

Л. Ю. КАРАХАЛИС, А. Р. ЖИГАЛЕНКО, Г. А. ПЕНЖОЯН, Н. В. КОЛЕСНИКОВА

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМИОЗА У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

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

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Определить изменения молекул адгезии (L-селектин, неоптерин и интерлейкин-6) у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием в динамике на фоне терапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 49 пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза, сформированы 3 клинические группы: 1 группа – 26 пациенток (35,1%) и 2 группа – 23 пациентки (31,1%) с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, 3 группа (контрольная) – 25 пациенток (33,8%). Определение молекул адгезии проводили при помощи иммуно-ферментного анализа (ИФА). Оценка клинических проявлений аденомиоза проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

**Результаты.** Показана диагностическая значимость L-селектина для контроля эффективности терапии аденомиоза. Отличие L-селектина до и после лечения статистически значимо и коэффициент корреляции (R) равен 0,584. Использование гестагенов предпочтительно в связи с достоверной нормализацией L-селектина и снижением интенсивности по ВАШ проявлений альгоменореи: в 1 группе в 1,3 раза меньше, чем во 2-ой и диспареуния: в 1 группе в 2,2 раза меньше, чем во 2-ой.

**Заключение.** Аденомиоз не сопровождается существенным возрастанием продукции маркеров системного воспалительного ответа (неоптерина и ИЛ-6), повышение числа адгезивных молекул (L-селектина) свидетельствует о наличии дисбаланса эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий.

**Ключевые слова:** аденомиоз, бесплодие, молекулы адгезии, лечение

**Для цитирования:** Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Пенжоян Г.А., Колесникова Н.В. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 37-44. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-37-44

**For citation:** Karakhalis L.Yu., Jhigalenko A.R., Penjhojan G.A., Kolesnikova N.V. Clinical and immunological changes in treatment of adenomyosis in patients with infertility. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5); 37-44. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-37-44

L. YU. KARAKHALIS, A. R. JHIGALENKO, G. A. PENJHOYAN, N. V. KOLESNIKOVA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN TREATMENT OF ADENOMYOSIS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063

### ABSTRACT

**Aim.** The aim of this study was to assess changes of adhesion molecules (L-selectin, neopterin and interleukin-6) in patients with adenomyosis-related infertility during the therapy.

**Materials and methods.** 49 patients with infertility caused by adenomyosis were examined and divided into 3 clinical groups: 1 group – 26 patients (35,1%) and 2 group – 23 patients (31,1%) with adenomyosis-associated infertility; 3 group (control) – 25 patients (33,8%). Adhesion molecules detection was performed by enzyme immunoassay (EIA). Visual evaluation scale was used for estimating of clinical aspects of adenomyosis.

**Results.** The diagnostic utility of L-selectin for monitoring the adenomyosis therapy effectiveness was shown. The difference between L-selectin levels before and after treatment was statistically significant, the correlation coefficient (R) reached 0,584. The gestagens application is preferable due to reliable normalization of L-selectin levels and decrease in intensity of algomenorrhea (in the 1<sup>st</sup> group – 1,3 times less, than in 2<sup>nd</sup> group) and dyspareunia (in the 1<sup>st</sup> group – 2,2 times less, than in the 2<sup>nd</sup> group) on visual evaluation scale.

**Conclusions.** Adenomyosis not accompanied by a significant increase in the production of systematic inflammatory

response markers (neopterin and IL-6), the increase of adhesion molecules (L-selectin) indicates the imbalance of endothelial-thrombocyte-leukocyte interaction.

**Keywords:** adenomyosis, infertility, adhesion molecules, treatment

### Введение

Эндометрий при аденомиозе отличается в аспектах клеточного и гуморального иммунитета от нормального эндометрия [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Эти различия могут быть результатом структурных нарушений. Одной из интересных гипотез является тот факт, что существуют ограничения в исследованиях на эутопическом эндометрии у женщин с аденомиозом: во-первых, есть диагностические ограничения; во-вторых, существуют клинические проявления, подтверждающиеся биопсией; в-третьих, существуют клинические проявления: наличие или отсутствие боли, кровотечения, возраст, репродуктивный анамнез, бесплодие, распространенность заболевания. Сегодня нет доступных исследований, посвящённых изменениям эутопического эндометрия или естественному течению аденомиоза.

Настало время остановить свое внимание на участие в этом процессе молекул адгезии, экспрессируемых на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов. В связи с чем определение маркеров иммуно-воспалительного генеза при аденомиозе является весьма актуальным.

**Цель исследования:** определить изменения молекул адгезии (L-селектин, неоптерин и интерлейкин-6) у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием в динамике на фоне терапии.

