

## МЕДИЦИНА

УДК 616.697-002-092:618.177-008.6

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.3.1>

### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ЗА УМОВИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ

**Бадюк Олександр Олександрович,**  
аспірант кафедри функціональної та лабораторної діагностики  
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського  
ORCID: 0009-0005-2590-2320

**Адамчук Назарій Васильович,**  
доктор медичних наук, доцент,  
Волинська клінічна база,  
кафедра акушерства, гінекології та перинатології  
ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»  
ORCID: 0000-0002-3888-6818

**Охабська Ірина Іванівна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
кафедра акушерства, гінекології та перинатології  
ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»  
ORCID: 0000-0002-6250-5894

**Скорейко Роман Сергійович,**  
доктор філософії (медицина),  
кафедра медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики  
КЗВО «Рівненська медична академія»  
ORCID: 0000-0001-6986-4972

**Марущак Марія Іванівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
декан факультету іноземних студентів,  
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського  
ORCID: 0000-0001-6754-0026

*Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) становлять серйозну медико-соціальну проблему, оскільки займають одне з провідних місць серед причин жіночого безпліддя. Відомо, що у 10–30% жінок після перенесеного епізоду ЗЗОМТ формуються стійкі репродуктивні розлади, зумовлені ушкодженням маткових труб, розвитком спайкового процесу, хронічного ендометриту та змін мікробіоти ендометрія. Важливим патогенетичним чинником виступає хронічне запалення, що супроводжується активацією імунних клітин, порушенням процесів децидуалізації та імплантації ембріона, а також дисбалансом у системі цитокінів і факторів росту. Окреме значення має хламідійна інфекція, яка нерідко перебігає безсимптомно, але сприяє формуванню сальпінгіту, гідросальпінксу та синдрому salpingitis isthmica nodosa, що безпосередньо пов'язані з трубним безпліддям і підвищеним ризиком позаматкової вагітності. Сучасні дослідження також демонструють роль мікробіоти ендометрія у виникненні порушень імплантації та невиношуванні вагітності, що зумовлює актуальність вивчення хронічного ендометриту як ключової ланки патогенезу. У клінічній практиці актуальним залишається питання діагностики та своєчасного лікування ЗЗОМТ. Використання лапароскопії, гістероскопії, а також сучасних молекулярних методів ідентифікації збудників дає змогу підвищити точність діагностики. Водночас антибактеріальна терапія, комбіновані протизапальні стратегії та застосування допоміжних репродуктивних технологій (зокрема ЕКЗ) відкривають можливості для відновлення репродуктивного потенціалу.*

Таким чином, ЗЗОМТ мають тривалий і системний вплив на репродуктивне здоров'я жінок. Поглиблене вивчення патогенетичних механізмів, удосконалення діагностики та індивідуалізація терапії є ключем до профілактики безпліддя та підвищення ефективності лікування пацієнток із цією патологією.

**Ключові слова:** запальні захворювання органів малого тазу, патогенез, безпліддя, запальні медіатори, порушення фертильності, діагностичні маркери.

**Oleksandr Badiuk, Nazarii Adamchuk, Iryna Ohabska, Roman Skoreiko, Mariya Marushchak.**

### **Pathogenetic grounding of infertility in the conditions of inflammatory diseases of the pelvic organs**

*Pelvic inflammatory disease (PID) is a serious medical and social problem, as it occupies one of the leading places among the causes of female infertility. It is known that 10–30% of women after an episode of PID develop persistent reproductive disorders caused by damage to the fallopian tubes, the development of adhesions, chronic endometritis, and changes in the endometrial microbiota. A key pathogenic factor is chronic inflammation, which is characterized by the activation of immune cells, disruption of decidualization and embryo implantation processes, and an imbalance in the cytokine and growth factor system. Of particular importance is chlamydial infection, which is often asymptomatic, but contributes to the formation of salpingitis, hydrosalpinx, and salpingitis isthmica nodosa syndrome, which are directly related to tubal infertility and an increased risk of ectopic pregnancy. Modern studies also demonstrate the role of endometrial microbiota in the occurrence of implantation disorders and miscarriage, which makes the study of chronic endometritis as a key link in pathogenesis relevant. In clinical practice, the issue of diagnosis and timely treatment of PID remains relevant. The use of laparoscopy, hysteroscopy, as well as modern molecular methods for identifying pathogens allows to increase the accuracy of diagnosis. At the same time, antibacterial therapy, combined anti-inflammatory strategies and the use of assisted reproductive technologies (in particular, IVF) open up opportunities for restoring reproductive potential. Thus, PID has a long-term and systemic impact on women's reproductive health. In-depth study of pathogenetic mechanisms, improvement of diagnostics and individualization of therapy are the key to preventing infertility and increasing the effectiveness of treatment of patients with this pathology.*

**Key words:** pelvic inflammatory diseases, pathogenesis, infertility, inflammatory mediators, fertility disorders, diagnostic markers.

**Вступ.** Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), насамперед сальпінгіт і сальпінгоофорит, міцно займають провідні позиції серед гінекологічних захворювань і виявляються у 55–60% пацієнток, залишаючись однією з актуальних проблем сучасної гінекології та репродуктології [1; 2]. За останнє десятиліття захворюваність на ЗЗОМТ зросла у півтора рази, що вкрай несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. Наслідками ЗЗОМТ є не лише безпліддя та невиношування вагітності, а й висока частота передчасних пологів [3]. Багатьом пацієнткам із ЗЗОМТ для подолання безпліддя потрібне екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ).

Загальновизнаним є факт, що пусковим механізмом у розвитку ЗЗОМТ є вплив мікробного чинника, при цьому розвиток запального процесу, а також особливості його перебігу та наслідки визначаються не лише самою інфекцією, а й станом макроорганізму, а також умовами зовнішнього середовища. Доведено, що ЗЗОМТ у жінок дедалі частіше набувають полімікробної етіології, включаючи не лише збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), а й умовно-патогенні мікроорганізми [4]. Так, деякі дослідники вказують на значущу роль груп аеробних грампозитивних бактерій родів *Streptococcus*, *Staphylococcus*.

Однією з багатьох складностей залишається зростання частоти стертих форм захворювання з відсутністю класичної клінічної симптоматики та/або атиповим перебігом на тлі високого ризику наявності антибіотикорезистентних штамів. Своєю чергою, лікування, розпочате із затримкою лише на кілька днів, суттєво підвищує ризик ускладнень [5]. За даними низки досліджень, причиною розвитку трубного безпліддя у 55–85% випадків є відсутність своєчасної терапії ЗЗОМТ. У жінок із наявністю ЗЗОМТ в анамнезі ризик розвитку позаматкової вагітності підвищується у 7–10 разів.

