

ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА, ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

Е. И. Соколова^{1,*}, И. И. Куценко², Е. И. Кравцова², С. К. Батмен²

¹ Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Зиповская, д. 4/1, г. Краснодар, 350072, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Выявить особенности цитокинового статуса и состояния про- и антиоксидантных систем у пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами и определить их роль в изменении овариального резерва.

Материалы и методы. Проведено обследование 89 пациенток с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ). Группа контроля — 35 условно здоровых пациенток, поступивших на хирургическую стерилизацию. Забор периферической крови осуществляли перед операцией, перитонеальной жидкости — интраоперационно. В периферической крови и перитонеальной жидкости определялся уровень содержания цитокинов, производился расчет провоспалительного индекса (ПВИ), оценивалось содержание продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность. Проведен анализ параметров овариального резерва.

Результаты. У пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте наблюдается снижение овариального резерва при сохраненном гормональном фоне. Наличие ЭКЯ сопровождается активацией перекисного окисления липидов как на системном, так и на местном уровне при выраженном угнетении звена антиоксидантной защиты. На системном и на местном уровнях у пациенток с ЭКЯ наблюдается дисбаланс в системе цитокинов с достоверно значимой активацией провоспалительного звена.

Заключение. Нарушение окислительного гомеостаза и активация иммунного воспаления, выявленные у пациенток позднего репродуктивного возраста с ЭКЯ, возможно, приводят к повреждению структурных компонентов клеток функциональной ткани яичника, тем самым снижая овариальный резерв.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, поздний репродуктивный возраст, овариальный резерв, цитокиновый статус, про- и антиоксидантная система

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Показатели овариального резерва, про- и антиоксидантной системы, цитокинового статуса периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 138–145. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-138-145>

Поступила 09.10.2018

Принята после доработки 26.12.2018

Опубликована 25.02.2019

INDICATORS OF OVARIAL RESERVE, PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM, CYTOKINE STATUS OF PERIPHERAL BLOOD AND PERITONEAL LIQUID IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS

Ekaterina I. Sokolova^{1,*}, Irina I. Kutsenko², Elena I. Kravtsova², Saida K. Batmen²

¹ Hospital of the Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Zipovskaya str., 4/1, Krasnodar, 350072, Russia

² Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The aim of this work was to identify the characteristics of the cytokine status and state of the pro- and antioxidant systems in patients of late reproductive age with endometrioid cysts and determine their role in changing the ovarian reserve.

Materials and methods. A total of 89 patients with endometrioid ovarian cysts (EOC) were examined. The control group consisted of 35 healthy patients admitted for surgical sterilisation. Peripheral blood was collected before surgery, while the peritoneal fluid collection was performed intraoperatively. In peripheral blood and peritoneal fluid, the level of cytokines was determined. The calculation of the anti-inflammatory index was performed, along with the evaluation of the content of lipid peroxidation products and the antioxidant activity. The analysis of the ovarian reserve parameters was conducted.

Results. In patients of late reproductive age suffering from EOC, a decrease in the ovarian reserve is observed under the preserved hormonal background. The presence of EOC is accompanied by the activation of lipid peroxidation, both at the systemic and local levels, under a pronounced inhibition of the antioxidant defence link. At the systemic and local levels, patients with EOC experience an imbalance in the cytokine system with a significant activation of the pro-inflammatory component.

Conclusion. The disruption of oxidative homeostasis and activation of immune inflammation, detected in patients of late reproductive age with EOC, may lead to the damage of the structural cell components of the functional ovarian tissue, thereby reducing the ovarian reserve.

Keywords: endometrioid ovarian cysts, late reproductive age, ovarian reserve, cytokine status, pro-and antioxidant system

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Sokolova E.I., Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Batmen S.K. Indicators of Ovarial Reserve, Pro- and Antioxidant System, Cytokine Status of Peripheral Blood and Peritoneal Liquid in Patients with Endometrioid Ovarian Cysts. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 138–145. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-138-145>

Submitted 09.10.2018

Revised 26.12.2018

Published 25.02.2019

Введение

Увеличение частоты генитального эндометриоза в структуре гинекологической патологии на современном этапе приобрело особую значимость в связи болевым синдромом, ухудшением качества жизни женщин, отрицательным влиянием на фертильность. Одним из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриоидное поражение яичников, в том числе с формированием кист [1]. По мнению многих зарубежных и отечественных авторов, эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) негативно влияют на функциональное состояние яичников и на качество ооцитов, снижая овариальный резерв и увеличивая частоту возникновения бесплодия [2, 3].