### Материалы и методы

Нами обследовано 49 пациенток с аденомиозом, составивших клиническую группу. Контрольную группу составили пациентки, участвующие в процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в связи с мужским фактором бесплодия – 25 женщин. Были сформированы 3 клинические группы: 1 группа – 26 пациенток (35,1%) и 2 группа – 23 пациентки (31,1%) с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, 3 группа (контрольная) – 25 пациенток (33,8%). Все были обследованы согласно приказа №572н и №107н, с ними заключался договор об оказании медицинских услуг, получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

В протоколе прописано, что для лечения аденомиоза используются гестагены – диеногест (Визанна®) 2 мг (первая линия) и агонисты-ГнРГ (Бусерелин®) 3,75 мг (вторая линия). Известно, что а-ГнРГ быстро и эффективно нивелируют болевой симптом, вызывая при этом «псевдоменопаузу», и способствуют снижению минеральной плотности костной ткани. В связи с этим а-ГнРГ используются вместе с возвратной терапией, в виде заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Гестагены (Визанна®) не вызывают гипозестрогению, нивели-

руют болевой синдром, но этот процесс несколько растянут по времени. Перед проведением ЭКО в 1-ой группе была на 6 месяцев назначена Визанна® по 1 таблетке (2 мг) 1 раз в день, в вечерние часы. Во 2-ой группе Бусерелин депо® по 3,75 мг внутримышечно (в/м) с интервалом в 28 дней, первая инъекция проводилась в 1-4 дни менструации, 6 инъекций, совместно с препаратом ЗГТ Фемостон® 1/10 по 1 таблетке в непрерывном режиме, начиная со второй инъекции.

Определение сывороточной концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводили методом ИФА с помощью коммерческих наборов реагентов Human IL-6 и TNF- UltraSensitive ELISA («BioSource International, Inc.», США). Образцы до исследования сохраняли в полипропиленовых пробирках Эппендорфа объемом 1,5 мл при 213° К.

Концентрацию неоптерина в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием коммерческого набора реагентов Neopterin ELISA («IBL», Германия). Верхняя граница нормы (M+2SD) при тестировании 25 сывороток здоровых доноров составляла 8,771 пкг/мл.

Концентрацию L-селектина определяли методом ИФА («Bender MedSystems GmbH», Австрия).

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Для сравнения средних значений показателей в группах пациентов использовали параметрический t-критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона и критерий знаков. Рассчитывали числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (n), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Для анализа корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. С целью вычисления прогнозных значений показателей липидного спектра, углеводного обмена и др. использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне  $p < 0,05$  [7].

### Результаты и обсуждение

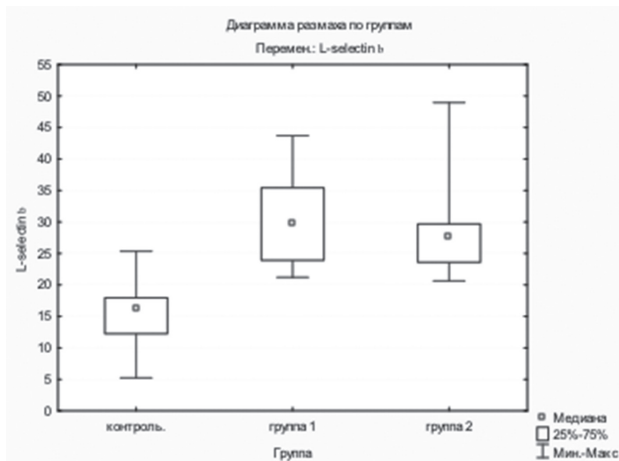
Средний возраст в группах исследования составил  $30,5 \pm 3,4$  года. Таким образом, аденомиоз развивается в период ранней репродукции, влияя на наступление беременности [8, 9, 10]. Результаты исследования в периферической крови у пациенток 3-х групп показателей неоптерина, L-селектина и ИЛ-6 представлены в таблице 1.

Уровень L-селектина значимо отличался в 1 и 2 группах от 3-ей (контрольная): выявлена статистически достоверная разница между 1-3 и 2-3 группами ( $p < 0,0001$ ), что отображено на рисунке 1.

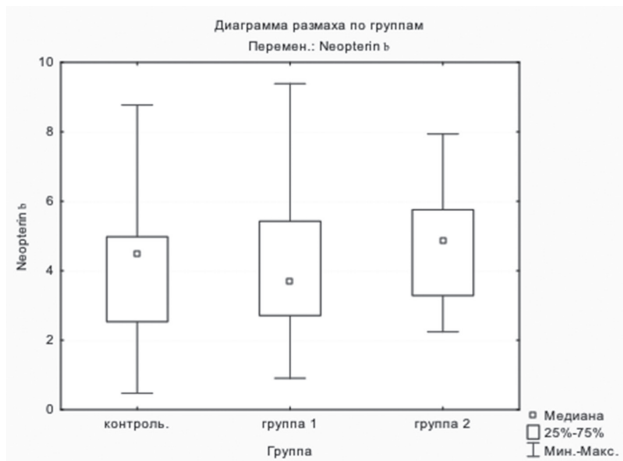
### Качественные показатели содержания в периферической крови в группах исследования L-селектина, неоптерина и ИЛ-6

Qualitative content characteristics of peripheral blood in L-selectin, neopterin and IL-6 groups

Показатель	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25
L-селектин, пкг/мл	30,203±6,497 [21,2-43,70]	28,006±6,412 [20,63-48,96]	15,156±4,732 [5,235-25,34]
Неоптерин, пкг/мл	4,009±1,987 [0,906-9,385]	4,585±1,556 [2,242-7,938]	4,048±2,155 [0,473-8,771]
ИЛ-6, пкг/мл	2,935±0,956 [1,597-5,242]	3,551±1,265 [1,597-6,597]	3,20±1,251 [1,597-6,331]



а) L-селектин



б) неоптерин

Рис. 1. Диаграмма размаха показателей L-селектина и неоптерина в клинических группах.

