

Винахід відноситься до медицини, а саме до акушерства та гінекології і може бути використаним в лікуванні ендокринної неплідності.

Ендокринна неплідність - гетерогенна група патологічних станів, яка характеризується порушенням циклічних процесів в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. В частині випадків навіть при заплідненні яйцеклітини спостерігають порушення функції яєчників, яка характеризується порушенням синтезу прогестерону у жовтому тілі, що призводить до розвитку неповноцінного ендометрію і утруднює процес імплантації. Основним засобом лікування неплідності ендокринного генезу є гормонотерапія. В залежності від форми ендокринної патології призначають різні індуктори овуляції: непрямі стимулятори антиестрогенної дії (кломіфенцитрат), прямі - людські менопаузальні гонадотропіни, а також гонадоліберини.

Людські менопаузальні гонадотропіни (ЛМГ) є прямими стимуляторами овуляції [Мануйлова І.А., Пахомова І.А. Гонадотропіни в ліченні ендокринного бесплодия //Акушерство и гинекология.- 1984.-№2.-С. 40-42; Орлова В.Г. Стимуляция овуляции гонадотропинами //Акушерство и гинекология.- 1980.- №9.- С. 3-5]. Препарати пергонал, хумегон, менотропін, неопергонал містять однакову кількість фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) по 75 ОД. Препарати одержані із сечі післяменопаузальних жінок. Введення ЛМГ сприяє підсиленню процесів фолікулогенезу. ФСГ, що міститься в препаратах ЛМГ, грає вирішальну роль в формуванні когорти фолікулів, які розвиваються і у відборі домінуючих фолікулів, ЛГ забезпечує разом з ФСГ адекватний стероїдогенез. ФСГ одержують також шляхом видалення ЛГ із ЛМГ за допомогою полісомальних антитіл до хоріонічних гонадотропінів (ХГ). Урофолітропін (метродин, фертинорм) містять ЛГ менше 1МО на кожні 75МО ФСГ. Цей препарат було розроблено для стимуляції овуляції у жінок із надмірним рівнем ЛГ. Препарати ФСГ були одержані шляхом використання моноклональних антитіл до ФСГ та *in vitro* - рекомбінантний ФСГ. Рекомбінантний ФСГ має високу питому біологічну активність; на молекулярному рівні амінокислотний склад і амінокислота послідовність індивідуальних субодиниць відповідає природному ФСГ людини. Прямі стимулятори овуляції використовують при гіпоталамо-гіпофізарній недостатності (ЛГ<5МО/л, ФСГ<3МО/л, Е<sub>2</sub><70нмоль/л).

До недоліків використання прямих стимуляторів овуляції відносять високу вартість лікування, ризик багатоплідної вагітності.

Препарати гонадоліберинів стимулюють власну гонадотропну функцію гіпофізу. Гонадоліберини вводять в пульсуючому режимі за допомогою спеціального апарату "Цикломат". Дана стимуляція овуляції найбільш ефективна у жінок з гіпоталамічною гіпогонадотропною аменореєю. Вартість лікування і незручність пов'язана з використанням помпи, а також відсутність явних переваг цього методу зробили використання агоністів в пульсуючому режимі обмеженим [Практическая гинекология (клинические лекции) /Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. В.Н. Приленской. - М.: МЕДпресс-информ, 2001.- 720с.].

Частіше всього в лікуванні ендокринної неплідності використовують антиестроген кломіфенцитрат (КЦ) і його аналоги (кlostилбегит, кломід та ін.) - непрямі стимулятори овуляції [Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Кlostилбегит и индукция овуляции //Акушерство и гинекология.- 2001.-№5.- С. 49-51]. Механізм дії КЦ заключається в блокаді рецепторів Е<sub>2</sub> на рівні гіпоталамуса, завдяки чому перериваються сигнали негативного зворотного зв'язку поміж яєчником та передньою долею гіпофіза. Після відміни КЦ йде викид ЛГ і ФСГ. Збільшення рівня ФСГ стимулює дозрівання фолікулів, а збільшення синтезу Е<sub>2</sub> в їх гранульозних клітинах є сигналом позитивного зворотного зв'язку для овуляторного викиду ЛГ. Частота вагітностей після стимуляції овуляції КЦ по даним різних авторів варіює в межах 30-40%. При цьому овуляція виникає значно частіше - 70-90%.

