

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВО-ЛИПИДНОГО СПЕКТРА МЕМБРАН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

© О.Ю. Иванова¹, О.В. Телегина², А.А. Конопля¹, В.Н. Рыбников¹

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск;

² ГУЗ «Липецкий областной перинатальный центр», Липецк

Для цитирования: Иванова О.Ю., Телегина О.В., Конопля А.А., Рыбников В.Н. Коррекция иммунных нарушений и изменений белково-липидного спектра мембран циркулирующих эритроцитов при аденомиозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 6. — С. 13–23. doi: 10.17816/JOWD67613-23

Поступила: 08.10.2018

Одобрена: 19.11.2018

Принята: 05.12.2018

■ **Введение.** Нарушения иммунного гомеостаза, морфофункциональные и ультраструктурные изменения эритроцитов при наличии аденомиоза приводят к гипоксии, нарушению микрореологического и гемостатического статусов, дисметаболизму, что может обуславливать системные последствия данного заболевания.

Цель — изучение иммунного статуса и белково-липидного спектра мембраны эритроцитов, а также разработка способов фармакологической коррекции нарушенных показателей у пациенток с аденомиозом.

Материалы и методы. Обследовано 57 пациенток с верифицированным диагнозом аденомиоза I–II степеней, исследованы параметры иммунного статуса, определены белковые и липидные фракции мембран циркулирующих эритроцитов до и после применения фармакотерапии.

Результаты исследования. Выявленные при аденомиозе изменения параметров иммунного статуса, белкового и липидного состава мембраны эритроцитов нарушают функциональную активность иммунокомпетентных клеток и эритроцитов.

Выводы. Предложенные способы фармакотерапии патогенетически обоснованно способствуют коррекции показателей иммунного статуса, структурно-функциональных свойств эритроцитов и улучшают качество лечения пациенток с аденомиозом.

■ **Ключевые слова:** аденомиоз; мембраны эритроцитов; иммунный статус; коррекция нарушений.

CORRECTION OF IMMUNE DISORDERS AND CHANGES IN THE PROTEIN/LIPID SPECTRUM OF CIRCULATING ERYTHROCYTE MEMBRANES IN ADENOMIOSIS

© O.Yu. Ivanova¹, O.V. Telegina², A.A. Konoplya¹, V.N. Rybnikov¹

¹ Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia;

² Lipetsk Regional Perinatal Centre, Lipetsk, Russia

For citation: Ivanova OYu, Telegina OV, Konoplya AA, Rybnikov VN. Correction of immune disorders and changes in the protein/lipid spectrum of circulating erythrocyte membranes in adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):13-23. doi: 10.17816/JOWD67613-23

Received: October 8, 2018

Revised: November 19, 2018

Accepted: December 5, 2018

■ **Hypothesis/aims of study.** Disorders of immune homeostasis, morphofunctional and ultrastructural changes of erythrocytes in endometriosis lead to hypoxia, impaired micro-rheological and hemostatic statuses, dysmetabolism, organ and system dysfunction, which may contribute to the systemic consequences of this disease. The aim of this study was to evaluate the immune status and protein/lipid spectrum of erythrocyte membranes, as well as to develop methods for the pharmacological correction of impaired parameters in patients with internal endometriosis.

Study design, materials, and methods. Fifty-seven patients with verified grade I–II adenomyosis were examined, assessing some immune status parameters and determining protein and lipid fractions of circulating erythrocyte membranes before and after pharmacotherapy.

Results. The changes in the immune status parameters and protein and lipid composition of erythrocyte membranes revealed in adenomyosis disrupt the functional activity of immunocompetent cells and erythrocytes.

Conclusion. The proposed methods of pharmacotherapy are pathogenetically substantiated and contribute to the correction of both the chosen immune status parameters and structural and functional properties of red blood cells, while improving the quality of treatment of patients with adenomyosis.

▪ **Keywords:** adenomyosis; erythrocyte membranes; immune status; correction of disorders.

Введение

Эндометриоз — хроническое гинекологическое заболевание, ведущими симптомами которого являются дисменорея, хроническая тазовая боль (70–90 %), субфертильность (20–40 %). Недостаточная эффективность традиционных схем лечения приводит к тяжелым медицинским и социально-экономическим последствиям [1–5]. Современная концепция патогенеза эндометриоза объединяет изменение экспрессии уровня половых гормонов и рецепторов к ним, нарушение процессов апоптоза и провоспалительный иммунологический ответ [1, 3, 4, 6, 7]. Имеются публикации, посвященные роли провоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста, молекул адгезии в прогрессировании и распространении данного заболевания [6–12].

К настоящему времени накоплены многочисленные экспериментальные и клинические данные об изменении структурно-функциональных свойств эритроцитов в условиях соматической патологии [13–15]. Однако исследования по изучению изменений параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов, иммунного статуса, возможности их коррекции при эндометриозе немногочисленны [6, 7, 16], что обуславливает целесообразность детального изучения данного вопроса.

Целью исследования стали изучение у пациенток с аденомиозом состояния иммунного статуса, белково-липидного спектра мембраны эритроцитов и разработка способов коррекции нарушенных показателей.

Методика

Под наблюдением находились 57 пациенток (основная группа — ОГ) с верифицированным аденомиозом I–II степеней [1], подтвержденным клиническими и инструментальными (ультразвуковое и гистероскопическое исследование) методами. Пациентки проходили обследование в ГУЗ «Липецкий областной перинатальный центр» в 2014–2017 гг. Все пациентки были рандомизированы по возрасту ($34,7 \pm 2,6$ года), индексу массы тела (не более

26 кг/м²). Контрольную группу (КГ) из 23 человек формировали из гинекологически здоровых женщин, обратившихся на амбулаторный прием для прохождения диспансеризации в аналогичный период. В данное обследование не включали пациенток с экстрагенитальной патологией в стадии обострения, острыми бактериальными и вирусными инфекциями, заболеваниями крови, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, некротическим язвенным колитом, онкологическими заболеваниями, принимающих антикоагулянты, дезагреганты, нестероидные противовоспалительные средства.