Fig. 1. Diagram of the range of L-selectin and neopterin indicators in clinical groups.

По уровню содержания неоптерина в 1 группе наблюдается отчетливая тенденция к снижению его сывороточной концентрации в среднем в 1,2 раза в сравнении с показателями во 2-ой группе. Относительно группы контроля (3-я группа) показатели не имели отличия между группами. Уровень неоптерина в группах исследования достоверно не отличался ( $p>0,05$ ), что отображено на рисунке 1.

Сывороточная концентрация ИЛ-6 во 2-ой клинической группе в 1,2 раза была выше, чем в 1-ой

группе, при этом также как и неоптерин, показатели ИЛ-6 статистически не отличались в клинических группах ( $p>0,05$ ), что представлено на рисунке 2.

Относительно распределения L-селектина по группам выявлено, что в 3-ей группе (контроль) преобладают пациенты с уровнем значения от 15 до 20 пкг/мл (10 человек). В 1-ой группе количество больных распределено примерно равномерно в диапазоне от 20 до 40 пкг/мл (4, 5 пациенток). Во 2-ой группе преобладают пациенты в диапазоне от 25 до 30 пкг/мл (рис. 3).

Распределение неоптерина было следующим: в 3-ей группе преобладали пациентки с уровнем значения от 4 до 5 пкг/мл (6 человек); в 1-ой группе с уровнем значения от 3 до 4 пкг/мл (6 человек) и во 2-ой группе преобладали пациентки с уровнем значения в диапазоне от 4 до 5 пкг/мл (6 человек), что отмечено на рисунке 3.

Относительно ИЛ-6 распределение было таким: в 3-ей группе преобладали пациентки с уровнем значения показателя от 3 до 3,5 пкг/мл (6 человек). В 1-ой группе пациенты с уровнем значения показателя от 3 до 3,5 пкг/мл (5 человек) и во 2-ой группе преобладали больные в диапазоне от 3,5 до 4 пкг/мл (5 человек), что изображено на рисунке 4.

Учитывая малое количество наблюдений, в таблице 2 приведены наряду со средними и стандартными отклонениями, медианы и квартили, а

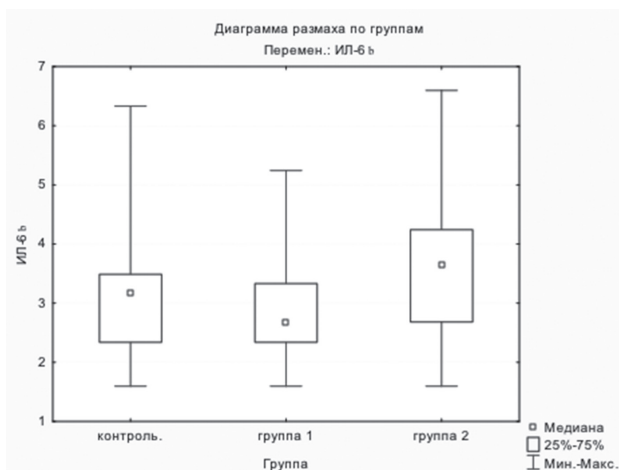
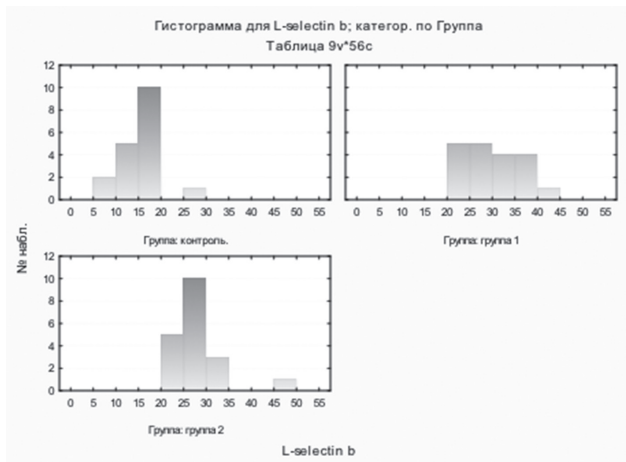
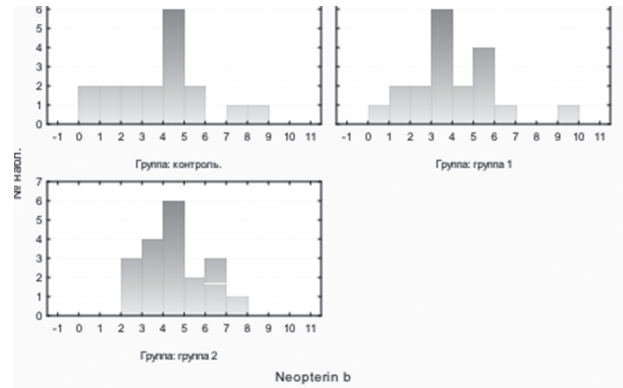


Рис. 2. Диаграмма размаха показателей ИЛ-6 по группам.

