVALUATION OF THE PROTEFLAZID USE IN THE COMPLEX THERAPY FOR THE INFLAMMATORY DISEASE OF THE GENITALS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

¹SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine"

²D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology National Academy of Sciences of Ukraine

³SI "The L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Sciences of Ukraine"

⁴The Ukrainian institute of sexology and andrology

The conducted research showed that the chronic inflammatory disease of the genitals in the majority (93.3%) of the examined women of reproductive age was characterized by a latent course and was accompanied by frequent relapses. In the etiological spectrum of the factors of this disease, in 98.3% of cases, microorganisms were detected in numerous microbial and microbial-viral associations.

In women with chronic genital disease, the state of immunity was characterized by impaired functioning of the interferon system, activity of phagocytic cells (monocytes and neutrophils), indicators of cellular and humoral immunity.

The developed method of treatment of women with chronic inflammatory disease of the genitals with the inclusion of Proteflazid contributed to an increase in the clinical (by 20.0%), microbiological (by 23.3%) effectiveness of the therapy in comparison with the results of the basic therapy, and was also accompanied by the restoration of tumours necrosis factor production to normal, functional activity of phagocytic cells, indicators of cellular and humoral immunity after 3 months and indicators of interferon status after 6 months after the end of therapy.

The use of the proposed therapy with the involvement of Proteflazid contributed to a 3.3 times reduction in the frequency of recurrences of genital inflammatory disease in women of reproductive age.

Key words: inflammatory diseases of the genitals, bacterial-viral infection, treatment, Proteflazid.

В умовах сьогодення запальна хвороба геніталій займає провідну позицію в переліку гінекологічних захворювань як за частотою поширення серед жіночого населення, порушень репродуктивної функції внаслідок перенесеного захворювання, так і складностей, що виникають на етапі проведення терапії:

- переважає асоційований характер ушкодження геніталій чинниками, що передаються статевим шляхом (переважно хламідіями, молікутами, вірусами);
- з характерним для них високим тропізмом до клітин циліндричного та проміжного епітелія;
- персистенція збудника в самих клітинах [1, 2].

Перераховані особливості свідчать про здібність вищезгаданих чинників переживати період активного лікування та обумовлюють певною мірою неефективність його проведення, особливо за умови латентного перебігу запального процесу [3].

Враховуючи поширеність хронічних форм запальної хвороби геніталій, виникає необхідність в переорієнтації традиційних підходів в лікуванні даної патології з використанням сучасних етіологічних та патогенетично обумовлених препаратів [4].

Відповідно засоби рослинного походження заслуговують на особливу увагу, спричинену спроможністю впливати на причину та певні ланки патологічного процесу [5]. Відомо, що деякі з рослинних препаратів можуть проявляти противірусну активність як на рівні специфічного пригнічення вірус-специфічних синтезів, так і на рівні вірус-специфічних ферментативних реакцій. Крім того, противірусна активність препаратів може реалізуватися на рівні системи інтерферону (ІФН) або ж моделювання імунної системи організму. Серед таких засобів препарату Протефлазід виробництва української фірми «Екофарм», з притаманною противірусною активністю, яка проявляється як *in vitro*, так і *in vivo* стосовно багатьох вірусів, зокрема вірусів герпесу, відведено особливе місце [6, 7].

Об'єктивним відображенням функціонування стану ІФН є показники ІФН-статусу. В нормі ІФН-статус організму, як правило, характеризується низькими концентраціями ІФН в сироватці крові ($4 \leq \text{ОД/мл}$) та вираженою здібністю лейкоцитів синтезувати ІФН-гамма *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію. Слід зазначити, що поява в крові циркулюючого ІФА свідчить про наявність в організмі в даний момент як гострого, так і загострення хронічного запального процесу [8].

Встановлено, що у жінок з хронічною запальною хворобою геніталій ІФН-статус характеризується різким пригніченням, а в деяких випадках, і повною відсутністю гама-ІФН продукуючою спроможністю лейкоцитів, що характерно для гінекологічних хворих з хронічною рецидивуючою вірусною інфекцією, ускладненою хламідіозом [9, 10].