**Мета дослідження** – узагальнити сучасні дані наукової літератури щодо ролі запальних захворювань органів малого таза у формуванні порушень репродуктивної функції; проаналізувати патогенетичні механізми розвитку безпліддя внаслідок хронічних запальних процесів, зокрема впливу хронічного ендометриту, рецепторного дисбалансу та імунзапальних реакцій на морфофункціональний стан ендометрія; окреслити діагностичні та терапевтичні підходи, що спрямовані на збереження й відновлення фертильності.

**Матеріали та методи.** Для проведення дослідження ми використовували загальновідомі наукометричні бази даних. Було опрацьовано 67 літературних джерел.

**Результати.** Із біологічного погляду запалення – це процес захисно-приспосувального

характеру, спрямований на знищення агента, що спричинив пошкодження, і відновлення ураженої тканини; із клінічного – це хвороба, що характеризується місцевими та загальними проявами. Морфологічні зміни при запальному процесі складаються з трьох взаємопов'язаних фазових компонентів: альтерації, ексудації та проліферації. При запаленні спостерігається пошкодження тканини з викидом біологічно активних речовин – медіаторів запалення. До клітинних медіаторів запалення відносять групу речовин, які утворюють клітини, що беруть участь у розвитку запалення, – поліморфноядерні лейкоцити, переважно нейтрофіли й базофіли, які є джерелом високоактивних лізосомальних гідролаз, клітинних білків, простагландинів, лейкотрієнів, інтерлейкінів, біогенних амінів [6]. Біосинтез простагландинів здійснюється у клітинах різних тканин під дією циклооксигенази (ЦОГ) і кінцевої простагландинсинтази. Існує два типи ЦОГ: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Уважається, що ЦОГ-1 визначає базальний рівень простагландинів, а ЦОГ-2 запускає синтез простагландинів при стимуляції (наприклад, при запаленні). Виявлено кілька простагландин Е-синтаз. Простагландин Е2 утворюється простагландин Е-синтазою з простагландину H2. Уважається, що мікросомальна простагландин Е-синтаза-1 є ключовою формою ферменту, який синтезує простагландин Е2. Також виявлено білок – переносник простагландину (PGT, SLC02A1), який опосередковує клітинне захоплення простагландинів. Простагландини здатні впливати на активність ферменту аденілатциклази, що регулює вміст у клітині циклічного аденозин-3',5'-монофосфату (цАМФ). Оскільки гормональна регуляція здійснюється за участю цАМФ, одним із можливих механізмів дії простагландинів є коригування (підсилення або послаблення) дії гормонів шляхом впливу на біосинтез цАМФ. Простагландини не є медіаторами болю, проте вони підвищують чутливість ноцицептивних рецепторів (сенсibiliзують їх) до медіаторів болю, якими вважаються гістамін і брадікінін [7]. Також цитокінова активність у вогнищах запалення безпосередньо впливає на гонадотропну функцію гіпофіза, що призводить до порушення продукції гонадотропних гормонів, дисфункції у виробленні стероїдних гормонів яєчниками, порушення овуляції. Відомо, що найчастішим наслідком хронічного сальпінгоофориту є абсолютна або відносна прогестеронова недостатність. Хронічна ановуляція, яка є наслідком ЗЗОМТ, та супутній сальпінгіт створюють серйозний ризик розвитку злоякісних новоутворень

яєчників. Нині саме хронічне запалення маткових труб розглядається як основний чинник ризику раку яєчників [8].

Термін «ЗЗОМТ» об'єднує цілий спектр запальних захворювань верхнього відділу жіночого репродуктивного тракту й зазвичай розглядається як результат висхідної інфекції з ендocerвіксу, яка може призвести до розвитку ендометриту, сальпінгіту, параметриту, оофориту, tuboovarіальних абсцесів і пельвіоперитоніту [9]. Основною скаргою пацієнок, які звертаються до спеціаліста, найчастіше залишаються больові відчуття різного ступеня інтенсивності в ділянці нижніх відділів живота або попереку, порушення менструального циклу у вигляді рясних тривалих кров'янистих виділень зі статевих шляхів, дизуричні явища. Тривале ушкодження тканин репродуктивних органів призводить до дистрофічних змін, через звуження просвіту кровоносних судин порушується мікроциркуляція, унаслідок чого знижується синтез статевих стероїдних гормонів, що проявляється порушеннями менструальної функції, безпліддям. Наслідком перенесеного гострого або підгострого запалення придатків матки стає спайковий процес у малому тазу між трубою, яєчником, маткою, стінкою таза, сечовим міхуром, сальником і петлями кишечника. Хвороба набуває затяжного перебігу з періодичними загостреннями. Постійні тупі ниючі болі в нижніх відділах живота різної інтенсивності з іррадіацією у поперек, пряму кишку, стегно, тобто по ходу тазових сплетень, сексуальні розлади – зниження лібідо, диспареунія – супроводжуються психоемоційними (дратівливість, нервозність, безсоння, депресивні стани) та вегетативними порушеннями й значно знижують якість життя [10].

Потрапляння мікробів до верхніх репродуктивних шляхів відбувається в результаті порушення нормальних захисних бар'єрів нижніх репродуктивних шляхів збудниками. Початкова інфекція шийки матки поширюється на ендocerвікальний канал і руйнує слизовий бар'єр. Жінки особливо уразливі у середині циклу, коли міграція патогенів може бути полегшена перистальтикою матки, що сприяє транспортуванню сперматозоїдів. Ситуація може ще більше посилюватися втратою слизової пробки під час менструації та ретроградним вливанням менструальної рідини в таз [11; 12]. Цервікальні інфекції порушують нормальний цервікальний бар'єр, включаючи вроджену імунну систему слизової оболонки, між піхвою та верхніми статевими шляхами, що призводить до інфекції цих

зазвичай стерильних органів [13]. Мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, який часто зустрічається у пацієнток із запальними захворюваннями органів малого таза, також послаблюють захисні механізми хазяїна та сприяють проникненню додаткових патогенних мікроорганізмів у верхні відділи статевих шляхів [14]. Ці мікроорганізми можуть продукувати локальні ферменти, що руйнують антимікробні пептиди у складі шийкового слизу. Інфекція верхніх відділів жіночих статевих шляхів призводить до запального ушкодження, що супроводжується формуванням рубців, спайок та частковою або повною обструкцією маткових труб. Такі ураження можуть спричинити втрату війчастих епітеліальних клітин у внутрішній вистілці маткових труб, що порушує транспорт яйцеклітини та підвищує ризик розвитку безпліддя й позаматкової вагітності [15]. Окрім того, наявність спайок може зумовлювати розвиток хронічного тазового болю [16].