Fig. 2. Diagram of the range of IL-6 indicators by groups.



а) L-селектин



б) неоптерин

**Рис. 3.** Распределение значений L-селектина и неоптерина в группах исследования.**Fig. 3.** Distribution of L-selectin and neopterin values in study groups.

также коэффициенты вариабельности.

Как видно из таблицы 2, средние значения показателей статистически значимо отличаются в группах ( $p < 0,05$ ). Так как групп более двух и нормальный закон распределения показателей нами не установлен (в силу малого объема групп), воспользуемся критерием Краскела-Уоллиса для исследования однородности 3 групп относительно значений всех показателей.

Изучение показателей в трех группах продемонстрировало следующее: относительно неоптерина и ИЛ-6 оказалось, что между группами нет статистически значимой разницы. Следовательно, все группы однородны относительно значений неоптерина (рис. 1) и ИЛ-6 (рис. 2).

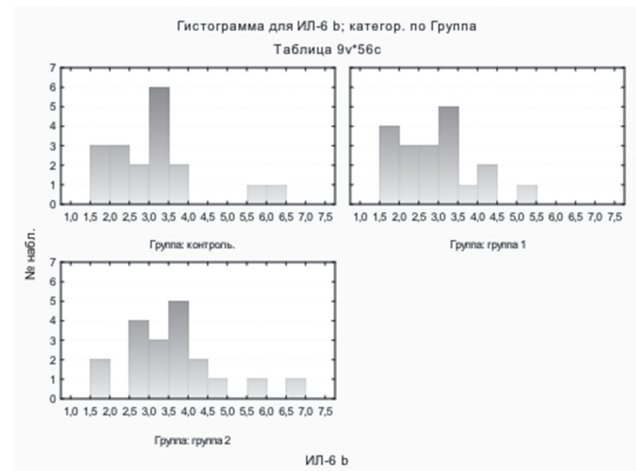
А вот относительно L-селектина (рис. 1) оказалось, что медиана размаха в 3 группе (контроль) расположена значительно ниже медиан показателя сывороточной концентрации L-селектина в 1-ой и во 2-ой группах. В этих группах медианы расположены примерно на одном уровне, при этом разброс показателей L-селектина во 2-ой группе несколько выше.

Таким образом, проведенный анализ изучения молекул адгезии показал, что в группах 1 и 2 (больные с аденомиозом) имеется достоверное отличие от здоровых в уровне L-селектина – разница практически в 2 раза.

Учитывая, что аденомиоз занимает одно из лидирующих мест в структуре бесплодия [8], необходимость прегравидарной подготовки перед проведением ЭКО путем лечения аденомиоза является обоснованной.

Наряду с иммунно-воспалительными показателями нами оценивались клинические проявления аденомиоза по визуально аналоговой шкале (ВАШ) интенсивности диспареунии, альгоменореи и тазовой боли, не связанной с менструацией, в баллах (табл. 3).

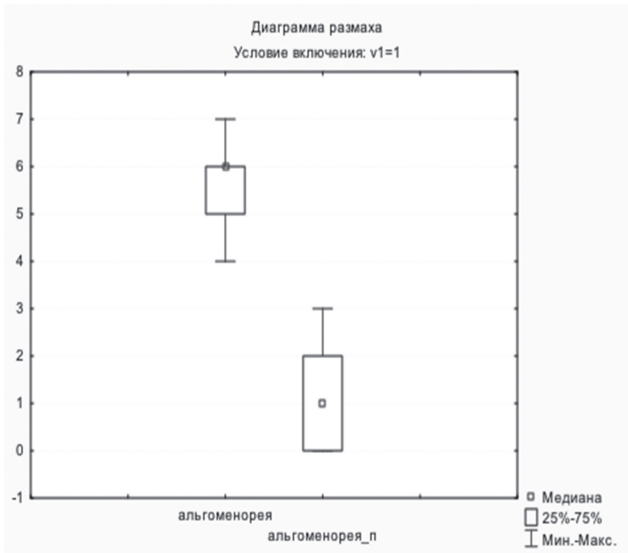
Показатели интенсивности проявления клинических признаков после лечения стали статистически значимо меньше, чем до лечения в 1 группе (рис. 5).