В умовах сьогодення відомо немало індукторів інтерферону, які активно використовуються як для лікування вірусних захворювань, так і запальної хвороби геніталій бактеріально-вірусної етіології. Було встановлено дозозалежний ефект впливу ІФН-гамма на хламідії: високі рівні даного цитокіну повністю затримують ріст хламідій, а низькі рівні – індують розвиток морфологічно аномальних внутрішньоклітинних форм [11].

Серед найбільш перспективних сполук із серії індукторів ІФН виділяють препарати, що індують ІФН

1- та 2-го типів. Встановлено, що деякі флавоноїди можуть бути індукторами ІФН або ж взаємодіяти з компонентами системи ІФН [12–14].

Слід враховувати також проапоптичні та апоптичні властивості препаратів, що залучаються до терапії як вірусних, бактеріально-вірусних, так і бактеріальних інфекцій. Роль механізму апоптозу в елімінації ушкоджених інфекційних клітин та протистояння вірусів і бактерій різних видів процесам апоптозу в клітинах продовжує вивчатись. Причому, процеси апоптозу, пов'язані з компонентами системи ІФН в клітинах, безпосередньо з системою 2–5-олігоаденілатсинтази, вважаються провідною ефекторною складовою впливу ІФН в клітинах [15]. В даному аспекті на особливий інтерес заслуговує певна група флавоноїдів, що має здатність індукувати апоптоз в клітинах [16]. Проведені нами раніше дослідження підтвердили дане припущення та показали, що препарат Протефлазід дозволяє стимулювати продукцію ІФН як *in vitro*, так і *in vivo* та є індуктором як альфа-, так і гама-ІФН. Протефлазід індукує синтез ІФН в помірних титрах вже через 3 години після введення препарату. Водночас даний препарат проявляє проапоптичний ефект на моделі апоптозу, індукованого цитотоксичними засобами, що відносяться до інгібіторів ДНК-топізомераз II [17].

Інтерферогенний та апоптозomodуючий здатності препарату Протефлазід належить суттєва роль в механізмах противірусної та протибактеріальної активності та їх ефективного використання в терапії запальної хвороби геніталій вірусно-бактеріальної етіології.

Представлені характеристики препарату Протефлазід було взято нами за основу при розробці комплексу протизапальної терапії хронічної запальної хвороби геніталій, спричиненої бактеріально-вірусною інфекцією у жінок репродуктивного віку. План проведення досліджень було узгоджено з автором препарату В. П. Атаманюком.

Мета роботи полягає в проведенні клініко-мікробіологічної та імунологічної оцінки ефективності застосування препарату Протефлазід в комплексній терапії запальної хвороби геніталій у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи

В динаміці спостереження (до та через 1, 3 місяці після лікування) було проведено клініко-мікробіологічне та імунологічне (до та через 3, 6 місяців після лікування) обстеження 60 жінок віком від 18 до 38 років з хронічною запальною хворобою геніталій тривалістю від 2 до 6 років (основна група) та для порівняння отриманих результатів 30 жінок репродуктивного віку від 20 до 38 років гінекологічно та соматично здорових (контрольна група).

Мікробіологічне дослідження включало виявлення бактерій різних таксономічних груп, грибів в пробах патологічного матеріалу [18, 19]. Для діагностики хламідій використовували ланцюгову полімеразну реакцію (ЛПР), а також додатково проводили цитоскопічне дослідження біоматеріалу, отриманого з цервікального каналу, уретри. Рівні специфічних імуноглобулінів до хламідійного антигену в сироватці крові визначали шляхом проведення ІФА [20]. В пробах крові також визначали наявність антитіл до вірусів групи герпесу (1- та 2-го типів), цитомегаловірусу [21].

Стан імунітету у обстежених жінок оцінювали шляхом визначення показників клітинного, гуморального імунітету та неспецифічної резистентності організму [22]. Оцінка показників ІФН-статусу включала визначення: титрів циркулюючого в крові ІФН – сироваткового інтерферону (сІФН); рівні продукції ІФН- γ лейкоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* вірусом хвороби Ньюкасла, штам Канзас; рівня продукції ІФН- γ лімфоцитами периферичної крові при його індукції *in vitro* фітогемаглютиніном. Титрування ІФН проводили за загальноприйнятною методикою [23].

Результати досліджень та їх обговорення

При обстеженні пацієнток з хронічною запальною хворобою геніталій використовували загальні принципи диференційної діагностики запальної хвороби геніталій з урахуванням даних анамнезу, клініко-гінекологічного обстеження.