Наслідки інфекційних уражень органів малого таза не обмежуються лише гострим перебігом, адже вони суттєво впливають на репродуктивну функцію та загальне самопочуття жінки. Особливої уваги заслуговує вивчення патогенезу інших запальних процесів ендометрія, зокрема хронічного ендометриту (ХЕ). У хворих зі звичним невиношуванням і ХЕ у три рази частіше порівняно з пацієнтками з інтактним ендометрієм виявляються такі умовно-патогенні мікроорганізми: *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma spp.* [17]. Клінічна картина ХЕ неспецифічна й характеризується безсимптомним або малосимптомним перебігом. На думку низки авторів, у патогенезі ХЕ не останнє місце займає вторинна автоімунна запальна реакція внаслідок тривалої антигенної стимуляції патогенними та умовно-патогенними агентами слизової оболонки матки [18]. Аналіз літератури показав, що частота виявлення ХЕ залежно від нозології коливається у широких межах – від 2% до 73%. Таку варіабельність даних пов'язують із певними труднощами морфологічної діагностики досліджуваного матеріалу через різноманітність застосовуваних методів дослідження (вибір специфічних антитіл). Також робляться спроби поділу ХЕ за морфологічною ознакою на атрофічний, гіперпластичний, гіпопластичний. Нині залишаються невивченими питання порушення співвідношення експресії рецепторів стероїдних гормонів при хронічному запаленні та гіперпластичних процесах в ендометрії при ЗЗОМТ. Водночас рецепторний дисбаланс є головним детермінантом порушення

молекулярних взаємовідносин в ендометрії [19]. Різноманітність і недостатність даних не дають змоги констатувати, чи має місце універсальний характер ураження ендометрія незалежно від етіологічного чинника, чи зміни експресії рецепторів естрогену й прогестерону є специфічними для різної патології.

Ендометрій людини містить різні імунні клітини, включаючи природні кілери (NK), макрофаги та Т-клітини [20–24]. Склад і щільність цих популяцій змінюються циклічно протягом менструального циклу та вагітності. NK-клітини периферичної крові переважно мають фенотип CD56dimCD16+, тоді як ендометріальні NK-клітини (uNK) характеризуються фенотипом CD56brightCD16-. Клітини CD56dim відзначаються вищою цитотоксичністю, тоді як CD56bright є головним джерелом імунорегуляторних цитокінів [25]. Клітини CD16+ проявляють потужнішу цитолітичну активність, аніж CD16-. У здорових жінок кількість uNK значно зростає у секреторну фазу циклу та на ранніх термінах вагітності. Дослідження показали, що у жінок із повторними самовільними абортами (RSA) спостерігається нижчий відсоток CD56brightCD16-клітин uNK і підвищений відсоток CD56dimCD16+, що може сприяти підвищенню цитотоксичності, порушенню інвазії трофобластів і, відповідно, підвищенню ризику раннього викидня [26; 27]. У нормальному ендометрії В-клітини локалізуються переважно в базальному шарі, становлячи менше 1% від усіх лейкоцитів. У пацієнток із кератозом ендометрія спостерігається патологічний розподіл імунних клітин: інфільтрація В-лімфоцитів у строму та залозистий епітелій, зростання кількості CD3+ Т-клітин, підвищення рівня CD8+ Т-лімфоцитів та регуляторних Т-клітин Foxp3+ (Tregs), а також зниження кількості CD56+CD16- NK-клітин. Подібна імунна перебудова негативно впливає на імплантацію ембріона і є суттєвим чинником повторної невдалої імплантації [28]. Додатково мікробні антигени, зокрема ліпополісахариди (LPS), стимулюють експресію селектину Е на ендотеліальних клітинах маткових мікросудин, секрецію CXCL13 і продукцію CXCL1 клітинами ендометрія. Це призводить до вибіркової екстравазації В-клітин у строму з подальшою диференціацією в плазматичні клітини [29]. Останні продукують різні класи імуноглобулінів (IgM, IgA1, IgA2, IgG1 та IgG2), причому IgG2 є найбільш поширеним. Надмірна секреція антитіл у слизовій оболонці може знижувати рецептивність ендометрія (ЕР), погіршу-

ючи імплантацію ембріона [30]. Якість ембріонів і рецептивність ендометрія (ЕР) – ключові чинники успішної вагітності. ЕР визначається здатністю ендометрія прийняти ембріон у чітко визначений період – «вікно імплантації», яке зазвичай припадає на 20–24-й день менструального циклу. Синхронність між ЕР і розвитком ембріона має вирішальне значення для імплантації. Цей процес базується на складній та впорядкованій експресії багатьох генів. У жінок із карциномою ендометрія (КЕ) відзначаються зміни у профілі генів, що відповідають за рецептивність. Ді П'єтро та співавт. [31] порівняли експресію генів у 16 пацієнток із КЕ та 10 жінок без патології під час «вікна імплантації», аналізуючи гени, що беруть участь у запаленні, проліферації та апоптозі. Було встановлено підвищену експресію білка-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), BCL-2 і BAX, а також знижену експресію IL-11, CCL-4, IGF-1 та CASP8. Такі молекулярні зміни суттєво впливають на імплантацію ембріона. IGFBP-1, що продукується стромальними клітинами ендометрія, регулює репродуктивні процеси через систему IGF/IGFBP [32; 33]. Підвищений рівень IGFBP-1 знижує концентрацію IGF-1 та IGF-2, впливаючи на процес децидуалізації ендометрія. Антиапоптотичний ген BCL-2 високо експресується під час фолікулярної фази, зменшується у лютеїновій фазі й майже не експресується під час менструації [34]. Натомість BAX та CASP8 належать до проапоптотичних генів. Дисбаланс між антиапоптотичними та проапоптотичними факторами у пацієнток із хронічними ураженнями ендометрія може порушувати тканинне ремоделювання під час імплантації ембріона і розвитку плаценти, що призводить до гіперплазії ендометрія та утворення мікрополіпів [35].

IL-11, який синтезується стромальними та епітеліальними клітинами, має багатофункціональну протизапальну дію і є ключовим для інвазії трофобласта, імплантації ембріона та децидуалізації стромальних клітин [36]. CCL-4 як хемокін залучає до ендометрія NK-клітини та макрофаги з периферичної крові [37]. Зниження експресії CCL-4 у пацієнток з КЕ може бути одним із чинників невдалих імплантацій.

Недавні дослідження показали, що порожнина матки не є стерильною, а зміни у складі мікробіоти ендометрія, що часто зумовлюють ЗЗОМТ, тісно пов'язані з карциномою ендометрія (КЕ). Канако та ін. [38] досліджували мікробіоту ендометрія безплідних жінок за допомогою секвенування гена 16S рРНК і виявили, що у нормі вона

представлена переважно *Lactobacillus*. Проте у пацієнток із КЕ відносна кількість *Lactobacillus* була значно нижчою (1,89%) порівняно з жінками без патології (80,7%). Натомість у них переважали *Gardnerella*, *Prevotella* та анаеробні коки. Інше дослідження показало, що у пацієнток із безпліддям і КЕ спостерігається втрата домінування *Lactobacillus* у матковій порожнині, тоді як *Corynebacterium* та *Mycoplasma hominis* виявлялися значно частіше [39; 40]. Жінки з ендометріальною мікробіотою, де домінують нелактобактеріальні штами, мали нижчі показники імплантації, вагітності, пролонгованої вагітності та живонародження, ніж жінки з лактобактеріально-домінантною мікробіотою [41]. Мікробіота ендометрія може модулювати фенотип і функцію імунних клітин, які через спеціалізовані рецептори розпізнають наявність мікроорганізмів. Це створює специфічну взаємодію між господарем і мікробом, сприяючи формуванню мікросередовища, сприятливого для імплантації, і толерантності до сперматозоїдів, що проникають у порожнину матки. Водночас точні механізми взаємодії мікробіоти ендометрія з імунними клітинами залишаються недостатньо з'ясованими [42].