**Рис. 4.** Распределение значений ИЛ-6 в группах исследования.**Fig. 4.** Distribution of IL-6 values in study groups.

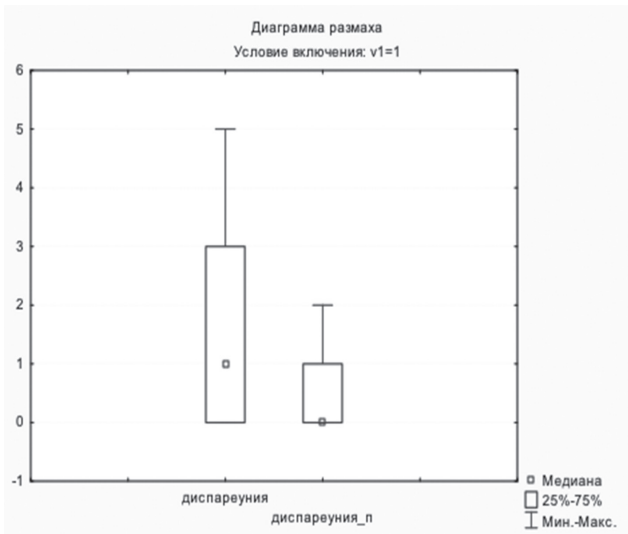
Аналогичная ситуация произошла с интенсивностью жалоб во 2-ой клинической группе (рис. 6).

Проведенная терапия в 1 группе привела к статистически достоверному снижению клинических проявлений альгоменореи, которая стала только легкой степени у 65,4% (17 пациенток), а у 34,6% (9 пациенток) вовсе исчезла. Диспареуния легкой степени стала у 42,31% (11 пациенток); у 57,69% (15 пациенток) ее не стало. Во 2 группе не стало альгоменореи после лечения у 34,78% (8 пациенток), легкой степени осталась у 65,22% (17 пациенток). Диспареуния исчезла у 8,7% (2 пациентки), осталась легкой степени у 91,3% (21 пациентка). Тазовая боль не связанная с менструацией в обеих группах перестала беспокоить всех пациенток (100%).

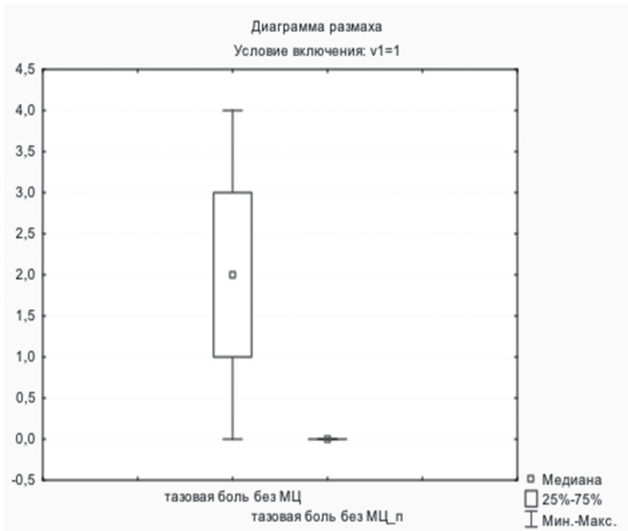
При сравнении данных мы получили следующую картину: пациенток без альгоменореи во 2 группе после лечения оказалось в 1,3 раза больше, чем в 1 группе; диспареуния беспокоила пациенток 2 группы в 2,2 раза чаще, чем пациенток 1 группы. Таким образом, назначенная терапия а-ГНРГ в группе с более интенсивной альгомено-