Тривалість захворювання у 8 (13,6%) пацієнток не перевищувала 2 роки, у 46 (76,4%) – була від 2 до 4 років та у 6 (10,0%) – від 4 до 5 років. Хронічна запальна хвороба геніталій у більшості (93,3%) обстежених жінок перебігала латентно («мовчазні сальпінгіти»).

При гінекологічному обстеженні у всіх пацієнток було встановлено спектр патологічних змін з боку геніталій: у 60 (100,0%) обстежених жінок був хронічний сальпінгіт, у 42 (70,0%) з них в поєднанні з оофоритом, у 24 (46,7%) – з фоновими захворюваннями шийки матки, у 11 (18,3%) – з кольпітами. У 47 (78,3%) жінок встановлено диспаревнію, яка стала причиною сексуальних дисгармоній пари.

Рецидиви захворювання спостерігались переважно в весняний та осінній періоди у 49 (81,7%) жінок основної групи.

Використання сучасних діагностичних методів показало, що в етіологічному спектрі запальної хвороби геніталій переважали (як в монокультурі, так і в асоціації) інфекційні чинники що передаються статевим шляхом: хламідії – у 33 (55,0%), уреоплазми – у 24 (40,0%), мікоплазми – у 25 (41,6%), гарднерели – у 11 (18,3%), трихомонади – у 7 (11,6%), гриби – у 20 (33,3%), вірус герпесу 2-го типу – у 7 (11,6%) у поєднанні з умовнопатогенними бактеріями з високим мікробним числом – у 11 (18,3%) хворих. В 98,3% випадків мікроорганізми виявлялись в чисельних (двох- та трьохкомпонентних) мікробних асоціаціях (рис. 1).

Крім визначення збудника, було встановлено підвищені та значимі титри антитіл до Chl. trachomatis (від 1:40 до 1:80) – у 11 (18,3%), цитомегаловірусу (от 1:400 до 1:1200) – у 4 (6,7%), вірусу герпесу 2-го типу (від 1:400 до 1:800) – у 7 (11,7%).

Аналіз отриманих результатів проведеного імунологічного обстеження показав, що зміни в системі імунітету характеризувались вірогідним зменшенням співвідношення CD4+/CD8+ (імунорегуляторний індекс) до 1,18 \pm 0,21 (в контролі 2,56 \pm 0,35; $p < 0,05$) за рахунок вірогідного підвищення відносного вмісту CD8+-клітин (Т-супресори/цитотоксичні клітини) в периферичній крові (29,1 \pm 3,3%, в контролі 13,1 \pm 1,6%, $p < 0,05$). В гуморальній ланці імунітету встановлено вірогідне зменшення концентрації IgG (5,9 \pm 0,8 г/л, в контролі 11,5 \pm 1,8 г/л, $p < 0,05$) та тенденція до зростання рівнів циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові.

Було встановлено вірогідне зменшення рівнів фагоцитарного числа нейтрофілів (3,21 \pm 0,4 ум. од., в кон-

тролі 7,1 \pm 2,4 ум. од., $p < 0,05$), а також тенденція щодо зниження показників фагоцитарного числа (моноцити) і функціонального резерву нейтрофілів.

Показники ІФН-статусу характеризувались підвищенням сироваткового ІФН (6,58 \pm 1,1 Од/мл, в контролі 3,0 \pm 1,9 Од/мл, $p < 0,05$) в поєднанні із зменшенням здібності клітин периферичної крові до синтезу ІФН- α (в 5,8 раза) та ІФН- γ (в 4,2 раза) *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію, в порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

На підставі проведених досліджень, а також з урахуванням загальноприйнятих рекомендацій нами визначено принципи етапності лікування запальної хвороби геніталій, спричиненої мікст-інфекцією, у жінок: рання діагностика захворювання; виявлення та лікування супутньої соматичної патології; етіологічне обґрунтування антибактеріальної терапії з урахуванням мікробного числа та індивідуальної чутливості до препарату; проведення корекції імунологічних порушень в організмі з урахуванням індивідуальних особливостей; відновлення нормобіоценозу піхви; профілактика виникнення рецидивів захворювання; одночасне обстеження та лікування статевого партнера (партнерів); реабілітація репродуктивної, менструальної, секреторної та сексуальної функцій; клінічний, мікробіологічний контроль ефективності проведення терапії через 1, 3 місяці та імунологічний через 3, 6 місяців після лікування [16].