Пациенткам выполняли общепринятое клинико-лабораторное обследование; на 3–7-й день менструального цикла — ультразвуковое исследование органов малого таза с дальнейшим проведением гистероскопического исследования. После верификации диагноза все пациентки ОГ получали стандартное лечение (СЛ) (клинические рекомендации МЗ РФ от 2016 г. [1]), заключающееся в терапии диеногестом в дозе 2 мг/сут перорально в течение трех месяцев. Среди пациенток ОГ 19 женщин получали только СЛ (первая подгруппа). Дополнительно к СЛ 38 обследованных ОГ получали различные комбинации антиоксиданта, иммуномодулятора и мембранопротектора и были разделены на две подгруппы. Во вторую подгруппу вошло 20 больных, дополнительно к СЛ получавших натрия рибонуклеат (Ридостин) 1,0 в/м через 48 часов № 5; Гипоксен по 1 табл. внутрь 3 раза в день № 30 и фосфолипиды (Эссенциале форте Н) по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды № 10. В третью подгруппу вошло 18 пациенток, дополнительно получавших Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + янтарную кислоту (Цитофлавин) внутривенно капельно по 10 мл 2 раза в сутки 7 дней; меглюмина акридонацетат (Циклоферон) — 3 табл. внутрь через 24 часа № 10 и глицирризиновую кислоту + фосфолипиды (Фосфоглив) внутривенно по 10 мл через 24 часа № 7. Все препараты вводили согласно рекомендациям, изложенным в Федеральном руководстве по использо-

ванию лекарственных средств (формулярная система) [17].

Исследование крови лабораторными методами осуществляли при поступлении больных в стационар и на 15-е сутки. Результаты, полученные в контрольной группе, были приняты как условная норма. Методом G.T. Dodge [18] получали мембраны эритроцитов, электрофоретическое разделение мембранных белков проводили по методу U.K. Laemli [19]. Электрофореграммы окрашивали красителем Кумасси R250, денситометрирование одномерных электрофореграмм выполняли на лазерном денситометре Ultrosan XL. Идентификацию и расчет белковых фракций проводили с использованием программы OneDscan. Количественное содержание белковых фракций рассчитывали через полученную площадь искомого белка, маркерного белка и известную массу маркерного белка человеческого сывороточного альбумина. Концентрацию белка во фракциях определяли по установленной массе (мкг) и выражали в микрограммах на 1 мкл общего белка мембраны, или мг%. Содержание липидов в мембране эритроцитов вычисляли методом жидкостной тонкослойной хроматографии [20]. Фракции липидов идентифицировали с использованием стандартов компании Sigma, США. Полученные хроматограммы анализировали денситометрическим методом с помощью программы OneDScan. Количество липидов (мг/дл) устанавливали по калибровочным графикам стандартных растворов.

Цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-2, IL-17, IL-18, G-CSF, IL-4, IL-10, IL-1RA) выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}) и фактор Н — диагностическим набором ООО «Цитокин» (Россия). Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу. Регистрацию осуществляли при помощи микропланшетного фотометра Sunrise, Tecan (Австрия).

Для оценки фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов крови после их выделения из крови на градиенте плотности фиколл-урографин ($d = 1,077$) определяли общепринятыми методами фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оце-

нивали на спектрофотометре PD 303 SApel (Япония) по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) спонтанным и стимулированным зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.), индексу стимуляции и функциональному резерву нейтрофилов (ИСН, ФРН) [21].

Все клинические, клинико-инструментальные исследования и фармакологическую коррекцию проводили с информированного согласия пациенток на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с заболеванием, для научно-исследовательских целей.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли по критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel, 2010. Различия оценивали по U -критерию. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основными жалобами, предъявляемыми пациентками ОГ, явились указания на дисменорею (78 %), хроническую тазовую боль (65 %), диспареурию (72 %), невозможность забеременеть в течение года регулярной половой жизни без применения методов контрацепции (48 %). Среди пациенток выделенных групп возраст наступления менархе был сопоставим и составил $13 \pm 1,4$ года ($p_{1-2} > 0,05$). Объем менструальной кровопотери в КГ не превышал $43,2 \pm 2,3$ мл, что было в три раза меньше в сравнении с показателями ОГ — $134 \pm 10,2$ мл ($p_{1-2} < 0,05$). Показатели ферритина среди пациенток КГ составили $84,6 \pm 4,9$ нг/мл, что было достоверно больше в сравнении с результатами ОГ ($10,6 \pm 1,2$ нг/мл). Сравнительный анализ методов контрацепции показал, что $2/3$ пациенток КГ (64 %) используют гормональный метод, что достоверно превышает данный показатель в ОГ (15 %). Исследование паритета беременности и родов выявило, что подавляющее количество пациенток КГ (72 %) имели в анамнезе одну и более беременностей, причем в 78 % роды проходили через естественные родовые пути. 84 % женщин КГ не подвергались внутриматочным манипуляциям. Среди обследованных ОГ у каждой третьей пациентки (31,2 %) родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения; 86 % перенесли инструментальное опорожнение полости матки в связи с прерыванием беременности.