а) альгоменорея



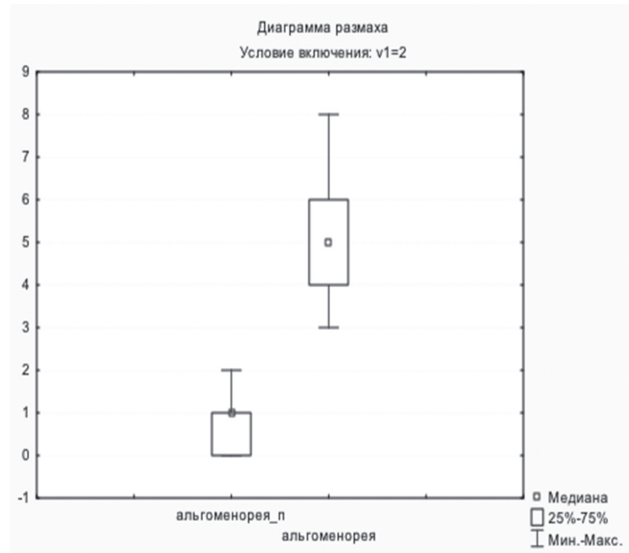
б) диспареуния



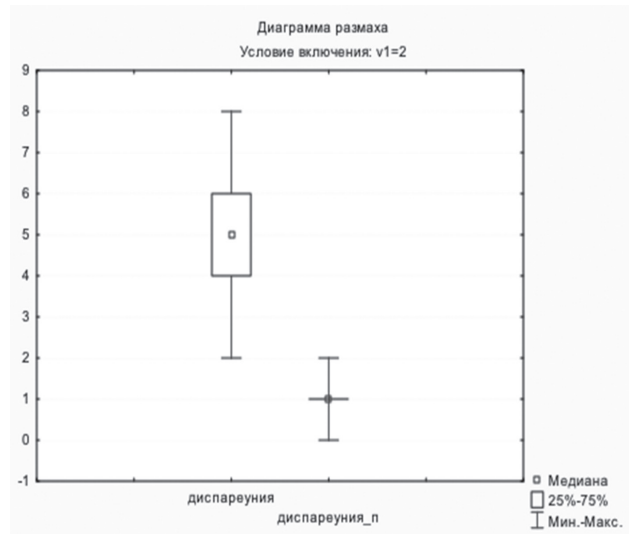
в) тазовая боль

**Рис. 5.** Диаграмма размаха проявлений альгоменореи, диспареунии, тазовой боли (баллы) в 1 клинической группе до и после лечения.

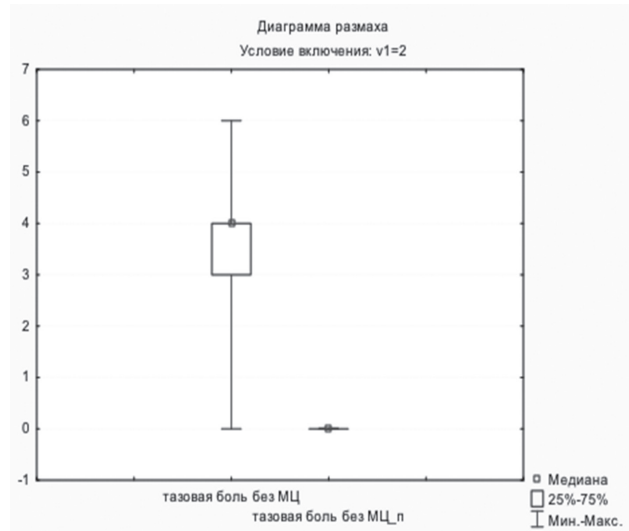
**Fig. 5.** Diagram of the range of manifestations of algomenorrhea, dyspareunia, pelvic pain (scores) in the 1<sup>st</sup> clinical group before and after treatment.



а) альгоменорея



б) диспареуния



в) тазовая боль

**Рис. 6.** Диаграмма размаха проявлений альгоменореи, диспареунии, тазовой боли (баллы) во 2 клинической группе до и после лечения.

**Fig. 6.** Diagram of the range of manifestations of algomenorrhea, dyspareunia, pelvic pain (scores) in the 2<sup>nd</sup> clinical group before and after treatment.

## Показатели математических значений по группам

Indicators of mathematical values by groups

Показатели	L-селектин пкг/мл			Неоптерин пкг/мл			ИЛ-6 пкг/мл		
	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25
Математические значения									
Среднее	30,203	28,006	15,156	4,009	4,585	4,048	2,935	3,551	3,200
Медиана	29,900	27,710	16,160	3,697	4,854	4,483	2,682	3,642	3,172
Минимум	21,200	20,630	5,235	0,906	2,242	0,473	1,597	1,597	1,597
Максимум	43,700	48,960	25,340	9,385	7,938	8,771	5,242	6,597	6,331
Нижняя квартиль	23,910	23,590	12,250	2,709	3,285	2,532	2,339	2,682	2,339
Верхн. квартиль	35,420	29,680	17,950	5,427	5,758	4,979	3,331	4,242	3,488
Среднее отклонен	6,497	6,412	4,732	1,987	1,556	2,155	0,956	1,265	1,251
Коэффиц вариабел	21,510	22,894	31,221	49,568	33,945	53,235	32,586	35,616	39,105

Таблица / Table 3

## Изменение клинических проявлений аденомиоза на фоне проводимой терапии

Change in clinical manifestations of adenomyosis on the background of ongoing therapy

Показатели	1 группа n=26		2 группа n=23	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
альгоменорея	5,65±0,89 [4,0-7,0]	1,15±0,92 [0-3,0]	5,13±1,42 [3,0-8,0]	0,87±0,76 [0-2,0]
диспареуния	1,77±1,8 [0-5,0]	0,54±0,71 [0-2,0]	4,78±1,44 [2,0-8,0]	1,04±0,47 [0-2,0]
Боль не связанная с менструацией	2,27±1,31 [0-4,0]	0 [0-0]	3,61±1,47 [0-6,0]	0 [0-0]

реей и диспареунией (в баллах) имеет патогенетические параллели: выраженность терапевтического эффекта выше и сильнее при использовании а-ГнРГ, чем гестагенов. Гестагены эффективны при терапии у пациенток с умеренно выраженной по интенсивности в баллах альгоменореей и диспареунией, которые по шкале ВАШ соответствуют 4-6 баллам и ниже.