Децидуалізація – це процес, у якому ендометрій зазнає значних морфологічних, експресійних та секреторних змін для підтримки імплантації та розвитку ембріона [43]. Вона включає проліферацію та диференціацію стромальних клітин, посилення секреції залоз, агрегацію NK-клітин та ремоделювання спіральних артерій [44; 45]. Цей процес регулюється послідовною дією естрогену та прогестерону через їхні рецептори. Децидуальна оболонка виконує кілька ключових функцій: захищає від оксидативного стресу, сприяє інвазії трофобласта, підтримує вагітність, а також забезпечує обмін газами, поживними речовинами та метаболітами між матір'ю та плодом. Порушення децидуалізації асоційоване з невдалими імплантаціями та ускладненнями перебігу вагітності [46]. Децидуальна оболонка продукує різні гормони, фактори росту та цитокіни, серед яких – пролактин (PRL), кортикотропін-рилізінг-фактор (CRF), IGFBP-1 та IL-15, що є важливими маркерами децидуалізації [47]. Дані свідчать, що у пацієнток із карциномою ендометрія, що у 72% індукується ЗЗОМТ, децидуалізація є порушеною. ПЛР-аналіз стромальних клітин у культурі показав значно нижчу експресію PRL/IGFBP-1 у жінок з КЕ порівняно з контрольною групою. Окрім того, у пацієнток із КЕ виявлено аномальне підвищення регуляції рецепторів естрогену

(ER $\alpha$ / $\beta$ ) та прогестерону (PR A/B) у стромальних клітинах, а також підвищену експресію ER $\alpha$  та ER $\beta$  у залозистих клітинах [48]. У нормі експресія ER у стромальних та залозистих клітинах знижується в середині лютеїнової фази. Водночас у пацієток із KE аномальне збереження високого рівня ER може порушувати гормональну регуляцію децидуалізації строми [49].

У частини пацієток, які мали довготривалі ЗЗОМТ в анамнезі, що завершилися KE, спостерігається підвищена регуляція ядерних маркерів, зокрема Ki-67, пов'язаних з естрогеновими та прогестероновими рецепторами, а також із проліферацією клітин у фібробластах ендометріального епітелію та строми. Водночас антиапоптотичні гени (BCL-2 та BAX) демонструють підвищену експресію, тоді як локальні запальні гени (IL-11 та CCL-4), важливі для рецептивності ендометрія, навпаки, знижені. Такі зміни призводять до затримки диференціації ендометрія під час середньої секреторної фази, зсуву «вікна імплантації» та, як наслідок, порушення імплантації ембріона. Аномальна експресія рецепторів статевих гормонів у пацієток із KE також послаблює дію прогестерону на ендометріальні стромальні клітини (ESC), що знижує їхній диференціальний потенціал і водночас посилює проліферативну активність. Це ускладнює запуск децидуалізації та призводить до її неповноцінного розвитку, що, зрештою, негативно впливає на імплантацію ембріона та перебіг вагітності [49; 50].

Матка демонструє циклічні зміни скоротливості протягом менструального циклу. Ендометріальні хвилі (EX), що походять із міометрія, є характерною ознакою рухливості матки. Естроген стимулює скорочення міометрія, тоді як прогестерон, навпаки, знижує його скоротливу активність [51]. Відповідно, амплітуда, напрямок і частота EX змінюються циклічно. На ранній фолікулярній фазі переважають антеградні скорочення, що сприяють видаленню залишків менструальної крові. Під час овуляції домінують ретроградні скорочення, які полегшують міграцію сперматозоїдів у напрямку фаллопієвих труб. У лютеїнову фазу активність EX є мінімальною. Хронічне запалення, яке спостерігається при хронічному ендометриті (XE), може змінювати скоротливість матки, призводячи до гіперконтрактильності або дискінезії. Це, своєю чергою, може бути причиною порушення міграції сперматозоїдів, проблем із транспортуванням ембріона та появи дисменореї у пацієток з XE. Дослідження показали, що у пацієток із XE характер EX суттєво відрізняється від здо-

рових жінок: зокрема, спостерігається 3,3-кратне зниження ретроградних скорочень під час овуляції та наявність непотрібних скорочень у середині лютеїнової фази, що може негативно впливати на міграцію сперматозоїдів та імплантацію бластоцисти [51]. Таким чином, зміни скорочувальної активності матки при XE можуть сприяти негативним репродуктивним наслідкам. Багатофакторний патогенез безпліддя при XE включає взаємодію імунної дисфункції, дисбактеріозу мікробіоти та молекулярних дефектів рецептивності ендометрія, що комплексно порушують фізіологічні механізми імплантації.

Щодо сальпінгіту, то він може бути невидимим на ультразвуковому дослідженні, а якщо він є, то може виглядати як набрякла, звивиста маткова труба або гіперемована стінка на кольоровому доплері. Значного розширення маткових труб на цій стадії часто не спостерігається. У кишені Дугласа може бути виявлена вільна рідина. Набряклі труби з посиленням виглядом слизової оболонки можна побачити на КТ- та МРТ-зображеннях із внутрішньовенним контрастуванням. У національних рекомендаціях Великої Британії щодо ЗЗОМТ 2011 р. зазначено, що нещодавно виниклий біль унизу живота та локалізована чутливість при бімануальному дослідженні є достатніми для постановки діагнозу та початку лікування [52; 53]. Проспективне когортне дослідження показало, що 10,8% жінок із лапароскопічно підтвердженим гострим (нетуберкульозним) сальпінгітом, які намагалися завагітніти, були безплідними через непрохідність маткових труб після ЗЗОМТ [54]. ЗЗОМТ вважається основною причиною спайок маткових труб та набутих аномалій, причому раннє лікування є ключовим чинником, що впливає на результати та прогресування захворювання. Дослідження продемонстрували, що зовнішній мембранний білок *C. trachomatis* та/або високі титри антитіл у сироватці часто виявляються в уражених маткових трубах у жінок, які раніше мали гістологічні ознаки сальпінгіту, що свідчить про зв'язок між вузлуватим істмічним сальпінгітом і перенесеною хламідійною інфекцією [55]. Згідно з незапальною теорією, вузлуватий істмічний сальпінгіт виникає внаслідок розростання внутрішнього шару маткової труби, який згодом проникає у слизову стінку. Вроджена теорія пояснює цю патологію наявністю вольфових залишків у вигляді трубчастих залоз. Більшість доказів, однак, свідчить на користь набутого характеру [56; 57]. Поширеність цього стану у здорових, фертильних жінок

становить від 0,6% до 11%, але значно зростає при позаматковій вагітності та безплідді. Гістеросальпінгографія є методом першої лінії під час обстеження безпліддя, а також ефективним діагностичним підходом для виявлення сальпінгіту. Сальпінгектомія рекомендується симптомним пацієнткам, для яких збереження фертильності не є пріоритетом [58]. Деякі дослідження вивчали можливість хірургічного видалення ураженої ділянки як варіант лікування [59].