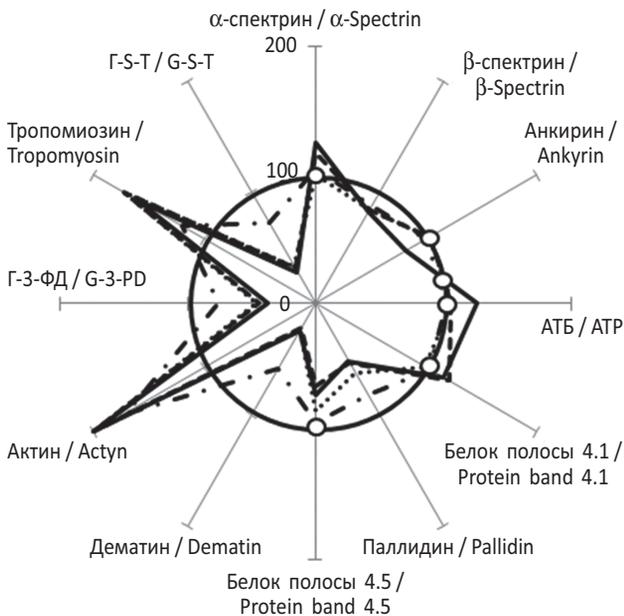


Рис. 1. Уровень белков в мембране циркулирующих эритроцитов у пациенток с аденомиозом до и после лечения: радиус окружности — показатели у здоровых доноров-добровольцев (1-я группа); --- — показатели у пациенток с аденомиозом (2-я группа); ... — показатели у пациенток с аденомиозом после СЛ (3-я группа); ···· — показатели у пациенток с аденомиозом после СЛ + Ридостин + Гипоксен + Эссенциале Н (4-я группа); - - - — показатели у пациенток с аденомиозом после СЛ + Циклоферон + Цитофлавин + Фосфоглив (5-я группа); ○ — $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1-й группе; все показатели 2-й группы достоверно отличаются от 1-й группы; Г-3-ФД — глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназа; Г-S-T — глутатион-S-трансфераза; АТБ — анионтранспортный белок

Fig. 1. Protein level in circulating erythrocyte membranes in patients with adenomyosis before and after treatment: the radius of the circle — indicators of health out volunteer donors (group 1); --- — indicators in patients with adenomyosis (group 2); ... — indicators in patients with adenomyosis after standard treatment (group 3); ···· — indicators in patients with adenomyosis after standard treatment + Ridostin + Hypoxen + Essentiale N (group 4); - - - — indicators in patients with adenomyosis after standard treatment + Cycloferon + Cytoflavin + Phosphogliv (group 5); ○ — $p < 0.05$ between the indicators in relation to the group 1; all indicators of the group 2 are significantly different from the group 1; G-3-PD — glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; G-S-T — glutathione-S-transferase; ATP — anion transport protein

При ультразвуковом исследовании не было выявлено эхографических признаков нарушения структуры эндо- и миометрия среди пациенток КГ. В ОГ в 15 % наблюдений была установлена неоднородность, нечеткость контуров

эндометрия в сочетании с множественными гипо- и гиперэхогенными включениями в миометрий, распространяющимися на глубину не более $1/3$ миометрия. В 85 % случаев патогномичные ультразвуковые признаки диффузного аденомиоза свидетельствовали о поражении более $2/3$ миометрия. Данные клинической и ультразвуковой картины в 92 % наблюдений были подтверждены результатами гистероскопического исследования.

До начала лечения у пациенток с аденомиозом в мембране эритроцитов циркулирующей крови было снижено содержание глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназы (Г-3-ФД), паллидина, белка полосы 4.5, β-спектрина, анкирина, дематина, глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), повышена представленность α-спектрина, актина, тропомиозина, анионтранспортного белка (АТБ) и белка полосы 4.1. После проведенного стандартного лечения установлена нормализация содержания анкирина и АТБ. Включение в СЛ Ридостина, Гипоксена и Эссенциале форте Н способствовало нормализации уровня α-спектрина, белка полосы 4.1 и корригированию содержание паллидина и белка полосы 4.5. Использование в СЛ Циклоферона, Цитофлавина и Фосфоглива по сравнению с предыдущим сочетанием препаратов приводило к нормализации в мембране эритроцитов содержания β-спектрина, белка полосы 4.5 и улучшению ситуации по уровням паллидина, дематина, актина, тропомиозина и Г-S-T (рис. 1).

Исследование липидного спектра эритроцитарной мембраны показало, что исходно оказался сниженным уровень фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилинозитола (ФИ), глицерофосфолипидов (ГФЛ), сфингомиелина (СМ), фосфолипидов (ФЛ), эфиров холестерина (ЭХ), суммы моно- и диацилглицеролов (МАГ + ДАГ) при одновременном повышении содержания лизофосфатидилхолина (ЛФХ), холестерина (Х), триацилглицеролов (ТАГ) и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). После СЛ выявлены нормализация содержания ЭХ, приближение к показателям КГ, но не до их уровня, всех изученных липидных фракций за исключением ФХ/ФИ. Применение Ридостина, Гипоксена и Эссенциале форте Н обуславливало нормализацию уровней ФС, ГФЛ, СМ, ФЛ и корригировало содержание ФЭ, ФХ, ЛФХ, ФИ, Х, ТАГ, МАГ + ДАГ. Включение в СЛ Циклоферона, Цитофлавина

Таблица 1 / Table 1

Уровень и соотношение фракций липидов в мембране циркулирующих эритроцитов у пациенток с аденомиозом до и после лечения

Level and ratio of lipid fractions in circulating erythrocyte membranes in patients with adenomyosis before and after treatment

Показатели	Контрольная группа	Основная группа			
		До лечения	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
α-Спектрин, мг%	100,8 ± 8,5	125,8 ± 7,5* ¹	118,2 ± 4,9* ¹	101,1 ± 4,77* ^{2, 3}	105,3 ± 4,2* ^{2, 3}
β-Спектрин, мг%	108,9 ± 6,3	89,9 ± 3,8* ¹	92,1 ± 4,12* ¹	92,3 ± 4,09* ¹	96,2 ± 4,7* ²
Анкирин, мг%	171,6 ± 11,8	140,1 ± 12,2* ¹	177,9 ± 7,67* ²	175,7 ± 8,1* ²	172,7 ± 8,1* ²
Анионтранспортный белок, мг%	189,9 ± 7,1	239,6 ± 16,9* ¹	201,3 ± 6,4* ²	203,3 ± 10,0* ²	194,4 ± 9,1* ²
Белок полосы 4.1, мг%	45,9 ± 3,2	53,2 ± 2,6* ¹	55,5 ± 3,34* ¹	45,6 ± 2,07* ^{2, 3}	47,4 ± 25* ^{2, 3}
Паллидин, мг%	89,6 ± 7,6	46,5 ± 3,3* ¹	47,7 ± 4,1* ¹	56,1 ± 4,0* ¹⁻³	74,1 ± 6,2* ¹⁻⁴
Белок полосы 4.5, мг%	179,1 ± 9,1	126,6 ± 8,8* ¹	115,6 ± 7,1* ¹	150,3 ± 9,3* ¹⁻³	165,8 ± 4,9* ²⁻⁴
Дематин, мг%	90,4 ± 8,2	22,1 ± 2,1* ¹	20,3 ± 3,56* ¹	20,8 ± 4,12* ¹	53,1 ± 4,4* ¹⁻⁴
Актин, мг%	38,2 ± 3,6	110,3 ± 13,4* ¹	112,2 ± 7,5* ¹	105,5 ± 8,2* ¹	65,3 ± 7,2* ¹⁻⁴
Г-3-ФД, мг%	65,9 ± 5,2	24,1 ± 5,1* ¹	28,6 ± 3,32* ¹	30,3 ± 2,8* ¹	50,0 ± 4,8* ¹⁻⁴
Тропомиозин, мг%	43,7 ± 2,1	69,5 ± 4,4* ¹	75,6 ± 5,0* ¹	75,5 ± 6,1* ¹	52,6 ± 3,7* ¹⁻⁴
Г-S-T, мг%	167,6 ± 10,1	46,3 ± 2,89* ¹	53,1 ± 2,98* ^{1, 2}	56,6 ± 4,6* ^{1, 2}	121,8 ± 8,9* ¹⁻⁴