При анализе изменения уровня L-селектина на фоне лечения для оценки статистической значимости, мы воспользовались критериями знаков Вилкоксона. Так как уровни значимости  $p$  критериев меньше, чем 0,05, то по обоим критериям отличие показателя до и после лечения статистически значимо (рис. 7).

Показатели сывороточной концентрации неоптерина и ИЛ-6 не имели статистически достоверной разницы до и после лечения в обеих группах. Результаты подтверждены параметрическими критериями Стьюдента (табл. 4).

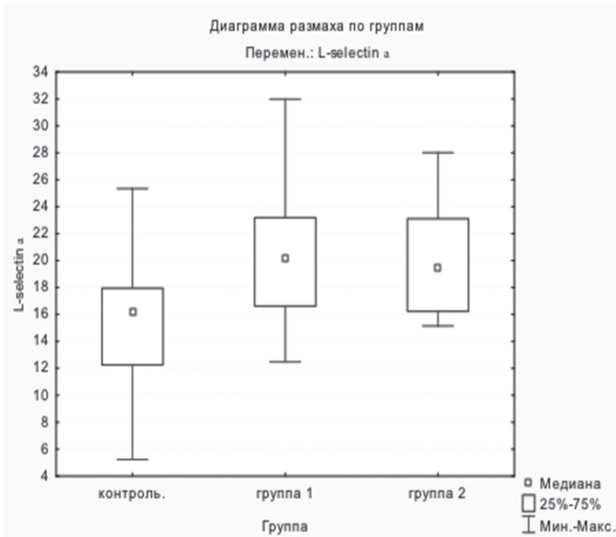
Проводимая терапия значительно повлияла на уровень L-селектина (рис. 7), при  $p < 0,05$  между 1-3 и 2-3 группами, в отличие от показателей неоптерина и ИЛ-6.

Визанна® привела к снижению концентрации L-селектина в 1,5 раза, а-ГнРГ – в 1,4 раза

(табл. 4). При этом Визанна® не оказывает достоверного влияния на содержание неоптерина и провоспалительного ИЛ-6, которое сохранялось в пределах исходного уровня, соответствующего возрастной норме, но с некоторой тенденцией к возрастанию показателей. Учитывая наши предыдущие исследования, Визанна® не оказывает отрицательного воздействия ни на липиды крови и печеночные пробы, ни на показатели углеводного обмена [11]. Между тем лечение а-ГнРГ, напротив, приводит к достоверному снижению содержания неоптерина и ИЛ-6, уровень которых исходно был на верхних границах возрастной нормы (табл. 5).

### Заключение

Аденомиоз в целом не сопровождается существенным возрастанием продукции маркеров системного воспалительного ответа (неоптерина и ИЛ-6) [12], повышение содержания которых, как правило, коррелирует с активностью патологического процесса [13]. Повышение числа адгезивных молекул (L-селектина) свидетельствует о наличии дисбаланса эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий [14], а их достоверное снижение после лечения гестагенами и а-ГнРГ



**Рис. 7.** Диаграмма размаха показателей L-селектина до и после лечения.

**Fig. 7.** Diagram of the range of L-selectin values before and after treatment.

свидетельствует об уменьшении эндотелиального повреждения. Необходимо отметить, что при терапии Визанной® интенсивность снижения содер-

жания в крови L-селектина более выражена, чем при терапии а-ГнРГ, которые к тому же вызывают снижение продукции неоптерина и ИЛ-6 до уровня более низкого, чем у здоровых лиц.

Проведенное исследование позволяет определить диагностическую значимость именно L-селектина для контроля эффективности терапии аденомиоза у женщин на этапе подготовки к ЭКО.

Корреляционная взаимосвязь L-селектина до лечения и после – умеренная, близкая к сильной, статистически значимая. Отличие L-селектина до и после лечения статистически значимо,  $R=0,584$ , при корреляционной взаимосвязи  $Z=4,931$ , процент  $v>V=8,198$  ( $p<0,000001$ ) и критерий Вилкоксона также  $Z=5,167$ ,  $T=9,0$  ( $p<0,000001$ ).

Использование гестагенов для прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза более предпочтительно в связи с достоверной нормализацией L-селектина (адгезивные молекулы) и снижением интенсивности по ВАШ проявлений альгоменореи в 1 группе в сравнении со 2-ой, которая стала в 1,3 раза меньше; а интенсивность диспареунии стала в 1 группе в 2,2 раза меньше, чем во 2-ой.