Известно, что после установления регулярно менструального цикла реализация репродуктивных планов «биологическими часами» организма женщины запрограммирована на третье десятилетие жизни, в четвертом десятилетии овариальный резерв (ОР) снижается на 25–50%, а после 43 лет 90% женщин теряют фертильность, в основном за счет его истощения [4, 5]. Помимо нарушения фертильности снижение овариального резерва сопровождается повышением риска развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, психологических дисфункций и нарушением метаболического статуса. Патологические факторы, к которым относят заболевания соматического и гинекологического профиля, хронические стрессы, интоксикации и ятрогенные факторы оказывают негативное влияние на исходно заложенный овариальный резерв, что приводит к преждевременному его истощению с формированием патологического климакса и инфертильности. В целом снижение овариального резерва у пациенток с ЭКЯ подтверждено эхографическими, гистологическими, а также биохимическими критериями. При наличии эндометриоидной кисты в одном или обоих яичниках авторы отмечают уменьшение количества фолликулов с развитием атрезии, снижение антимюллерова гормона, ингибина-β, кроме того, выявлены изменения во внутрифолликулярной среде и в гранулезных клетках, в том числе уменьшение экспрессии ароматазы p450 и повышение уровня внутриклеточных свободных радикалов, дисбаланс в системе интерлейкинов [6, 7].

Однако недостаточно изученной остается проблема состояния овариального резерва у пациенток позднего репродуктивного возраста, в том числе и с нереализованным деторождением. Известно, что иммунные и биохимические процессы являются основой

интегративной регуляции организма, обеспечивающей поддержание системы гомеостаза. Несмотря на множество исследований, выявивших многие важные факторы и механизмы этиологии и патогенеза генитального эндометриоза и эндометриоидных кист яичников [8, 9], изучение функционального сопряжения и взаиморегуляции иммунной, биохимической и репродуктивной систем у пациентов с ЭКЯ, тем более в позднем репродуктивном возрасте, является, несомненно, актуальным. Нарушение межсистемных взаимодействий может послужить патогенетической основой прогностических, лечебных и профилактических методов курации ЭКЯ, в том числе и с целью сохранения овариального резерва у данных пациенток.

Цель исследования: выявить особенности цитокинового статуса и состояния про- и антиоксидантных систем у пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами и определить их роль в изменении овариального резерва.

Материалы и методы

Проведено обследование 89 пациенток с ЭКЯ, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Группой контроля явились 35 условно здоровых женщин, поступивших на хирургическую стерилизацию. Определение принадлежности к стадии репродуктивного возраста для контрольной группы проводилось по критериям Рабочей группы по стадиям старения репродуктивной системы (STRAW+10).

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964). Все пациентки подписали добровольное согласие на проводимое исследование.

Критерии включения: пациентки в возрасте 36–45 лет с наличием односторонней эндометриоидной кисты яичника размером 4–7 см; условно здоровые женщины, поступившие для проведения хирургической стерилизации.

Критерии исключения: пациентки в возрасте меньше 36 и больше 45 лет и/или вышедшие за рамки позднего репродуктивного периода по критериям STRAW+10; пациентки с другими доброкачественными опухолями яичников, кроме эндометриоидных кист; другая гинекологическая патология: пациентки с подозрением на малигнизацию (данные УЗИ, ПГИ и цитологиче-

ского исследования; показатели СА-125 более 35 Ед/мл; наличиеотягощенного наследственного анамнеза); рецидив эндометриозной кисты яичника; наличие тяжелой соматической патологии или любой экстрагенитальной патологии в стадии обострения.