Протефлазид призначали в краплях, по 12–15 крапель два рази на день, розведених в 20 мл води, і рекомендували приймати за 30 хвилин до їжі (за наявності проблем зі шлунково-кишковим трактом – через 2 години після їжі). Тривалість прийому Протефлазиду в комплексній протизапальній терапії становила 28–30 днів.

Паралельно рекомендували введення в піхву свічок з Протефлазидом: по 1 супозиторію 2 рази на день впродовж 10 днів (в першу фазу менструального циклу після завершення менструації).

На підставі проведених імунологічних досліджень та з урахуванням патогенетичних механізмів дії даного препарату, через тиждень від початку прийому Протефлазиду призначалась антибактеріальна, десенсибілізуюча, протикандидозна терапія.

Обстежених хворих в залежності від використання запропонованого терапевтичного комплексу було розподілено на дві підгрупи:

I – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували традиційну протизапальну терапію (базисну терапію);

II – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували протизапальну терапію (базисну терапію) з включенням Протефлазиду.

Оцінка ефективності лікування жінок з хронічною запальною хворобою геніталій проводилась через 1 та 3 місяці після завершення терапії з урахуванням:

1) відсутності етіологічного фактору (факторів) запального процесу;

2) усунення клінічних ознак запальної хвороби (відлень із статевих шляхів, больових відчуттів при статевих стосунках та після), гіперемії слизової піхви, шийки матки, епітелізації ерозій шийки матки, пастозності та болючості з боку придатків, дизуричних розладів);

3) відсутність рецидивів захворювання на період спостереження.

Слід зазначити, що при проведенні базисної терапії у 3 (10,0%) хворих в перші 2–3 дні лікування було відмічено субфебрильну температуру (37,1–37,3°), у 11 (36,7%) хворих – помірний біль в нижніх ділянках живота.

За умови призначення Протефлазиду за вище зазначеною схемою ознаки загострення хронічної запальної хвороби геніталій (помірний біль в нижніх ділянках живота, диспаревнія, посилення виділень із статевих шляхів) відмічено у 14 (46,6%) хворих. Вищезазначені ознаки поступово зникали впродовж 5–7 днів при проведенні протизапальної терапії в поєднанні з Протефлазидом. На етапі реабілітаційної терапії при призначенні Протефлазиду загострення хронічної запальної хвороби геніталій не спостерігалось.

Серед 14 (46,6%) пацієнок I підгрупи з фоновими захворюваннями шийки матки після проведення першого етапу базисної терапії лише у 2 (6,7%) жінок встановлено епітелізацію ерозії шийки матки.

При використанні свічок з Протефлазидом в комплексі протизапальної терапії відмічено розвиток краєвої та мозаїчної епітелізації ерозованої поверхні шийки матки після проведення першого етапу лікування у 8 (26,2%) та повну епітелізацію – у 6 (20%) хворих.

Позитивну клінічну динаміку при лікуванні хронічної запальної хвороби геніталій, спричиненої мікст-інфекцією, встановлено у 63,3% хворих, які отримували базисну терапію та у 83,3% – після проведення комплексного протизапального лікування з включенням Протефлазиду ($p < 0,05$).

Позитивний мікробіологічний результат встановлено у 18 (60,0%) пацієнок I підгрупи через 1 місяць після проведення базисної терапії. Однак, 12 (40,0%) жінок цієї ж підгрупи потребували проведення другого курсу протизапальної терапії. При проведенні мікробіологічного дослідження через 3 місяці після закінчення традиційної протизапальної терапії у цих жінок повторно визначали двохкомпонентні мікробні асоціації:

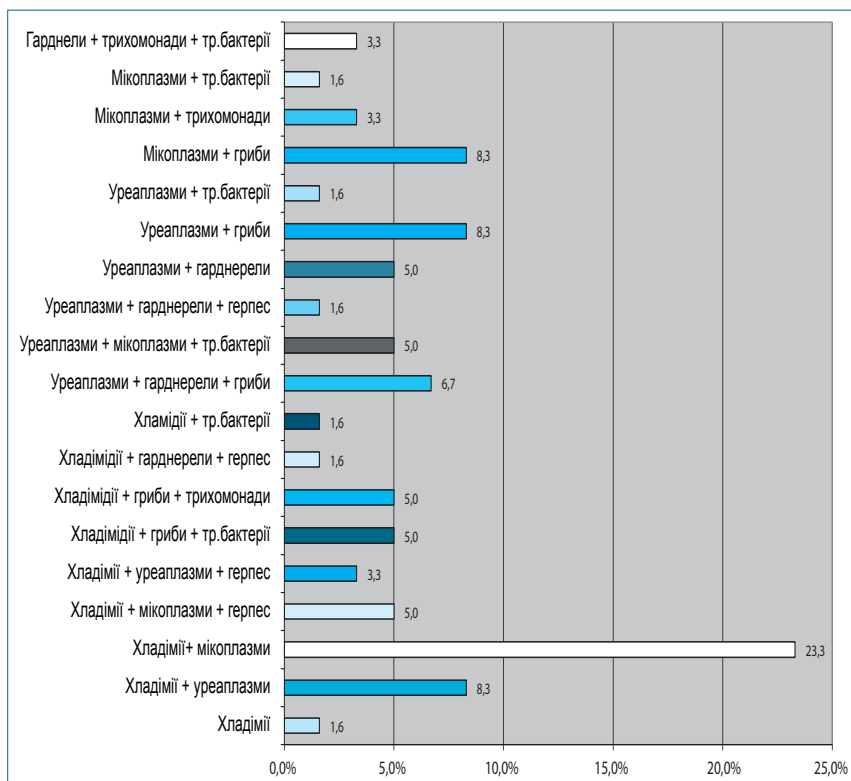


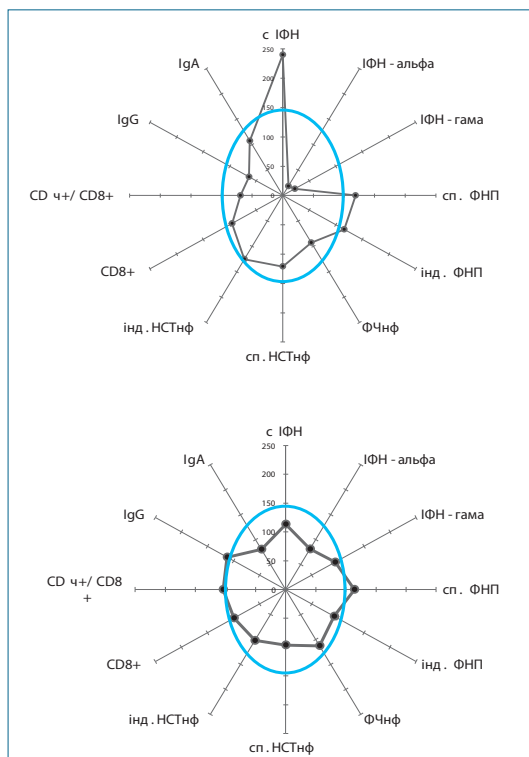
Рис. 1. Мікробіологічний спектр чинників, діагностованих у жінок з хронічною запальною хворобою геніталій

хламідії з молікутами – у 3 (10,0%), хламідії, мікоплазми, уреаплазми з грибами – у 9 (30,0%).

Після проведення курсу комплексної протизапальної терапії з Протефлазидом, етіологічні фактори запального процесу не визначались у 25 (83,3%) обстежених жінок II підгрупи, однак у 5 (16,7%) пацієнок цієї ж підгрупи повторно було виявлено хламідії, мікоплазми та уреаплазми, однак цього разу в монокультурі.

За умови використання традиційних підходів (проведення базисної терапії) в лікуванні запальної хвороби геніталій у жінок через 3 місяці після його закінчення встановлено значну дестабілізацію імунного гомеостазу: підвищення титрів сироваткового ІФН ($10,8 \pm 1,96$ Од/мл, в контролі $3,0 \pm 1,9$ Од/мл, $p < 0,05$), спонтанної ($27,3 \pm 1,4\%$, в контролі $15,0 \pm 4,2\%$, $p < 0,05$) та індукованої продукції ФНП ($48,8 \pm 5,5\%$, в контролі $31,6 \pm 5,3\%$, $p < 0,05$), а також пригнічення здібності клітин периферичної крові до продукції ІФН- α ($8,0 \pm 4,6$ Од/мл, в контролі $50,4 \pm 8,5$ Од/мл, $p < 0,05$) та ІФН- γ ($4,0 \pm 1,96$ Од/мл, в контролі $19,4 \pm 6,8$ Од/мл, $p < 0,05$) in vitro у відповідь на адекватну індукцію, зменшення співвідношення CD4+/CD8+ ($1,57 \pm 0,2$, в контролі $2,56 \pm 0,35$, $p < 0,05$) та концентрації IgG в сироватці крові ($6,26 \pm 1,1$ г/л, в контролі $11,5 \pm 1,8$ г/л, $p < 0,05$).