Примечание. * достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); Г-3-ФД — глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназа; Г-S-T — глутатион-S-трансфераза.

и Фосфоглива по сравнению с предыдущим сочетанием препаратов способствовало нормализации в мембране эритроцитов содержания ФХ, ЛФХ, ФИ, Х, МАГ + ДАГ и приближению к параметрам здоровых доноров уровня НЭЖК (табл. 1).

В плазме крови пациенток с аденомиозом выявлено повышение концентрации провоспалительных (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и IL-18) и снижение противовоспалительных (IL-4 и IL-1RA) цитокинов. Содержание IFN-γ, IL-2 и ростового фактора G-CSF оказалось выше параметров здоровых доноров, без изменения остался уровень противовоспалительного цитокина IL-10. После СЛ отмечено приближение к показателям здоровых доноров, но не до их уровня, концентрации всех исследованных противовоспалительных цитокинов и IL-1RA, компенсаторное повышение содержания IL-10. Введение в СЛ Ридостина, Гипоксена и Эссенциале форте Н дополнительно нормализовывало концентрацию TNF-α и IL-1RA, в большей степени корригировало уровень IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-γ, IL-2, в еще большей мере повышало содержание IL-10. Включение в СЛ Циклоферона, Цитофлавина и Фосфоглива по

сравнению с предыдущим сочетанием препаратов дополнительно нормализовывало концентрацию IL-18, выше значений контроля компенсаторно повышало содержание исследованных противовоспалительных цитокинов и корригировало в большей степени уровень IL-1β, IL-6, IL-8, G-CSF и IL-2 (табл. 2).

До лечения в плазме крови пациенток ОГ обнаружены активация системы комплемента (повышение содержания всех его исследованных компонентов) и разнонаправленное изменение ее ингибиторов (повышение C₁-ингибитора и снижение фактора Н). Благодаря СЛ показатели концентрации компонентов комплемента (за исключением C₅) приближались к контрольным и уровень ингибиторов достигал уровня, превышающего значения доноров. Дополнение СЛ Ридостином, Гипоксеном и Эссенциале форте Н способствовало нормализации содержания C_{3a}-, C₄- и C_{5a}-компонентов комплемента и в большей мере приближало к значениям контроля концентрации C₃- и C₅-компонентов. Применение в СЛ Циклоферона, Цитофлавина и Фосфоглива по сравнению с предыдущей группой пациенток дополнительно нормализовывало концентрацию C₅-компонента и по

Таблица 2 / Table 2

Уровень цитокинов в плазме крови у пациенток с аденомиозом до и после лечения
 Plasma cytokine level in patients with adenomyosis before and after treatment