Всем пациенткам на дооперационном этапе определяли параметры фолликулярного резерва (АМГ, эстрадиол, ФСГ, ингибин-β) с помощью соответствующих тест-систем на иммунохимическом анализаторе Access/Dxl. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с определением размера кисты, подсчета фолликулов, определения объема здорового яичника и здоровой ткани пораженного яичника выполнялось на аппарате экспертного класса Toshiba Arlio 500 с помощью трансвагинального конвексного датчика с частотой 5 и 6,5 мГц в режимах серой шкалы. Забор периферической крови проводили на дооперационном этапе, забор перитонеальной жидкости осуществлялся во время операции непосредственно перед началом манипуляций. Определяли уровни содержания цитокинов (TNF-α, IL1β, IL6, IL2, IL10, IL8, RAIL) методом ИФА (ASCENT, Финляндия) и использованием панели моноклональных антител (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия, Ростов-на-Дону). Проводился расчет провоспалительного индекса (ПВИ), отражающего баланс про- и противовоспалительных цитокинов, как отношение IL6/IL10. Изучено содержание продуктов перекисного окисления липидов в периферической крови и перитонеальной жидкости: диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот, малонового диальдегида (МДА), антиоксидантная система оценивалась по активности супероксиддисмутазы (СОД) по соответствующим методикам, оценивали уровень молекул средней массы (МСМ). Использовалась длина волны 280 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением биологически активных веществ). Для вычисления оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра использовался спектрофотометр Beckman DU-800 (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10. Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ основных анамнестических данных и соматического статуса об-

следованных женщин не выявил значимых достоверных различий внутри основной группы. Средний возраст пациенток составил $38,3 \pm 2,4$ года. ИМТ у пациенток с ЭКЯ и в группе контроля достоверно не различался ($28,31 \pm 2,33$ и $27,71 \pm 2,51$ кг/м² соответственно), $p = 0,109$. Выявлено, что средний возраст менархе у пациенток с ЭКЯ составил $13,1 \pm 0,6$ года, в группе контроля — $12,9 \pm 0,23$ года ($p = 0,391$). Менструальный цикл пациентки определяли как регулярный с длиной $28,3 \pm 2,3$ дня в основной и $27,9 \pm 3,2$ дня в группе контроля ($p = 0,285$). Основной жалобой пациенток был болевой синдром различной степени выраженности — у 72 (80,8%), у 67 (75,3%) пациенток выявлена диспареуния, у 56 (62,9%) — дисменорея, бесплодие первичное или вторичное отмечалось у 35 (39,3%) пациенток. Размер кист колебался от 40 до 70 мм ($48,6 \pm 7,1$ мм в среднем), что обеспечило основное показание к оперативному лечению.

Параметры овариального резерва в исследуемых группах представлены в табл. 1. При анализе ультразвуковых параметров овариального резерва число антральных фолликулов (ЧАФ) в основной группе составило $0,6 \pm 0,6$ (0; 3) на стороне поражения, $6,3 \pm 2,6$ (0; 12) фолликула в здоровом яичнике, что статистически значимо отличалось от ЧАФ в группе контроля ($9,2 \pm 1,4$ фолликула (6; 12), $p < 0,05$).

Уровень АМГ в основной группе у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте был статистически значимо ниже группы контроля ($4,7 \pm 2,8$ нг/мл против $7,6 \pm 1,6$ нг/мл, $p < 0,05$), хотя и находился в пределах референсных значений для данной возрастной группы (POSEIDON stratification, 2016). Содержание ингибина-β также было статистически значимо снижено, $p < 0,05$ (табл. 1). При этом уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона у пациенток основной и контрольной группы статистически значимо не различались и соответствовали референсным значениям, $p > 0,1$.

Результаты оценки показателей перекисного окисления липидов у пациенток с ЭКЯ выявили, что в сыворотке периферической крови исходно по сравнению с группой контроля были статистически достоверно повышены уровни диеновых конъюгатов и малонового диальдегида ($9,4 \pm 1,3$ и $30,8 \pm 2,9$ мкмоль/л против $4,2 \pm 0,6$ и $10,4 \pm 0,9$ мкмоль/л в группе контроля соответственно, $p < 0,005$). Исследование антиоксидантных свойств периферической крови по активности СОД и уровню α-токоферола показало статистически значимое уменьшение уровня данных параметров при ЭКЯ по сравнению со здоровыми женщинами (СОД — $6,8 \pm 1,0$ против $12,2 \pm 1,3$ ед/мг