Включення Протефлазиду до комплексної терапії хронічної запальної хвороби геніталій у жінок супроводжувалось відновленням до референтних рівнів титрів сироваткового ІФН, продукції ФНП, функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного та гуморального імунітету уже через 3 місяці після завершення лікування. Залишалась зниженою відносно норми здатність клітин периферичної крові до продукції ІФН- α та ІФН- γ in vitro у відповідь на



адекватну індукцію (на 35,1% та 39,5% від референтних показників, відповідно), що свідчило про доцільність додаткового призначення Протефлазиду. Відповідно через 6 місяців після закінчення лікування показники імунітету у пацієнок, до схеми терапії яких було включено Протефлазид, знаходились в межах контрольних показників (рис. 2).

Частота виникнення рецидивів захворювання при проведенні базисної терапії становила 16,6%, а за умови включення до комплексної терапії препарату Протефлазид – 5,0% ($p < 0,05$), тобто була в 3,3 рази рідше.

Висновок

Проведені дослідження показали, що хронічна запальна хвороба геніталій у більшості (93,3%) з обстежених жінок репродуктивного віку характеризувалась латентним перебігом і супроводжувалась частими рецидивами. В етіологічному спектрі чинників даного захворювання в 98,3% випадків виявлялись мікроорганізми в чисельних мікробних та мікробно-вірусних асоціаціях.

У жінок з хронічною хворобою геніталій стан імунітету характеризувався порушенням функціонування системи інтерферону, активності фагоцитуючих клітин (моноцитів та нейтрофілів), показників клітинного та гуморального імунітету. Обстежених хворих в залежності від використання запропонованого терапевтичного комплексу було розподілено на дві підгрупи:

I – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували традиційну протизапальну терапію (базисну терапію);

II – 30 жінок з хронічною запальною хворобою геніталій, спричиненою мікст-інфекцією, які отримували протизапальну терапію (базисну терапію) з включенням Протефлазиду.

Розроблений метод лікування з включенням Протефлазиду сприяв підвищенню клінічної (на 20,0%), мікробіологічної (на 23,3%) ефективності проведеної терапії у порівнянні з результатами базисної терапії, а також супроводжувався відновленням до норми продукції фактору некрозу пухлин, функціональної активності фагоцитуючих клітин, показників клітинного та гуморального імунітету через 3 місяці та показників інтерферонового статусу через 6 місяців після закінчення терапії.

Використання запропонованої терапії із залученням Протефлазиду сприяло зменшенню частоти рецидивів запальної хвороби геніталій у жінок репродуктивного віку в 3,3 рази.

Отже, використання Протефлазиду в комплексній терапії хронічної запальної хвороби геніталій, спричиненої мікст-інфекцією, патогенетично обумовлено та відрізняється більшою клінічною, мікробіологічною, імунологічною ефективністю в порівнянні з традиційними підходами щодо проведення терапії даної патології.

Література

1. Gorwitz R. J., Wiesenfeld H. C., Chen P. L., Hammond K. R., Sereday K. A., Haggerty C. L., Johnson R. E., Papp J. R., Kissin D. M., Henning T. C., Hook E. W. 3rd, Steinkampf M. P., Markowitz L. E., Geisler W. M. Population-attributable fraction of tubal factor infertility associated with chlamydia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Sep; 217(3):336.e1–336.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.026. Epub 2017 May 19.