Показатели	Контрольная группа	Основная группа			
		До лечения	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
Фосфатидилэтаноламин, мг%	24,5 ± 1,07	18,4 ± 1,02* ¹	19,6 ± 1,05* ¹	22,4 ± 0,74* ¹⁻³	21,9 ± 0,9* ¹⁻³
Фосфатидилсерин, мг%	16,4 ± 0,92	12,1 ± 0,43* ¹	13,5 ± 0,74* ^{1, 2}	15,6 ± 1,04* ^{2, 3}	16,9 ± 1,74* ^{2, 3}
Фосфатидилхолин, мг%	26,1 ± 0,78	10,2 ± 0,28* ¹	14,7 ± 1,2* ^{1, 2}	23,7 ± 1,4* ¹⁻³	25,6 ± 2,2* ^{2, 3}
Лизофосфатидилхолин, мг%	5,1 ± 0,12	8,7 ± 0,33* ¹	8,9 ± 0,42* ¹	7,7 ± 0,5* ¹⁻³	5,91 ± 1,34* ²⁻⁴
Фосфатидилинозитол, мг%	4,9 ± 0,2	3,3 ± 0,09* ¹	4,0 ± 0,12* ^{1, 2}	4,4 ± 0,14* ¹⁻³	4,8 ± 0,2* ²⁻⁴
Глицерофосфолипиды, мг%	77,0 ± 2,4	52,7 ± 3,4* ¹	60,7 ± 3,1* ^{1, 2}	73,8 ± 1,4* ^{2, 3}	75,1 ± 4,1* ^{2, 3}
Сфингомиелин, мг%	12,2 ± 0,62	9,6 ± 0,34* ¹	8,6 ± 0,95* ¹	11,5 ± 1,05* ^{2, 3}	12,3 ± 1,22* ^{2, 3}
Фосфолипиды, мг%	89,2 ± 2,5	62,3 ± 3,1* ¹	69,3 ± 4,2* ¹	85,3 ± 3,3* ^{2, 3}	87,4 ± 4,0* ^{2, 3}
Холестерол, мг%	42,8 ± 2,8	61,2 ± 4,4* ¹	54,6 ± 2,08* ^{1, 2}	49,4 ± 2,2* ¹⁻³	44,8 ± 2,37* ^{2, 3}
Эфиры холестерина, мг%	24,2 ± 2,0	20,7 ± 1,3* ¹	22,2 ± 2,8	23,2 ± 2,01	25,6 ± 2,2* ²
Триацилглицеролы, мг%	11,4 ± 0,7	16,8 ± 1,03* ¹	15,6 ± 1,31* ¹	13,9 ± 1,03* ^{1, 2}	13,71 ± 1,0* ^{1, 2}
Моно- и диацилглицеролы, мг%	14,5 ± 0,9	8,5 ± 0,34* ¹	9,0 ± 0,32* ¹	10,1 ± 0,56* ¹⁻³	12,6 ± 1,2* ²⁻⁴
Неэстерифицированные жирные кислоты, мг%	2,1 ± 0,27	3,6 ± 0,13* ¹	3,2 ± 0,11* ^{1, 2}	3,02 ± 0,12* ^{1, 2}	2,7 ± 0,09* ¹⁻⁴
Соотношение липидов					
ЛФХ/ФХ	0,2 ± 0,01	0,85 ± 0,07* ¹	0,61 ± 0,05* ^{1, 2}	0,32 ± 0,03* ¹⁻³	0,23 ± 0,02* ²⁻⁴
ФХ/ФЭ	1,07 ± 0,12	0,55 ± 0,03* ¹	0,75 ± 0,04* ^{1, 2}	1,06 ± 0,1* ^{2, 3}	1,17 ± 0,12* ^{2, 3}
ФХ/ФС	1,59 ± 0,2	0,84 ± 0,04* ¹	1,09 ± 0,11* ^{1, 2}	1,52 ± 0,13* ^{2, 3}	1,51 ± 0,2* ^{2, 3}
ФХ/ФИ	5,33 ± 0,9	3,1 ± 0,42* ¹	3,68 ± 0,22* ¹	5,37 ± 1,2* ^{2, 3}	5,3 ± 1,4* ^{2, 3}
ФХ + ФИ/ФС + ФЭ	0,76 ± 0,04	0,44 ± 0,03* ¹	0,56 ± 0,03* ^{1, 2}	0,74 ± 0,05* ^{2, 3}	0,78 ± 0,06* ^{2, 3}
СМ/ФХ	0,47 ± 0,02	0,94 ± 0,04* ¹	0,59 ± 0,03* ^{1, 2}	0,49 ± 0,02* ^{2, 3}	0,48 ± 0,02* ^{2, 3}
СМ/ГФЛ	0,16 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,02
Х/ФЛ	0,48 ± 0,04	0,98 ± 0,05* ¹	0,79 ± 0,04* ^{1, 2}	0,58 ± 0,03* ¹⁻³	0,51 ± 0,04* ^{2, 3}
Х/ЭХ	1,77 ± 0,21	2,96 ± 0,32* ¹	2,46 ± 0,3* ^{1, 2}	2,13 ± 0,28* ^{1, 2}	1,75 ± 0,19* ²⁻⁴

Примечание. * достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); ЛФХ — лизофосфатидилхолин; ФХ — фосфатидилхолин; ФЭ — фосфатидилэтаноламин; ФС — фосфатидилсерин; ФИ — фосфатидилинозитол; СМ — сфингомиелин; ГФЛ — глицерофосфолипиды; ФЛ — фосфолипиды; Х — холестерол; ЭХ — эфиры холестерина.

вышло уровень ингибиторов системы комплемента значительно выше контроля (рис. 2).

При исследовании функционально-метаболической активности нейтрофилов (ФМА) было установлено снижение показателей активности и интенсивности фагоцитоза (ФИ, ФЧ и ИАФ) и увеличение параметров активности их кислородзависимых систем (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН). СЛ вызывало нормализацию двух показателей ФМА (ФИ и ФРН) и корриги-

ровало ИАФ, остальные показатели ФМА нейтрофилов остались без изменения. Ридостин, Гипоксен и Эссенциале форте Н способствовали нормализации параметров фагоцитарной (ФЧ и ИАФ) и кислородзависимой НСТ-ст. активности и корригированию НСТ-сп. полиморфноядерных циркулирующих лейкоцитов. Применение Циклоферона, Цитофлавина и Фосфоглива дополнительно нормализовывало НСТ-сп. и повышало ИАФ (см. рис. 2).

При количественном сопоставлении лабораторных параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов и иммунного статуса выявлено, что до начала лечения были измененными по сравнению с контролем 97,9 % всех исследованных показателей. После стандартного лечения удалось нормализовать 18,4 % параметров, скорректировать в сторону здоровых доноров 34,7 %, но не до их значений, а 46,9 % параметров остались на уровне начала лечения. После включения Ридостина, Гипоксена и Эссенциале форте Н в СЛ были нормализованы, скорректированы и остались без изменений соответственно 44,9, 40,8 и 14,3 % исследованных показателей. Наиболее эффективной схемой фармакотерапии оказалось сочетание Циклоферона, Цитофлавина и Фосфоглива, так как после их добавления к СЛ было нормализовано 69,4 % и скорректировано 30,6 % лабораторных параметров структурно-функциональных свойств эритроцитов и иммунного статуса.

Обсуждение результатов

Важнейшим функциональным элементом эритроцита является плазматическая мембрана, изменение структуры которой выступают основным звеном патогенеза многих нарушений. Она состоит из 8 % углеводов, 52 % белков и 40 % липидов. Фосфолипиды (ФЛ) образуют непроницаемый жидкий барьер с неравномерным их распределением и формируют среду для функционирования мембранных белков [13–15, 22]. Полученные результаты подтверждают, что при аденомиозе происходят значительные изменения содержания белков мембраны эритроцитов, ответственных за гибкость и формообразование мембраны (тропомиозин, актин), внутриклеточный метаболизм (Г-S-T, белок полосы 4.5, АТБ, Г-3-ФД), стабилизацию и структурообразование каркаса плазматической мембраны клетки (анкирин, белок полосы 4.1, АТБ, α - и β -спектрин, дематин, паллидин). Нарушения содержания липидов мембран эритроцитов (снижение ГФЛ и СМ), составляющих основу липидного каркаса плазматической мембраны и принимающих активное участие в упорядочивании белковых макромолекул и нормальном метаболизме эритроцитов, наряду с изменениями белков мембраны могут привести к функциональным перестройкам красных кровяных клеток циркулирующей крови [13, 15, 22].