Таблица 1. Сравнительная характеристика овариального резерва у пациенток с ЭКЯ и в группе контроля, $M \pm t$
Table 1. Comparative characteristics of the ovarian reserve in EOC patients and in the control group, $M \pm t$

Параметры овариального резерва	Основная группа, n=89	Группа контроля, n=35
Количество антральных фолликулов в здоровом яичнике	6,3±2,6*	9,2±1,4
Количество антральных фолликулов в пораженном яичнике	0,6±0,6	-
ФСГ, мМЕ/л	6,8±1,3	6,9±1,9
Эстрадиол, пмоль/л	289,4±19,4	293,6±68,7
АМГ, нг/мл	4,7±2,8*	7,6±1,6
Ингибин В, пг/мл	71,8±27,1*	96,6±13,5

Примечание: * — $p < 0,005$.

Note: * — $p < 0.005$.

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов сыворотки крови в основной и контрольной группах, $M \pm t$
Table 2. Indicators of blood serum lipid peroxidation in the main and control groups, $M \pm t$

Показатели	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мл	МДА/СОД, у.е	α-токоферол, мг/мл	МСМ, E280, у. е. ОП
Основная группа, n=89	9,4±1,3*	30,8±2,9*	6,8±1,3*	4,5±1,2	15,1±1,9*	0,27±0,02
Группа контроля, n=35	4,2±0,6	10,4±0,9	12,2±1,3	1,2±0,9	21,6±2,1	0,24±0,05

Примечание: * — $p < 0,005$.

Note: * — $p < 0.005$.

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов перитонеальной жидкости в основной и контрольной группах, $M \pm t$
Table 3. Indicators of peritoneal fluid lipid peroxidation in the main and control groups, $M \pm t$

Показатели	ДК, Ед/мл	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мл	МДА/СОД, у. е.	МСМ, E280, у.е. ОП
Основная группа, n=89	4,1±0,5*	7,8±1,1*	5,3±1,0*	1,5±0,9	0,38±0,09*
Группа контроля, n=35	0,65±1,1	3,6±0,8	7,5±0,6	0,5±0,02	0,03±0,02

Примечание: символ * соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,005$).

Note: * — statistically significant difference in the indicators as compared to the mean values in the control group ($p < 0.005$).

в контроле и α-токоферол — 15,1±1,9 против 21,6±2,1 мг/мл в контроле), $p < 0,005$. Содержание молекул средней массы (МСМ) в периферической крови при измерении на длине волны 280 нм в основной и контрольной группах статистически достоверно не различалось, $p > 0,1$ (табл. 2).

При анализе показателей перекисного окисления липидов в перитонеальной жидкости наблюдались те же тенденции. Статистически значимо по сравнению с контрольной группой было увеличено содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, (4,1±0,5 ед/мл и 7,8±1,1 мкмоль/л против

0,65±1,1 ед/мл и 3,6±0,8 мкмоль/л в группе контроля соответственно, $p < 0,005$), содержание СОД было уменьшено — 5,3±1,0 против 7,5±0,6 ед/мл. Однако содержание молекул средней массы (маркер эндоинтоксикации) в перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ было статистически значимо увеличено: 0,38±0,09 против 0,03±0,02 Е280, у. е. ОП в контрольной группе (табл. 3).

При анализе показателей цитокинового статуса обнаружено, что у пациенток с ЭКЯ (основная группа) имеется статистически высокозначимое повышенное содержание уровня

провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6) в периферической крови по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$ (табл. 4). Напротив, содержание противовоспалительных цитокинов (RAIL, IL-10) периферической крови было статистически значимо снижено ($p < 0,001$). Уровень регуляторного цитокина IL2 был статистически значимо увеличен у пациенток основной группы ($3,6 \pm 1,2$ пг/мл) относительно группы контроля ($2,8 \pm 0,2$ пг/мл), $p < 0,05$.