Гідросальпінкс – це відносно поширений стан, який може діагностуватися самостійно або як складник більш комплексного патологічного процесу, такого як тазовий ендометріоз чи ЗЗОМТ. Він виникає тоді, коли секрет накопичується в просвіті заблокованої маткової труби, перешкоджаючи його виходу через фімбріальний кінець у черевну порожнину. Найчастішою причиною дистальної тубарної обструкції та гідросальпінксу є ЗЗОМТ, менш поширені причини включають ендометріоз, паратубарні спайки після операцій, пухлини труб і тубарні позаматкові вагітності. Пацієнтки можуть бути безсимптомними або відчувати частий біль у попереку чи тазовій ділянці. Під час ультразвукового дослідження збільшені поздовжні складки маткової труби створюють характерний «зубчастий» вигляд гідросальпінксу на поперечному зрізі. Диференціювати гідросальпінкс від багатокамерної кістозної пухлини яєчника буває складно, коли діаметр труби перевищує 10 см; у таких випадках допомогти може МРТ завдяки високій контрастності та просторовій роздільній здатності [60; 61]. Лікування гідросальпінксу становить клінічний виклик. Хірургічні варіанти для пацієнток із фімбріальною обструкцією включають сальпінгостомію та фімбріопластику, які підходять лише при невеликих, тонкостінних гідросальпінксах зі збереженою здоровою слизовою. Докази свідчать, що наявність гідросальпінксу знижує загальну ефективність допоміжних репродуктивних тех-

нологій у досягненні вагітності. Його наявність асоціюється зі зниженням загального показника фертильності та підвищеним ризиком позаматкової вагітності й викидня, що може бути зумовлено ембріотоксичними компонентами рідини гідросальпінксу [62; 63]. Лікування гідросальпінксу підвищує ймовірність вагітності незалежно від вибраної терапевтичної стратегії. Сальпінгектомія асоціюється з вищими показниками народження живих дітей, клінічних вагітностей та імплантацій при екстракорпоральному заплідненні порівняно з іншими методами лікування гідросальпінксу [64]. За консервативного лікування існує реальний шанс на спонтанну вагітність [65; 66]. Природна частота настання вагітності протягом двох років після неосальпінгостомії становила 50% при легкому, 17,39% – при середньому та 15,6% – при тяжкому гідросальпінксі. Насправді, застосування допоміжних репродуктивних технологій у поєднанні з лікуванням гідросальпінксу дає 61% кумулятивної частоти вагітностей [67].

**Висновки.** На завершення, запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) є вагомим фактором, що може суттєво сприяти розвитку безпліддя у жінок. Якщо раніше вважалося, що наслідки ЗЗОМТ мають обмежений вплив на репродуктивну функцію, то сучасні дослідження довели їхню ключову роль у виникненні проблем із фертильністю. З огляду на те, що все більше пар у промислово розвинених країнах відкладають народження дітей, ризик перенесених запальних уражень органів малого таза до моменту планування вагітності суттєво зростає. Тому надзвичайно важливим є проведення подальших досліджень, спрямованих на глибше розуміння патогенезу безпліддя після ЗЗОМТ та на пошук оптимальних медичних підходів, які забезпечать найкращі результати для відновлення фертильності. Це підкреслює необхідність ранньої діагностики й адекватного лікування ЗЗОМТ для збереження репродуктивного здоров'я жінок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ge C. X., Zhu X. H., Tang X. Q. Efficacy of conservative laparoscopic surgery combined with goserelin in treatment of 206 patients with severe ovarian endometriosis at short-term and long-term follow-up. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012. Vol. 47 (8). P. 603–607.
2. Miller J. H., Weinberg R. K., Canino N. L., Klein N. A., Soules M. R. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 1999. Vol. 181 (4). P. 952–957.
3. Ness R. B., Trautmann G., Richter H. E., Randall H., Peipert J. F., Nelson D. B., Schubeck D., McNeeley S. G., Trout W., Bass D. C., Soper D. E. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005. Vol. 106 (3). P. 573–580.
4. Brunham R. C., Gottlieb S. L., Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372 (21). P. 2039–2048.
5. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021. Vol. 224 (3). P. 251–257.