Большинство исследований, посвященных изучению роли иммунных механизмов в пато-

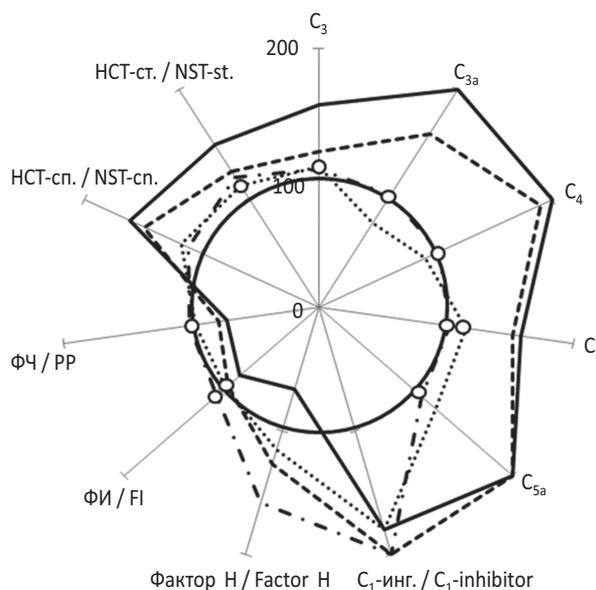


Рис. 2. Система комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов крови у пациенток с аденомиозом до и после лечения: радиус окружности — показатели у здоровых доноров-добровольцев (1-я группа); --- — показатели у пациенток с аденомиозом (2-я группа); ... — показатели у пациенток с аденомиозом после СЛ (3-я группа); — показатели у пациенток с аденомиозом после СЛ + Ридостин + Гипоксен + Эссенциале Н (4-я группа); -.- — показатели у пациенток с аденомиозом после СЛ + Циклоферон + Цитофлавин + Фосфоглив (5-я группа); ○ — $p < 0,05$ между показателями по отношению к 1-й группе; все показатели 2-й группы достоверно отличаются от 1-й группы; ФИ — фагоцитарный индекс; ФЧ — фагоцитарное число; НСТ-сп. и НСТ-ст. — реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) спонтанным и стимулированным зимозаном; C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a} — компоненты системы комплемента

Fig. 2. Complement system and functional metabolic activity of blood neutrophils in patients with adenomyosis before and after treatment: the radius of the circle — indicators in healthy volunteer donors (group 1); --- indicators in patients with adenomyosis (group 2); ... indicators in patients with adenomyosis after standard treatment (group 3); indicators in patients with adenomyosis after standard treatment + Ridostin + Hypoxen + Essentiale N (group 4); -.- indicators in patients with adenomyosis after SL + Cycloferon + Cytoflavin + Phosphogliv (group 5); ○ — $p < 0.05$ between the indicators in relation to the group 1; all indicators of the group 2 are significantly different from the group 1; FI — phagocytic index; PP — phagocytic number; NST-cn. and NST-st. — nitro-blue tetrazolium reduction reactions (NBT-test) spontaneous and stimulated zimosan zanom; C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a} — system components complement

генеза эндометриоза, свидетельствуют о снижении активности натуральных киллеров, повышении провоспалительных цитокинов в периферической крови и перитонеальной жидкости, снижении способности лейкоцитов крови к продукции интерферонов, повышении количества перитонеальных макрофагов, а также секретируемых ими провоспалительных цитокинов и хемокинов [5–12]. Установленное нами у пациенток с аденомиозом увеличение в системной циркуляции содержания хемокинов и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-18) со снижением концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-1RA, IL-4) отражает реакцию резидентных и рекрутированных клеток врожденного иммунитета на молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением [23, 24]. Высокий уровень IFN- γ , реализующий клеточный иммунный ответ воспалительного типа, и длительное сохранение в крови увеличенного соотношения IFN- γ /IL-4, не снижающегося после СЛ, говорит об активации IFN- γ -продуцирующих NK-клеток, которые обеспечивают поляризацию дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов 1-го типа (Th1), активирующих макрофаги, экспрессирующие ферменты, ответственные за формирование активных форм кислорода. Существенное увеличение содержания колониестимулирующего фактора G-CSF и IL-2, которое не снижается после СЛ, может активировать зрелые нейтрофилы и поддерживать рост как смешанных гранулоцитарно-моноцитарных колоний, так и отдельных колоний гранулоцитов и моноцитов/макрофагов, а IL-2, обладая выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, активирует моноциты и макрофаги, повышает тем самым секрецию и синтез хемокинов, провоспалительных цитокинов, колониестимулирующих факторов [25].

Изменения цитокинового статуса, активация системы комплемента, повышение кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови свидетельствуют о наличии иммунного воспаления на системном уровне. Структурно-функциональные изменения эритроцитов могут вызывать нарушения микрореологического и гемостатического статусов, метаболизма, приводить к гипоксии, что служит одной из причин, запускающих воспалительную реакцию, носящую метаболический характер.

Ввиду недостаточной клинико-лабораторной эффективности СЛ в коррекции метаболических [26], а также иммунных и эритроцитарных изменений представляется обоснованным использование в фармакологической терапии аденомиоза препаратов с иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами.