- Rudenko A. V., Bavina E. N., Romashchenko O. V. Analysis of the reasons for insufficient efficacy of treating inflammatory diseases of the urogenital system in women. *Vopr Med Khim.* 1991 Sep–Oct;37(5):86–9.
- Paiva D. A., Molina G., Tissera A. D., Olivera C., Molina R. I., & Motrich R. D. Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility. *Scientific Reports.* 2021; 11(1): 1–8.
- Huai P., Li F., Chu T., Liu D., Liu J., & Zhang F. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. *BMC infectious diseases.* 2020; 20(1): 1–8.
- Vermani K., Gard S. Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 80 (1): 49–66.
- Рибалко С. Л., Дядюн С. Т., Атаманюк В. П. та ін. Вивчення антигерпетичної активності протефлазиду. *Вісник Вінницького державного медичного університету* 2002; 6 (2): 350–354.
- Дядюн С. Т., Рибалко С. Л., Завелевич М. П. та ін. Нешкідливість препарату Протефлазид: дослідження кісткового мозку мишей та в культурах клітин. *Вісник Вінницького державного медичного університету* 2002; 6 (2): 273–276.
- Lanjouw E., Ouburg S., de Vries H. J., Stary A., Radcliffe K., Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. In *JSTD AIDS.* 2016 Apr; 27 (5): 333–48. doi:10.1177/0956462415618837. Epub 2015 Nov 24.
- Edwards, V. L., Smith, S. B., McComb, E. J., Tamarelle, J., Ma B., Humphrys, M. S., ... & Ravel J. (2019). The cervicovaginal microbiota-host interaction modulates Chlamydia trachomatis infection. *MBio*, 10(4), e01548–19.
- Romashchenko O., Yakovenko L., Rudenko A., Romanenko A., Spivak M. Involvement of some cytokines in pathogenesis of inflammatory diseases of genitals, caused by Chlamydia trachomatis in young Women. 16th World Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology. Montpellier France. 2010, May 22–25; P1.6–96:98.
- Возианов А. Ф., Дранник Г. Н., Руденко А. В., Дриянская В. Е., Ващенко В. В., Сухих Р. Е., Федорук Г. В. Девиация функциональной активности Т-хелперов I и II типов как фактор иммунопатогенеза хронического урогенитального хламидиоза. *International journal on immunorehabilitation* 2000; 2 (1): 95–101.
- Ohnishi E., Bannai H. Quercetin potentiates TNF-activity. *Antiviral Res.* 1993; 22 (4): 327–331.
- Romero I., Peaz A., Ferruello A., et al. Polyphenols in red wine inhibit the proliferation and induce apoptosis of LNCaP cells. *BJU Int.* 2002; 89 (9): 950–954.
- Завелевич М. П., Дядюн С. Т., Рибалко С. Л. та ін. Інтерферогенна та апоптоз-модуюча активність препарату Протефлазид. *Вісник Вінницького державного медичного університету* 2002; 6 (2): 281–283.
- Руденко А. В., Ромащенко О. В., Романенко А. М., Яковенко Л. Ф., Слівак М. Я. Сучасні підходи до діагностики запальних захворювань органів малого тазу у жінок. *Сексологія і андрологія.* Київ. 2002. С.272–277.
- Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018 Feb;29(2):108–114. doi: 10.1177/0956462417744099. Epub 2017 Dec 4.
- Castelli J., Wood K. A., Youle R. J. A system in viral infection and apoptosis. *Biomed Pharmacoter.* 1998; 52 (9): 386–390.
- Шманек Т. П., Новиков Э. А., Гаврюшкин А. В. Сравнительная оценка активности полимеразной цепной реакции и реакции иммунофлюоресценции при диагностике урогенитальных инфекций. *Микробиологический журнал* 1998; 1: 86–88.
- Henry-Suchet J. L'infectio en gynecologie. *Paris.*1994. 176 p.
- Trabert V., Waterboer T., Idahl A., Brenner N., Brinton L. A., Butt J. & Wentzensen N. Antibodies against Chlamydia trachomatis and ovarian cancer risk in two independent populations. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2019;111(2): 129–136.
- Ромащенко О. В. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией, с учетом Европейский рекомендаций // *Репродуктивная Медицина, Ежеквартальный научно-практический журнал Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины.* 2014; №1–2(18–19):6–12.
- Клінічна імунологія та алергологія. Дранник Г. М., Прилуцький О. С., Бажора Ю. І. За редакцією проф. Г. М. Дранніка–Київ, Здоров'я. 2012. 885с.
- Григорян С. С., Ершов Ф. И. Методические принципы определения интерферонового статуса. В: Система интерферона в норме и при патологии. М: Медицина; 1996: 147–155.