6. Hunt S., Vollenhoven B. Pelvic inflammatory disease and infertility. *Aust J Gen Pract.* 2023. Vol. 52 (4). P. 215–218.
7. Prostaglandins. *Annals of the New York Academy of Sciences.* New York, 1971. Vol. 180.
8. Karim M. M. (ed.) *The prostaglandins. Progress in research.* Oxford–Lancaster, 1972.
9. Taira T., Broussard N., Bugg C. Pelvic inflammatory disease: diagnosis and treatment in the emergency department. *Emerg Med Pract.* 2022. Vol. 24 (12). P. 1–24.
10. Voloshchuk N. I., Pentiuk A. A., Durnev A. D. Sex-related differences in the antinociceptive effect of some non-narcotic analgetics in rats: the role of biotransformation. *Klin Farmakol.* 2005. Vol. 68 (4). P. 56–59.
11. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician.* 2012. Vol. 85 (8). P. 791–796.
12. Haggerty C. L., Totten P. A., Tang G., et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect.* 2016. Vol. 92 (6). P. 441–446. doi: 10.1136/sextrans-2015-052285.
13. The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). *Guidelines for preventative activities in general practice.* 9th ed. East Melbourne, Vic: RACGP, 2016.
14. Soper D. E. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 116 (2 Pt 1). P. 419–428.
15. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021. Vol. 224 (3). P. 251–257.
16. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018. Vol. 29 (2). P. 108–114.
17. Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 186 (4). P. 690–95.
18. Bullett C., Flamigni C., Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update.* 1996. Vol. 2 (2). P. 118–36.
19. Bryskier A. (ed.) *Antimicrobial agents. Antibacterial and antifungal.* Washington D.C.: A.S.M. Press, 2005.
20. Kim C. J., Kim D. J., Kang J. H. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw.* 2015. № 15. P. 16–26.
21. Wan R. T., Liu Q. D., Xu H. L., Chen Q. Causal association of immune cells and endometritis: a Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2024. № 14. P. 24822.
22. Li Y., Wang L., Lin S., Xu H. Causality of immune cells and endometriosis: a bidirectional mendelian randomization study. *BMC Womens Health.* 2024. № 24. P. 574.
23. Liu X., Liu D., Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *J Reprod Immunol.* 2022. № 152. P. 103637.
24. Zhu Y., Li H., He F., Liu S., Yang X., Wang L., et al. Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation. *Regener Biomater.* 2023. № 10. P. rbad033.
25. Chichester C. O., Gotsch F., Sentman C. L., Romero R., Sharma S. Evolution of non-cytotoxic uterine natural killer cells. *Am J Reprod Immunol.* 2008. № 59. P. 425–432.
26. Dosiou C., Giudice L. C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev.* 2005. № 26. P. 44–62.
27. Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D., Falagario T., Rosenberg P., et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2009. № 61. P. 322–329.
28. Alonso L., Laganà A. S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020. № 13. P. 250–256.
29. Kitaya K., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol.* 2010. № 23. P. 1136–1146.
30. Tada Y., Hayashi T., Taguchi S., Funabiki M., Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2014. № 72. P. 386–391.
31. Cicinelli E., Guglielmino M. R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M. A., Cianci A., et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013. № 69. P. 509–517.
32. White F., Allard C., James K., Majid S., Aguet F., Ardlie K. G., et al. Placental IGFBP1 levels during early pregnancy and the risk of insulin resistance and gestational diabetes. *Nat Med.* 2024. № 30. P. 1689–1695.
33. Manzan Martins C., Cresti L., Romagnoli R., Paulesu L., Ietta F., Ermini L., et al. Lysosome dynamics during human endometrial stromal cells decidualization: effect of para-nonylphenol. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2024. № 327. P. C113–C121.
34. White C. A., Serrat M. A. Dysregulation of insulin-like growth factor-1 signaling in postnatal bone elongation. *Biochem Cell Biol.* 2023. № 101. P. 388–393.
35. Gao M., Yao Y., Shen H., Li H., Sun J., Wang L., et al. Enhancing endometrial receptivity: the roles of human chorionic gonadotropin in autophagy and apoptosis regulation in endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024. № 22. P. 37.
36. Sobb L., Liu Y. X., Enders A. C., Martin H., Stoikos C., Wallace E., et al. IL-11 and IL-11Ralpha immunolocalisation at primate implantation sites supports a role for IL-11 in placentation and fetal development. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003. № 1. P. 34.

37. Vitagliano A., Andrisani A., Santarsiero C. M., Cicinelli R., Nardelli C., Ambrosini G., et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020. № 37. P. 2897–2911.
38. Yamada H., Shimada S., Fukushi Y., Wada S. Chronic endometritis and uterine endometrium microbiota in recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Biomedicines.* 2023. № 11. P. 2391.
39. Matsubayashi H., Takaya Y., Nishiyama R., Yamaguchi K., Takeuchi T., Ishikawa T., et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017. № 78. P. e12719.
40. Liu Q., Wang X., Li T., Li H., Li G., Tan L., et al. Deciphering the role of female reproductive tract microbiome in reproductive health: a review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024. № 14. P. 1351540.
41. Codoñer F. M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J. F., Jimenez-Almazán J., Alonso R., et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016. № 215. P. 684–703.
42. Mangogna A., Bossi F., Ricci G., Kishore U., Bulla R. Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm. *Front Immunol.* 2019. № 10. P. 2387.
43. Wu Y., Tang H. L., Wang Y., Li B., He Y. Y., Yan G. J., et al. Embryo-derived cathepsin B promotes implantation and decidualization by activating pyroptosis. *Adv Sci (Weinh).* 2024. № 11. P. e2402299.
44. Shi J. W., Wang L., Li M. Q. NK cells: shielding senescence homeostasis in the decidua during early pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2025. № 47. P. 22.
45. Deryabin P. I., Borodkina A. V. Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells. *Hum Reprod.* 2022. № 37. P. 1505–1524.
46. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018. № 17. P. 220–227.
47. Vinketova K., Mourdjeva M., Oreshkova T. Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *J Pregnancy.* 2016. P. 8689436.
48. Di Simone N., Campagnolo L., Fazleabas A. Clinical consequences of defective decidualization. *Tissue Cell.* 2021. № 72. P. 101586.
49. Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017. № 15. P. 16.
50. Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A., Hirata K., et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019. № 45. P. 951–960.
51. Matteo M., Tinelli R., Mitola P. C., De Ziegler D., Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015. № 103. P. 1049–1052.
52. Jensen J. S., Cusini M., Gombert M., Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. № 30. P. 1650–1656. doi: 10.1111/jdv.13849.
53. Das B. B., Ronda J., Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect. Drug Resist.* 2016. № 9. P. 191–197. doi: 10.2147/IDR.S91260.
54. Kairys N., Roepke C. Tubo-Ovarian Abscess. *StatPearls.* Treasure Island, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448125/>
55. Yaranal P. J., Hegde V. Salpingitis isthmica nodosa: a case report. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013. № 7. P. 2581–2582. doi: 10.7860/JCDR/2013/6240.3619.
56. Honore L. H. Salpingitis isthmica nodosa in female infertility and ectopic tubal pregnancy. *Fertil. Steril.* 1978. № 29. P. 164–168. doi: 10.1016/S0015-0282(16)43234-8.
57. Mackenrodt A. K. Ueber die Ursachen der normalen und pathologischen Lagen des Uterus. *Arch. für Gynäkologie.* 1895. Bd. 48. S. 393–421. Перевидання: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979. № 133. P. 555–556. doi: 10.1016/0002-9378(79)90291-6.
58. Ng K. Y. B., Cheong Y. Hydrosalpinx – Salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019. № 59. P. 41–47. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.011.
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2015. № 103. P. 37–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.017.
60. Capmas P., Suarthana E., Tulandi T. Management of hydrosalpinx in the era of assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021. № 28. P. 418–441. doi: 10.1016/j.jmig.2020.08.017.
61. Kim M. Y., Rha S. E., Oh S. N., et al. MR Imaging findings of hydrosalpinx: a comprehensive review. *Radiographics.* 2009. № 29. P. 495–507. doi: 10.1148/rg.292085070.
62. Palagianio A., Cozzolino M., Ubaldi F. M., Palagianio C., Coccia M. E. Effects of hydrosalpinx on endometrial implantation failures: evaluating salpingectomy in women undergoing in vitro fertilization. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2021. P. 304–310. doi: 10.1055/s-0040-1722155.
63. Strandell A., Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum. Reprod.* 2002. № 17. P. 1141–1145. doi: 10.1093/humrep/17.5.1141.
64. Volodarsky-Perel A., Buckett W., Tulandi T. Treatment of hydrosalpinx in relation to IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2019. № 39. P. 413–432. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.012.
65. Chancelles O., Ducarme G., Sifer C., Hugues J. N., Touboul C., Poncelet C. Hydrosalpinx and infertility: what about conservative surgical management? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011. № 159. P. 122–126. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.004.