Таблица 4. Показатели цитокинового статуса периферической крови в основной и контрольной группах, $M \pm m$
Table 4. Indicators of the cytokine status of peripheral blood in the main and control groups, $M \pm m$

	IL10, пг/мл	IL6, пг/мл	IL8, пг/мл	IL2, пг/мл	IL1 β , пг/мл	РАИЛ, пг/мл	TNF- α , пг/мл
Основная группа, n=89	8,9 \pm 1,3*	82,5 \pm 6,9*	64,0 \pm 8,3*	3,6 \pm 1,2*	97,5 \pm 15,3*	287, \pm 21,3*	4,5 \pm 1,4*
Группа контроля, n=35	13,4 \pm 1,1	38,1 \pm 8,8	28,7 \pm 2,2	2,8 \pm 0,2	66,9 \pm 5,3	367,6 \pm 63,3	1,1 \pm 1,1

Примечание: * — $p < 0,005$.

Note: * — $p < 0,005$.

Наиболее показательным при анализе результатов исследования цитокинового профиля является расчет провоспалительного индекса, отражающего баланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Статистически достоверная разница в величине ПВИ позволила наглядно демонстрировать статистически значимые различия баланса про- и противовоспалительных цитокинов между основной груп-

пой (пациентки с ЭКЯ) — $9,5 \pm 1,9$ у. е. и группой контроля — $2,8 \pm 0,8$ у. е., $p < 0,001$ (рис. 1).

Цитокиновый статус перитонеальной жидкости также подтверждает наличие провоспалительного дисбаланса в системе цитокинов на местном уровне. Так, уровень IL6 был статистически значимо увеличен относительно группы контроля ($28,6 \pm 5,3$ против $10,8 \pm 2,8$ пг/мл), $p < 0,005$ (табл. 5).

Таблица 5. Показатели цитокинового статуса перитонеальной жидкости в основной и контрольной группах, $M \pm m$
Table 5. Indicators of the cytokine status of peritoneal fluid in the main and control groups, $M \pm m$

	IL10, пкг/мл	IL6, пкг/мл	IL2, пкг/мл	TNF- α , пг/мл
Основная группа, n=89	10,2 \pm 1,4	28,6 \pm 5,3	6,5 \pm 2,1	7,1 \pm 1,6
Группа контроля, n=35	9,2 \pm 1,4	10,8 \pm 2,8	4,4 \pm 1,6	1,9 \pm 0,7

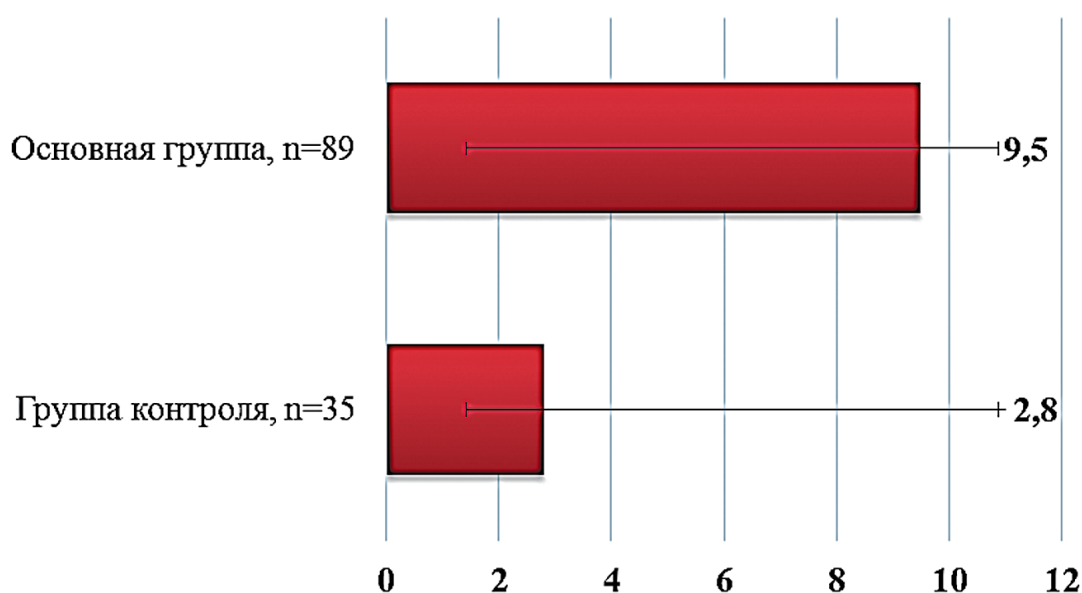


Рис. 1. Провоспалительный индекс периферической крови в основной и контрольной группах, $M \pm m$.
Fig. 1. Pro-inflammatory index of peripheral blood in the main and control groups, $M \pm m$.