*Таблица / Table 4*

**Параметрические критерии Стьюдента до и после лечения в 1 и 2 группах исследования**

Student's t-test before and after treatment in groups 1 and 2

Переменная	Т-критерий для зависимых выборок Отмечены разности, значимые на уровне $p<0,05$ Условие включения: $v5=2$								
	Среднее	Стандарт. отклонен.	n	Разница	Станд. отклон. разницы	t-критерий	сс	p	Доверит. -95,000%
<b>1 группа</b>									
L-селектин до лечения	30,20263	6,496523	19	9,968947	5,849586	7,428498	18	0,000001	—
L-селектин после лечения	20,23368	5,316321							
Неоптерин до лечения	4,008632	1,986990	19	-0,749737	2,753017	-1,18707	18	0,250630	-2,07665
Неоптерин после лечения	4,758368	2,470559							
ИЛ-6 до лечения	2,935053	0,956409	19	-0,880632	2,407872	-1,59418	18	0,128303	-2,04119
ИЛ-6 после лечения	3,815684	2,049440							
<b>2 группа</b>									
L-селектин до лечения	28,00632	6,411903	19	8,004737	4,603995	7,578600	18	0,000001	5,785682
L-селектин после лечения	20,00158	4,086681							
Неоптерин до лечения	4,584789	1,556309	19	0,800474	2,848110	1,225088	18	0,236332	-0,572271
Неоптерин после лечения	3,784316	2,001924							
ИЛ-6 до лечения	3,550895	1,264671	19	0,395053	2,386285	0,721622	18	0,479797	-0,755100
ИЛ-6 после лечения	3,155842	1,777361							

**Влияние Визанны® и а-ГнРГ на содержание в периферической крови женщин с аденомиозом L-селектина, неоптерина и ИЛ-6**

The influence of Visanne® and a-GnRH on the content of L-selectin, neopterin and IL-6 in peripheral blood of women with adenomyosis

№	Группа	L-селектин, пкг/мл	Неоптерин, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл
1	Группа 3 (контроль)	15,156±4,732 [5,235-25,34]	4,048±2,155 [0,473-8,771]	3,20±1,251 [1,597-6,331]
2	Группа 1 (лечение Визанной)			
2.1	до лечения	30,203±6,497* [21,20-43,70]	4,009±1,987 [0,906-9,385]	2,935±0,956 [1,597-5,242]
2.2	после лечения	20,234±5,316^ [12,48-31,98]	4,758±2,471 [0,386-10,6]	3,816±2,049 [1,15-8,277]
3	Группа 2 (лечение а-ГнРГ)			
3.1	до лечения	28,006±6,412* [20,63-48,96]	4,585±1,556 [2,242-7,938]	3,551±1,265 [1,597-6,597]
3.2	после лечения	20,002±4,087^ [15,15-28,01]	3,784±2,002 [0,83-7,47]	3,156±1,777 [1,597-7,895]

**Примечание:** \* – достоверность отличий от контроля ( $p < 0,001$ );

^ – достоверность отличий от исходного уровня (до лечения) ( $p < 0,001$ )

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update*. 2003; 9: 139-147.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Hum Reprod Update*. 1998; 4: 360-367.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1999; 72: 129-134.
- Ota H, Igarashi S, Kato N, Tanaka T. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2000; 74: 313-318.
- Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclo-oxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 2001; 16: 561-566.
- Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001; 75: 785-790.
- Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. Учебник. М.: БИНОМ. 2010. 496 с. [Halafyan, A.A. STATISTICA 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostei. Uchebnik. M.: BINOM. – 2010: 496. (In Russ.)].
- Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972; 112: 583-593.
- Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. 2004; 82: 1091-1094.
- Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 150: 283-287.

11. Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р. Опыт использования диеногеста 2 мг (Визанны) у пациенток Краснодарского края. *Проблемы репродукции*. 2012; 5: 41-44. [Karahalis L.Yu., Jhigalenko A.R. Opyt ispol'zovaniya dienogesta 2 mg (Vizany) u patsientok Krasnodarskogo kraja. *Problemy reproduksii*. 2012; 5: 41-44. (In Russ.)].

12. Лапина В.Г., Качалина Т.С., Каткова Н.Ю. Прогностическое значение определения неоптерина и провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза. *Медицинский альманах*. 2010; 4(13): 103-104. [Lapina V.G., Kachalina T.S., Katkova N.Yu. Prognosticheskoe znachenie opredeleniya neopterina i provospalitel'nykh tsitokinov v kompleksnoi otsenke riska vozniknoveniya gestoza. *Meditsinskii al'manah*. 2010; 4(13):103-104 (In Russ.)].

13. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В., Ключкина Н.Г., Диатроптова М.А., Черкасова М.В., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2009; 2: 10-16. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Reschetnyak T.M., Popkova T.V., Klyukvina N.G., Diatroptova M.A., Cherkasova M.V., Denisov L.N., Nasonov E.L. Tsitokiny i neopterin pri antifosfolipidnom sindrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009; 2:10-16. (In Russ.)].

14. Bruno C.M., Sciacca C., Cilio D. et al. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver. *World. J. Gastroenterol*. 2005; 11(29): 4566-4569.

Поступила / Received 14.08.2017

Принята в печать / Accepted 20.09.2017

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Карахалис Людмила Юрьевна; тел.: +7 (861) 222-05-43; +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

**Corresponding author:** Lyudmila Yu. Karakhalis; tel.: +7 (861) 222-05-43; +7-988-244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru; 4, Sedina Street, Krasnodar, Russia, 350063.