66. Obrzut B., Obrzut M. Is there still a place for reconstructive surgery in distal tubal disease? *J. Clin. Med.* 2022. № 11(12). P. 3278. doi: 10.3390/jcm11123278.
67. Nian L., Yang D. H., Zhang J., et al. Analysis of the clinical efficacy of laparoscopy and hysteroscopy in the treatment of tubal-factor infertility. *Front. Med.* 2021. № 8. P. 712222. doi: 10.3389/fmed.2021.712222.

## REFERENCES

1. Ge, C. X., Zhu, X. H., & Tang, X. Q. (2012). Efficacy of conservative laparoscopic surgery combined with goserelin in treatment of 206 patients with severe ovarian endometriosis at short-term and long-term follow-up. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 47(8), 603–607.
2. Miller, J. H., Weinberg, R. K., Canino, N. L., Klein, N. A., & Soules, M. R. (1999). The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181(4), 952–957. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70154-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70154-6)
3. Ness, R. B., Trautmann, G., Richter, H. E., Randall, H., Peipert, J. F., Nelson, D. B., Schubeck, D., McNeeley, S. G., Trout, W., Bass, D. C., & Soper, D. E. (2005). Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: A randomized trial. *Obstetrics & Gynecology*, 106(3), 573–580. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000174342.48420.6e>
4. Brunham, R. C., Gottlieb, S. L., & Paavonen, J. (2015). Pelvic inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 372(21), 2039–2048. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1411426>
5. Ravel, J., Moreno, I., & Simón, C. (2021). Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(3), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.039>
6. Hunt, S., & Vollenhoven, B. (2023). Pelvic inflammatory disease and infertility. *Australian Journal of General Practice*, 52(4), 215–218. <https://doi.org/10.31128/AJGP-02-23-6471>
7. Prostaglandins. (1971). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 180. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1971.tb22048.x>
8. Karim, M. M. (Ed.). (1972). *The prostaglandins: Progress in research*. Oxford–Lancaster: Pergamon Press.
9. Taira, T., Broussard, N., & Bugg, C. (2022). Pelvic inflammatory disease: Diagnosis and treatment in the emergency department. *Emergency Medicine Practice*, 24(12), 1–24.
10. Voloshchuk, N. I., Pentiuk, A. A., & Durnev, A. D. (2005). Sex-related differences in the antinociceptive effect of some non-narcotic analgesics in rats: The role of biotransformation. *Klinicheskaia Farmakologiya*, 68(4), 56–59.
11. Gradison, M. (2012). Pelvic inflammatory disease. *American Family Physician*, 85(8), 791–796.
12. Haggerty, C. L., Totten, P. A., Tang, G., et al. (2016). Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sexually Transmitted Infections*, 92(6), 441–446. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052285>
13. The Royal Australian College of General Practitioners. (2016). *Guidelines for preventative activities in general practice* (9th ed.). East Melbourne, Vic: RACGP.
14. Soper, D. E. (2010). Pelvic inflammatory disease. *Obstetrics & Gynecology*, 116(2 Pt 1), 419–428. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e9722b>
15. Ravel, J., Moreno, I., & Simón, C. (2021). Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(3), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.039>
16. Ross, J., Guaschino, S., Cusini, M., & Jensen, J. (2018). 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *International Journal of STD & AIDS*, 29(2), 108–114. <https://doi.org/10.1177/0956462417730415>
17. Eckert, L. O., & Hawes, S. E. (2002). Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(4), 690–695. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.125595>
18. Bulletti, C., Flamigni, C., & Giacomucci, E. (1996). Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update*, 2(2), 118–136. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.118>
19. Bryskier, A. (Ed.). (2005). *Antimicrobial agents: Antibacterial and antifungal*. Washington, D.C.: ASM Press.
20. Kim, C. J., Kim, D. J., & Kang, J. H. (2015). Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Network*, 15(1), 16–26. <https://doi.org/10.4110/in.2015.15.1.16>
21. Wan, R. T., Liu, Q. D., Xu, H. L., & Chen, Q. (2024). Causal association of immune cells and endometritis: A Mendelian randomization study. *Scientific Reports*, 14, 24822. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-24822-3>
22. Li, Y., Wang, L., Lin, S., & Xu, H. (2024). Causality of immune cells and endometriosis: A bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Women's Health*, 24, 574. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-0574-0>
23. Liu, X., Liu, D., & Song, W. (2022). Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *Journal of Reproductive Immunology*, 152, 103637. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103637>
24. Zhu, Y., Li, H., He, F., Liu, S., Yang, X., Wang, L., et al. (2023). Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation. *Regenerative Biomaterials*, 10, rbad033. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad033>
25. Chichester, C. O., Gotsch, F., Sentman, C. L., Romero, R., & Sharma, S. (2008). Evolution of non-cytotoxic uterine natural killer cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 59(5), 425–432. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00595.x>
26. Dosiou, C., & Giudice, L. C. (2005). Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and immunologic perspectives. *Endocrine Reviews*, 26(1), 44–62. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0032>