Использованные в работе фармакологические препараты Гипоксен и Цитофлавин, обладающие антиоксидантными и энергокорректирующими свойствами, нивелируют проявления оксидантного стресса, имеющего место при эндометриозе [26–28], препятствуют развитию свободнорадикального окисления и активации перекисного окисления липидов, тем самым стабилизируют фосфолипидный слой мембран поврежденных клеток, в том числе эритроцитов и иммунокомпетентных клеток. Замещая и встраиваясь в клеточные мембраны, фосфатидилхолина Эссенциале Н и Фосфоглива способны восстанавливать функциональную активность мембран и внутриклеточный метаболизм. Ридостин и Циклоферон относятся к иммуномодуляторам, функция которых заключается в исправлении функционирования иммунной системы и проявляется в усилении ослабленного и торможении стимулированного иммунитета [29]. Возможно, их воздействие на систему комплемента, клетки – продуценты цитокинов и хемокинов, функцию фагоцитов обуславливает их корректирующее влияние в отношении структурно-функциональных свойств эритроцитарной мембраны. Логично предположить, что выявление и коррекция иммунных расстройств и структурно-функциональных свойств эритроцитов могут повлиять на выраженность симптоматики аденомиоза. Повышенная эффективность сочетанного применения Циклоферона, Цитофлавина и Фосфоглива, по всей видимости, вызвана наличием в Фосфогливе тринатриевой соли глицирризиновой кислоты, способной активировать естественные киллеры (NK-клетки) и Т-лимфоциты [30], и наличием в составе Цитофлавина янтарной кислоты, инозина и витаминов РР и В₂. Данные компоненты, тщательно подобранные и сбалансированные, оказывают взаимопотенцирующие метаболические и энергокорректирующие влияния [31].

Таким образом, комплексная терапия аденомиоза, подразумевающая применение препаратов диеногеста в сочетании с препаратами, обладающими антиоксидантными, мембра-

нопротективными и иммуномодулирующими свойствами, может способствовать нивелированию системных проявлений данного заболевания и улучшать качество лечения.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриоз. Клинические рекомендации. — М., 2016. [Adamyan LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2016. (In Russ.)]
2. Авксентьева М.В., Андреева Е.Н. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения специфических медикаментозных методов лечения эндометриоза // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22. — № 2. — С. 78–84. [Avxentyeva MV, Andreeva EN. Comparative pharmaco-economic evaluation of the use of specific drug treatment for endometriosis. *Problemy reprodukcii*. 2016;22(2):78-84. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro201622278-84.
3. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 1. — С. 29–34. [Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Gus AI, Adamyan LV. The pathogenesis and diagnosis of adenomyosis: current aspects. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(1):29-34. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2018.1.29-34.
4. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol*. 2006;16(2):285-298. doi: 10.1007/s00330-005-2882-y.
5. Harada T, Khine YM, Kaponis A, et al. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-568. doi: 10.1097/OGX.0000000000000346.
6. Запорожан В.М., Евдокимова В.В. Комплексная терапия наружного генитального эндометриоза иммуномодуляторами. Репродуктивная эндокринология. — 2012. — Т. 6. — № 8. — С. 6–9. [Zaporozhan VM, Evdokimova VV. Kompleksnaya terapiya naruzhnogo genital'nogo endometriozia immunomodulyatorami. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2012;6(8):6-9. (In Russ.)]
7. Линде В.А., Ермолова Н.В., Колесникова Л.В., и др. Значение нарушения продукции цитокинов и липидов в формировании наружного генитального эндометриоза // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16. — № 2–2. — С. 57–61. [Linde VA, Ermolova NV, Kolesnikova LV, et al. The role of disorder in production of cytokines and lipids in formation of external genital endometriosis. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2013;16(2-2):57-61. (In Russ.)]
8. Овакимян А.С., Кречетова Л.В., Вторушина В.В., и др. Содержание интерлейкина-1 β , интерлейкина-8 и субстанции Р в плазме крови и перитонеальной жидкости пациенток с различными формами наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой болью // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 3. — С. 79–86. [Ovakimyan AS, Krechetova LV, Vtorushina VV, et al. Plasma and peritoneal fluid IL-1 β , IL-8, and substance P levels in patients with different forms of external genital endometriosis and chronic pelvic pain. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(3):79-86. (In Russ.)]
9. Османова Ф.Т. Роль иммунологических факторов в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9. — С. 108–111. [Osmanova FT. Role of immunological factors in the pathogenesis of external endometriosis in women. *Fundamental research*. 2013;(9):108-111. (In Russ.)]
10. Павлов Р.В., Стариченко Л.В., Акобджанян А.А. Особенности локального обмена цитокинов у больных наружным генитальным эндометриозом // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 3. — С. 48–55. [Pavlov RV, Starichenko LV, Akobdzhanjan AA. Characteristics of the local cytokine metabolism in patients with external genital endometriosis. *Medical news of North Caucasus*. 2008;(3):48-55. (In Russ.)]
11. Соснин А.Н., Калинина Н.М., Берлев И.В. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов, фактора роста тромбоцитов в перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Цитокины и воспаление. — 2013. — Т. 12. — № 4. — С. 92–95. [Sosnin AN, Kalinina NM, Berlev IV. Content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, platelet-derived growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Cytokines & inflammation*. 2013;12(4):92-95. (In Russ.)]
12. Luckow Invitti A, Schor E, Martins Parreira R, et al. Inflammatory cytokine profile of cocultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis. *Mol Med Rep*. 2018;18(2):1287-1296. doi: 10.3892/mmr.2018.9137.
13. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., и др. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменение при патологиях разного генеза // Acta Biomedica Scientifica. — 2010. — № 3. — С. 334–354. [Borovskaya MK, Kuznetsov EE, Gorokhova VG, et al. Structural and functional characteristics of membrane's erythrocyte and its change at pathologies of various genesis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;(3):334-354. (In Russ.)]
14. Конопля А.И., Шульгинова А.А. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2016. — Т. 60. — № 1. — С. 17–22. [Konoplya AI, Shulginova AA. Chronic ischemia of the brain: state structurally functional properties of erythrocytes. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2016;60(1):17-22. (In Russ.)]
15. Конопля А.И., Прокопенко Л.Г., Долгарева С.А., и др. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в норме