Вищевикладений спосіб лікування ендокринної неплідності є найбільш близьким до нього, що заявляється по технічній суті та результату, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком відомих аналогів та прототипу є їх негативний вплив на репродуктивну систему, який виражається в порушенні функціональної активності яйцеклітини, відсутності нідації зиготи.

У зв'язку з вищевикладеним в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності лікування ендокринної неплідності шляхом зменшення негативного впливу на репродуктивну систему жінки стимуляторів овуляції.

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування ендокринної неплідності, який включає призначення кломіфенцитрату; згідно з винаходом, додатково одночасно призначають озонотерапію у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій озонованого фізіологічного розчину із швидкістю 10мл/хв, в перебігу 20 хвилин, через день, починаючи з 3-го по 11-й день менструального циклу.

Позитивний ефект винаходу, що заявляється досягають за рахунок синергізму впливу на організм жінки стимулятора овуляції та озону, біологічні властивості якого покращують мікроциркуляцію, газообмін на тканинному рівні, стимулюють гормонопродукуючу функцію системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, Підвищуючи енергетичну активність окисних процесів в організмі, озон сприяє інтеграції гомеостатичних реакцій різних рівнів, що відновлює пошкоджену саморегуляцію організму та зменшує одночасно негативний вплив стимулятора овуляції.

Спосіб виконують таким чином: при встановленні одним з загальноприйнятих методів діагнозу - ендокринна неплідність жінці призначають індукцію овуляції кломіфенцитратом. Індукцію овуляції проводять починаючи з 3-го по 11-й день менструального циклу по 50мг КЦ 2 рази на добу. Озонотерапію проводять у вигляді внутрішньовенних крапельних інфузій озонованого фізіологічного розчину. Для одержання розчину пропускають озонкисневу газову суміш з концентрацією в ній озону 400мкг/л через флакон ємністю 200мл із стерильним розчином 0,9% розчину натрію хлориду в перебігу 15 хвилин. Озонований фізіологічний розчин вводять із швидкістю 10 мл/хв. Тривалість процедури складає 20 хвилин. Лікування проводять з 3-го по 11-й день менструального циклу через день. Для одержання озону використовують медичний озонатор. Озонатор призначений для виробництва озono-кисневої суміші підвищеної чистоти. В реакторі використовують ендопротезні матеріали (тантал, титан), робочий газ - медичний кисень. Одержання озону відбувається при прокачці кисню через зону жевріючого розряду модуля синтезу озону.

Ефективність способу ілюструє такий приклад:

Хвора N, 27 років надійшла в спеціалізоване гінекологічне відділення з діагнозом ендокринна неплідність. Лікувалась в перебігу 6 років. Труби прохідні. Затримки менструації від 5 до 15 днів. При дослідженні гормонального профілю виявлена тенденція гіперестрогенії та гіперлактинемії та зниження рівня прогестерону у лютеїнову фазу. При проведенні тест-контакту сперми чоловіка із слизовою шийки матки було виявлено повний блок. У пацієнтки неодноразово вдавалось досягти овуляції різними способами і незважаючи на проведення

штучної інсемінації спермою чоловіка вагітність не наступала. Пацієнтці був призначений кломіфенцитрат по 50мг 2 рази на добу починаючи з 3-го дня менструального циклу та одночасно внутрішньовенні крапельні інфузії озонованого фізіологічного розчину в перебігу 15 хвилин із швидкістю 10мл/хв. Озонотерапію та індукцію овуляції кломіфенцитратом виконували по 11-й день менструального циклу. Виконано контрольне УЗД. Домінантний фолікул мав розмір 19мм. Констатована овуляція. Через місяць було діагностовано маткову вагітність.