27. Cicinelli, E., Greco, P., Massenzio, F., Baldini, D., Falagario, T., Rosenberg, P., et al. (2009). Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 61(4), 322–329. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00696.x>
28. Alonso, L., Laganà, A. S., Ghezzi, F., Casarin, J., & Carugno, J. (2020). Chronic endometritis: Old problem, novel insights and future challenges. *International Journal of Fertility & Sterility*, 13(4), 250–256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.6155>
29. Kitaya, K., & Yasuo, T. (2010). Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Modern Pathology*, 23(8), 1136–1146. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.64>
30. Tada, Y., Hayashi, T., Taguchi, S., Funabiki, M., & Nakamura, Y. (2014). Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 72(4), 386–391. <https://doi.org/10.1111/aji.12204>
31. Cicinelli, E., Guglielmino, M. R., Ragusa, M., Farina, M., Palumbo, M. A., Cianci, A., et al. (2013). Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 69(5), 509–517. <https://doi.org/10.1111/aji.12111>
32. White, F., Allard, C., James, K., Majid, S., Aguet, F., Ardlie, K. G., et al. (2024). Placental IGFBP1 levels during early pregnancy and the risk of insulin resistance and gestational diabetes. *Nature Medicine*, 30, 1689–1695. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-XXXX-X>
33. Manzan Martins, C., Cresti, L., Romagnoli, R., Paulesu, L., Ietta, F., Ermini, L., et al. (2024). Lysosome dynamics during human endometrial stromal cells decidualization: Effect of para-nonylphenol. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 327, C113–C121. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.XXXX>
34. White, C. A., & Serrat, M. A. (2023). Dysregulation of insulin-like growth factor-1 signaling in postnatal bone elongation. *Biochemistry and Cell Biology*, 101(4), 388–393. <https://doi.org/10.1139/bcb-2023-XXXX>
35. Gao, M., Yao, Y., Shen, H., Li, H., Sun, J., Wang, L., et al. (2024). Enhancing endometrial receptivity: The roles of human chorionic gonadotropin in autophagy and apoptosis regulation in endometrial stromal cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 22, 37. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-XXXX-X>
36. Sobb, L., Liu, Y. X., Enders, A. C., Martin, H., Stoikos, C., Wallace, E., et al. (2003). IL-11 and IL-11R $\alpha$  immunolocalisation at primate implantation sites supports a role for IL-11 in placentation and fetal development. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1, 34. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-34>
37. Vitagliano, A., Andrisani, A., Santarsiero, C. M., Cicinelli, R., Nardelli, C., Ambrosini, G., et al. (2020). Chronic endometritis and altered embryo implantation: A unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37, 2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01923-1>
38. Yamada, H., Shimada, S., Fukushi, Y., & Wada, S. (2023). Chronic endometritis and uterine endometrium microbiota in recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss. *Biomedicines*, 11(12), 2391. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11122391>
39. Matsubayashi, H., Takaya, Y., Nishiyama, R., Yamaguchi, K., Takeuchi, T., Ishikawa, T., et al. (2017). Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 78(5), e12719. <https://doi.org/10.1111/aji.12719>
40. Liu, Q., Wang, X., Li, T., Li, H., Li, G., Tan, L., et al. (2024). Deciphering the role of female reproductive tract microbiome in reproductive health: A review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1351540. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1351540>
41. Codoñer, F. M., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J. F., Jimenez-Almazán, J., Alonso, R., et al. (2016). Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), 684–703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.034>
42. Mangogna, A., Bossi, F., Ricci, G., Kishore, U., & Bulla, R. (2019). Uterine immunity and microbiota: A shifting paradigm. *Frontiers in Immunology*, 10, 2387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02387>
43. Wu, Y., Tang, H. L., Wang, Y., Li, B., He, Y. Y., Yan, G. J., et al. (2024). Embryo-derived cathepsin B promotes implantation and decidualization by activating pyroptosis. *Advanced Science*, 11, e2402299. <https://doi.org/10.1002/adv.202402299>
44. Shi, J. W., Wang, L., & Li, M. Q. (2025). NK cells: Shielding senescence homeostasis in the decidua during early pregnancy. *Seminars in Immunopathology*, 47, 22. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-XXXX-X>
45. Deryabin, P. I., & Borodkina, A. V. (2022). Stromal cell senescence contributes to impaired endometrial decidualization and defective interaction with trophoblast cells. *Human Reproduction*, 37(7), 1505–1524. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac095>
46. Okada, H., Tsuzuki, T., & Murata, H. (2018). Decidualization of the human endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*, 17(3), 220–227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12104>
47. Vinketova, K., Mourdjeva, M., & Oreshkova, T. (2016). Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *Journal of Pregnancy*, 2016, 8689436. <https://doi.org/10.1155/2016/8689436>
48. Di Simone, N., Campagnolo, L., & Fazleabas, A. (2021). Clinical consequences of defective decidualization. *Tissue and Cell*, 72, 101586. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101586>
49. Kimura, F., Zheng, L., Ishida, M., Niwa, Y., Hirata, K., Takebayashi, A., et al. (2017). Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15, 16. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0243-5>

50. Takebayashi, A., Ishida, M., Nakamura, A., Kitazawa, J., Morimune, A., Hirata, K., et al. (2019). Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(5), 951–960. <https://doi.org/10.1111/jog.13906>
51. Matteo, M., Tinelli, R., Mitola, P. C., De Ziegler, D., & Cicinelli, E. (2015). Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertility and Sterility*, 103(4), 1049–1052. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.010>
52. Jensen, J. S., Cusini, M., Gomberg, M., & Moi, H. (2016). 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(9), 1650–1656. <https://doi.org/10.1111/jdv.13849>
53. Das, B. B., Ronda, J., & Trent, M. (2016). Pelvic inflammatory disease: Improving awareness, prevention, and treatment. *Infection and Drug Resistance*, 9, 191–197. <https://doi.org/10.2147/IDR.S91260>
54. Kairys, N., & Roepke, C. (2023). Tubo-ovarian abscess. In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448125/>
55. Yaranal, P. J., & Hegde, V. (2013). Salpingitis isthmica nodosa: A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(12), 2581–2582. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6240.3619>
56. Honore, L. H. (1978). Salpingitis isthmica nodosa in female infertility and ectopic tubal pregnancy. *Fertility and Sterility*, 29(2), 164–168. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)43234-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)43234-8)
57. Mackenrodt, A. K. (1895/1979). Ueber die Ursachen der normalen und pathologischen Lagen des Uterus. *Archives für Gynäkologie*, 48, 393–421. Reprint: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 133, 555–556. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(79\)90291-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(79)90291-6)
58. Ng, K. Y. B., & Cheong, Y. (2019). Hydrosalpinx – Salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 59, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.011>
59. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(1), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.017>
60. Capmas, P., Suarthana, E., & Tulandi, T. (2021). Management of hydrosalpinx in the era of assisted reproductive technology: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 28(3), 418–441. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.08.017>
61. Kim, M. Y., Rha, S. E., Oh, S. N., et al. (2009). MR imaging findings of hydrosalpinx: A comprehensive review. *Radiographics*, 29(2), 495–507. <https://doi.org/10.1148/rg.292085070>
62. Palagiano, A., Cozzolino, M., Ubaldi, F. M., Palagiano, C., & Coccia, M. E. (2021). Effects of hydrosalpinx on endometrial implantation failures: Evaluating salpingectomy in women undergoing in vitro fertilization. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 43(4), 304–310. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722155>
63. Strandell, A., & Lindhard, A. (2002). Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Human Reproduction*, 17(5), 1141–1145. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.5.1141>
64. Volodarsky-Perel, A., Buckett, W., & Tulandi, T. (2019). Treatment of hydrosalpinx in relation to IVF outcome: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 39(3), 413–432. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.012>
65. Chanellès, O., Ducarme, G., Sifer, C., Hugues, J. N., Touboul, C., & Poncelet, C. (2011). Hydrosalpinx and infertility: What about conservative surgical management? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 159(1), 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.004>
66. Obrzut, B., & Obrzut, M. (2022). Is there still a place for reconstructive surgery in distal tubal disease? *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3278. <https://doi.org/10.3390/jcm11123278>
67. Nian, L., Yang, D. H., Zhang, J., et al. (2021). Analysis of the clinical efficacy of laparoscopy and hysteroscopy in the treatment of tubal-factor infertility. *Frontiers in Medicine*, 8, 712222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.712222>