- и при патологии. — Курск: Изд-во КГМУ, 2011. [Konoplya AI, Prokopenko LG, Dolgareva SA, et al. Strukturno-funktsional'nye svoystva eritrotsitov v norme i pri patologii. Kursk: Izd-vo KGMU; 2011. (In Russ.)]
16. Конопля А.А., Иванова О.Ю., Телегина О.В., Конопля А.И. Структурно-функциональные свойства эритроцитов при аденомиозе // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2018. — Т. 18. — № 3. — С. 4–8. [Konoplya AA, Ivanova OY, Telegina OV, Konoplya AI. The structural and functional properties of red blood cells in adenomyosis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(3):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush20181834-8.
 17. Чучалин А.Г., Яснецов В.В. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 15–17. — М., 2014–2016. [Chuchalin AG, Yasnetsov VV. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Issue 15-17. Moscow; 2014-2016. (In Russ.)]
 18. Dodge JT, Mitchell C, Hanahan DJ. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1963;100(1):119-130. doi: 10.1016/0003-9861(63)90042-0.
 19. Laemmli UK. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680-685. doi: 10.1038/227680a0.
 20. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов // Лабораторное дело. — 1984. — № 4. — С. 205–206. [Krylov VI, Vinogradov AF, Efremova SI. Metod tonkoslojnoj hromatografii lipidov membran eritrocitov. *Laboratornoe delo*. 1984;(4):205-206. (In Russ.)]
 21. Зинкин В.Ю., Годков В.Г. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2004. — № 2. — С. 27–31. [Zinkin VY, Godkov VG. Spособ otsenki kislorodzavisimogo metabolizma neytrofil'nykh granulotsitov cheloveka. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2004;(2):27-31. (In Russ.)]
 22. Шишкина Л.Н., Шевченко О.Г. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность // Успехи современной биологии. — 2010. — Т. 130. — № 6. — С. 587–602. [Shishkina LN, Shevchenko OG. Lipids of Blood Erythrocytes and Their Functional Activity. *Advances in modern biology*. 2010;130(6):587-602. (In Russ.)]
 23. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. — 2014. — № 4. — С. 195–200. [Yarilin DA. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya*. 2014;(4):195-200. (In Russ.)]
 24. Feldman N, Rotter-Maskowitz A, Okun E. DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies. *Ageing Res Rev*. 2015;24(Pt A):29-39. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.003.
 25. Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):145-149. doi: 10.1038/nri3365.
 26. Конопля А.А., Иванова О.Ю., Быстрова Н.А., Телегина О.В. Клинико-лабораторная эффективность стандартов оказания медицинской помощи при внутреннем эндометриозе // Человек и его здоровье. — 2018. — № 1. — С. 10–16. [Konoplya AA, Ivanova OY, Bystrova NA, Teleghina OV. Clinical-laboratory efficiency of standards of rendering medical care in internal endometriosis. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2018;(1):10-16. (In Russ.)]. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/02.
 27. Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Локтионов А.Л., и др. Клинический опыт совместного использования иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в клинической практике. — Курск: Курская городская типография, 2015. [Konoplya AI, Gavrilyuk VP, Loktionov AL, et al. Klinicheskiy opyt sovmestnogo ispol'zovaniya immunomodulyatorov, antioksidantov i membranoprotektorov v klinicheskoy praktike. Kursk: Kurskaya gorodskaya tipografiya; 2015. (In Russ.)]
 28. Качалина Т.С., Стронгин Л.Г., Семерикова М.В., Андосова Л.Д. Окислительный стресс при наружном генитальном эндометриозе в сочетании с гипотиреозом // Медицинский альманах. — 2010. — № 3. — С. 114–117. [Kachalina TS, Strongin LG, Semerikova VM, Andosova LD. The role of metalloproteins and cytokines in the pathogenesis of external genital endometriosis in combination with hypothyroidism. *Meditinskiy al'manakh*. 2010;(3):114-117. (In Russ.)]
 29. Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э., и др. Новые принципы оценки и коррекции иммунологических расстройств. — М.: Триада-Х, 2008. [Zemskov AM, Zemskov VM, Esaulenko IE, et al. Novye printsipy otsenki i korrektsii immunologicheskikh rasstroystv. Moscow: Triada-Kh; 2008. (In Russ.)]
 30. Кедровская Н.А., Белоконова О.В. Иммуномодулирующие и гепатопротекторные эффекты различных лекарственных форм «Фосфоглива» в условиях индометацинового токсического поражения печени // Человек и его здоровье. — 2009. — № 4. — С. 5–10. [Kedrovskaya NA, Belokonova OV. Immunomodulating and hepatoprotective effects of "Phosphogliv" various drug forms in case of liver indometacin toxic lesion. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2009;(4):5-10. (In Russ.)]
 31. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Прошин А.Н. Влияние терапии Цитофлавином® на функцию эндотелия и церебральную гемодинамику у больных гипертонической энцефалопатией // Антибиотики и химиотерапия. — 2014. — Т. 59. — № 7–8. — С. 30–36. [Belova LA, Mashin VV, Kolotik-Kameneva OY, Proshin AN. Cytosflavin® Effect on Endothelium Function and Cerebral Hemodynamics in Patients with Hypertensive Encephalopathy. *Antibiotics and chemotherapy*. 2014;59(7-8):30-36. (In Russ.)]

■ **Информация об авторах** (*Information about the authors*)

Оксана Юрьевна Иванова — д-р мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск.

E-mail: ivanovao1@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2350-1740.

Ольга Владимировна Телегина — заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПО. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск; заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи. ГУЗ «Липецкий областной перинатальный центр».

E-mail: teleginaopc@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-3204-5532.

Алексей Александрович Конопля — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПО. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск. **E-mail:** kanabis@nm.ru. ORCID ID: 0000-0003-4512-5002.

Владимир Николаевич Рыбников — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск. **E-mail:** ivanovao1@mail.ru.

Oksana Yu. Ivanova — MD, PhD, DSci (Medicine), the Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. Kursk State Medical University, Kursk, Russia. **E-mail:** ivanovao1@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2350-1740.

Olga V. Telegina — Extramural Post-Graduate Student. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; Deputy Chief Physician for Outpatient Care. Lipetsk Regional Perinatal Centre, Lipetsk, Russia. **E-mail:** teleginaopc@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-3204-5532.

Alexey A. Konoplya — MD, PhD, DSci (Medicine), Assistant Professor, Associate Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. **E-mail:** kanabis@nm.ru. ORCID ID: 0000-0003-4512-5002.

Vladimir N. Rybnikov — MD, PhD, DSci (Medicine), Assistant Professor, Associate Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. **E-mail:** ivanovao1@mail.ru.