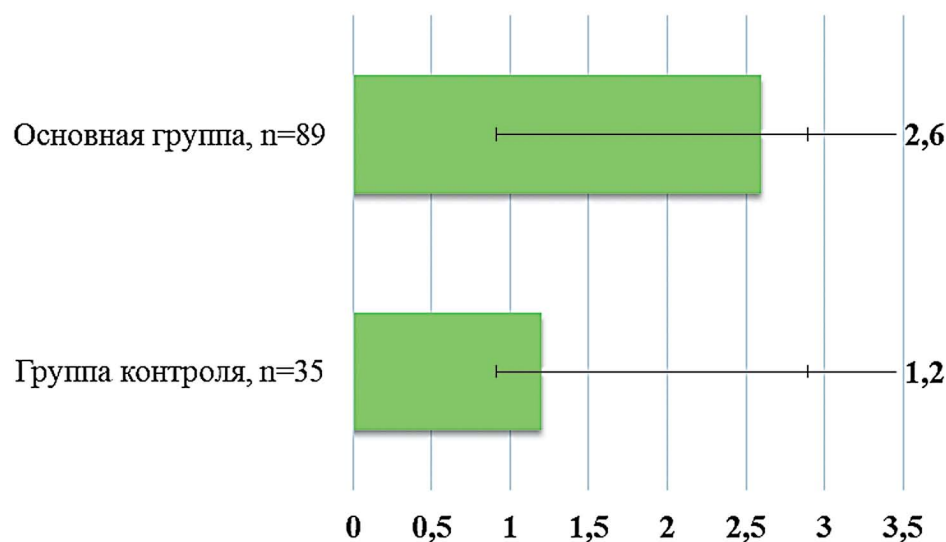


Рис. 2. Провоспалительный индекс перитонеальной жидкости в основной и контрольной группах, $M \pm m$.
Fig. 2. Pro-inflammatory index of the peritoneal fluid in the main and control groups, $M \pm m$.

Уровень TNF- α был статистически значимо и максимально увеличенным по модулю относительно группы контроля ($7,1 \pm 1,6$ против $1,9 \pm 0,7$ пг/мл), $p < 0,005$. ПВИ в перитонеальной жидкости у больных с ЭКЯ по сравнению с группой контроля был увеличен более чем в 2 раза (рис. 2).

Заключение

Таким образом, у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте наблюдается снижение овариального резерва, характеризующегося уменьшением количества антральных фолликулов как в пораженном, так и в здоровом яичнике, снижением АМГ и ингибина- β , при сохраненном центральном и периферическом гормональном фоне. Возникновение эндометриoidных кист яичников сопровождается дисбалансом в работе основных звеньев антиоксидантной системы. Наряду с активацией перекисного окисления липидов как на системном, так и на местном уровне наблюда-

ется угнетение звена антиоксидантной защиты с повышением показателя МДА/СОД в 3 раза по сравнению с контрольной группой как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости. Цитокиновый баланс пациенток с ЭКЯ характеризуется выраженной активацией провоспалительного звена как на системном, так и на местном уровне, при этом уровень регуляторного цитокина IL2, несмотря на статистически достоверное возрастание в группе пациенток с ЭКЯ, существенно отстает по модулю прироста от пула цитокинов провоспалительного звена. Логично предположить, что процесс снижения овариального резерва при возникновении эндометриoidной кисты непосредственно связан с выявленным дисбалансом в иммунной и биохимической системах организма пациенток. Нарушение окислительного гомеостаза и активация иммунного воспаления, вероятно, приводят к повреждению структурных компонентов клеток функциональной ткани яичника и, как следствие, нарушению их функций.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018; 24(2): 28–33. DOI: 10.17116/gero201824228-33
2. Куземецкая М.Л., Поддубная Т.И. Эндометриоз яичников как причина бесплодия у женщин (обзор литературы). *Научная дискуссия: вопросы медицины*. 2016; 5(36): 39–47.
3. Павлов Р.В., Аксененко В.А., Сельков С.А., Айла-мазян Э.К. Особенности клеточного состава перитонеальной жидкости и обмена цитокинов у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2009; 1: 36–40.
4. Ермолова Н.В. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии нарушенного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 8(3): 33–36.
5. Ищенко А.И., Жуманова Е.Н., Ищенко А.А. и др. Новые концепции органосохраняющего лечения аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 86–91.

6. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демура Т.А., Файзуллина Н.М., Овакимян А.С., Адамян Л.В. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. *Архив патологии*. 2014; (76)6: 37–43. DOI: 10.17116/patol201678320-25
7. Борисова А.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л. и др. Сравнительный анализ молекулярного состава эктопического и эутопического эндометрия методами масс-спектрометрии и иммуногистохимии у пациентов с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2017; 23(1): 54–60. DOI: 10.17116/gergo201723154-60
8. Калинина Е.А., Зубарева Т.М., Волкунович Т.А., Малушко А.В. Комличенко Э.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И. Молекулярные методы диагностики гинекологических заболеваний. *Лечение и профилактика*. 2014; 2(10): 44–53.
9. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2016; 19(240): 11–16.

References

1. Adamyan L.V., Martirosyan Ya.O., Asaturova A.V. Etiopathogenesis of endometriosis-associated infertility (a review). *Problemy Reproduktsii*. 2018; 24(2): 28–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201824228-33
2. Kuzemenskaya M.L., Poddubnaya T.I. Endometriosis of ovaries as a cause of women's infertility (review). *Nauchnaya Diskussiya: Voprosy Mediciny*. 2016; 5(36): 39–47 (In Russ., English abstract).
3. Pavlov R.V., Aksenenko V.A., Sel'kov S.A., Ailamazyan E.K. Features of cellular composition of peritoneal liquid and exchange of tsitokin at women with external genital endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2009; 1: 36–40 (In Russ.).
4. Ermolova N.V. Value of violations of processes of cellular regulation in development of the broken genital endometriosis. *Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2008; 8(3): 33–36 (In Engl., Russ. abstract).
5. Ishchenko A.I., Zhumanova E.N., Ishchenko A.A. et al. New concepts of organsparing treatment for adenomyosis. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2013; 12: 86–91 (In Russ., English abstract).
6. Kogan E.A., Paramonova N.B., Demura T.A., Faizulina N.M., Ovakimyan A.S., Adamyan L.V. The morphological substrate and pathogenetic mechanisms of pelvic pain syndrome in endometriosis. *Arkhiv Patologii*. 2014; 76(6): 37–43. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol201678320-25
7. Borisova A.V., Kozachenko A.V., Starodubceva N.L. et al. Comparative analysis of the molecular composition of ectopic and eutopic endometrium evaluated by mass spectrometry and immunohistochemistry in endometriosis. *Problemy Reproduktsii*. 2017; 23(1): 54–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/repro201723154-60
8. Kalinina E.A., Zubareva T.M., Volkunovich T.A., Malushko A.V. Komlichenko E.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I. The molecular methods of diagnostic of gynecological diseases. *Lechenie i Profilaktika*. 2014; 2(10): 44–53. (In Russ., English abstract).
9. Ponomarenko I.V., Koneva O.A., Altukhova O.B. Molekulyarnye osnovy etiopatogeneza i kliniki endometrioza. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2016; 19(240): 11–16 (In Russ.).

Контактная информация / Corresponding author

Соколова Екатерина Игоревна; тел.: +7 (861) 275-60-97, +7 (918) 419-11-16; ул. Российская, д. 72/1, кв. 103, г. Краснодар, 350901, Россия.

e-mail: Sokolovakat@rambler.ru

Ekaterina I. Sokolova; tel.: +7 (861) 275-60-97, +7 (918) 419-11-16; Rossiiskaya str., 72/1-103, Krasnodar, 350901, Russia.

e-mail: Sokolovakat@rambler.ru